

Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.9+616.314.17

И. А. Горбачёва¹, Л. Ю. Орехова¹, Ю. А. Сычёва^{1*}, Т. Н. Чудинова¹, О. В. Михайлова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ФАКТОРЫ ВЗАИМНОГО ОТЯГОЩЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИИ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Резюме

Введение. Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) генерализованного характера патогенетически тесно связаны с внутренней патологией и являются серьезным фактором ее отягощения, формируя негативную коморбидность. Воспалительными механизмами, объединяющими ВЗП с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних органов различной локализации, являются провоспалительные реакции и метаболические сдвиги, такие как окислительный стресс, нарушение регуляторного участия жизненно важных микроэлементов при дисбалансе распределения их в биологических средах. **Целью** исследования явилась идентификация метаболических факторов патогенетической общности ГВЗП и коморбидной хронической очаговой инфекции разной локализации.

Материал и методы. У больных генерализованным пародонтитом (ГП) развившейся стадии на фоне множественных хронических очагов инфекции (МХОИ) изучена активность системно-действующих факторов воспаления: уровень и соотношения про- и противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов-2, 6, 10, TNF- α , С-реактивного белка — в сопоставлении с активностью окисления липидов, белков, низкомолекулярных тиолов, оценкой уровней Zn, Cu, Fe в биологических средах и гепсидина в крови.

Результаты исследования. Показаны достоверно более выраженные метаболические нарушения при коморбидности МХОИ и ГП, чем при отсутствии признаков поражения пародонта. У больных с сочетанной патологией МХОИ и ГП было установлено повышение активности перекисного окисления липидов и свободно-радикального окисления тиолов ($p < 0,01$), повышение уровня СРБ и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) и разбалансировка распределения микроэлементов, таких как медь, цинк, железо в биосредах организма.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что формирование множественных хронических очагов инфекции в организме связано с нарастанием в крови медиаторов системного воспаления, нарушениями окислительно-восстановительного метаболизма и дефицитом таких микроэлементов, как Cu, Zn, Fe — ключевых факторов ферментного звена антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: очаговая инфекция, генерализованный пародонтит, воспаление

Горбачёва И. А., Орехова Л. Ю., Сычёва Ю. А., Чудинова Т. Н., Михайлова О. В. Факторы взаимного отягощения множественных хронических очагов инфекции и генерализованного пародонтита. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018; 25 (1): 50 — 55. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-50-55.

* Автор для связи: Юлия Анатольевна Сычёва, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: Sichova66@mail.ru.

© Composite authors, 2018
UDC 616.9+616.314.17

I. A. Gorbacheva¹, L. Y. Orehova¹, Y. A. Sycheva^{1*}, T. N. Chudinova¹, O. V. Mikhailova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» St. Petersburg, Russia

² Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

FACTORS OF MUTUAL AGGRAVATION OF MULTIPLE CHRONIC FOCI OF INFECTION AND GENERALIZED PERIODONTITIS

Abstract

Introduction. The Inflammatory Diseases of the Parodont (IDP) of generalized character are closely connected petrogenetically with internal pathology and are a serious factor of its burdening, forming a negative comorbidity.

Pro-inflammatory reactions and metabolic shifts, such as oxidizing stress, violation of regulatory participation of the vital minerals at an imbalance of their distribution in biological environments are the inflammatory mechanisms uniting IDP with chronic inflammatory diseases of visceral of different localization. **The objective** of the study was identification of metabolic factors of pathogenetic community of GIDP and a comorbid chronic focal infection of different localization.

Material and methods. The activity of systemic factors of inflammation were studied in the patients with generalized periodontitis (GP) of developed stage on a background of multiple chronic foci of infection: level and ratios of pro- and anti-inflammatory cytokines — interleukins 2,6,10, TNF- α , C — reactive protein in comparison with the activity of oxidation of lipids, proteins, low molecular weight thiols, assessment of levels of Zn, Cu, Fe in biological environments and the hepsidin blood level.

Results and discussion. Significantly more expressed metabolic disorders in comorbidity multiple chronic foci of infection and GP, than in the absence of periodontium lesions have been shown. Increased lipid peroxidation and free radical oxidation of thiols ($p < 0.01$), increased levels of C — reactive protein level and pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL 6), and imbalance in the distribution of such trace elements as copper, zinc, iron in environments of organism were found in patients with combined pathology of comorbidity multiple chronic foci of infection and GP.

Conclusions. Thus, the findings of the study demonstrate that formation of multiple chronic foci of infection in an organism is connected with increase of mediators of system inflammation in blood, disorders of redox metabolism and deficiency of such trace elements as Cu, Zn, Fe which are the key factors of a enzyme link of antioxidant protection.

Keywords: focal infection, generalized periodontitis, inflammation

Gorbacheva I. A., Orekhova L. Y., Sycheva, Y. A., Chudinova, T. N., Mikhailova O. V. Factors of mutual aggravation of multiple chronic foci of infection and generalized periodontitis. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(1):50–55. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-50-55.

* **Corresponding author:** Yulia A. Sycheva, FSBEI HE «I. P. Pavlov SPbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: Sichova66@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Генерализованные воспалительные заболевания пародонта (ГВЗП) до сих пор остаются трудно решаемой проблемой стоматологии. Углубленное изучение факторов патогенеза этой локальной патологии привело к пониманию взаимосвязанности ее с компрометацией общесоматического статуса организма, наличием коморбидной патологии, с формированием многофакторных гомеостатических нарушений, приводящих к метаболическим расстройствам в тканях, в том числе в пародонте [1–4]. Фактически постоянным спутником ГВЗП являются хронические очаги инфекции (у 96 % больных по данным А. И. Кирсанова, Л. Ю. Ореховой, И. А. Горбачёвой, 1999–2004 гг.), причем не только топографически близко расположенные (одонтогенные, ЛОР-органов), но и отдаленной локализации (желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, урогенитальной сферы и др.). Изучение механизмов воспалительной реакции расширило представление о патогенетической значимости локального инфекционного процесса, переведя его рассмотрение в плоскость системно-действующих факторов воспаления в организме [5–9]. Расшифровка метаболических аспектов патогенетической общности ГВЗП и коморбидной внутренней патологии является актуальной общемедицинской проблемой, решение которой позволит разработать целенаправленные патогенетические подходы к коррекции общесоматического фона для повышения эффективности стоматологического лечения и профилактических мероприятий.

Целью исследования явилась идентификация метаболических факторов патогенетической общности ГВЗП и коморбидной хронической очаговой инфекции разной локализации.

В задачи исследования входило:

- 1) у больных генерализованным пародонтитом (ГП) развившейся стадии, отягощенным наличием множественных хронических очагов инфекции (МХОИ) — 3 и более очагов разной локализации, — изучить системно-действующие факторы воспалительного процесса;
- 2) оценить активность свободно-радикального окисления липидов (по уровню промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) соответственно, а также тиоловых соединений — белков и низкомолекулярных тиолов по тиол-дисульфидному отношению (ТДО = SH/SS), сопоставляющему антиоксидантный ресурс восстановленной серы (в SH-группах) и количество окисленной серы (в SS-соединениях));
- 3) изучить распределение в биологических средах микроэлементов, участвующих в окислительно-восстановительном метаболизме, — Zn, Cu, Fe, а также оценить особенности обмена железа;
- 4) определить соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в крови и дать оценку активности воспалительного процесса в организме;
- 5) сопоставить клинико-лабораторные характеристики пациентов с МХОИ без признаков ГП с особенностями коморбидных больных с ГП, отягощенным сопутствующими МХОИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из диспансерной группы часто и длительно болеющих (чдб) работников крупного промышленного предприятия были отобраны 348 больных с множественными хроническими очагами инфекции (3 и более) разной локализации, причем у всех наблюдавшихся — в ЛОР-органах. При общем терапевтическом осмотре пациентов диспансерной

группы чдб выявляли наличие признаков сидеропенического синдрома (изменение кожи и ее дериватов), при лабораторном обследовании у многих (137 человек, 39 %) были установлены признаки хронической железодефицитной анемии (гипохромия эритроцитов, микроцитоз, снижение гемоглобина крови). Все пациенты с МХОИ были обследованы стоматологом, в результате чего у 173 человек (50 %) были выявлены признаки средней степени тяжести генерализованного пародонтита развившейся стадии, такие как значительная отечность, рыхлость десневых сосочков, кровоточивость десен, подвижность зубов, обильные над- и поддесневые зубные отложения, пародонтальные карманы глубиной более 4,5–5,0 мм, местами с гнойным содержимым. Эти больные вошли в I группу наблюдения (97 женщин — 56 %, 76 мужчин — 44 %, в возрасте от 29 до 53 лет ($41 \pm 5,7$ года)). Группу сравнения составили 25 пациентов с МХОИ без признаков ГВЗП — 19 женщин (76 %) и 6 мужчин (24 %) в возрасте 25 до 37 лет ($29 \pm 2,8$ года) — II группа наблюдения. Обследование больных проводили в фазе клинической ремиссии хронической очаговой инфекции.

Показатели ПОЛ — ДК и МДА — определяли общепринятыми методами (В. В. Гаврилов, М. И. Мишкорудская, 1983). Окисление тиоловых соединений оценивали методом прямого и обратного амперометрического титрования по методу В. В. Соколовского (1996).

Для оценки распределения микроэлементов Zn и Cu во вне- и внутриклеточных средах использовали метод атомно-абсорбционной спектроскопии на модели «плазма — эритроциты» крови.

Уровни С-реактивного белка (количественно) и цитокинов крови (интерлейкины-2, 6, 10, TNF- α) определяли стандартными биохимическими методами.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных

пакетов компьютерных программ («Windows XP», «Office XP Professional 2007»). Критический уровень достоверности (p) нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Корреляционный анализ был проведен на основании изучения линейных зависимостей по коэффициенту Спирмена (r) между средними значениями величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что у больных с множественными хроническими очагами инфекции развивается окислительный стресс, несмотря на фазу ремиссии в клинической манифестации этой патологии. У всех пациентов в крови был установлен достоверно повышенный ($p < 0,01$) уровень промежуточных (ДК) и конечных (МДА)-продуктов ПОЛ. Одновременно было выявлено снижение ресурса антиоксидантно активной восстановленной серы (в составе SH-групп), как в белковом субстрате, так и во фракции низкомолекулярных тиолов с накоплением окисленной серы (в составе SS-соединений), что привело к значительному уменьшению ТДО (табл. 1). Следует отметить, что при ассоциации МХОИ с генерализованным пародонтитом развившейся стадии эти изменения были достоверно более значительными (I группа наблюдения), что свидетельствует о взаимном отягощении этих патологий.

Учитывая значимость металлов переменных валентностей — Zn, Cu, Fe — в окислительно-восстановительном метаболизме, у наблюдавшихся пациентов было изучено присутствие этих микроэлементов во вне- и внутриклеточных средах (на модели «плазма — эритроциты» крови). В исследованных биологических средах был выявлен достоверный дефицит Zn, Cu (рисунок), а также Fe (табл. 2), при этом была установлена обратная корреляционная зависимость их уровня от показателей ПОЛ (r ДК-Zn, ДК-Cu, ДК-Fe, МДА-Zn, МДА-Cu, МДА-Fe был в пределах от $-0,45$ до $-0,78$) и прямая корреляционная связь с показателями ТДО (r колебался от 0,37 до 0,65). Сравнительный анализ данных показал, что более выраженные нарушения были выявлены в I группе наблюдения ($p < 0,05$).

Дефициту сывороточного железа у пациентов с МХОИ соответствовали низкий уровень ферритина и повышение общей железосвязывающей способности крови (табл. 2). Особое внимание привлекло достоверно высокое содержание в крови обследованных больных гепсидина — одного из важнейших регуляторов обмена

Таблица 1

Показатели окисления липидов, белков и низкомолекулярных тиолов у больных с множественной хронической очаговой инфекцией

Table 1

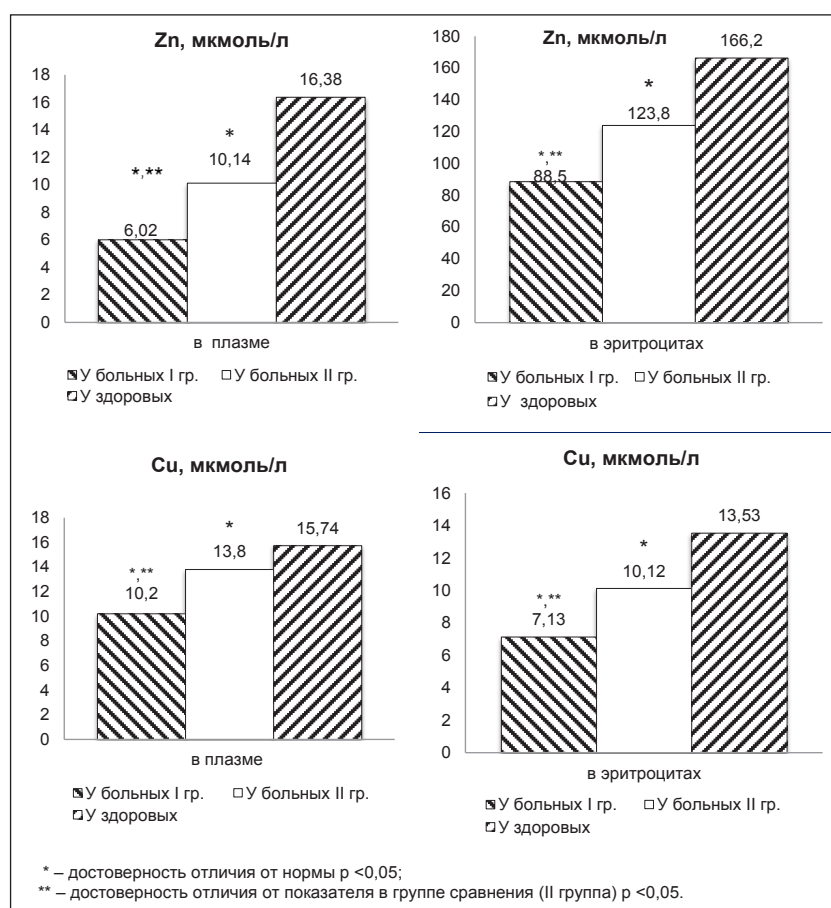
Indicators of oxidation of lipids, proteins and low molecular thiols in patients with multiple chronic focal infection

Показатель	Группа		Здоровые
	I	II	
ДК, ммоль/л	$108,7 \pm 1,35^{**}$	$92,5 \pm 2,3^*$	$77,2 \pm 1,5$
МДА, ммоль/л	$15,2 \pm 1,5^{**}$	$11,3 \pm 0,2^*$	$9,4 \pm 0,5$
ТДО белков	$1,36 \pm 0,12^{**}$	$2,45 \pm 0,50^*$	$1,72 \pm 0,07$
ТДО низкомолекулярных тиолов	$1,25 \pm 0,03^{**}$	$2,15 \pm 0,25^*$	$1,80 \pm 0,05$

* — достоверность отличия от нормы $p < 0,01$; ** — достоверность отличия от показателя в группе сравнения (II группа) $p < 0,01$.

железа. Сочетание МХОИ с ГВЗП (I группа) отличалось достоверно большей активацией синтеза этого фактора. Известно, что гепсидин напрямую связан с активацией провоспалительных цитокиновых каскадов воспаления, подтверждением чему явилась установленная в исследовании прямая корреляционная зависимость повышения уровня гепсидина с нарастанием в крови провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 ($r_1 = 0,62$; $r_2 = 0,59$), TNF- α ($r_1 = 0,68$; $r_2 = 0,45$), одновременно являющихся и факторами резорбции костной ткани челюстного аппарата. Показатели противовоспалительного интерлейкина-2 у пациентов обеих групп оставались в пределах верхней границы нормы (табл. 3), однако соотношение уровней про- и противовоспалительных цитокинов у больных с МХОИ смещается в пользу воспалительных факторов (IL-6, TNF- α) и достигает значимости достоверных отклонений в группе больных, отягощенных сопутствующим ГВЗП (I группа наблюдения) (табл. 4). Эти изменения имеют тесную корреляционную связь с уровнем С-реактивного белка, достоверно более высокого у больных с ГП (табл. 3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что формирование хронических очагов инфекции в организме сопряжено с иницированием системно-действующих механизмов воспалительного процесса, опосредованных окислительным стрессом, нередко поддерживаемым дефицитом таких микроэлементов, как Cu, Zn, Fe — ключевых факторов ферментного звена антиоксидантной защиты [7, 10–16]. Активация цитокиновых каскадов воспаления с опережающим накоплением провоспалительных субстанций вызывает метаболические нарушения в тканях и расширяет тканевой плацдарм дегенеративно-клеточных модификаций, включая и пародонт. В свою очередь, развитие ГВЗП — дегенеративно-воспалительного поражения всего комплекса околозубных тканей — усугубляет метаболические нарушения в организме, выявляемые при МХОИ,



Содержание микроэлементов в различных средах у больных с множественной хронической очаговой инфекцией
 The microelements in various biological environments in patients with multiple chronic focal infection

что следует рассматривать как патогенетически значимый фактор прогрессирования МХОИ с формированием и хронизацией новых очагов воспаления и программирования последующей заболеваемости таких пациентов. Полученные

Таблица 2

Показатели обмена железа у больных с множественной хронической очаговой инфекцией

Table 2

Indicators of iron metabolism in patients with multiple chronic focal infection

Показатель		Группа		Здоровые
		I	II	
Fe сыворотки, мкмоль/л	м	11,2±0,5* **	12,8±0,3*	17,5±2,8
	ж	9,7±0,9* **	10,2±0,5 *	13,8±2,5
Ферритин, мкг/л	м	47,1±0,7* **	49,8±0,9*	57,5±4,1
	ж	41,8±0,8* **	47,5±0,7*	54,3±3,7
ОЖСС, мкмоль/л		7,23±0,9* **	68,3±1,5*	61,4±1,5
Гепсидин, кг/мл		17,9±1,5* **	15,2±0,7 *	11,8±0,6

* — достоверность отличия от нормы $p < 0,01$, ** — достоверность отличия от показателя в группе сравнения (II группа) $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели цитокинового профиля крови у больных с множественной хронической очаговой инфекцией

Table 3

Indicators of the cytokine blood in patients with multiple chronic focal infection

Показатель	Группа		Здоровые
	I	II	
Интерлейкин-2, кг/мл	0,38±0,09	0,39±0,09	0,34±0,08
Интерлейкин-6, кг/мл	5,8±0,7 * **	4,2±0,3 *	2,3±0,8
Интерлейкин-10, кг/мл	8,12±0,5*	7,8±0,5	6,09±1,4
TNF-α, мг/л	1,67±0,1* **	0,93±0,09*	0,58±0,08
С-реактивный белок, мг/л	4,5±0,5* **	2,5±0,3*	1,8±0,3

* — достоверность отличия от нормы $p < 0,05$, ** — достоверность отличия от показателя в группе сравнения (II группа) $p < 0,05$.

Таблица 4

Относительные параметры цитокинового баланса у больных с множественной хронической очаговой инфекцией

Table 4

Indicators of cytokine balance in patients with multiple chronic focal infection

Показатель	Группа		Здоровые
	I	II	
IL2/TNF-α	0,22±0,12*	0,42±0,09	0,59±0,11
IL2/IL-10	0,05±0,01	0,05±0,01	0,06±0,01
IL2/IL-6	0,07±0,01*	0,09±0,01*	0,15±0,03

* — достоверность отличия от нормы $p < 0,05$.

данные закрепляют место ГВЗП в полиморбидном континууме как фактора, замыкающего порочный круг метаболических нарушений, связанных с биохимией воспаления, и формирующего патогенетические предпосылки для расширения круга сочетанных заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Развитие ГВЗП на фоне МХОИ увеличивает активность воспалительной реакции в организме, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня СРБ и провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6).

2. У больных с МХОИ установлены признаки окислительного стресса с накоплением продуктов окисления липидов, белков и низкомолекулярных тиолов, достоверно более значимые при сопутствующем ГП развившейся стадии.

3. Больных с МХОИ характеризует выраженный дефицит Zn, Cu, Fe — ключевых факторов ферментного обеспечения антиоксидантной защиты. Сидеропенический синдром с истощением депо железа у больных с МХОИ сопряжен с нарастанием уровня гепсидина в крови, достоверно более высокого при коморбидности с ГП развившейся стадии.

4. Установленные нарушения окислительно-восстановленного метаболизма у больных с МХОИ коррелируют с цитокиновым дисбалансом, характеризующимся активацией провоспалительных факторов — IL-6, TNF-α — и нарушением соотношения их с уровнем противовоспалительного IL-2.

5. Хронические очаги инфекции сопровождаются инициацией системно-действующих механизмов воспаления с накоплением провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α, вызывающих резорбцию костной ткани в составе пародонта, что является патогенетически значимым фактором развития ГВЗП и может рассматриваться в качестве связующего звена с патогенезом МХОИ.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбачева И. А. Комплексные подходы к лечению больных с сочетанными заболеваниями внутренних органов дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2004. — 42 с.
2. Горбачева И. А., Орехова Л. Ю., Сычева Ю. А. и др. Воспалительные заболевания пародонта в полиморбидном континууме, интегративный подход к лечению. — СПб.: АСпринт, 2012. — 140 с.
3. Особенности стоматологического статуса пациентов с биоминералопатиями / О. С. Донская, И. Н. Антонова, И. А. Горбачева, М. В. Титова // Пародонтология. — 2017. — № 3 (84). — С. 33–35.
4. Орехова Л. Ю., Кирсанов А. И., Горбачева И. А. Перекисное окисление липидов у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с хроническими заболеваниями внутренних органов // Актуальные пробл. эксперим. и клин. фармакол.: Материалы Всеросс. науч. конф. СПб., 2–5 июня 1999 г. — СПб., 1999. — С. 197–198.
5. Горбачева И. А. Окислительный стресс и его особенности у больных генерализованным пародонтитом на фоне заболеваний внутренних органов // Пародонтология. — 2002. — № 4 (25). — С. 3–7.
6. Горбачева И. А., Кирсанов А. И. Патогенетическая роль системных механизмов свободнорадикального окисления при сочетанных заболеваниях внутренних органов и пародонта // Вестн. Санкт-Петербург. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. — 2003. — № 3. — С. 135–138.
7. Горбачева И. А., Кирсанов А. И. Роль дисбаланса макро- и микроэлементов в патогенезе заболеваний внутренних органов в сочетании с генерализованным пародонтитом // Вестн. Санкт-Петербург. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. — 2003. — № 1–2. — С. 123–126.

8. Горбачева И. А., Сычева Ю. А., Михайлова О. В. Коррекция дефицита макроэлементов и иммунодефицитного состояния панангином у больных с множественными хроническими очагами инфекции // *Русский врач*. – 2014. – № 1. – С. 40–49.

9. Сычева Ю. А. Нарушения регионарной гемодинамики, процессов свободнорадикального окисления и апоптоза у больных гипертонической болезнью с воспалительными заболеваниями пародонта // *Стоматолог*. – Минск, 2014. – № 1 (12). – С. 55–57.

10. Орлов Ю. П., Долгих В. Т. Метаболизм железа в биологических системах (биологические, патофизиологические и клинические аспекты) // *Биомед. химия*. – 2007. – № 53 (1). – С. 25–38.

11. Alkhateeb A.A., Connor I. R. Nuclearferritin: A new role for ferritin in cell biology // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2010. – № 1800 (8). – P. 793–797.

12. Gozzelli R., Arosio P. Iron homeostasis in health and disease // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – № 17 (1). – P. 1–4.

13. Kell D. B., Pretories E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells // *Metallimics*. – 2014. – № 6 (4). – P. 748–773.

14. Lhang C. Essential functions of iron -requiring proteins in DNA replication, repair and cell cycle control // *Protein. Cell*. – 2014. – № 5 (10). – P. 750–760.

15. Paul V. D., Lill R. Biogenesis of cytosolic and nuclear iron-sulfur proteins had their role in genome stability // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2015. – № 1853 (6). – P. 1528–1539.

16. Ferritin and the response to oxidative stress / K. Orino, L. Lehman, Y. Tsuji, H. Ayaki // *Biochem. J.* – 2001. – № 1 (357). – P. 241–247.

17. Westing-Kesnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response // *Annu Rer. Nutr.* – 2010. – № 21 (30). – P. 105–122.

REFERENCES

1. Gorbacheva I.A. Complex approaches to the treatment of patients with combined diseases of internal organs and inflammatory lesions of periodontium. - Antref. dis. to the soisk. uch.st. dmn. SPb., 2004, 42 p.

2. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Yu., Sycheva Yu.A., Shestakova L.A., Mikhailova O.V., Chudinova T.N., Musaeva R.S. Inflammatory periodontal diseases in the polymorbid continuum, integrative approach to treatment, SPb.: Publishing house of OOO "ASprint", 2012. 140 p.

3. Donskaya OS, Antonova IN, Gorbacheva IA, Titova MV Features of the dental status of patients with biomineralopathies // *Parodontology*. 2017. № 3 (84). p. 33-35.

4. Orekhova L.Yu., Kirsanov A.I., Gorbacheva I.A. Peroxide oxidation of lipids in patients with generalized periodontitis in combination with chronic diseases of internal organs. // *Materials Vseros. sci. Conf. «Actual problems of experimental and clinical pharmacology»*, St. Petersburg, June 2-5, 1999. p. 197-198.

5. Gorbacheva I.A. Oxidative stress and its features in patients with generalized periodontitis on the background of internal diseases // *Parodontology*. 2002. No. 4 (25). p. 3-7.

6. Gorbacheva I.A., Kirsanov A.I. Pathogenetic role of systemic mechanisms of free radical oxidation in combined diseases of internal organs and periodontium // *Vestnik of the St. Petersburg State Medical Academy. I.I. Mechnikov*. 2003. No. 3. p. 135-138.

7. Gorbacheva I.A., Kirsanov A.I. The role of the imbalance of macro- and microelements in the pathogenesis of diseases of internal organs in combination with generalized periodontitis // *Vestnik of the St. Petersburg State Medical Academy. I.I. Mechnikov*. 2003. No. 1-2. p. 123-126.

8. Gorbacheva I.A., Sycheva Yu.A., Mikhailova O.V. Correction of macronutrient deficiency and immunodeficiency state by panangin in patients with multiple chronic foci of infection // *Russian Physician*. 2014. No. 1. p. 40-49.

9. Sycheva Yu.A. Disturbances of regional hemodynamics, processes of free radical oxidation and apoptosis in patients with hypertensive disease with inflammatory periodontal diseases // *Dentist Minsk* 2014. № 1 (12). p. 55-57.

10. Orlov Yu.P., Dolgikh V.T. Metabolism of iron in biological systems (biological, pathophysiological and clinical aspects) // *Biomedical chemistry*. 2007. 53 (1). p. 25-38.

11. Alkhateeb A.A., Connor I.R., Nuclearferritin: A new role for ferritin in cell biology // *Biochim. Biophys. Acta*. 2010. 1800(8). p. 793-797.

12. Gozzelli R., Arosio P. Iron homeostasis in health and disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. 17(1). p. 1-4.

13. Kell D.B., Pretories E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells // *Metallimics*. 2014. 6 (4). p. 748-773.

14. Lhang C. Essential functions of iron -requiring proteins in DNA replication, repair and cell cycle control // *Protein. Cell*. 2014. 5 (10). p. 750-760.

15. Paul V.D., Lill R. Biogenesis of cytosolic and nuclear iron -sulfur proteins had their role in genome stability // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. 1853(6). p. 1528-1539.

16. Orino K., Lehman L., Tsuji Y., Ayaki H. Ferritin and the response to oxidative stress // *Biochem. J.* 2001. 1(357). p. 241-247.

17. Westing-Kesnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response // *Annu Rer. Nutr.* 2010. 21(30). p. 105-122.

Дата поступления статьи 16.01.2018 г.

Дата публикации статьи 02.04.2018 г.