

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Жасур Алимджанович РИЗАЕВ¹, Абдугаффор Гадаевич ГАДАЕВ², & Жахонгир Убайдулла угли АБДУВАКИЛОВ¹

¹Кафедра факультетской терапевтической стоматологии, Кафедра повышения квалификации по ортопедической стоматологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан

²Кафедра внутренних болезней №3, Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан

Для цитирования: Жасур Алимджанович Ризаев, Абдугаффор Гадаевич Гадаев, Жахонгир Убайдулла угли Абдувакилов, Некоторые аспекты патогенеза патологии пародонта при хронической болезни почек. *Journal of biomedicine and practice*. 2018, vol. 1, issue 1, pp. 3–20.

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-1-3>

Статья поступила в редакцию 28 декабря 2017 г.

Рекомендована в печать 29 января 2018 г.

Контактная информация: Жахонгир Убайдулла угли Абдувакилов, Ташкентский государственный стоматологический институт, улица Махтумкули 103, Ташкент, Республика Узбекистан, 100047, тел: +998983013332, E-mail: dcs.jahongir@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Взаимосвязь между общесоматическими патологиями и состоянием органов полости рта обусловлена нарушениями метаболизма, гемодинамики, микроциркуляции, иммунологическими и нейрорегуляторными изменениями. Иммунологические сдвиги при генерализованном пародонтите характеризуются нарушениями во взаимодействии факторов неспецифической резистентности организма, угнетением клеточного и гуморального иммунитета, а также подавлением относительно автономной системы местного иммунитета с дисбалансом показателей цитокинов. Имеет место морфологическая и иммунологическая сопряженность патологических процессов в тканях почек и пародонта у больных хронической болезнью почек, которые проявляются лимфоцитарной инфильтрацией, фиброзом, поражением сосудов микроциркуляторного русла. Установлено, что уровни IL-6 и IL-8 в слюне достоверно коррелируют с развитием заболеваний слизистой оболочки полости рта у больных с хронической болезнью почек. Почечная заместительная терапия может влиять на состояние пародонтальных тканей, включая гингивальную гиперплазию при иммуносупрессии после трансплантации почки, увеличение микробной контаминации, воспаление десен, отложение зубных камней и возможное увеличение распространенности и тяжести деструктивных процессов пародонта. Кроме того, недиагностированный пародонтит может оказывать существенный отягчающие эффекты на терапию пациентов с ХБП в терминальной стадии.

Ключевые слова: пародонт, хроническая болезнь почек, цитокины.

Some Aspects Of Pathogenesis Of Parodontal Pathology In Chronic Kidney Disease

Jasur Alimdjjanovich RIZAEV¹, Abdugaffor Gadaevich GADAEV², & Jahongir Ubaydulla ugli ABDUWAKILOV¹

¹Department of Faculty Therapeutic Dentistry, Department of Advanced Training in Orthopedic Dentistry, Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan

²Department of Internal Diseases №3, Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: Jahongir Ubaidulla ugli Abduvakilov, Tashkent State Dental Institute, 103 Makhtumkuli Street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100047, tel: +998983013332, E-mail: dcs.jahongir@mail.ru

ANNOTATION

The relationship between somatic pathology and the state of the oral cavity caused by impaired metabolism, hemodynamics, microcirculation, immunological and neuro regulatory changes. Immunological changes in generalized parodontitis are characterized by disturbances in the interaction of factors of nonspecific resistance of the organism, inhibition of cellular and humoral immunity, as well as the suppression of relatively autonomous system of local immunity with an imbalance indicators cytokines. There is a morphological and immunological conjugate of pathological processes in the



tissues of the kidneys and parodontal patients with chronic kidney disease who manifest lymphocytic infiltration, fibrosis, vascular lesions of the microvasculature. It is found that the levels of IL-6 and IL-8 in saliva significantly correlated with the development of diseases of the oral mucosa in patients with chronic kidney disease. Renal replacement therapy may affect the state of parodontal tissues, including gingival hyperplasia with immunosuppression after kidney transplantation, an increase of microbial contamination, gingivitis, tartar, and a possible increase in the prevalence and severity of periodontal destructive processes. Furthermore, undiagnosed parodontitis may have a significant aggravating effects on the treatment of patients with CKD in the terminal stage.

Key words: parodont, chronic kidney disease, cytokines

Буйраклар сурункали касалликларида периодонт патологияси патогенезининг айрим аспектлари

Жасур Алимджанович РИЗАЕВ¹, Абдугаффор Гадаевич ГАДАЕВ², & Жяхонгир Убайдулла угли АБДУВАКИЛОВ¹

¹Факультет терапевтик стоматология кафедраси, Ортопедик стоматология йўналишидаги малакали ошириш кафедраси, Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси

²3-сон ички касалликлар кафедраси, Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси

Мурожаат: Жяхонгир Убайдулла угли Абдувакилов, Тошкент Давлат стоматология институти, Махтумкули кўчаси 103 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100047, тел: +998983013332, факс: +998712304799, E-mail: dcs.jahongir@mail.ru

Аннотация

Оғиз бўшлиғи ва умумий патология ўртасидаги муносабатлар метаболик, гемодинамик, микроциркуляция, иммунологик ва нейрорегулятор ўзгариши билан боғлиқ. Ялпи даврий иммунологик ўзгаришлар организмга хос бўлмаган қаршилиқ омилларининг таъсирида, хужайра ва гуморал иммунитетни зарарлашда ва маҳаллий иммунитетнинг ўзига хос автоном тизимини цитокин индексидаги мувозанатни бостиришда тавсифланади. Сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда буйраклардаги тўқималарда ва периодонтал касалликларда патологик жараёнларнинг морфологик ва иммунологик боғлиқлик мавжуд бўлиб, улар лимфоцитар инфильтрация, фиброз, микроциркулятор зарарланиши билан намоён бўлади. Тупик ичидаги ИЛ-6 ва ИЛ-8 даражаларининг сурункали буйрак касаллиги булган беморларда оғиз бўшлиғи шиллик қавати касалликларининг ривожланиши билан ишончли алоқадорлиги аниқланди. Буйракни алмаштириш усули, периодонтал тўқималарнинг холатида, шу жумладан, буйракни кўчириб юборишдан кейин иммуносупрессия шароитида гингивал гиперплазияга, микробиал контаминацияни, гингивал гиперплазияни оширади, периодонтал зараланиш жараёнларининг кучайтириб бориши ва кучайиб кетишига олиб келиши мумкин. Бундан ташқари, диагностика қилинмаган периодонтит СБЕ терминал босқичида билан оғриган беморларни даволашда сезиларли даражада оғирлашувчи таъсирга ега бўлиши мумкин.

Калит сўзлар: пародонт, сурункали буйраклар касаллиги, цитокинлар.

Введение

Практическая деятельность врача-стоматолога часто связана с пациентами, имеющими в анамнезе тяжелые соматические заболевания. Взаимосвязь между общесоматическими патологиями и состоянием органов полости рта обусловлена нарушениями метаболизма, гемодинамики, микроциркуляции, иммунологическими и нейрорегуляторными изменениями а также сдвигами микробиоценоза [1,20,9]. Многочисленными исследованиями установлено, что возникновению существенных функциональных и морфологических изменений в пародонтальном комплексе способствуют универсальные патогенетические механизмы, формирующиеся при различных заболеваниях органов и систем.

В последние годы опубликовано значительное количество результатов исследований о взаимосвязи характера и степени поражения пародонта у больных с различными общесоматическими заболеваниями [13, 14, 16, 17, 18, 19, 20]. Однако проблема патологии пародонта у больных, страдающих хроническими заболеваниями почек, в частности хронической болезнью почек остается не достаточно изученной. Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой важную медицинскую, социальную и экономическую проблему современного здравоохранения. Это определяется как неуклонным ростом числа больных почечной недостаточностью, так и высокой стоимостью лечения и неблагоприятным трудовым прогнозом. В настоящий момент во всем мире наблюдается увеличение количества больных с хронической почечной недостаточностью [16, 18, 20]. Такая тенденция даже потребовала замены ХПН термином — «хроническая болезнь почек», который был введен американскими нефрологами (K/DOQI, 2002). Актуальность этого состояния подчеркивается тем, что

прогрессивный рост числа больных с хронической почечной патологией некоторые авторы расценивают как пандемию [2,15]. ХБП выявляется с частотой от 6,8% в Западной (Испания), до 15,9% в Восточной Европе (Польша). Число больных, получающих лечение диализом, по всему миру составляет около 2 млн. человек, и это цифра ежегодно увеличивается на 7-8% [3,11]. Статистические материалы Республиканского Информационно-Аналитического центра и Института «Здоровье» МЗ РУз свидетельствуют о том, что в структуре общей заболеваемости населения Узбекистана болезни мочеполовой системы (МПС) ежегодно входят в число ведущих форм патологии, а их средний многолетний уровень составляет 4930,3 на 100 000 населения. Уровень общей заболеваемости болезнями МПС за изучаемый период возрос с 5009,4 до 5059,1 на 100 000 населения. Прирост общего числа зарегистрированных заболеваний мочеполовой системы обусловлен главным образом повышением уровня первичной заболеваемости данными заболеваниями, который с 2467,0 на 100 тыс. населения в 2002 г за последующие 5 лет вырос до 2662,2, т. е. на 7,3 % [4].

Общеизвестно, что рост патологии мочевыводящей системы в конечном итоге зачастую приводит к формированию ХБП. Поражение различных систем организма при ХБП является следствием ряда причин, среди которых наиболее часто выделяют уремическую интоксикацию, нарушение водно-электролитного баланса, костно-минерального обмена, развитие сопутствующей сердечной недостаточности, иммунологические нарушения. Кроме того, существует ряд других механизмов, которые в настоящее время недостаточно изучены.

Среди указанных причин не последнюю роль играет нарушение иммунного статуса организма. При этом в настоящее время особый интерес исследователей вызывает роль цитокинов в формировании иммунных реакций [3, 20,21].

Цитокины обладают исключительной биологической активностью. Спектр их действия является активирующим, включающим каскад иммунопатологических реакций: активация лимфоцитарного звена иммунитета, пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, усиление цитотоксичности, продукция иммуноглобулинов, повышение функциональной активности нейтрофилов, остеокластов, фибробластов, усиление фагоцитоза, резорбции кости и активация фибропластических процессов. Эффекты всех цитокинов зависят от микроокружения, клеток-мишеней, взаимодействия с синергическими или антагонистическими цитокинами с ингибиторами цитокинов. Главной функцией всех цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной системы. Цитокины модулируют локальные и системные иммунные реакции в ответ на инфекцию, вирусы и обеспечивают активацию неспецифического, гуморального и клеточного иммунитета [3,20,21]. Поэтому изучение цитокинов дает возможность определить тяжесть течения заболевания, прогноз, и степень мультиорганной дисфункции, в том числе и состояние здоровья полости рта [5]. Иммунологические сдвиги при генерализованном пародонтите характеризуются нарушениями во взаимодействии факторов неспецифической резистентности организма, угнетением клеточного и гуморального иммунитета, а также подавлением относительно автономной системы местного иммунитета с дисбалансом показателей цитокинов. При патологии пародонта в его тканях продуцируется избыточное количество провоспалительных цитокинов, среди которых особого внимания заслуживают фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1 бета (ИЛ-1b) [3,18,21]. Считается, что преимущественно эти медиаторы ответственны за резорбцию его твердых и мягких структур [6,11].

ФНО- α рассматривается в качестве основного медиатора, определяющего развитие и прогрессирование воспаления в тканях пародонта. Повышение его содержания в ротовой, зубодесневой жидкостях (ЗДЖ), или в тканях пародонта при его воспалении показано многими исследователями [6,20,21]. Есть данные, что при патологии последнего он может обнаруживаться в зубодесневой жидкости еще до клинически значимых проявлений заболевания и служить, таким образом, в качестве его индикатора [9]. Вероятно, увеличение ФНО- α при воспалительно-деструктивных процессах пародонта носит протективный характер в отношении внедряющейся в его ткани микрофлоры. Известно, что ФНО- α оказывает ингибирующее влияние на рост стафилококков и обладает способностью нейтрализовать бактериальные токсины при грамотрицательных инфекциях [4].

ИЛ-1b - противоспалительный цитокин, которому принадлежит ведущая роль в процессах остро и хронического воспаления как местного, так и системного характера. Этот цитокин секретируется преимущественно макрофагами, а также Т-лимфоцитами, фибробластами и клетками эпителия.

Под влиянием липополисахаридов клеточной стенки пародонтопатогенной микрофлоры происходит стимуляция продукции ИЛ-1b макрофагами. Далее посредством аутокринных механизмов он сам активирует свою выработку. ИЛ-1b индуцирует продукцию матриксных металлопротеиназ, тормозит синтез их ингибиторов, повышает функциональную активность

остеокластов. Также установлено, что ИЛ-1b тормозит миграцию остеобластов [21]. Напротив, угнетение ИЛ-1 сопровождается значительным замедлением «движения» воспалительного инфильтрата в сторону кости и подавлением ее потери [14]. A. Bakker и др. (2009) сообщают, что данный цитокин вызывает апоптоз остеоцитов [7]. В работе Малышева М.Е. проведено сравнительное изучение уровней про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, IL-10, RAIL) в сыворотке крови и слюне больных с хроническими болезнями почек и практически здоровых мужчин. Выполнена оценка влияния нарушений в системном и местном иммунитете на частоту встречаемости заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта [6]. Результаты проведенного исследования позволили подтвердить важную роль цитокиновых взаимодействий в патогенезе воспаления при хронических болезнях почек, а также констатировать различия цитокинового профиля при разных вариантах этих заболеваний. Установлено, что уровни IL-6 и IL-8 в слюне достоверно коррелируют с развитием заболеваний слизистой оболочки полости рта у больных с хронической почечной недостаточностью.

Интенсивность симптоматики воспалительных заболеваний пародонта обратно коррелирует со степенью ХПН и максимально реализуется на начальных стадиях. До развития у больного ХБП патологические изменения в тканях пародонта проявляются преимущественно в виде пародонтита легкой и средней степени тяжести. Выявлена морфологическая сопряженность патологических процессов в тканях почек и пародонта у больных ХПН, которые проявляются лимфоцитарной инфильтрацией, фиброзом, поражением сосудов микроциркуляторного русла [7]. Все, выше указанное, способствует деполимеризации основного вещества соединительной ткани десны, разрушению коллагена и нарушению транскапиллярного обмена. Резорбция компактной пластинки межзубной перегородки, проникновение воспаления в губчатое вещество и последующее его разрушение способствуют образованию глубоких костных карманов, вертикальной деструкции альвеолярного гребня. Ускоренные темпы ремоделирования в костной ткани, скопление и активизация остеокластов, инициированные воспалительным процессом, ведут к истончению костных перекладин, деградации органического матрикса, деструкции костной ткани. Воспалительные процессы, микробная агрессия способствуют истончению, разволокнению кортикальной пластинки. Все эти патофизиологические сдвиги формируют акантоз эпителия и замещение эпителия десневой борозды ротовым эпителием, нарушение зубодесневого прикрепления, образование десневого кармана и патологической грануляционной ткани [6, 12].

Современные представления об этиологии и патогенезе пародонтита основываются на двух основных факторах: бактериальная колонизация и нарушение местных и общих иммунных механизмов макроорганизма. К последним можно отнести сенсбилизацию макроорганизма на антигены, продуцируемые некоторыми видами патогенных микроорганизмов. Но количество патогенной микрофлоры не всегда коррелирует с тяжестью процесса и степенью деструкции костной ткани, а также с возрастом больного и сопутствующими заболеваниями внутренних органов.

Кроме того имеются исследования, подтверждающие, что пародонтит является отягчающим фактором риска развития хронической почечной недостаточности [2].

Жизнедеятельность органов и тканей полости рта, как и любых других, зависит от состояния микроциркуляторного русла, которое обеспечивает трофику тканей [1, 2, 4, 5, 6, 11, 12]. Число пациентов в терминальной стадии ХПН постоянно увеличивается и больные на почечной заместительной терапии, включая гемо- и перитонеальный диализ, и после трансплантации почки будут составлять все больший сегмент населения, нуждающийся в стоматологической помощи. Вследствие ХПН и ее лечения происходит множество изменений зубов и тканей полости рта, которые сохраняются даже в терминальной стадии. Почечная заместительная терапия может влиять на состояние пародонтальных тканей, включая гингивальную гиперплазию при иммуносупрессии после трансплантации почки, увеличение микробной контаминации, воспаление десен, отложение зубных камней и возможное увеличение распространенности и тяжести деструктивных процессов пародонта. Кроме того, недиагностированный пародонтит может оказывать существенные эффекты на терапию пациентов с ХПН в терминальной стадии.

Заключение

В результате приведенных данных можно сделать следующие выводы. По мере прогрессирования хронической болезни почек отмечается высокая напряженность иммунных реакций, сопровождающаяся выраженной воспалительной инфильтрацией, фиброзом и нарушений микроциркуляции, в результате чего происходят структурно-функциональные изменения в тканях пародонта, в свою очередь хроническая одонтогенная инфекция в виде микробных клеток оседает в сосудистых петлях почечных клубочков, что приводит к нарушению проницаемости сосудистых стенок и трофики ткани, с последующими деструктивными изменениями стенок канальцев. Эти морфологические изменения (нарушение

микроциркуляции с облитерацией мелких сосудов, деформация чашечно-лоханочной системы, сморщивание почки, избыточное развитие соединительной ткани и жировое перерождение) — необратимы и приводят к нарушению функциональной способности почек, нарушаются все виды обмена, особенно страдает — минеральный. [9,10]. Нарушения минерального обмена, в конечном счете, приводят к остеопорозу, остеосклерозу и другим изменениям в организме, которые в свою очередь еще больше отягчают патологический процесс в пародонте.

Кроме того выявлена морфологическая и иммунологическая сопряженность патологических процессов в тканях почек и пародонта у больных хронической болезнью почек, которые проявляются лимфоцитарной инфильтрацией, фиброзом, поражением сосудов микроциркуляторного русла, а также установлено, что уровни IL-6 и IL-8 в слюне достоверно коррелируют с развитием заболеваний слизистой оболочки полости рта у больных с хронической почечной недостаточностью [8].

Из выше изложенного следует, что частота болезней пародонта и патологии почек во всем мире и у нас в Узбекистане неуклонно растет вверх, а пути коррекции таких сопряженных патологий до конца не отработаны, что делает вопрос еще более актуальным и требует более углубленного подхода к изучению болезней полости рта и почек, а также комплексного подхода к выбору тактики лечения.

Список литературы

1. Kutorgin, G. D., Borodina, N. B., Korobova, YU. V., & Moreva, N. A. (2002). Sostoyanie zubov i parodonta pri saharom diabete i gipotireoze [The state of teeth and periodontal disease in diabetes mellitus and hypothyroidism]. *Stomatologiya novogo tsysyacheletiya: sb. tezisov.*—M.: Aviaizdat, 27-28.
2. Inogamova V. V., Giyasova Z. SH. (2016). Faktory riska zabolevaniy pochk i mochevyvodyashhih putey v sovremennyh usloviyah [Risk factors for kidney and urinary tract diseases in modern conditions] *Molodoy uchenyy*, (10), 486-490.
3. Galina G.M. (2002). Provospalitel'nyy profil' tsitokinov u bol'nyh hronicheskim pankreatitom i puti ego medikamentoznoy korrektsii [Proinflammatory profile of cytokines in patients with chronic pancreatitis and the ways of its medicamentous correction]: Avtoref. dis kand. med. nauk.
4. Inogamova V. V. (2009). Gigienicheskie aspekty pervichnoy i vtorichnoy profilaktiki nefrologicheskikh zabolevaniy [Hygienic aspects of primary and secondary prevention of nephrologic diseases]. *Metodicheskie rekomendatsii*, Tashkent.
5. Zalkaeva, S. M. (2005). Immunologicheskie izmeneniya i ih znachenie pri ostroy i hronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti (Doctoral dissertation, [Bashk. gos. med. u-t]).
6. Malyshev, M. E., Bel'skih, O. A., Sorokina, A. A., & Zubor, O. I. (2016). Informativnost' pokazateley tsitokinovogo profilya syvorotki krovi i slyunnoy zhidkosti u bol'nyh hronicheskimi boleznyami pochk [Informativeness of cytokine profile of blood serum and salivary fluid in patients with chronic kidney disease]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik» CHelovek i ego zdorov'ye*, (1).
7. Yashhuk, E. V., & Mart'yanova, T. S. (2012). Sanatsionnye meropriyatiya v ramkah ortopedicheskogo lecheniya bol'nyh s terminal'noy pochechnoy nedostatochnost'yu [Sanitary measures in the framework of orthopedic treatment of patients with terminal renal failure]. *DentalYug*, 48.
8. Simbalistov A.B. (2008). Morfofunktsional'naya harakteristika tkaney polosti rta bol'nyh hronicheskim glomerulonefritom [Morphofunctional characteristics of oral tissues in patients with chronic glomerulonephritis] *Institut stomatologii*, (3), 40-48.
9. Gazhva, S. I., Zagaynov, V. E., Igolkina, N. A., Lipatov, K. S., & Murtazalieva, M. S. (2013). Vliyanie hronicheskoy bolezni pochk na sostoyanie slizistoy obolochki polosti rta [Influence of chronic kidney disease on the mucous membrane of the oral cavity]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (2), 2-2.
10. Miroshnikov, V. M. (2004). Vazhneyshie problemy urologii [The most important problems of urology]. *MEDpress-inform*.
11. Ahmatova, N. K., & Sibiryak, S. V. (2003). Rol' apoptoza limfotsitov perifericheskoy krovi v mekhanizmah razvitiya gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom [Role of apoptosis of peripheral blood lymphocytes in the mechanisms of hemorrhagic fever development with renal syndrome] (Doctoral dissertation, [Izd-vo Ufimskogo NIIVS im. II Mechnikova]).
12. Moskalenko, O. A. (1995). Sostoyanie organov polosti rta u bol'nyh s hronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu pri lechenii ih gemodializom i transplantatsii pochki [The state of the oral cavity in patients with chronic renal failure in the treatment of their hemodialysis and kidney transplantation]. M.: Meditsina.
13. Banchenko, G. V. (1979). Sochetannye zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta i vnutrennih

organov [Combined diseases of the mucous membrane of the oral cavity and internal organs]. M.: Meditsina, 35.

14. Borovskiy, E. V. (1991). Danilevskiy NF Atlas zabolevaniy slizistoy obolochki polosti rta [Danilevsky NF Atlas of diseases of the oral mucosa].

15. Muhin, N. A., Androsova, S. O., Balkarov, I. M., Batyushin, M. M., Beketova, T. V., Biryukova, L. S., ... & Varshavskiy, V. A. (2014). Nefrologiya.

16. Muhin, N. A. (2010). Vsemirnyy den' pochki [World Kidney Day]. Klinicheskaya nefrologiya, (1), 27-30.

17. Vesterinen, M., Ruukonen, H., Furuholm, J., Honkanen, E., & Meurman, J. H. (2012). Clinical questionnaire study of oral health care and symptoms in diabetic vs. non-diabetic predialysis chronic kidney disease patients. Clinical oral investigations, 16(2), 559-563.

18. TSimbalistov, A. V., Platova, M. T., & YAshhuk, E. V. (2008). Morfofunktsional'naya harakteristika tkaney polosti rta bol'nyh hronicheskim glomerulonefritom [Morphofunctional characteristics of oral tissues in patients with chronic glomerulonephritis]. Institut stomatologii, 3(40), 46-47.

19. Gorbacheva, I. A., Kirsanov, A. I., & Orekhova, L. YU. (2004). Edinstvo sistemnyh patogeneticheskikh mekhanizmov pri zabolevaniyah vnutrennih organov, assotsiirovannyh s generalizovannym parodontitom [Unity of systemic pathogenetic mechanisms in diseases of internal organs associated with generalized periodontitis]. Stomatologiya, 83(3), 6-11.

20. Cerveró, A. J., Bagán, J. V., Soriano, Y. J., & Roda, R. P. (2008). Dental management in renal failure: patients on dialysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 13(7), E419-26.

21. Kengatharan, K., Kimpe, S. J., & Thiemermann, C. (1996). Role of nitric oxide in the circulatory failure and organ injury in a rodent model of Gram-positive shock. British journal of pharmacology, 119(7), 1411-1421.