

Пинелис Ю.И.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПОЛОСТИ РТА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

*Читинская государственная медицинская академия, г. Чита*

**Резюме.** Проведен анализ факторов защиты полости рта, способствующих развитию стоматологических заболеваний, а также влияющих на их течение у людей пожилого и старческого возраста.

**Ключевые слова.** Полость рта, пародонтит, пожилой и старческий возраст, иммунитет.

*Pinelis Y.I.*

### **RESISTANCE OF ORAL CAVITY IN ELDERLY PEOPLE AND SENILE AGE**

**Summary.** The analysis of factors mouth guards, contributing to the development of dental diseases, as well as influence them during the persons of elderly and senile age.

**Keywords.** Oral cavity, periodontitis, elderly age, the immune system.

### **Резистентность полости рта в возрастном аспекте**

Последние десятилетия характеризуются бурным развитием иммунологии полости рта [4, 52]. Это направление основывается на учении о местном иммунитете слизистых оболочек рта [2, 48]. До 70-х годов XX века превалировало мнение о том, что в полости рта антитела появляются только вследствие их трансудации из сыворотки крови [11]. Однако исследования последних лет показали, что иммунитет слизистых оболочек не является простым отражением общего иммунитета, а обусловлен функцией самостоятельной системы, оказывающей важное воздействие на формирование общего иммунитета и течение заболеваний в полости рта [22, 47, 51].

Полость рта – уникальное анатомическое образование с многообразными функциями, особенностями строения, глубокое исследование которых может стать залогом успешного изучения этиопатогенеза, а также разработки методов диагностики, лечения и предупреждения развития стоматологических заболеваний. Она является одной из самых высокочувствительных зон организма, тонко отражающая мельчайшие изменения и реагирующая на действие различных экзо- и эндогенных патогенов. Полость рта, будучи входными воротами в организм человека, постоянно контактирует с внешней и внутренней средой, хотя при необходимости может изолироваться от них. При приеме пищи и дыхании в нее проникает микрофлора, имеющая возможность приспособления, существования, размножения и жизнедеятельности во рту [38, 40].

Слизистая оболочка предохраняет полость рта от действия химических, температурных, механических и других раздражителей. Защитную функцию обеспечивают четырехугольной формы клетки поверхностного слоя слизистой оболочки, тесно граничащие одна с другой, соединяясь специфическими органеллами и клеточным веществом, усиливающим их адгезию. Специфической особенностью обладает эпителий десны, так как в нем отсутствует кератиновый слой [21]. В связи с этим эпителий остается резистентным к действию различных микроорганизмов, несмотря на постоянный контакт. Клетки слизистой оболочки по мере старения постоянно обновляются [19].

В местном иммунитете полости рта важную роль играют клетки соединительной ткани слизистой оболочки. Их основную массу составляют фибробласты и тканевые макрофаги, легко мигрирующие в очаг воспаления. Фагоцитоз на поверхности слизистой оболочки осуществляют гранулоциты и макрофаги, что способствует очищению полости рта от патогенных бактерий [13, 29]. Между коллагеновыми волокнами и вокруг сосудов располагаются тучные клетки – потенциальные участники аллергических реакций анафилактического типа. Плазматические клетки соединительной ткани обеспечивают местный синтез антител, главным образом секреторных иммуноглобулинов класса А [48, 52].

Слизистая оболочка полости рта одна из наиболее реактивных аллергических зон организма, так как богата рецепторными и медиаторными соединениями. Она, встречаясь с множеством антигенов и аллергенов, становится ареной гуморальных и клеточных реакций иммунитета и представляет собой «шоковый» орган, место реакций «антиген – антитело», вызывающих первичные и вторичные повреждения [42, 46].

На слизистой оболочке полости рта постоянно присутствуют вещества животного, растительного и бактериального происхождения, которые могут адсорбироваться на разных ее участках и связываться со специфическими антигенами (Ag) микробов, способствуя иммунизации. Антигенный спектр слизистой оболочки полости рта сложен и включает в себя набор видовых и органоспецифических антигенов. В антигенной структуре ее разных отделов выявлены существенные различия: антигены, присутствующие в области мягкого неба, отсутствуют в слизистой твердого неба, щек, языка, десны. Специфические Ag обнаружены в эпителии языка и щек, слюне, тканях зуба, зубных бляшках, а антигены групп крови АВО – только в эпителии щек и языка [12].

В слизистой оболочке мягкого неба обнаружен эндодермальный антиген (Энантиген), который в норме содержится в тканевых элементах, являющихся производными эндодермы. Во рту он продуцируется слизообразующими клетками подчелюстных и подъязычных слюнных желез, а также слизистых желез мягкого неба. Содержание Эн-антигена в секрете слюнных желез резко увеличивается при хронических стоматитах, что может стать диагностическим признаком [41].

Слизистая оболочка полости рта, так же как и другие ткани организма, подвержена возрастным изменениям [27, 32].

У людей старших возрастных групп отмечено нарушение целостности базальной мембраны слизистой оболочки полости рта, прорастание эпителиальных тяжей в подлежащую соединительную ткань и явления склероза, уменьшение числа и высоты эпителиальных сосочков, ухудшение их васкуляризации и замедление доступа к ним кислорода и питательных компонентов, а также уменьшение числа клеток в соединительной ткани до появления бесклеточных участков, утолщение и разволокнение пучков коллагеновых волокон [43].

В результате возрастных изменений эпителий истончается и становится менее влажным, что снижает его устойчивость к местным патогенным факторам, скорость образования клеток снижается, хотя их основная архитектура сохраняется по всей поверхности слизистой оболочки. С возрастом изменяется рельеф десны, что затрудняет удаление зубного налета [12, 57].

Важное значение для стоматологического здоровья имеют изменения, происходящие в слюнных железах, физиологическая атрофия которых начинается у людей к 60–70 годам. В результате структурных и функциональных сдвигов в них снижается скорость секреции, возникают атрофически-склеротические изменения в междольковой соединительной ткани, вызывая сухость полости рта [53], активнее эти процессы происходят у женщин [28, 36].

Нарушения в слюнных железах могут происходить и под влиянием медикаментов, используемых пожилыми лицами для лечения соматической патологии [55]. За последние годы появились средства, с помощью которых можно контролировать функцию больших желез.

Помимо снижения секреции, с возрастом изменяется и структура слюны. В частности, уменьшается содержание белка, ионов натрия, калия, кальция и др., что может отрицательно влиять на функциональные характеристики ротовой жидкости, хотя природа этих нарушений не раскрыта [53].

Возрастные изменения слюнных желез весьма неодинаково действуют на объем вырабатываемой слюны. В процессе старения количество слюны не сокращается, но морфологические размеры околоушной и подчелюстной желез уменьшаются на 20–30 % по сравнению с исходным.

Одной из основных функций слюны является защита целостности тканей полости рта. Во рту присутствует большое количество разновидностей микробов [33]. В процессе эволюции выработались защитные механизмы, которые противостоят потенциально патогенным

микроорганизмам. Под действием слюны частично происходит их вытеснение с поверхности зубов и слизистой оболочки. Она фиксирует группы микробов, которые проглатываются до того, как они успевают прочно закрепиться во рту. Кроме того, слюна разрушает инфицированные лейкоциты путем понижения в них концентрации солевого компонента.

Слюна обладает выраженными бактериостатическими и бактерицидными свойствами благодаря наличию в ней лизоцима, лактоферрина, лактопероксидазы, компонентов системы комплемента, соединений, обладающих прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами, иммуноглобулинов и др.

Комплемент – полимолекулярная система сывороточных белков, биологическая функция которой заключается в усилении фагоцитоза, участии в опсонизации бактерий, вирусов, а также в развитии воспаления. Фракция С3 системы комплемента также обнаружена в слюнных железах, а синтезируется и секретируется она макрофагами. Условия для активации литического действия системы комплемента на слизистых оболочках полости рта менее благоприятны, чем в кровяном русле. Агрегированный sIgA может активироваться и присоединять комплемент по альтернативному пути через фрагмент С3. Последний участвует в реализации эффекторных функций активированной системы комплемента. IgG и IgM обеспечивают активацию комплемента по классическому пути через C1q-C3-C5-C9-мембраноатакующий комплекс.

Фагоцитоз – филогенетически наиболее древняя форма неспецифической защитной реакции организма. Попавшие на поверхность слизистой оболочки нейтрофильные лейкоциты сохраняют способность к фагоцитозу. Ведущую роль в нем играют нейтрофильные гранулоциты и макрофаги. Они захватывают микроорганизмы, другие клетки и частицы и переваривают их в лизосомах с помощью ферментов (протеазы, пептидазы, нуклеазы, фосфатазы, липазы, карбоксилазы и др.). Кроме этого, нейтрофильные фагоциты выделяют протеолитические ферменты типа М-геназы, эластазы, катепсинов D и E, участвуют в резорбции рубцовых изменений слизистой оболочки, фиксации иммунных комплексов на базальных мембранах капилляров.

В ротовой жидкости находятся антибактериальные вещества, продуцируемые Т- и В-лимфоцитами, которые мигрируют через лимфатическое глоточное кольцо. Фермент оксидаза, калликреин слюны и образующиеся при его участии кинины обладают выраженной хемотаксической активностью, обеспечивая регуляцию миграции лейкоцитов в полости рта. Помимо хемотаксического действия, кинины способствуют миграции лейкоцитов путем повышения проницаемости сосудов тканей полости рта.

В ротовой жидкости ведущим фактором специфической антимикробной защиты являются  $\gamma$ -глобулины (иммуноглобулины) – защитные белки сыворотки крови или секретов, обладающие функцией антител. Из известных 6 классов иммуноглобулинов в полости рта наиболее широко представлены IgA, IgG, IgM, хотя их соотношение в ротовой жидкости иное, чем в сыворотке крови и экссудатах [7].

В десневой жидкости содержание иммуноглобулинов близко к таковому в сыворотке крови, а IgA в слюне значительно больше, чем в сыворотке крови. В то же время концентрации IgM, IgG и IgE в слюне и сыворотке почти одинаковые. Эти данные позволяют предположить, что в слюне основная роль в специфической защите принадлежит IgA и преимущественно sIgA. Молекула IgA, проникая в эпителиальную клетку, соединяется с SC и выходит на поверхность эпителиального покрова в виде sIgA [7].

Плоский эпителий, выстилающий слизистую оболочку рта, действует как пассивное молекулярное сито, особо благоприятствующее проникновению IgG. В норме этот путь поступления ограничен. Установлено, что сывороточный IgM в наименьшей степени способен проникать в слюну [50].

К факторам, увеличивающим поступление сывороточных иммуноглобулинов в секрет, относятся воспалительные процессы слизистой оболочки рта, травма, местные аллергические реакции. В подобных ситуациях большое количество сывороточных антител в месте

действия антигена является биологически целесообразным механизмом усиления местного иммунитета.

В современной геронтологии доминирует мнение о том, что первичные причины старения имеют молекулярную природу. Подтверждение тому – свободнорадикальная теория старения [1, 44]. Согласно ее основным положениям, старение – это прогрессирующий деструктивный процесс, а свободные радикалы кислорода инициируют цепную реакцию повреждения биополимеров, являющихся основным фактором старения организма. В частности, по мере старения организма нарастает интенсивность окислительного повреждения биомолекул и тканей, развивается окислительный стресс. Его показателем принято считать увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Повышенный уровень жирных кислот (преимущественно пальмитиновой кислоты) в околоклеточном пространстве становится причиной аккумуляции триглицеридов в нежировых тканях, гипергликемии, липо- и глюкозотоксичности, развития окислительного стресса, т.е. симптомов, характерных для гипофагии, гиподинамии и старения. Хроническое повышение уровня жирных кислот в крови является следствием отсутствия в организме системы регулирования их гомеостаза [23].

Естественно, что такие процессы активно происходят и в полости рта. Однако если состояние системы «ПОЛ – АОЗ» достаточно полно исследовано в слюне здоровых и больных людей молодого и среднего возраста, то у лиц старших возрастных групп оно практически не изучено [6, 26].

В формировании защитных эффектов адаптации к стрессорным воздействиям вовлечены практически все основные системы организма: сердечно-сосудистая, нервная и др. Поэтому при анализе антистрессорного эффекта такой адаптации необходимо обратить особое внимание на один из наиболее универсальных регуляторов физиологических функций систем – оксид азота (NO) [8].

Оксид азота синтезируется из L-аргинина синтазой оксид азота в присутствии ряда кофакторов и кислорода. Конечными продуктами этой реакции являются одна молекула L-цитруллин и один радикал NO [9].

Все многообразие биологических эффектов NO можно представить как регуляторное влияние его на сосудистый тонус, адгезию клеток, проницаемость сосудов, агрегацию тромбоцитов, антиоксидантную активность, ингибирование адгезии лейкоцитов. Повреждающее действие выражается в ингибировании ряда ферментов, нарушении структуры ДНК, индукции процессов ПОЛ, снижении антиоксидантного потенциала клеток [15].

Реакция оксида азота с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов – нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации NO в организме [5].

Оксид азота является одним из важнейших факторов эндогенной защиты организма от повреждающих воздействий. По мере формирования адаптации происходит закономерное нарастание концентрации метаболитов NO (нитритов/нитратов) в плазме, которое свидетельствует об усилении его синтеза. Однако при избыточной продукции оксид азота начинает оказывать чрезмерное вазодепрессорное и прямое цитотоксическое действие [16].

Роль NO определяется соотношением стресс-лимитирующей роли в неспецифической стресс-реакции и патогенетической роли его продукции в специфическом повреждении при действии конкретного фактора [18, 56]. Развитию окислительного стресса препятствует сложный многокомпонентный механизм антиоксидантной системы (АОС), который превращает радикалы в малоактивные продукты, прерывает цепные реакции ПОЛ, инактивирует перекисные соединения. Истощение и срыв АОС ведет к интенсификации процессов свободнорадикального окисления и развитию окислительного стресса [3].

Наличие в слюне эпидермального и эндотелиального факторов роста способствует регенерации и стимуляции кровоснабжения тканей.

На васкуляризацию тканей и органов полости рта у пожилых людей влияет и состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывающей системы крови и фибринолиза. Одни авторы [34, 58] считают, что у людей в этом возрасте усиливается агрегация тромбоци-

тов, развивается гиперкоагуляция и тормозится фибринолиз. Другие исследователи [35] придерживаются прямо противоположного мнения.

В ротовой жидкости также обнаружены структуры, обладающие тромбопластической активностью (обломки клеточных мембран), антигепариновая субстанция, факторы, входящие в протромбиновый комплекс, фибриназа и др. Эти соединения играют важную роль в обеспечении местного гемостаза, очищении полости рта, развитии воспалительных, регенеративных и других процессов [10, 24]. При изучении паротидной слюны пожилых людей Н.Г. Сенченко [17] подтвердил эти данные, причем отметил, что с возрастом прокоагулянтные свойства слюны нарастают и отражаются на течении процессов регенерации в полости рта.

Одним из факторов, способствующих нарушению системы гемостаза, является гомоцистеин. Несмотря на то, что его впервые описали еще в 1932 году, основные публикации о связи повышенного содержания гомоцистеина с патологическими состояниями человека (сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями) появились только в последние десятилетия [30, 31]. Тогда же стали проводиться популяционные исследования, связанные с гипергомоцистеинемией [59].

Гомоцистеин (Hcy) – природная серосодержащая аминокислота, не встречающаяся в белках. Hcy – продукт метаболизма метионина (Met), являющегося одной из 8 незаменимых аминокислот организма.

В плазме крови свободный (восстановленный) гомоцистеин присутствует в небольших количествах – 1–2 %. Примерно 20 % находится в окисленном состоянии, преимущественно в виде смешанного дисульфида – цистеинилгомоцистеина и гомоцистина. Помимо ферментов, важную роль в метаболизме гомоцистеина выполняют витамины B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> и фолиевая кислота. Существует несколько путей биотрансформации Hcy в организме человека [54]. Реакция, превращающая гомоцистеин в цистеин, происходит в печени, почках, тонком кишечнике и поджелудочной железе.

Исследованиями, проведенными в течение последних 15 лет, установлено, что гомоцистеин является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии, атеросклероза [37, 39]. Полагают, что гипергомоцистеинемия – более информативный показатель развития болезней сердечно-сосудистой системы, чем холестерин [45].

Гомоцистеин повреждает стенки сосудов, делая их поверхность рыхлой. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку. Повышенный уровень Hcy усиливает тромбообразование. Повышение концентрации гомоцистеина в крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80 % у женщин и на 60 % у мужчин.

Исследований по содержанию и динамике гомоцистеина в ротовой жидкости при пародонтите у больных пожилого и старческого возраста в доступной литературе нами не обнаружено.

Известно, что в полости рта постоянно находится микрофлора различного вида, состава и количества [25]. Она имеет несколько механизмов приспособления, существования, размножения и жизнедеятельности в полости рта. Условно ее делят на сапрофиты, приспособившиеся к полости рта, бактерии, транзитом минующие полость рта, условно-патогенные микроорганизмы и микрофлору, хорошо выживающая в ней [49].

Общесоматические заболевания, изменяя биохимические процессы и иммунитет, могут влиять на микробиоценоз ротовой полости. Эти процессы более выражены при снижении регенеративной и компенсаторной способности слизистой оболочки, что наблюдается у лиц пожилого возраста [14, 20].

У пожилых людей с общесоматическими заболеваниями качественный состав микрофлоры полости рта отличается от такового у молодых здоровых лиц большим разнообразием, что обусловлено характером болезни: патологией мочеполовой и сердечно-сосудистой систем, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и др. [14].

Нормальная микрофлора полости рта не только устойчива к действию антибактериальных факторов ротовой жидкости, но и вместе с ними участвует в защите макроорганизма от микробов, поступающих извне. Антибактериальная активность слюны способствует сохранению динамического равновесия обитающих в полости рта микроорганизмов. Следовательно, слюна обеспечивает количественное и качественное постоянство микрофлоры ротовой полости.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об актуальности дальнейшего комплексного изучения защитной системы ротовой полости, особенно происходящих в ней изменений, как в процессе физиологического старения человеческого организма, так и при развитии различных патологических процессов, что позволит обосновать и разработать методы ее коррекции, а, следовательно, замедлить возрастные сдвиги.

### Литература:

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов. – СПб. : Наука, 2008. – Т. 1. – 480 с.
2. Быкова В.П. Иммунный барьер слизистых оболочек в современном прочтении / В.П. Быкова, Д.В. Калинин // Рос. ринол. – 2009. – № 1. – С. 40–43.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вестн. РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–50.
4. Волжин О.О. Биохимические изменения в смешанной слюне при адентиях : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.О. Волжин. – Ростов-н/Д., 2005. – 24 с.
5. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. – М. : Медпрактика, 2004. – 179 с.
6. Грудянов А.И. Соотношение между перекисным окислением липидов слюны и местное лечение пародонтита гелем диклорана / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова, Л.Е. Серебрякова // Стоматология. – 2002. – № 4. – С. 31–34.
7. Климович В.Б. Защитные и гомеостатические функции секреторных иммуноглобулинов (sIg) / В.Б. Климович // Рос. иммунол. журн. – 2008. – Т. 2 (11), № 2–3. – С. 141–142.
8. Маленюк Е.Б. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? / Е.Б. Маленюк, Н.П. Аймашева, Е.Б. Манухина // Бюл. exper. биол. и мед. – 1998. – Т. 126, № 9. – С. 274–277.
9. Манухина Е.Б. Роль оксида азота и кислородных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии / Е.Б. Манухина, Н.П. Лямина, П.В. Долотовская // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 73–84.
10. Меджидов М.Н. Экспериментальное обоснование и клиническое применение препаратов системы фибрин-фибронектина и тромбоцитарного фактора роста в комплексном лечении заболеваний пародонта : дис. ... д-ра мед. наук / М.Н. Меджидов. – М., 2007. – 354 с.
11. Нетяхата Ж.Н. Изучение саливации у человека в норме и патологии / Ж.Н. Нетяхата, С.Н. Лякун // Клин. мед. – 1972. – № 9. – С. 62–64.
12. Оскольский Г.И. Морфологическая характеристика эпителия десны при хронических заболеваниях пародонта / Г.И. Оскольский, А.В. Юркевич // Сиб. консилиум. – 2005. – № 4 (45). – С. 18–20.
13. Островская Л.Ю. Воспалительные заболевания пародонта при *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии : клинико-морфологическое и иммуногистохимическое обследование / Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, М.А. Осадчук // Рос. стоматол. журн. – 2008. – № 2. – С. 31–34.
14. Полторац Н.А. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с ишемической болезнью сердца : дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Полторац. – М., 2007. – 126 с.
15. Рябов Г.А. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов // Анестезиол. и реаниматол. – 2001. – № 1. – С. 8–13.

16. Салей А.П. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения / А.П. Салей, М.И. Рецкий // Вестн. ВГУ. – 2003. – № 1. – С. 75–80.
17. Сенченко Н.Г. Возрастные особенности гемокоагуляционной активности слюны / Н.Г. Сенченко // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : материалы II Всерос. науч. конф. – М., 2005. – С. 296.
18. Смирин Б.И. Депонирование оксида азота как фактор адаптационной защиты / Б.И. Смирин, Д.А. Покидышев, И.Ю. Малышев // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 4. – С. 447–454.
19. Соотношение патоморфологических изменений тканей пародонта с уровнем про- и противовоспалительных цитокинов ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите / Т.Г. Петрова [и др.] // Институт стоматол. – 2007. – № 1. – С. 98–99.
20. Состояние местного иммунитета полости рта у больных с хроническим активным гепатитом / В.В. Афанасьев [и др.] // Рос. стоматол. журн. – 2008. – № 1. – С. 15–17.
21. Структурно-функциональное состояние гематосаливарного барьера при стресс-индуцированных изменениях в пародонте под влиянием ритмических гипотермических воздействий / Г. Малышева [и др.] // CATHEDRA. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 30–33.
22. Структурные реакции слизистой оболочки полости рта при диабетической пародонтопатии / Л.В. Балахонов [и др.] // Бюл. exper. биол. и мед. – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 581–584.
23. Терешина Е.В. Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. Гипотеза / Е.В. Терешина // Успехи геронтол. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 59–65.
24. Третиных С.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности нового способа медикаментозной терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Третиных. – Пермь, 2007. – 21 с.
25. Ушаков Р.В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев // Стоматол. для всех. – 1998. – № 3. – С. 22–24.
26. Хышиктуев Б.С. Влияние димефосфона на показатели гемодинамики тканей пародонта у больных пожилого возраста с пародонтитом / Б.С. Хышиктуев, В.Ф. Островская // Стоматол. для всех. – 2007. – № 2. – С. 30–32.
27. Цепов Л.М. Заболевания пародонта : взгляд на проблему / Л.М. Цепов. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.
28. Bergdahi M. Low instimulated salivary flow and subjective oral dryness : association with medication, anxiety, depression, and stress / M. Bergdahi, J. Bergdahi // J. Dent. Res. – 2000. – Vol. 79. – P. 1652–1658.
29. Changes in periodontal health status are associated with bacterial community shifts as assessed by quantitative 16S cloning and sequencing / P. Kumar [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, Suppl. 10. – P. 3665–3673.
30. Ciaccio M. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction / M. Ciaccio, G. Bivona, C. Bellia // Ther. a. Clin. Risk Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 219–224.
31. Daly S. Homocysteine and folic acid : implications for pregnancy / S. Daly, A. Cotter, A.E. Molloy // Semin. Vasc. Med. – 2005. – Vol. 5. – P. 190–200.
32. Jankittivong A. Oral mucosal conditions in elderly dental patients / A. Jankittivong, V. Aneksuk, R.P. Langlais // Oral. Dis. – 2002. – Vol. 8. – P. 218–223.
33. Kroes L. Bacterial diversity within the human subgingival crevice / L. Kroes, P.W. Lepp, D.A. Relman // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 96, № 25. – P. 14547–14552.
34. Kuznik B.I. Heat Shock Proteins : Changes Related to Aging, Development of Thrombotic Complications, and Peptide Regulation of the Genome 1 / B.I. Kuznik, N.S. Lin'kova, V.Kh. Khavinson // Adv. Gerontol. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 175–186.
35. Levels of factor VIIc associated with decreased tissue factor pathway inhibitor and increased plasminogen activator inhibitor-1 in dyslipoproteidemias / D. Zitoun [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1996. – № 16. – P. 77–81.

36. Medication and dry mouth findings from a cohort study of older people / W.M. Thomson [et al.] // *J. Publ. Helth Dent.* – 2000. – Vol. 60. – P. 12–20.
37. Moat S.J. Plasma total homocysteine : instigator or indicator of cardiovascular disease? / S.J. Moat // *Ann. Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 45. – P. 345–348.
38. Muzyka B. Oral fungal infections / B. Muzyka // *Dent. Clin. Orth. Arn.* – 2005. – Vol. 49, № 1. – P. 49–65.
39. Naess I.A. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population-results from the HUNT 2 study / I.A. Naess, S.C. Christiansen, P.R. Romundstad // *Br. J. Haematol.* – 2008. – Vol. 141. – P. 529–535.
40. Novel subgingival bacterial phylotypes detected using multiple univetsal polymerase chain reaction primer sets / A. De Lillo [et al.] // *Oral. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 61–68.
41. Oho T. Functional domain of bovine milk lactoferrin which inhibits the adherence of *Streptococcus mutans* cells to a salivary film / T. Oho, M. Mitoma, T. Koga // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70, № 9. – P. 5279–5282.
42. Oral health among institutionalised elderly in Zagreb, Croatia / S.K. Simunkovic [et al.] // *Gerodontology.* – 2005. – Vol. 22. – P. 238–241.
43. Oral health and nutrition in older people / A.W.G. Waiis [et al.] // *J. Publ. Health Dent.* – 2000. – Vol. 60. – P. 304–307.
44. Petersen P.E. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme / P.E. Petersen, T. Yamamoto // *Comm. Dent. Oral. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 33. – P. 81–92.
45. Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? / K. Potter // *Clin. Biochem. Rev.* – 2008. – Vol. 29. – P. 27–30.
46. Risk factors for tooth loss in the institutionalised elderly : a six-year cohort study / Y. Shimazaki [et al.] // *Comm. Dent. Health.* – 2003. – Vol. 20. – P. 123.
47. Rodd H. Immunocytochemical investigation of immune cell within human primary and permanent tooth pulp / H. Rodd, F. Boissonade // *J. Paediatr. Dent.* – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 2–9.
48. Rudney J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythensis* are components of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells / J. Rudney, R. Chen, G. Sedgewick // *J. Dent. Res.* – 2005. – Vol. 84, № 1. – P. 59–63.
49. Russell R. Microbiological aspects of caries prevention / R. Russell // *Prevention of oral diseases* / ed. by J.J. Murray, J.H. Nunn, J.G. Steel. – Oxford, 2003. – P. 63–75.
50. Ruwanpura S. Prostaglandin E2 regulates Interleukin-1 $\beta$ -induced matrix metalloproteinase-3 production in human gingival fibroblasts / S. Ruwanpura, K. Naguchi, I. Ishikawa // *J. Dent. Res.* – 2004. – Vol. 83, № 3. – P. 260–265.
51. Secretory function of neutrophilic leukocytes of the patients with periodontal diseases / J. Sakalauskiene [et al.] // *Stomatology.* – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 90–94.
52. Sheiham A. Oral health promotion and policy / A. Sheiham A.R. Watt // *Prevention of oral diseases* / ed. by J.J. Murray, J.H. Nunn, J.G. Steel. – Oxford, 2003. – P. 245–256.
53. Ship J.A. Xerostomia and the geriatric patients / J.A. Ship, S.R. Pillemer, B.J. Baum // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2002. – Vol. 50. – P. 535–543.
54. Szegedi S.S. Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine-homocysteine methyltransferase / S.S. Szegedi, C.C. Castro, M. Koutmos // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 8939–8945.
55. Tabak L.A. A revolution in biomedical assessment : the development of salivary diagnostics / L.A. Tabak // *J. Dent. Educ.* – 2001. – Vol. 65, № 12. – P. 1335–1339.
56. Tanaka H. Swimming training lowers the resting blood pressure in individuals with hypertension / H. Tanaka, D.R. Bassett Jr., E.T. Howley // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 651–657.
57. The natural history of periodontal disease in man. Risk factors for progression of attachment loss in individuals receiving no oral health care / A.L. Neely [et al.] // *J. Periodontol.* – 2001. – Vol. 72, № 8. – P. 1006–1015.



58. Van Aken B.E. Interleukin 8 and venous thrombosis : Evidence for a role of inflammation in thrombosis / B.E. Van Aken, P.H. Reitsma, F.R. Rosendaal // Br. J. Haematol. – 2002. – Vol. 116, № 1. – P. 173–177.
59. Vollset S.E. Population determinants of homocysteine / S.E. Vollset, H. Refsum, P.M. Ueland // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73. – P. 499–500.