

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-1-70-75
УДК 616.31-002-06-02:578.834.1

SARS-COV-2 В ПОЛОСТИ РТА И ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАРОДОНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

Модина Т. Н.¹, Цинеккер Д. Т.², Харитонов М. А.³, Махди Мохаймен Мхмуд Махди³,
Мамаева Е. В.², Усманова И. Н.⁴

¹ Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова, Институт усовершенствования врачей Минздрава России, г. Москва, Россия

² Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань, Россия

⁴ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Аннотация

Предмет. SARS-CoV-2 — это коронавирус, вызывающий острое респираторное инфекционное заболевание — новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). К SARS-CoV-2 восприимчивы клетки, экспрессирующие рецепторы АПФ 2 (ангиотензинпревращающий фермент 2), которые присутствуют во многих органах и тканях человека, в том числе в эпителии носа и полости рта. При этом для новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характерным является гипервоспаление с массивной выработкой цитокинов — так называемый цитокиновый шторм [1]. К подобным гипервоспалительным реакциям высокочувствительны и ткани пародонта, что делает возможной инициацию обострения хронической пародонтальной патологии.

Цель исследования: определить связь между репродукцией в полости рта SARS-CoV-2 и обострением хронической пародонтальной патологии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материалы и методы. Проведено обследование 18 пациентов COVID-госпиталя (г. Казань), находящихся на стационарном лечении с диагнозом «новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и внебольничная пневмония». Для тестирования на SARS-CoV-2 был проведен забор материала специальными стерильными тупферами (тупфер для взятия мазков, пластик, вискоза, без среды, стерильный, в пробирке) и пинами (бумажные, конусность 30) из носоглотки, пародонтального кармана и с поверхности языка (соответственно). Использовался метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, ОТ-ПЦР (RT-PCR).

Результаты. В период острого воспаления (внебольничная пневмония) у 94,4% стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в биоматериалах из носоглотки, пародонтального кармана и поверхности языка РНК SARS-CoV-2 не была обнаружена. При этом клиническое обследование показало, что у 100% пациентов диагностировано обострение хронического генерализованного пародонтита.

Вывод. Наиболее вероятно, что обострение хронического генерализованного пародонтита у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) не связано с репродукцией SARS-CoV-2 в полости рта и является следствием гиперактивации иммунных и воспалительных защитных механизмов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), пародонтология, хронический генерализованный пародонтит, SARS-COV-2 в полости рта, обострение

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Тамара Николаевна МОДИНА ORCID ID 0000-0002-2036-9464

Д. м. н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, Институт усовершенствования врачей ФБГУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия
tmodina@mail.ru

Дарья Тиловна ЦИНЕККЕР ORCID ID 0000-0001-6635-0941

Ассистент кафедры стоматологии детского возраста, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань, Россия
daschaz@inbox.ru

Майя Александровна ХАРИТОНОВА ORCID ID 0000-00001-6467-1688

К. б. н., доцент кафедры микробиологии, Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия
maya_kharitonova@mail.ru

Махди Мохаймен Мхмуд Махди ORCID ID 0000-0002-5671-3435

Магистр кафедры микробиологии, Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия
mohaimentahmood3@gmail.com

Елена Владимировна МАМАЕВА ORCID ID 0000-0002-4087-2212

Д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань, Россия
mataeva49.49@mail.ru

Усманова Ирина Николаевна ORCID ID 0000-0002-1781-0291

Д. м. н., профессор кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия
irinausma@mail.ru

Адрес для переписки: Елена Владимировна МАМАЕВА

450095, г. Казань, ул. Восстания, д. 127, кв. 41

+7 (986) 9040405

E-mail: mataeva49.49@mail.ru

Образец цитирования:

Модина Т. Н., Цинеккер Д. Т., Харитонов М. А., Махди Мохаймен Мхмуд Махди, Мамаева Е. В., Усманова И. Н. SARS-COV-2 В ПОЛОСТИ РТА И ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАРОДОНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19). Проблемы стоматологии. 2021; 1: 70-75.

© Модина Т. Н. и др., 2021

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-1-70-75

Поступила 07.02.2021. Принята к печати 23.03.2021

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-1-70-75

ORAL VIRAL LOAD OF SARS-COV-2 AND EXACERBATION OF CHRONIC PERIODONTAL DISEASE IN PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Modina T.N.¹, Zinecker D.T.², Kharitonova M.A.³, Mahdi Mohaimen Mhmoud Mahdi³, Mamaeva E.V.², Usmanova I.N.⁴

¹ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Institute for Advanced Training of Doctors, Moscow, Russia

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

³ Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan, Russia

⁴ Bashkir state medical University, Ufa, Russia

Annotation

Object. SARS-CoV-2 is a coronavirus that causes the acute respiratory infection novel coronavirus infection (COVID-19). Cells expressing ACE 2 (angiotensin converting enzyme 2) receptors, which are present in many organs and tissues of humans, including the epithelium of the nose and mouth, are susceptible to SARS-CoV-2. At the same time, hyperinflammation is characteristic of novel coronavirus infection (COVID-19), with a massive production of cytokines — the so-called cytokine storm [1]. Periodontal tissues are also highly sensitive to such hyperinflammatory reactions, which makes it possible to initiate an exacerbation of chronic periodontal pathology.

Objective: To determine the relationship between SARS-CoV-2 oral reproduction and exacerbation of chronic periodontal disease in patients with novel coronavirus infection (COVID-19).

Material and methods. Study of 18 patients of the COVID-hospital (Kazan), who are undergoing hospital treatment with a diagnosis of novel coronavirus infection (COVID-19)/community-acquired pneumonia, was carried out. To test SARS-CoV-2, material was sampled with special sterile swabs and pins from the nasopharynx, periodontal pocket and tongue surface (respectively). The method of polymerase chain reaction with reverse transcription (RT-PCR) was used.

Results. SARS-CoV-2 RNA was not detected in biomaterials from the nasopharynx, periodontal pocket and tongue surface 94.4% of patients with confirmed with new coronavirus infection (COVID-19) during acute inflammation (community-acquired pneumonia). At the same time, clinical examination showed that exacerbation of chronic generalized periodontitis was diagnosed in 100% of patients. Conclusion. It is most likely that the exacerbation of chronic generalized periodontitis in patients with novel coronavirus infection (COVID-19) is not associated with the reproduction of SARS-CoV-2 in the oral cavity, but is a consequence of hyperactivation of immune and inflammatory defense mechanisms.

Keywords: novel coronavirus infection (COVID-19), periodontology, chronic generalized periodontitis, SARS-COV-2 in the oral cavity, exacerbation

The authors declare no conflict of interest.

Tamara N. MODINA ORCID ID 0000-0002-2036-9464

Grand PhD in Medical sciences, Professor of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Dentistry, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia
tmodina@mail.ru

Daria T. ZINECKER ORCID ID 0000-0001-6635-0941

Assistant of the Department of Pediatric Dentistry, Kazan State Medical University, Kazan, Russia
daschaz@inbox.ru

Maya A. KHARITONOVA ORCID ID 0000-0001-6467-1688

PhD in Biological sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia
maya_kharitonova@mail.ru

Mahdi Mohaimen Mhmoud Mahdi ORCID ID 0000-0002-5671-3435

Master of Microbiology; Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia
mohaimenmahmood3@gmail.com

Elena V. MAMAEVA ORCID ID 0000-0002-4087-2212

Grand PhD in Medical sciences, Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Kazan State Medical University, Kazan, Russia
+7 (986) 9040405
mamaeva49.49@mail.ru

Usmanova Irina N. ORCID ID 0000-0002-1781-0291

Grand PhD in Medical sciences, Professor of the Department of Therapeutic Dentistry with
with the course of IAPE, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
E-mail: irinausma@mail.ru

Correspondence address: Elena V. MAMAEVA

450095, Kazan, Vosstaniya str, 127, apt. 41

Tel.: +7 (986) 9040405

E-mail: mamaeva49.49@mail.ru

For citation:

Modina T.N., Zinecker D.T., Kharitonova M.A., Mahdi Mohaimen Mhmoud Mahdi, Mamaeva E.V., Usmanova I.N. ORAL VIRAL LOAD OF SARS-COV-2 AND EXACERBATION OF CHRONIC PERIODONTAL DISEASE IN PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) Actual problems in dentistry. 2021; 1: 70-75. (In Russ.)

© Modina T.N. et al., 2021

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-1-70-75

Received 07.02.2021. Accepted 23.03.2021

Актуальность исследования

SARS-CoV-2 — это коронавирус, вызывающий острое респираторное инфекционное заболевание — новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). К SARS-CoV-2 восприимчивы клетки, экспрессирующие рецепторы АПФ 2 (ангиотензинпревращающий фермент 2), которые присутствуют во многих органах и тканях человека, в том числе в эпителии носа и полости рта. При этом для новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характерным является гипервоспаление с массивной выработкой цитокинов — так называемый цитокиновый шторм [1]. К подобным гипервоспалительным реакциям высокочувствительны и ткани пародонта, что делает возможным инициацию обострения хронической пародонтальной патологии.

Обзор литературы по проблеме

SARS-CoV-2 — коронавирус, способный подавлять АПФ 2, вызывая острый респираторный дистресс-синдром [2–5]. Экспрессируются рецепторы АПФ 2 в легких, пищеводе, подвздошной кишке, печеночных желчных протоках, мочевом пузыре. Есть исследования, подтверждающие экспрессию АПФ 2 клетками слюнных желез и сосочков языка; авторы считают, что наличие рецепторов АПФ 2 в полости рта может обуславливать персистенцию SARS-CoV-2 [6, 7].

Рядом авторов установлено, что SARS-CoV-2 может вызвать обострение хронической пародонтальной патологии [8, 9]. Выдвинуты гипотезы о непрямом и опосредованном повреждающем действии SARS-CoV-2 на ткани пародонта вследствие каскада иммунологических реакций. При этом особая роль отводится цитокинам [10–12].

SARS-CoV-2 увеличивает количество IL-6, действуя на CD4+ клетки, увеличивая количество последних. В свою очередь, CD4+ выделяют IL-21,



Рис. 1. Схематичное изображение прикрепления SARS-CoV-2 к клеткам эндотелия пародонтального кармана
Fig. 1. Schematic representation of the binding of SARS-CoV-2 to endothelial cells of the periodontal pocket

напрямую влияющий на остеокласты, и, как следствие, ускоряют резорбцию костной ткани. В отношении пародонтальной патологии это сдвигает уже имеющийся дисбаланс резорбции костной ткани по отношению к ее росту. Схематично процесс опосредованного влияния IL-6 на остеокласты можно представить следующим образом: IL-6 → CD4+ → IL-21 → остеокласты [10–12].

По данным Deo V., Bhongade M.L. (2010), IL-6 связывается с фибробластами тканей пародонта в присутствии растворимой формы рецептора IL-6 (sIL-6R) и способствует разрастанию десневой ткани, образуя ложные пародонтальные карманы или углубляя уже существующие пародонтальные карманы. Таким образом происходит увеличение ареола анаэробной бактериальной флоры, что стимулирует обострение хронической пародонтальной патологии. Также фибробласты выделяют белок RANKL (цитокин семейства факторов некроза опухоли), при повышенной продукции которого и происходит увеличение костной резорбции. Соединение RANKL с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток-предшественниц остеокластов, также приводит к его активации [13–15].

По мнению Д.К. Новикова (2002), рецепторы нейтрофилов реагируют на увеличение концентрации IL-6 увеличением своего количества и таким образом напрямую участвуют в разрушении пародонтальных тканей. При этом отмечается усиление кровотока и отека десневого края (посредством накопления межклеточной жидкости, разрушения лимфатического и венозного оттока) [16].

Необходимо упомянуть о вероятности обострения хронической пародонтальной патологии по причине действия IL-6 на Т-супрессоры — центральные регуляторы иммунного ответа, основная функция которых — контроль силы и продолжительности иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-киллеров). Уменьшение популяции данных клеток усиливает аллергический и аутоиммунный клеточный ответ [9, 17].

Общеизвестно, что при хронической пародонтальной патологии, а именно при хроническом генерализованном пародонтите, нарушается целостность зубодесневого прикрепления, формируются и углубляются пародонтальные карманы. Все перечисленное может способствовать увеличению площади поверхности клеток, способных экспрессировать рецепторы АПФ 2, с которыми и взаимодействует SARS-CoV-2, что мы представили на рис. 1.

Когда острый респираторный дистресс-синдром поражает клетки, экспрессирующие поверхностные рецепторы АПФ 2, активная репликация и высвобождение вируса заставляет клетку-хозяина высвобождать связанные с повреждением молекулярные структуры, включая АТФ, нуклеиновые кислоты

и олигомеры ASC. Они распознаются эпителиальными и эндотелиальными клетками, альвеолярными макрофагами, вызывая генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP1 α), MIP1 β и MCP1). Эти белки привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению [18, 19]. После прикрепления SARS-CoV-2 последовательность межклеточного взаимодействия схематично представлена на рис. 2.

Активация передачи сигналов в рамках цис-передачи приводит к плейотропным эффектам на приобретенный иммунитет (В- и Т-клетки), а также на врожденную иммунную систему (нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры (NK)), которые могут вносить вклад в возникновение цитокинового шторма [18, 19]. При этом цитокиновый шторм известен как потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров, с высвобождением защитными клетками различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов [13]. Образуется своеобразный «порочный круг» — чем больше активных воспалительных белков продуцируется, тем больше активируются клетки иммунной системы, которые, в свою очередь, также вырабатывают активные медиаторы воспаления. Реакция распространяется на весь организм, приобретает системный характер. У части пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) при этом развиваются гипервоспалительные осложнения [14, 15].

Если рассматривать связь цитокинового шторма и пародонтальной патологии, то существуют данные о повышенном содержании IL-6, 8, 10, 1 β , TNF- α при остром воспалительном процессе или обострении в тканях пародонта при его патологии [15].

Таким образом, при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) количество воспалительных цитокинов и химических медиаторов воспаления напрямую влияет на тяжесть воспаления и его проявления, в том числе и в тканях пародонта, в виде обострения хронической пародонтальной патологии. А прикрепление вируса SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ 2 и проникновение его в ткани пародонта может запускать каскад иммунологических реакций, а возможно, и служить идентификатором первых клинических проявлений.

Цель исследования: определить связь между репродукцией в полости рта SARS-CoV-2 и обострением хронической пародонтальной патологии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

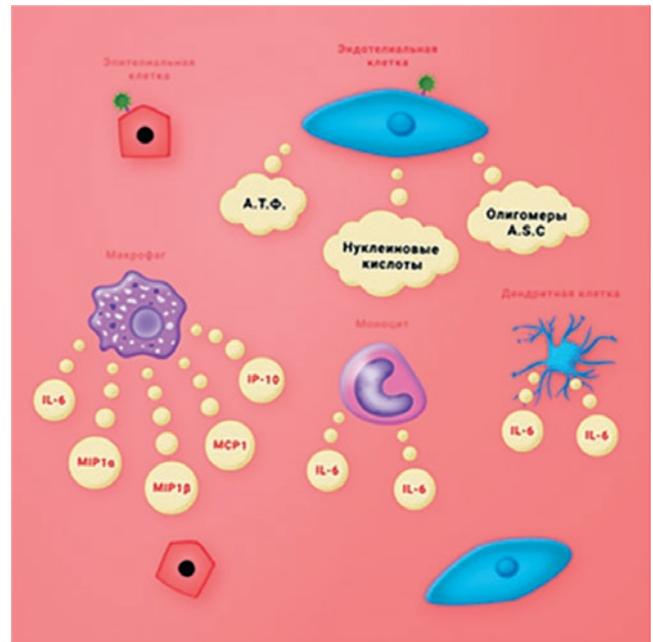


Рис. 2. Схематичное изображение ответа иммунной системы на инфицирование SARS-CoV-2 клеток эндотелия слизистой оболочки рта

Fig. 2. Schematic representation of the immune system response to infection

with SARS-CoV-2 of endothelial cells of the oral mucosa

Материалы исследования

Проведено обследование 18 пациентов COVID-госпиталя (г. Казань), находящихся на стационарном лечении с диагнозом «новая коронавирусная инфекция (COVID-19)» (U07.1 вирус идентифицирован); определена внебольничная двусторонняя интерстициальная полисегментарная пневмония (умеренной (КТ-2) и средне-тяжелой (КТ-3) степени тяжести), осложненная дыхательной недостаточностью. Все пациенты (10 мужчин и 8 женщин) относились к пожилой возрастной группе (60–74 года) и имели различную сопутствующую патологию. Лечение основного заболевания проводилось согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика, лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России и Роспотребнадзора». От всех обследованных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Забор материала осуществлялся специальными стерильными тупферами и пинами из носоглотки, пародонтального кармана и поверхности языка (соответственно). Для тестирования на SARS-CoV-2 был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, ОТ-ПЦР (RT-PCR), набор реагентов «ПЦР-РВ-2019-nCov» и амплификатор Real-time CFX96. ОТ-ПЦР представляет собой метод амплификации специфического фрагмента рибонуклеиновой кислоты (РНК).

Для подтверждения актуальности темы была проведена диагностика заболеваний пародонта и определение тяжести течения воспалительных процессов у тех же 18 пациентов. В ходе клинического обследования проводили осмотр рта и индексную оценку с применением упрощенного индекса гигиены полости рта (ОНИ-S) и комплексного пародонтального индекса, определяющего нуждаемость в лечении (СПИТН). Статистическая обработка результатов исследования выполнена на персональном компьютере IBM с процессором Core 2 Duo с использованием стандартных статистических программ. Сведения о диагностической ценности индексов, наиболее характерном интервале, диагностическом весе и его вероятности были получены в результате математического метода обработки данных медицинского обследования [20].

Результаты исследования и их обсуждение

В период острого воспаления (внебольничная пневмония) у 17 из 18 (94,4%) стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в биоматериалах из носоглотки, пародонтального кармана и поверхности языка SARS-CoV-2 не определялся. Возможно, количество РНК вируса было недостаточно для его идентификации методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Из 18 исследуемых пациентов только у 1 пациента титр вируса был достаточным для его идентификации по методу ОТ-ПЦР.

По всей вероятности, РНК вируса SARS-CoV-2 не была обнаружена во время острого воспаления (внебольничная пневмония), так как на этом сроке организм переживает уже последствия цитокинового шторма, вызванного SARS-CoV-2. А отмеченные нами обострения хронической пародонтальной патологии связаны не с наличием SARS-CoV-2 в носоглотке, пародонтальном кармане или на поверхности языка, а с системным увеличением концентрации воспалительных цитокинов. Все вышесказанное позволило нам определить, что обострение хронической пародонтальной патологии, возможно, было инициировано или цитокиновым штормом (спутником новой коронавирусной инфекции (COVID-19)), или снижением иммунного статуса пациента.

Результат математического анализа диагностической ценности индексов ОНИ-S и СПИТН позволил дать оценку гигиеническому состоянию полости рта пациентов и нуждаемости в пародонтологическом лечении. Главным преимуществом этих индексов явилась скорость их определения, простота и информативность, что имело очень большое значение в нашем исследовании. Расчет упрощенного индекса гигиены рта ОНИ-S показал наиболее характерный интервал индекса $2,6 \pm 1,8$, что соответствует плохому уровню гигиены рта. Расчет индекса СПИТН показал наиболее характерный интервал индекса $3,6 \pm 1,4$, что трактовалось нами как тяжелая степень поражения пародонта. Результат математического анализа показателей свидетельствовал о том, что диагностическая ценность индексов ОНИ-S и СПИТН соответствовала 0,38 и 0,40, диагностический вес — 0,61 и 0,63, а вероятность интервала — 73,2% и 66,67% (соответственно). Медиана индексов ОНИ-S и СПИТН была высокой и составила 3,0 ($p < 0,001$) и 3,8 ($p < 0,001$) соответственно (табл.).

При этом клиническое обследование показало, что у пациентов диагностировано обострение хронического генерализованного пародонтита средней тяжести степени тяжести. Зафиксированы следующие клинические проявления: застойная венозная гиперемия слизистой десневой края с участками яркой гиперемии и отека (в 91% случаев), кровоточивость и болезненность при пальпации (в 98% и 62% случаев соответственно), выделение серозно-гнойного экссудата при надавливании на десневой край (66% случаев); болезненная горизонтальная перкуссия отдельных зубов (в 74% случаев); оголение в пределах $\frac{1}{2}$ корней зубов и подвижность отдельных зубов (72% и 60% случаев соответственно).

Таким образом, результаты исследования определили, что все пациенты с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) нуждались в профессиональной гигиене полости рта и комплексном лечении тканей пародонта. А использованные индексы ОНИ-S и СПИТН явились диагностически ценными в отношении изучаемой нами патологии.

В ходе проведения данного исследования все пациенты были взяты на диспансерный учет с определением модели диспансерного наблюдения, составлением индивидуального плана комплексного

Таблица

Результат анализа индексной оценки пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Table. The result of the analysis of the index score of patients with novel coronavirus infection (COVID-19)

Показатель	Диагностическая ценность	Наиболее характерный интервал индекса	Диагностический вес	Вероятность интервала (%)	Медиана (Me)
ОНИ-S	0,38	$2,6 \pm 1,8$	0,61	73,2	3,0 ($p < 0,001$)
СПИТН	0,40	$3,6 \pm 1,4$	0,63	66,67	3,8 ($p < 0,001$)

пародонтологического обследования, назначением необходимых диагностических процедур и реабилитационных мероприятий. При этом реабилитация пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) должна будет носить комплексный характер, учитывать тяжесть перенесенной инфекции и состояние иммунной системы на момент обращения.

Вывод

В период острого воспаления (внебольничная пневмония) у 94,4% стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в биоматериалах из носоглотки, пародонтального кармана и поверхности языка РНК SARS-CoV-2 не была обнаружена. При этом клиническое обследование показало, что у 100% пациентов диагностировано обострение хронического генерализованного пародонтита.

Литература/References

1. Rahmati M., Moosavi M.A. Cytokine-targeted therapy in severely ill COVID-19 patients: Options and cautions // EJMO. – 2020;4(2):179-181. <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.72142>
2. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J., Godbout K., Parsons T., Baronas E., Hsieh F., Acton S., Patane M., Nichols A., Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase // The Journal of Biological Chemistry. – 2002;17(277):14838-14843. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200581200>.
3. Moore John B., June Carl H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // Science. – 2020;368(6490):473-474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
4. Wolf J., Rose-John S., Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system // Cytokine. – 2014;1(70):11-20. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2014.05.024>.
5. Rose-John S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6 // Int J Biol Sci. – 2012;8(9):1237-1247. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4989>.
6. Zahi Badran, Alexis Gaudin, Xavier Struillou, Gilles Amador, Assem Soueidan. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? // Med Hypotheses. – 2020;143:109907. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907>
7. Turner A.J., Hiscox J.A., Hooper N.M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. Trends in Pharmacological Sciences journal // Cell Press. – 2004;25(6):291-294. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001>.
8. Hui D.S., Azhar E., Madani T.A., Ntoumi F. et al. The continuing 2019nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China // Int J Infect Dis.Feb. – 2020;91:264-266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>.
9. Ferrario C.M., Trask A.J., Jessup J.A. Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in regulation of cardiovascular function // American Physiological Society journal. – 2005;6(289):2281-2290. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00618.2005>.
10. Holub M., Lawrence D.A., Andersen N., Davidová A., Beran O., Marešová V., Chalupa P. Cytokines and Chemokines as Biomarkers of Community-Acquired Bacterial Infection // Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. – 2013;1:7. <https://doi.org/10.1155/2013/190145>.
11. Katovich M.J., Grobe J.L., Huentelman M., Raizada M.K. Angiotensin-converting enzyme 2 as a novel target for gene therapy for hypertension // Experimental Physiology journal. – 2005;3(90):299-305. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2004.028522>.
12. Edward M. Behrens, Gary A. Koretzky. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era // Arthritis & Rheumatology. – 2017;6(69):1135-1143. <https://doi.org/10.1002/art.40071>.
13. Harikesh S Wong, Ronald N Germain. Robust control of the adaptive immune system // PMID. – 29290544. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.009>.
14. Deo V., Bhongade M.L. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response // Dent Today. – 2010;29(9):60-62. PMID:20973418
15. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Москва : Мир. 2002:202. [B. Glik, Gzh. Pasternak. Molekulyarnaya biotekhnologiya. Principy i primeneniye. Moscow : Mir. 2002:202. (In Russ.)].
16. Новиков Д.К. Медицинская иммунология. Витебск : ВГМУ. 2002:150. [D.K. Novikov. Medical immunology. Vitebsk : VGMU. 2002:150. (In Russ.)].
17. Chi Zhang, Zhao Wu, Jia-Wen Li, Hong Zhao, Gui-Qiang Wang. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality // Int J Antimicrob Agents. – 2020;55(5):105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
18. Matthew Z.T., Chek Meng Poh., Laurent Renia., Paul A.MacAry., Lisa F.P.Ng. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat Rev Immunol. – 2020;20(6):363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.
19. Moore J.B, June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID -19 // Science. – 2020;368(6490):473-474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
20. Миргазизов М.З. Принципы диагностики и планирования лечения зубочелюстных аномалий с использованием биометрических методов и обоснование их применения в ортодонтии : дисс. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 1978. [M.Z. Mirgazizov. The principles of diagnosis and planning of treatment of dentoalveolar anomalies using biometric methods and the rationale for their use in orthodontics : diss. ... dr. med. science. Kemerovo, 1978. (In Russ.)].