

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Караваяева Т.М., Фефелова Е.В., Максименя М.В., Путнева А.С., Федоренко Е.В., Терешков П.П.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА И ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ЛИЦ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ВИТАМИНА D

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 672039, Чита, Россия

Ротовая жидкость является уникальной биологической средой, содержащей широкий спектр веществ, поступающих из локальных и системных источников, что делает возможным использование ее в качестве объекта для оценки патологических сдвигов в организме как на локальном, так и на системном уровнях. В сравнении с традиционным методом анализа крови, преимуществом оценки параметров ротовой жидкости является неинвазивность способа получения материала. У всех обследуемых был проведен забор ротовой жидкости с помощью специальных пластиковых контейнеров с тампоном, которые облегчают отбор материала, устраняя проникновение муцина в чистый исследуемый образец, что способствует получению более точных результатов анализа. Были определены: количество секреторного IgA, липополисахарид-связывающего белка (LBP), ТБК-активных продуктов, уровень общей антиоксидантной активности в ротовой жидкости у лиц с низким уровнем 25(OH)D до и после приема нативного раствора витамина D (Международное непатентованное название – Colecalciferol). В ротовой жидкости людей при дефиците витамина D снижаются концентрации секреторного IgA, липополисахарид-связывающего белка и уровень общей антиоксидантной активности, но повышается количество промежуточных продуктов липопероксидации. Курсовой прием нативного раствора витамина D нормализует работу иммунитета полости рта и восстанавливает баланс системы «перекисное окисление липидов-антиоксиданты».

Ключевые слова: ротовая жидкость; иммунитет; секреторный иммуноглобулин А; липополисахарид-связывающий белок; липопероксидация; витамин D.

Для цитирования: Караваяева Т.М., Фефелова Е.В., Максименя М.В., Путнева А.С., Федоренко Е.В., Терешков П.П. Определение некоторых показателей иммунитета и липопероксидации в ротовой жидкости у лиц с низким уровнем витамина D. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (12): 753-757.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-753-757>

Karavaeva T.M., Fefelova E.V., Maximenya M.V., Putneva A.S., Fedorenko E.V., Tereshkov P.P.

DETERMINATION OF SOME INDICATORS OF IMMUNITY AND LIPOPEROXIDATION IN THE ORAL FLUID IN PERSONS WITH A LOW VITAMIN D LEVEL

The Chita State Medical Academy Healthcare Ministry of Russia, 672000, Chita, Russia

Oral fluid is a unique biological environment, containing a wide range of substances, coming from local and systemic sources, which makes it possible to use it as an object for assessing pathological changes in the body both at the local and systemic levels. In comparison with the traditional method of blood analysis, the advantage of evaluating the parameters of the oral fluid is the non-invasive of this method of obtaining material. All patients underwent oral fluid sampling using special plastic containers with a swab, which facilitate the selection of material, eliminating the penetration of mucin into a clean test sample, which helps to obtain more accurate analysis results. The amount of secretory IgA, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), TBA-active products, the level of total antioxidant activity in the oral fluid in individuals with a low level of 25(OH)D before and after taking the native solution of vitamin D "Aqua Trim" were determined. The concentrations of secretory immunoglobulin A, lipopolysaccharide, binding protein and the level of total antioxidant activity are reduced in the oral fluid of people with vitamin D deficiency, but the number of intermediate products of lyoperoxidation increases. The course intake of the native solution of vitamin D (International Nonproprietary Name – Colecalciferol) normalizes the functioning of the immunity of the oral cavity and restores the balance of the "lipid peroxidation-antioxidants" system.

Keywords: oral fluid; immunity; secretory immunoglobulin A; lipopolysaccharide-binding protein; lipid peroxidation; vitamin D.

For citation: Karavaeva T.M., Fefelova E.V., Maximenya M.V., Putneva A.S., Fedorenko E.V., Tereshkov P.P. Determination of some indicators of immunity and lipoperoxidation in the oral fluid in persons with a low vitamin D level. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (12): 753-757. (in Russ.)
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-753-757>

For correspondence: Karavaeva T.M., Candidate of Medical Sciences., Senior Researcher of Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology of Research Institute of Molecular Medicine, assistant professor of Department chemistry and biochemistry; e-mail: KaTany1@yandex.ru

Information about authors:

Karavaeva T.M., <https://orcid.org/0000-0002-0487-6275>
Fefelova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>
Maximenya M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6308-3411>
Putneva A.S., <https://orcid.org/0000-0003-3225-1333>
Fedorenko E.V., <https://orcid.org/0000-0003-0600-7708>
Tereshkov P.P. <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 25.09.2019
Accepted 30.10.2019

Для корреспонденции: Караваяева Татьяна Михайловна, ст. науч. сотр. лаб. клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, доц. каф. химии и биохимии; e-mail.: KaTany1@yandex.ru

Ротовая жидкость является уникальной биологической средой, содержащей широкий спектр веществ и по сравнению с традиционным методом анализа крови, определение в ней биохимических параметров имеет ряд неоспоримых преимуществ: неинвазивность получения материала для исследования, возможность взятия образца слюны самостоятельно и необходимое число раз [1-3]. Между тем работа с ротовой жидкостью осложнена наличием в ней муцина [4], однако появившиеся в последнее время системы для сбора слюны позволяют получить чистый и гигиеничный образец.

В состав ротовой жидкости входят органические и неорганические компоненты поступающих из локальных и системных источников [5,6], что делает возможным использование ее в качестве объекта для оценки патологических сдвигов, прежде всего в ротовой полости, а также в целом организме [7-9]. Причем на сегодняшний день особый интерес специалистов направлен на изучение взаимосвязи заболеваний полости рта с системными нарушениями организма.

Не вызывает сомнений то, что эффективность лечения стоматологических заболеваний будет зависеть от того, учтены ли все факторы, влияющие на развитие патологического процесса. Выявляются новые данные о механизмах развития и особенностях течения патологий пародонта и других болезней полости рта, развивающихся на фоне эндокринных нарушений, дефицитных состояний [10], в частности, при дефиците витамина D, поскольку по-новому интерпретируется его роль в биохимических процессах клеток и тканей [11-13].

Неоспоримо значение локальных защитных систем в сохранении здоровья структур полости рта [14], однако данные литературы об изменении содержания цитокинов, иммуноглобулинов, показателей неспецифической резистентности, параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в ротовой жидкости при дефиците витамина D в организме весьма немногочисленны [15].

Цель настоящей работы - оценить содержание некоторых показателей иммунного статуса и перекисного состояния в ротовой жидкости, собранной с помощью системы для сбора слюны, у лиц с низким уровнем 25(OH)D на фоне приема нативного раствора витамина D.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 22 относительно здоровых человека в возрасте от 20 до 22 лет. У 12 из них (контрольная группа) содержание в крови метаболита витамина D – 25(OH)D было в пределах нормы ($45,63 \pm 11,35$ нг/мл). Во 2-й группе (10 человек) уровень прегормона был ниже нормы ($21,00 \pm 9,96$ нг/мл). Лица 2-й группы принимали водный нативный раствор витамина D (Международное непатентованное название – Colecalciferol) по 14 капель (7000 МЕ/сут) в течение 4 нед с последующим переходом на поддерживающую дозу – 4 капли/сут. Общая продолжительность курса составила 8 недель. Указанная схема назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями [16].

У всех обследуемых был проведен забор ротовой жидкости, как в начале исследования, так и через 8

недель. Ротовая жидкость собиралась с помощью специальных контейнеров. Данные контейнеры представляют собой пластиковые пробирки, внутри которых находится синтетический мягкий тампон, закрепленный в специальной вставке в их верхней части. Для того чтобы собрать ротовую жидкость, пациент помещает тампон в ротовую полость и пережевывает в течение трех минут. Затем тампон возвращается обратно в контейнер, который при необходимости хранится в холодильнике. Затем пробирку центрифугируют в течение 5 мин при 3000 об/мин, ротовая жидкость при этом оказывается в нижней части контейнера. После центрифугирования образуется чистый биологический образец для анализа в объеме около 1,5 мл. Замораживание, которое необходимо проводить перед исследованием слюны, собранной другими методами, не требуется.

В ротовой жидкости обследуемых методом ИФА определяли уровень секреторного иммуноглобулина А, липополисахарид-связывающего белка (LBP) с использованием наборов реактивов ИФА-Бест (Россия) и Cloud-Clone Corp. (США) соответственно, а также оценивали содержание промежуточных продуктов липопероксидации (ТБК-активные продукты) при помощи теста Л.И. Андреевой (1988) и уровень общей антиоксидантной активности (ОАА) по методу М.Ш. Промыслова и соавт. [17, 18]. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни, а для сравнения зависимых совокупностей – W-критерий Уилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (см. таблицу).

Результаты и обсуждение. Оценивая результаты исследования ротовой жидкости, следует особо отметить, что методика сбора слюны с помощью специальных контейнеров оказалась удобной для пациента, а отсутствие муцина облегчило отбор материала для анализов, что в свою очередь, без сомнения, сделало их более точными.

Определение показателей иммунитета выявило: у лиц с дефицитом витамина D уровень секреторного IgA в ротовой жидкости был ниже, чем в контроле на 65,05% ($p < 0,001$), а концентрация липополисахарид-связывающего белка – меньше в 3,19 раза ($p < 0,001$).

Исследования показали, что содержание малонового диальдегида в ротовой жидкости у лиц с дефицитом витамина D превышало значения контроля в 2,25 раза ($p < 0,001$) на фоне снижения ОАА в 2,52 раза ($p < 0,001$).

На наш взгляд данный факт является неблагоприятным, поскольку многочисленными авторами указывается, что активация свободнорадикальных процессов и нарушение антиоксидантной защиты в клетках сопровождают различные патологические процессы в полости рта [19].

После курсового приема препарата Colecalciferol уровень 25(OH)D достиг значений контроля ($43,00 \pm 12,11$ нг/мл). Также наблюдалась нормализация показателей иммунитета: концентрация секреторного IgA выросла относительно исходной на 22,15% ($p < 0,001$), а LBP – на 547,06% ($p < 0,001$), причем циф-

Показатели иммунного и перекисного статуса в ротовой жидкости у лиц с низким уровнем 25(OH)D до и после приема нативного раствора витамина D (Ме (25-й; 75-й перцентиль))

Показатель	Контрольная группа (n=12)	До приема Colecalciferol (n=10)	После приема Colecalciferol (n=10)
Секреторный IgA, г/л	55,00 (50,00; 61,46)	19,22 (13,88; 32,22) $p < 0,001$	67,18 (46,6; 83,44) $p_1 < 0,001$
LBP, нг/мл	88,00 (71,01; 97,46)	27,54 (16,00; 35,00) $p < 0,001$	178,20 (124,15; 326,60) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ТБК, мкмоль/л	0,44 (0,33; 0,45)	0,99 (0,79; 1,49) $p < 0,001$	0,45 (0,40; 0,55) $p_1 < 0,001$
АОА, %	53,02 (50,11; 55,00)	21,03 (17,52; 22,82) $p < 0,001$	45,86 (43,4; 55,93) $p_1 < 0,001$

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p_1 – достоверность различий по сравнению с результатами, полученными до приема витамина D.

ры последнего превысили контрольные на 102,50% ($p < 0,001$).

Курсовой прием Colecalciferol нормализовал значения ОАА, они статистически значимо не отличались от контроля и были выше исходных на 118,07% ($p < 0,001$). Концентрация ТБК-активных продуктов снизилась в 2,2 раза ($p < 0,001$) относительно исходных значений, что соответствовало контрольным значениям.

Полученные данные свидетельствуют о том, что дефицит витамина D сопровождается снижением активности локальных защитных систем полости рта.

Известно, что липополисахарид-связывающий белок, содержащийся в слюне, секретруется нейтрофилами и эпителиальными клетками слизистой оболочки. Этот протеин имеет N-концевой домен, который с высокой афинностью связывается с бактериальным липополисахаридом, что усиливает дальнейшее взаимодействие последнего CD14, ускоряя тем самым первый этап в процессе врожденного иммунного ответа [14, 20]. Иммуноглобулин класса А синтезируется в плазматических клетках собственной пластинки слизистой оболочки и в слюнных железах. Секреторный IgA обладает выраженной бактерицидностью, антивирусными и антиоксидантными свойствами, активирует комплемент, стимулирует фагоцитоз, играет решающую роль в реализации резистентности к инфекции [21]. В секретах организма sIgA связывается с бактериями (секреторные компоненты молекулы sIgA соединяются с углеводными структурами бактериальных клеток) и вирусами, блокируя тем самым их адсорбцию и адгезию к эпителию слизистой и препятствуя проникновению патогенов (микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных антигенов) во внутреннюю среду организма [14, 21].

В свою очередь, ряд иммунных клеток, таких как макрофаги, моноциты, N-киллеры, Т-клетки, В-клетки, имеют рецепторы к активной форме витамина D – 1,25(OH)₂D, через которые последний оказывает свое пролиферирующее, иммуномодулирующее действие [22-24]. Кальцитриол усиливает дифференцировку моноцитов в макрофаги, индуцирует выработку IL-8, IL-1b, последний усиливает синтез антимикробных пептидов кателицидина и

b-дефензина (DEFB4) [22, 23]. Бета-дефензин обладает активностью против пародонтопатогенных штаммов, таких как *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida* и папилломавирус. Интерлейкин-8 является сильным хемоаттрактантом для нейтрофилов, продуцирующих LBP [25]. Таким образом, 1,25(OH)₂D поддерживает активность врожденных иммунных реакций организма против инфекций слизистых оболочек. Активная форма витамина D также стимулирует гуморальный Th2-иммунный ответ, угнетая экспрессию цитокинов Th1 и увеличивая экспрессию Th2-цитокинов, в том числе IL-4 [23], что, возможно, сказывается на секреции иммуноглобулинов, в частности, на продукции sIgA.

Кроме того, данные литературы свидетельствуют о способности 1,25(OH)₂D снижать интенсивность окислительного стресса путем ингибирования экспрессии циклооксигеназы 2 и индукции синтеза ферментов антиоксидантной защиты: каталазы и супероксиддисмутазы [26, 27].

В нашей работе назначение витамина D вызвало положительные эффекты, улучшило состояние врожденного и адаптивного иммунитета, повысило общую антиоксидантную активность в полости рта. Полученный результат указывает на целесообразность определения уровня витамина 25-OH витамина D в организме, как предиктора развития патологических процессов в ротовой полости с одной стороны, с другой – для необходимости использования препаратов данного биологически активного вещества в комплексной терапии.

Заключение. В ротовой жидкости, собранной с помощью специальных контейнеров для сбора слюны, возможно определение параметров иммунитета (секреторного иммуноглобулина А, липополисахарид-связывающего белка), а также показателей системы «ПОЛ - антиоксиданты» (ТБК-активных продуктов и общей антиоксидантной активности).

У здоровых лиц на фоне дефицита витамина D наблюдается снижение концентрации секреторного иммуноглобулина А, липополисахарид-связывающего белка и общей антиоксидантной активности с повышением количества промежуточных продуктов липопероксидации в ротовой жидкости.

Курсовой прием нативного раствора витамина D (Международное непатентованное название – Colescalciferol) нормализует работу иммунитета полости рта и восстанавливает баланс системы «ПОЛ-антиоксиданты».

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 6, 9, 11, 13, 20, 22-27 см. REFERENCES)

2. Вавилова Т. П., Янушев О.О., Островская И. Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: БИНОМ; 2014.
3. Мякишева Ю.В., Колсанов А.В., Власов М.Ю., Соколов А.В. Неинвазивная диагностика состояния обменных процессов в организме: маркеры ротовой жидкости. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 5: 41-58.
4. Колесов С.А., Короташвили Л.В. Протеом слюны и его диагностические возможности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(5): 54-8.
5. Кочурова Е.В., Козлов С. В. Диагностические возможности слюны. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 13-5.
7. Василиадис Р.А., Бельская Н.А., Вайнер Г.Б., Денисова С.Г., Бородулин В.Б. Клинико-диагностическая оценка ферментов ротовой жидкости у больных с пародонтитами различной степени тяжести. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10-6: 1056-61.
8. Терехина Н.А., Горячева О.Г., Реук С.Э., Зубарев М.А. Диагностическое значение определения острофазовых белков в слюне больных инфарктом миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 3: 3-5.
10. Фотина И.А. Информативность изменений биохимических параметров ротовой жидкости и сыворотки крови при сахарном диабете II типа. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 4: 184-6.
12. Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(6): 23-8.
14. Карпук И.Ю. Роль белков слюны в мукозальном иммунитете. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2014; 4: 79-93.
15. Фирсова И.В., Мокрова Е.А., Заводовский Б.В., Македонова Ю.А. Витамин D и его роль в развитии стоматологических заболеваний (Обзорная статья). *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15773> (дата обращения: 29.03.2019).
16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ. Москва; 2015.
17. Алексеев В.В., Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии : руководство по клинической и лабораторной диагностике. 3-е изд., перераб. и доп. Т.2. М.: GEOTAR-Медиа; 2013.
18. Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови. *Вопросы медицинской химии*. 1990; 4: 90-2.
19. Доменюк Д.А., Карслиева А.Г., Ташуева Л.В., Орфанова Ж.С., Иванчева Е.Н., Рисованный С.И. Изменение антиоксидантной системы смешанной слюны у детей на этапах ортодонтического лечения с использованием базисных материалов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 1: 79-84.
21. Ильиных Е.А., Уткина Н.П. Морфофункциональная характеристика реакций местного иммунитета слизистых оболочек глотки и полости рта. *Международный журнал экспериментального образования*. 2010; 8: 34-7.

REFERENCES

1. Chojnowska S., Baran T., Wilicska I., Siemicka P., Cabaj-Wiater I., Knas M. Human saliva as a diagnostic material. *Adv. Med. Sci.* 2018; 63(1): 185-91.
2. Vavilova T.P., Yanushev O.O., Ostrovskaya I.G. Saliva. Analytical capabilities and prospects. Moscow: BINOM; 2014. (in Russian)
3. Myakisheva Yu.V., Kolsanov A.V., Vlasov M.Yu., Sokolov A.V. Noninvasive diagnosis of status of exchange processes in the organism: routine liquid markers. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 5: 41-58. (in Russian)
4. Kolesov S.A., Korkotashvili L.V. The proteome of saliva and its diagnostic possibilities. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60(5): 54-8. (in Russian)
5. Kochurova E.V., Kozlov S.V. The diagnostic possibilities of saliva. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 1: 13-5. (in Russian)
6. Castagnola M., Scarano E., Passali G.C., Messana I., Cabras T., Iavarone F. et al. Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2017; 37(2): 94-101.
7. Vasiliadis R.A., Belskaya N.A., Weiner G. B., Denisova S.G., Borodulin V.B. Clinical and diagnostic evaluation of oral fluid enzymes in patients with periodontitis of varying severity. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10-6: 1056-61. (in Russian)
8. Terekhina N.A., Goryacheva O.G., Reuk S.E., Zubarev M.A. Diagnostic value of the determination of salivary acute-phase proteins in patients with myocardial infarction. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; 3: 3-5. (in Russian)
9. Pfaffe T., Cooper-White J., Beyerlein P., Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin. Chem.* 2011; 57(5): 675-87.
10. Fotina I.A. Information capacity of changes in mouth liquid and blood serum biochemical parameters of patients with diabetes mellitus of the 2 type. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; 4: 184-6. (in Russian)
11. Bivona G., Agnello L., Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2018;43(3): 331-4.
12. Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Imyanitov E.N. Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017; 62(6): 23-8. (in Russian)
13. Zmijewski M.A. Vitamin D and Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(1). pii: E145. doi: 10.3390/ijms20010145.
14. Karpuk I.Yu. Role of proteins of the saliva for the mucosal immunity. *Immunologiya, allergologiya i infektologiya*. 2014; 4: 79-93. (in Russian)
15. Firsova I.V., Mokrova E.A., Zavadovsky B.V., Makedonova Yu.A. Vitamin D and its role in the development of dental diseases (Review article). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15773> (in Russian)
16. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilin A.V. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention: klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov. Moscow; 2015. (in Russian)
17. Alekseev V.V., Karpishhenko A.I. [Meditsinskie laboratornye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoy i laboratornoy diagnostike. 3e-izd., pererab. i dop. Tom 2.] Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
18. Promyslov M. Sh., Demchuk M.L. Modification of the method for determining the total antioxidant activity of blood serum. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1990; 4: 90-2. (in Russian)
19. Domenyuk D.A., Karслиev A.G., Tashueva L.V., Orfanova G.S., Ivanchev E.N., Risovanny S.I. Change of mixed saliva antioxidant system of children at the stages of orthodontic treatment using the base materials. *Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik*. 2014; 1: 79-84. (in Russian)

20. Hagio-Izaki K., Yasunaga M., Yamaguchi M., Kajiya H., Morita H., Yoneda M. et al. Lipopolysaccharide induces bacterial autophagy in epithelial keratinocytes of the gingival sulcus. *BMC Cell Biol.* 2018; 19(1): 18.
21. Il'inykh E.A., Utkina N.P. Morphofunctional characteristic of local immunity reactions in sludy muddy shells and Mouth fullness. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya.* 2010; 8: 34-7. (in Russian)
22. Daniel D., Bikle I. Vitamin D. Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem. Biol.* 2014; 21(3): 319–29.
23. Mak A. The Impact of Vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(8). pii: E2355. doi: 10.3390/ijms19082355.
24. Zhou X., Zhang P., Wang Q., Xia S., Ji N., Ding Y., Wang Q. 25-Hydroxyvitamin D3 Alleviates Experimental Periodontitis via Promoting Expression of Cathelicidin in Mice with Type 2 Diabetic Mellitus. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2018; 64(5): 307-15.
25. Lu Y.R., Rao Y.B., Mou Y.J., Chen Y., Lou H.F., Zhang Y. et al. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(7):e14419.
26. Sun J., Zhong W., Gu Y., Groome L. J., Wang Y. 1,25(OH)2D3 suppresses COX-2 up-regulation and thromboxane production in placental trophoblast cells in response to hypoxic stimulation. *Placenta.* 2014; 35(2): 143-5.
27. Piotrowska A., Wierzbicka J., Ślebioda T., Woźniak M., Tuckey R.C., Słominski A.T., Żmijewski M.A. Vitamin D derivatives enhance cytotoxic effects of H2O2 or cisplatin on human keratinocytes. *Steroids.* 2016; 110: 49–61.

Поступила 25.09.19
Принята к печати 30.10.19