

ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, ВЫЗВАННОГО АДЪЮВАНТАМИ (ASIA), В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л. А. Сопрун, Л. П. Чурилов, О. В. Мироненко, К. С. Юрчишина, О. А. Тихонова

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

PREREQUISITES OF THE AUTOIMMUNE-INFLAMMATORY SYNDROME INDUCED BY ADJUVANTS (ASIA) IN DENTAL PRACTICE

L. A. Soprun, L. P. Churilov, O. V. Mironenko, K. S. Yurchishina, O. A. Tikhonova

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резюме. На сегодняшний день нет ни одного взрослого человека, не имеющего стоматологического заболевания или никогда не обращавшегося за медицинской помощью к стоматологу. При этом в рутинной стоматологической практике не принят анализ состояния аутоиммунитета у каждого конкретного пациента, не учитываются ни генетическая предрасположенность, ни вредные профессиональные факторы, ни наличие уже сформировавшихся аутоиммунных поражений внутренних органов. В данном обзоре приведены сведения об используемых в стоматологической практике материалах и изделиях медицинского назначения, содержащих компоненты, имеющие адъювантную или адъювантоподобную природу и способствующие развитию аутоиммунной патологии в структуре мозаики аутоиммунитета (рис. 1, библиография: 66 ист.).

Ключевые слова: адъювант, аутоантиген, аутоантитело, аутоиммунные заболевания, аутоиммунный/аутовоспалительный синдром, вызванный адъювантами (ASIA), ртуть, силикон, синдром Шенфельда, стоматологические заболевания.

Статья поступила в редакцию 06.11.2017.

ЦЕЛЬ ИСЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования было установить причинно-следственную связь воспалительного/аутоиммунного синдрома Шенфельда (ASIA) и различных адъювантов и адъювантоподобных факторов, которые используются в стоматологической практике.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИСЛЕДОВАНИЯ

Аутоиммунитет — это иммунный ответ на собственные антигены. Хотя он и играет определенную физиологическую роль, вместе с тем плохо отрегулированный, усиленный и неверно нацеленный аутоиммунный ответ может привести к аутоиммунным заболеваниям (АЗ), которые характеризуются повреждением тканей/клеток. АЗ представляют собой поломку механизмов самораспознавания [1–3].

Abstract. Up to now there is no an adult without a dental disease or a person who has never sought for medical help to a dental specialist. At the same time, in the routine dental practice there is no analysis of the each individual patient's autoimmunity status. Neither genetic predisposition, no occupational hazards are taken into account, also it is often neglected the presence of autoimmune lesions of inner organs. Current data about factors in use in Dental Medicine, dental materials and medical products having an adjuvant or adjuvant-like nature that promote the development of autoimmune pathology in the structure of the autoimmunity mosaic are contained in this review (figure 1, bibliography: 66 refs).

Key words: adjuvant, autoantibody, autoantigen, autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), autoimmunity, silicone, dental diseases, mercury, Shoenfeld's syndrome.

Article received 06.11.2017.

Существуют основные критерии АЗ, разработанные классиком иммунопатологии немецко-американским ученым Эрнстом Витебским (1901–1969) и дополненные Ноэлем Р. Роузом еще в 1993 г. [1, 2, 4]. Такими критериями служат:

- наличие при болезни аутореактивности, т. е. аутоантител и/или аутореактивных Т-клеток;
- установление специфического аутоантигена;
- индукция болезни на модели у животных с помощью аутоантигена (иммунизация аутоантигеном + адъювантом);
- пассивная передача болезни животному аутореактивными патогенными Т-клетками или патогенными аутоантителами [1–3].

Как известно, адъюванты и адъювантоподобные вещества широко используются в медицинской практике (для изготовления вакцин, имплантатов, протезов) и могут вызывать аутоиммунный/воспалительный синдром (ASIA), впервые описанный Y. Shoenfeld et al. в 2011 г. Этиологические факторы, лежащие в основе возникновения данного

синдрома, укладываются в мультифакториальное понятие «мозаика аутоиммунитета», предложенное в 1989 г. и дополненное в 2008 г. [2, 4]. Данное положение конкретизирует общепатологические представления о концепции аддитивно-полигенного наследования с пороговым эффектом по ряду экзогенных причин применительно к сфере аутоиммунологии [1, 5].

АЗ представляют собой гетерогенную группу болезней с общими ключевыми звеньями патогенеза и факторами риска. Различные факторы окружающей среды играют важную роль в развитии патологического аутоиммунитета, включая инфекции, ксенобиотики, недостаточную обеспеченность витамином D, ультрафиолетовое излучение, стрессоры и воздействия, нарушающие мелатониновую регуляцию. Подобные факторы зачастую имеют закономерную сезонную динамику, которая может влиять на развитие болезни, ее тяжесть и течение [5].

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Одними из главных адъювантов — триггеров АЗ служат металлы, входящие в состав вакцин. На сегодняшний день нельзя обойтись без использования и применения адъювантов и в стоматологической практике [6–11]. Так, в стоматологии для постоянной реставрации зубов используются:

- *металлические пломбы* (безртутные — галлодент-М, металлодент-С, Galloy) и ртутные медные и серебряные I–III поколений — Amalcap plus, Alloycap, Vivalloy, CavexAvalloy);
- *минеральные цементы* (пломбирочные материалы светового отверждения).

Данная группа включает *полимерные цементы*:
 – *поликарбоксилатные цементы (ПКЦ)*;
 – *стеклоиономерные цементы (СИЦ)*.

МЕТАЛЛИЧЕСКИЕ ПЛОМБЫ И ПРОБЛЕМА РТУТНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

По данным [6], амальгама представляет собой сплав ртути (Hg) с одним или несколькими металлами, который плавится при температуре окружающей среды. Амальгама принимает характерную кристаллизацию, придавая определенные свойства пломбе при добавлении в нее различных металлов. Сплав амальгамы может содержать в себе твердые частицы серебра (Ag), олова (Sn), меди (Cu), а иногда цинк (Zn), палладий, индий и селен [13]. История применения амальгамы в Европе и Северной Америке насчитывает почти два столетия. Правда, еще древнекитайский врач Танской династии Су Кунь в 659 г. указывал на возможность ее использования.

Расширяющееся применение амальгамы началось во Франции в 1818–1826 гг. под названием «серебряная паста» по инициативе Луи-Николя Реньяра и позже — Огюста Таво [14, 15]. Британец Э. Таунсенд предложил улучшать свойства амальгамы с помощью сплава Ag и Sn в равных долях [16, 17]. Американец Дж. Фостер Флэгг улучшил модифицированный сплав с помощью добавления 60% Ag, 35% Sn и 5% Cu. В 1896 г. отечественный врач Г. В. Черный обнаружил, что сплав с 68% Ag и незначительным количеством Sn, Cu и Zn придает полученному композиту значительно лучшие свойства. Данный состав стоматологической амальгамы как типовой используют до сих пор [18, 19].

Таким образом, классический состав амальгамы: 50% Hg + 50% — сплав Ag с добавками Sn, Cu (или Zn).

Состав сплава амальгам в зависимости от группы варьирует. Их особенности таковы:

- группа I: в сплаве обычное или низкое содержание Cu — 70% Ag, 25% Sn, 5% Cu;
- группа II: в сплаве содержится от 13 до 30% Cu;
- группа III: легкоплавкие (эвтектические) амальгамы Ag-Cu с высоким содержанием Cu [5, 20, 21].

Процесс образования амальгамы (амальгамирования) состоит в смачивании металла Hg, после чего они взаимно диффундируют друг в друга, образуя сплав [6, 19]. При этом возникают интерметаллические соединения Ag и Sn с Hg. Металлы образуют твердые растворы, участвуют в структурировании амальгам и влияют на их свойства. Реакции амальгамирования и фазовая структура обычной амальгамы показаны на рис. 1. Непосредственно после амальгамирования порошок сплава сосуществует с жидкой Hg, придавая смеси пластичную консистенцию. По мере растворения оставшейся Hg частиц сплава (см. рис. 1) продолжается рост γ_1 - и γ_2 -фаз. Когда свободная Hg исчезает, амальгама затвердевает [22, 23].

Реакция амальгамирования традиционного сплава

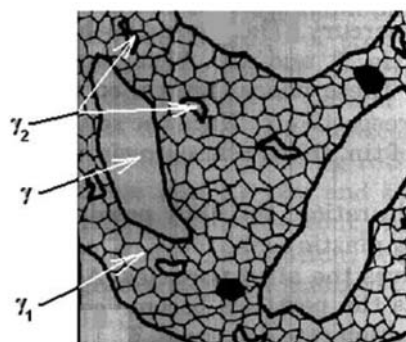
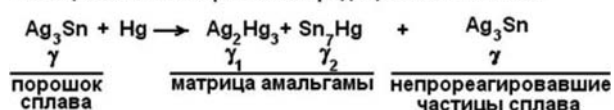


Рис. 1. Реакция амальгамирования и фазовая структура традиционной амальгамы [по: 24]

После завершения реакции амальгамирования остатки частиц высокоплавкого сплава Ag-Sn (фаза γ) внедрены в матрицу, образованную продуктами реакции с Hg. В большинстве традиционных амальгам сплавы в обе фазы (γ_1 и γ_2) образуют непрерывную структуру. Формирование такой взаимосвязанной структуры чрезвычайно важно, так как в фазе γ_2 она склонна к коррозии, и ее следует расценивать как слабое звено в большинстве традиционных стоматологических амальгам. Для всех высокомедных амальгам характерно отсутствие или существенное снижение содержания фазы γ_2 , потому что Sn скорее реагирует с Cu, чем с Hg, предотвращая образование фазы Sn-Hg [22, 23].

Зубная амальгама остается наиболее распространенным наполнителем в мире. В 70-х гг. XX столетия только в Англии и Уэльсе ежегодно применяли около 22 млн стоматологических реставраций с использованием амальгамы [24]. В среднем у взрослого британца можно найти около семи стоматологических реставраций амальгамой. Однако недавнее исследование в США показало, что и 48% стоматологов США использовали зубную амальгаму [25, 26]. Немногие страны, такие как Швеция, Дания, Австрия и Германия, имеют существенные ограничения на использование зубной амальгамы, а Норвегия полностью запретила ее с 2008 г. В остальной части мира амальгама остается популярной, потому что она прочна, долговечна, устойчива к слюне и органическим загрязнителям при приготовлении и установке и к тому же относительно недорогая [27, 28]. Она считается многими стоматологами безопасным материалом, но, несмотря на это, еще в XIX столетии эта безопасность ставилась под сомнение: в истории стоматологии известны так называемые амальгамные войны (1840–1855 гг.) консервативной части американских стоматологов против отбивавших у них клиентуру европейских стоматологов из польско-британской семьи Крокур — новаторов, внедрявших в Новом Свете амальгаму. Трудно сказать, чего при этом было проявлено больше — заботы о здоровье больных или коммерческого интереса. Однако аргументация строилась на концепции токсичности тяжелых металлов.

Проблема использования амальгамы остается актуальной из-за ее роли в ртутном загрязнении окружающей среды. В силу непрерывного высвобождения ядовитой Hg могут страдать и носитель пломбы, и окружающая среда. Всемирная организация здравоохранения считает, что не менее 5% глобальной ртутной нагрузки связано со стоматологическим и медицинским применением этого элемента. Hg содержится в дыме и золе крематориев, почве и воде кладбищ с останками тех, кто при жизни лечился с использованием амальгам [28–30]. Общественность осведомлена о токсичности Hg, но в основном — в аспектах ее нефротропного, гепа-

тотропного, нейротропного и мутагенного эффектов. Особенно «ртутная настороженность» в мире возросла после описания болезни Минамата (1956) и установления в ее этиологии роли метилртути из промышленных выбросов компании «Чиссо» (осуществлявшихся в море в 1932–1968 гг.). Именно в свете этого со второй половины 70-х гг. прошлого века потребление Hg для стоматологических целей стало снижаться. Между тем Hg остается компонентом многих вакцин и почему-то гораздо меньше обсуждается как провокатор АЗ. Но этот хорошо известный токсикант и поллютант является фактором окружающей среды, который, как сообщается, связан с аутоиммунитетом, причем для иммунотоксического воздействия необходимы намного меньшие его дозы, чем те, которые формируют болезнь Минамата [1, 4–6]. Hg существует в нескольких химических формах и воздействует на организм человека через зубные амальгамы, вакцины, при профессиональной деятельности, при загрязнении атмосферы, а также попадая в организм по пищевым цепям, наиболее часто — в составе морепродуктов.

РТУТЬ И АУТОИММУНИТЕТ

В нескольких исследованиях изучалось влияние различных форм Hg, включая элементную (Hg), неорганическую (iHg) и органическую (oHg) и их связь с аутоиммунитетом [31–34].

Исследования *in vitro* с использованием монулекуллярных клеток периферической крови от здоровых лиц показали, что метилртуть (MeHg) вызывает гибель клеток при более низких концентрациях, чем iHg, хотя воздействие iHg приводит к более сильному провоспалительному эффекту по сравнению с MeHg [33]. Исследования *in vivo* с использованием мышинных моделей, восприимчивых к развитию индуцированных аутоиммунных нарушений, показали, что воздействие iHg приводит к волчаночно-подобному синдрому, возникают антиядерные и антифибриллиновые аутоантитела, формируется иммунокомплексный люпус-нефрит, в то время как мыши, подвергшиеся воздействию MeHg, развивают аутоиммунные реакции без иммунокомплексного компонента [34]. Кроме того, более низкие концентрации IgE обнаруживаются у животных, обработанных MeHg, по сравнению с теми, которые были обработаны iHg. Оказалось, что oHg оказывает негативное влияние на линии животных с предрасположенностью к аутоиммунной патологии [35, 36]. Но остается вопрос, является ли Hg истинным адъювантом? Ответы на него у разных авторов неодинаковы.

В 2013 г. в литературе был рассмотрен случай 30-летней женщины, имеющей в анамнезе две стоматологические амальгамы, поставленные 10 лет

назад, и 4 большие татуировки, сделанные за 8 лет до поступления в стационар [38]. Кроме того, за год до поступления ей была введена в брюшную подкожную область жидкость неизвестного происхождения. За 10 мес до поступления отмечалась прерывистая лихорадка до 39 °С и потеря веса до –20 кг. У данной пациентки были шесть из семи основных критериев для диагноза ASIA: лихорадка, миалгия, слабость, артралгия, сонливость, нарушение концентрации и памяти в сочетании с адьювантным воздействием (Hg) в анамнезе и гранулематозным воспалением, при проведении патогистологического исследования. Единственный критерий, который был не установлен, — это наличие аутоантител. Но это было на фоне применения ряда фармацевтических препаратов (пеницилламин, клоназепам, декстропропосифен, циталопрам и парацетамол).

Был описан и пациент, жаловавшийся на постоянную лихорадку, с неспецифическими ревматологическими заболеваниями, ангиоматозом и гнойным маститом с инородным телом. Патогистологические изменения в тканях рядом с местом проведения хирургического вмешательства при наличии в имплантате Hg были аналогичны тем, которые описывались от воздействия алюминия (Al), и сходны с таковыми при синдроме ASIA. Этот случай ангиоматоза, стойкой лихорадки и неспецифических ревматологических и психических проявлений, связанных с инородным телом, содержащим Hg, соответствовал критериям синдрома ASIA [37]. Удаление источника Hg является обязательным условием излечения подобных пациентов. Таким образом, данный случай рассматривается как синдром ASIA, вызванный адьювантами, при этом, предположительно, адьювантом служит Hg.

До данного исследования были и другие, которые то опровергали аутоиммунотоксичность Hg как металла, то, наоборот, подтверждали, что пары Hg могут приводить к иммунопатологическим последствиям для организма и развитию лихеноидных поражений слизистой ротовой полости [36–41].

В 1999 г. показано, что металлы стоматологических пломб связаны с развитием иммунопатологических поражений оральной слизистой, причем Hg (в качестве основного компонента амальгамы) рассматривалась как основная причина этого [38]. В данном исследовании определяли частоту сенсибилизации к солям металлов у 194 пациентов. При этом дополнительно были проведены патогистологические исследования биопсийных образцов от носителей положительных тестов на сенсибилизацию к солям металлов и исследован эффект от удаления амальгамы, чтобы выяснить, произойдет ли улучшение от проведения данной процедуры. Испытание проводилось с использованием стандартной серии зубных протезов и ряда металлических солей, включая соли золота, Hg и палладия, а также других металлов, используемых при стома-

тологических реставрациях. Сенсибилизация к Hg оказалась важной, хотя, возможно, и не единственной причиной лихеноидных поражений слизистой ротовой полости.

Румынскими авторами в 2016 г. были опубликованы данные исследования корреляционной взаимосвязи коррозионной реставрации стоматологических сплавов и развития лихеноидных поражений слизистой ротовой полости [42]. Анализировались процессы коррозии, происходящие в металлических стационарных стоматологических пломбах у группы пациентов с лихеноидными поражениями, по всей их электрохимической характеристике. Плоский лишай слизистой ротовой полости считается неинфекционным хроническим иммунопатологическим расстройством неизвестной этиологии, которое вовлекает слизистую оболочку полости рта. Сходные поражения типичны для дебюта многих аутоиммунных поражений полости рта, в частности дискоидной волчанки и пузырчаток, а иногда наблюдаются и перед неоплазией. Наличие в полости рта металлов рассматривается как пусковой фактор этой формы патологии. Авторами [42] были проанализированы сплавы, восстановленные после удаления некоторых старых металлических пломб у пациентов с лихеноидными поражениями. Их состав определяли с помощью энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. Также были проведены измерения электрохимических свойств этих материалов. Изучали высоколегированные сплавы и сплавы на основе хрома и никеля с различным электрохимическим поведением. Результаты показали корреляцию между процессом коррозии металлов в полости рта и развитием лихеноидных поражений [39].

В 2003 г. были опубликованы экспериментальные и клинические данные о том, что зубная амальгама может вызвать иммунологические реакции у генетически восприимчивых животных и людей [43–46]. Так, у генетически восприимчивых линий экспериментальных животных Hg и Ag вызывают аутоиммунные реакции [43, 44, 47, 48]. Было обнаружено, что сыворотки пациентов, чувствительных к Hg, имеют более высокие титры аутоантител относительно контроля. После стимуляции *in vitro* лимфоцитов периферической крови HgCl₂ было определено присутствие антиядерных SSB/La-аутоантител. Лимфоциты были получены от пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и повышенным иммунным ответом на ртуть *in vitro*. Мононуклеарные клетки культивировали в течение 6 дней с раствором 100 мкл HgCl₂ или с чистой средой, а уровни антиядерных аутоантител SSB/La анализировали иммуноферментным методом. Повышенная продукция аутоантител SSB/La после стимуляции лимфоцитов периферической крови HgCl₂ определялась во всех случаях. Таким образом, у пациентов, имеющих тиреоидит Хасимото и стоматоло-

гическую пломбу с ртутью, может стимулироваться продукция антиядерных аутоантител [41].

В 2014 г. в Словакии изучалась взаимосвязь применения зубной амальгамы для стоматологической реставрации и наличия аутоиммунных поражений щитовидной железы (тироидита Хасимото). Были обследованы 363 пациента с тироидитом Хасимото и 365 участников контрольной группы. Правда, распределение по полу в группах было своеобразным: 87,9% женщин в группе пациентов и лишь 24,1% женщин в группе контроля (для которой, вероятно, использовался военный контингент). Частота имплантации зубной амальгамы у пациентов с тироидитом Хасимото не отличалась от этих же показателей в контрольной группе. Достоверной связи между развитием тироидита Хасимото и наличием зубной амальгамы в пломбах не было выявлено [49]. Но авторы не отрицали возможного влияния амальгамы на развитие данной формы патологии.

В другом исследовании в 2013 г. показана взаимосвязь развития аллергии к металлическим гаптенам и фибромиалгии (ФМ). Было обнаружено, что наиболее часто возникали реакции на никель, затем на Hg, кадмий и свинец. Аллергия к металлическим гаптенам часто встречалась у пациентов с ФМ. Извлечение пломб и снижение воздействия металла привело к снижению уровня гиперчувствительности к металлам и улучшению здоровья большинства пациентов. Это говорит о том, что иммунопатологическое воспаление, вызванное металлическими гаптенами, может быть важным фактором риска ФМ [50]. В 2014 г. данное исследование было продолжено [51].

Множественные симптомы синдрома хронической усталости (СХУ) и ФМ напоминают картину, описанную у пациентов, страдающих с синдромом ASIA. Было высказано предположение, что хроническое индуцированное металлическими гаптенами воспаление может играть роль как при СХУ, так и при ФМ, а также при синдроме ASIA. Люди подвергаются воздействию металлов главным образом за счет выхода ионов металлов из стоматологических пломб и ортодонтических имплантатов, их поступления с продуктами питания, вакцинами и от контакта с ювелирными изделиями. Металлы легко связываются с серой и другими группами в белках митохондрий и иных компартментов клеток. Белки-носители, связанные с гаптен-металлом, распознаются иммунной системой восприимчивых субъектов и могут вызывать аномальный иммунный ответ, включая как аллергию, так и аутоиммунные реакции.

Проводилось исследование гиперчувствительности замедленного типа к металлам с использованием теста бласт-трансформации лимфоцитов. Все пациенты с СХУ, кроме одного, были sensibilizированы к металлам, присутствующим в их

стоматологических пломбах. Оставшийся пациент реагировал на металлы, содержащиеся в протезе кости черепа. Удаление сенсibilизирующих металлов приводило в этой группе к долгосрочному улучшению состояния здоровья в отношении симптомов СХУ. Таким образом, лица, страдающие СХУ и ФМ, часто сенсibilизируются к металлам, в том числе попавшим в их организм ятрогенным путем. Эта аллергия на металлы может инициировать или усугублять неспецифические симптомы у пациентов с повышенной чувствительностью к металлу. Данное исследование не может, впрочем, ответить однозначно на вопрос о причинах развития аутоиммунной патологии у стоматологических пациентов в связи с небольшой выборкой [50, 51].

В литературе есть также свидетельства воздействия Hg как экологического поллютанта высокого риска на развитие аутоиммунного/аутовоспалительного заболевания почек [52, 53]. Самые последние сводки данных рассматривают Hg как существенный экологический стимул в развитии аутоиммунитета, значимый прежде всего в контексте определенной генетической предрасположенности и сочетания с некоторыми инфекционными факторами [54].

Проблема изучается и с позиций профпатологии. В нескольких исследованиях последовательно показана положительная статистически достоверная корреляция между концентрацией Hg и титрами аутоантител в сыворотке крови шахтеров и золотоискателей, хотя клиническое воздействие Hg остается малоизученным [6, 55–59]. Кроме того, в ограниченном числе исследований сообщалось, что люди с АЗ имеют более высокие концентрации Hg в крови по сравнению со здоровыми [60]. Таким образом, кажется, что Hg связана с аутоиммунной патологией в большей степени, чем оHg, хотя их влияние на заболеваемость у населения еще не до конца изучено.

НЕРТУТНЫЕ АДЪЮВАНТЫ В СТОМАТОЛОГИИ

В стоматологической практике кроме Hg в качестве пломбирочного материала применяются и другие вещества, имеющие адъювантную природу [60–62]. Это *минеральные цементы* — одна из самых старых групп постоянных пломбирочных материалов. Выделяют:

- *цинк-фосфатные цементы (ЦФЦ);*
- *силикатные цементы (СЦ);*
- *силико-фосфатные цементы (СФЦ).*

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА ЦЕМЕНТОВ

Различные группы минеральных цементов имеют ряд общих черт и ряд отличий в химическом строении. Форма выпуска всех минеральных

цементов — порошок и жидкость. У всех цементов этой группы состав жидкости практически одинаков и представляет собой водный раствор смеси орто-, пара- и метафосфорной кислот с добавлением фосфатов цинка, магния и алюминия. Отличаются эти цементы составами порошка.

Порошок ЦФЦ содержит:

- оксид Zn — 70–90%;
- оксид магния — 5–13%;
- оксид кремния — 0,3–5%;
- оксид Al — доли, %.

В состав порошка могут быть включены оксид Cu (валентностью I или II), соединения Ag (для придания цементу бактерицидных свойств). При введении в состав порошка Zn-фосфатного цемента еще и оксида висмута (до 3%) увеличивается рабочее время пластичности и повышается устойчивость цемента к действию ротовой жидкости.

Порошок СЦ (он же известен под фирменными названиями «Силицин-2», «Алюмодент» («Медполимер»); «Fritex» (*Dental Spofa*); «Silicap» (*Vivadent*) содержит:

- оксид кремния — 29–47%;
- оксид Al — 15–35%;
- оксид кальция — 0,3–14%;
- соединения фтора (фториды кальция, Al и др.) — 5–15%.

В него могут быть введены соединения железа, кадмия, марганца, никеля и т. д. с целью придания материалу необходимого оттенка. Иначе состав СЦ называют еще алюмосиликатным стеклом.

Порошок СФЦ: представляет собой смесь порошка СЦ (от 60 до 95%) и ЦФЦ (от 5 до 40%).

Стеклоиономерные цементы как композиты состоят из основного компонента стекла и кислого компонента и отвердевают в результате кислотно-основной реакции между этими компонентами.

Порошок СИЦ представляет собой тонко измельченное фторалюмосиликатное стекло с большим количеством кальция и фтора и небольшим количеством натрия и фосфатов. Жидкость — раствор поликарбоновых кислот (полиакриловой, полиитактоновой и полималеиновой). Порошок готовится путем смешивания компонентов, сплавления их при температуре 1000–1300 °С и (после охлаждения) измельчения массы до получения порошка [12, 14, 23, 24, 34–38].

Основными компонентами порошка являются соединения, которые обуславливают различные свойства материала:

– *диоксид кремния* (кварц 40%), который обеспечивает высокую степень прозрачности стекла, замедляет процесс схватывания, удлиняет время затвердевания и рабочее время, несколько снижает прочность отвердевшего цемента;

– *оксид Al* делает материал непрозрачным, но повышает его прочность, кислотоустойчивость, уменьшает рабочее время и время отвердевания;

– *фторид кальция* снижает прозрачность, но повышает кариес-статические свойства материала;

– *фосфат Al* понижает прозрачность, но повышает прочность и механическую стабильность;

– *соли бария или соединения металлов* определяют рентгеноконтрастность материала [6, 28, 61–62].

Состав полимерных цементов рассмотрим на примере ПКЦ. Этот материал был разработан в 60-х гг. XX в. Его рассматривали как альтернативу ЦФЦ. Как и минеральные цементы, ПКЦ представляет собой систему «порошок/жидкость». Порошок — это оксид цинка с добавлением оксида магния (что напоминает порошок ЦФЦ). Жидкость представляет собой 37% раствор полиакриловой кислоты (относится к группе поликарбоновых кислот) [6, 63].

Легко заметить, что зубные цементы содержат потенциально адьювантный Al и потенциально иммунопатогенный оксид кремния [64, 65].

Также в стоматологической практике используют и известный своей связью с патогенезом аутоиммунных и аутовоспалительных болезней адьювантоподобный *силикон* для следующих целей:

- *изготовление длительно носимых силиконовых кап для исправления прикуса зубов;*

- *снятие оттисков зубов для создания ортопедических конструкций* (силикон содержится в материалах оттисков).

Нельзя не отметить тот факт, что в стоматологии сегодня активно проводится хирургическая операционная деятельность по установке имплантатов. Имплантируемые материалы широко используются в повседневной клинической практике во многих сферах медицины. В стоматологии и ортодонтии многие материалы контактируют непосредственно с костной тканью, соответственно при этом создаются новые поверхности, специально предназначенные для улучшения взаимодействия имплантата и кости. Так, по данным [9], при исследовании поверхности титановых имплантатов производства *Dentsply Friadent*, Мангейм, Германия, на ней были обнаружены частицы оксида алюминия (Al₂O₃). Кроме того, на поверхности были выявлены многие другие неорганические компоненты, такие как натрий, фтор, кальций, фосфор (в виде фосфата), Zn, хлор и сера (в виде сульфата). Поверхность — умеренно микрошероховатая и наногладкая, гетерогенная по всему телу имплантата (в частности, из-за наличия на ней многочисленных остаточных веществ). Связь имплантатов и аутоиммунно-воспалительных заболеваний у стоматологических пациентов пока не изучена.

Иммунопатологическое воспаление, спровоцированное компонентами имплантата, будет, вероятно, приводить к ранней утрате последнего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодня иммуностимулирующую роль определенных доз Hg, причем, что интересно, как в отношении Th1-, так и в отношении Th2-зависимых процессов, можно считать экспериментально доказанной [66]. Hg способна, прежде всего — в сочетании с инфекционными факторами (например, малярией) и на фоне наследственной предрасположенности, «пробуждать» молчащие аутореактивные клоны лимфоцитов, провоцируя аутоиммунитет к ядерным, почечным, миокардиальным аутоантигенам, иммунокомплексные процессы, причем в этом велика роль некоторых цитокинов (стимуляторная — интерлейкина-4 и других, в частности — интерферонов, сдерживающая — интерлейкина-10), а также факторов, связанных с естественными кил-

лерами [45–48, 53], и гена — регулятора лимфоцитов LAG-3 [44].

Получены волчаночноподобные поражения слизистой ротовой полости у норвежских бурых крыс, индуцируемые Hg и сходные с клиническими лихеноидными поражениями у людей с пломбами, содержащими Hg [32, 34, 43]. Но клиническое действие комплекса металлов из стоматологических материалов, а также силикона в стоматологии на аутореактивность пациентов остается малоизученным, особенно в том, что касается имплантатов, кап и зубных цементов с потенциальными адьювантоподобными свойствами.

Для однозначного ответа на вопрос о возможном развитии синдрома Шенфельда (ASIA) у стоматологических пациентов необходимо продолжить изучение материалов, применяющихся в стоматологической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Чуриллов Л. П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. 5-е изд. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2015. 656. [Churilov L. P. General Pathophysiology with the Fundamentals of Immunopathology. 5th ed. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. 656. (In Russian)]
2. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. «ASIA» — Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.* 2011; 36: 4–8.
3. Rose N. R., Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol. Today.* 1993 Sep.; 14 (9): 426–30.
4. Shoenfeld Y., Zandman-Goddard G., Stojanovich L., Cutolo M., Amital H., Levy Y., Abu-Shakra M., Barzilai O., Berkun Y., Blank M., de Carvalho J. F., Doria A., Gilburd B., Katz U., Krause I., Langevitz P., Orbach H., Pordeus V., Ram M., Toubi E., Sherer Y. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases — 2008. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008 Jan; 10 (1): 8–12.
5. Watad A., Azrielant S., Bragazzi N. L., Sharif K., David P., Katz I., Aljadef G., Quaresma M., Tanay G., Adawi M., Amital H., Shoenfeld Y. J. Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. *Autoimmun.* 2017; 82 (8): 13–30.
6. Macchi R. L. The dental Amalgam. Materials dentistry restorative. 3rd Edition. Editorial Panamericana. August [LA Amalgama dental. Materiales de odontologia restauradora. 3ª Edición. Editorial Panamericana. Agosto]. 2000 (5): 307–12. (In Spanish)
7. Dohan Ehrenfest D. M., Del Corso M., Kang B. S., Leclercq P., Mazor Z., Horowitz R. A., Russe P., Oh H. K., Zou D. R., Shibli J. A., Wang H. L., Bernard J. P., Sammartino G. Identification card and codification of the chemical and morphological characteristics of 62 dental implant surfaces. Part 1: description of the implant Surface Identification Standard (ISIS) codification system. *POSEIDO J.* 2014 2 (1): 7–22.
8. Holmstrup P. Reactions of the oral mucosa related to silver amalgam: a review. *J. Oral Pathol. Med.* 1991; 20 (1): 1–7.
9. Ушаков А. И. Краткий обзор доклада об исследовании поверхностей 62 моделей имплантатов различных производителей. Доступен по: http://mis-implants.ru/news/company/issue_2014_march/ (дата обращения 5.12.2017). [Ushakov A. I. Summary of the report on the study of surfaces of 62 models of implants of different manufacturers. Available at: http://mis-implants.ru/news/company/issue_2014_march/ (accessed 5.12.2017). (In Russian)]
10. Mignogna M. D., Muzio L., Russo L., Fedele S., Ruoppo E., Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol.* 2001; 37 (3): 262–7.
11. Безруков В. М. Справочник по стоматологии. М.: Медицина; 1998. 339. [Bezrukov V. M. Directory of Dentistry. Moscow: Meditsina; 1998. 339. (In Russian)]
12. Копейкин В. Н., Демнер Л. М. Зубопротезная техника. М.: Триада-Х; 1998. 409. [Kopeykin V. N., Demner L. M. Dental Prosthetics. Moscow: Triada-X; 1998. 409. (In Russian)]
13. Рыбакова А. И., ред. Материаловедение в стоматологии. М.: Медицина; 1984. 424. [Rybakova A. I., ed. Material Science in Dental Medicine. Moscow: Meditsina; 1984. 424. (In Russian)]
14. Жулев Е. Н. Материаловедение в ортопедической стоматологии: Учебное пособие. Н. Новгород; 2000. 234. [Zhulev E. N. Material Science in Orthopedic Dentistry: Tutorial. Nizhny Novgorod; 2000. 234. (In Russian)]
15. Козин Л. Ф. Физико-химические основы амальгамной металлургии. Алма-Ата; 1964; 57. [Kozin L. F. Physico-chemical Foundations of Amalgam Metallurgy. Alma-Ata; 1964. 57. (In Russian)]
16. Козин Л. Ф. Амальгамная пирометаллургия. Алма-Ата; М.: Медицина; 1973. 145. [Kozin L. F. Amalgam pyrometallurgy. Alma-Ata; Moscow: Meditsina; 1973. 145. (In Russian)]
17. Козловский М. Т., Зебрева А. И., Гладышев В. П. Амальгамы и их применение. Алма-Ата; М.: Медицина; 1971. 86. [Kozlovskiy M. T., Zebreva A. I., Gladyshev V. P. Amalgams and their application. Alma-Ata; Moscow: Meditsina; 1971. 86. (In Russian)]
18. Трезубов В. Н., Штейнгарт М. З., Мишнев Л. М. Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение. С-Пб.: Специальная Литература; 1999. 352. [Trezubov V. N., Shteyngart M. Z., Mishnev L. M. Orthopedic Stomatology. Applied Material Science. Saint Petersburg: Spetsialnaya Literatura; 1999. 352. (In Russian)]
19. Тернер М. М., Нападов М. А., Каральник Д. М. Стоматологические пломбировочные материалы. Киев: Здоровье; 1985. 243. [Turner M. M., Napadov M. A., Karal'nik D. M. Dental restorative materials. Kiev: Zdorov'e; 1985. 243. (In Russian)]
20. Макаров К. А., Штейнгарт М. З. Сополимеры в стоматологии. М.; 1982. 60. [Makarov K. A., Shteyngart M. Z. Copolymers in Dentistry. Moscow; 1982. 60. (In Russian)]

21. *Макеева И. М.* Восстановление зубов светоотверждаемыми композитными материалами. М.; 1997. 94. [*Makeeva I. M.* Restoration of teeth with light-curing composite materials. Moscow; 1997. 94. (In Russian)]
22. *Николишин А. К.* Восстановление (реставрация) и пломбирование зубов современными материалами и технологиями. Полтава; 2001. 62. [*Nikolisin A. K.* Refurbishment (restoration) and filling of teeth with modern materials and technologies. Poltava; 2001. 62. (In Russian)]
23. *O'Brien W. J.*, ed. *Dental Materials: Properties and Selection*. Chicago: Quintessence Publ.; 2002. 418.
24. *Kenneth J. A.* *Phillip's Science of Dental Materials*. West Virginia, Gainesville: Saunders Company; 1996. 723.
25. *Wilson A. D., McLean J. W.* *Glass-Ionomer Cement*. Chicago: Quintessence Publ.; 1988.
26. *Goldstein R. E., Garber D. A.* *Complete Dental Bleaching*. Chicago: Quint. Ynt. Publ.; 1988.
27. *Крег Р., Пауэрс Дж., Ватага Дж.* Стоматологические материалы. Свойства и применение. СПб.: МЕДИ; 2005. 339. [*Crege R., Powers J., Wataaga J.* Dental materials. Properties and application. Saint Petersburg: MEDI; 2005. 339. (In Russian)]
28. *Нупт Р.* Основы стоматологического материаловедения. М.: КМК-Инвест; 2002. 152. [*Hupt P.* Fundamentals of Dental Materials Science. Moscow: KMK-Invest; 2002. 152. (In Russian)]
29. *Pollard M. A., Duggal M. S., Fayle S. A., Toumba K. J., Curzon M. E. J.* Стратегии в профилактике кариеса. Серия кратких монографий. Лиссабон: ILSI EUROPE; 1997. [*Pollard M. A., Duggal M. S., Fayle S. A., Toumba K. J., Curzon M. E. J.* Strategies in caries prevention. A series of brief monographs. Lisbon: ILSI EUROPE Publishers; 1997. (In Russian)]
30. Dental amalgam controversy. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Dental_amalgam_controversy (accessed 5.12.2017)
31. *Jontell M., Holmstrup P.* Red and white lesions of the oral mucosa. In: *Greenberg M. S., Glick J., Ship J. A.*, ed. *Burket's Oral Medicine*. Hamilton (Canada): BC Decker; 2008: 77–8.
32. *Ditrichova D., Kapralova S., Tichy M., Ticha V., Dobesova J., Justova E., Eber M., Pirek P.* Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007; 15 (2): 333–9.
33. *Mobacken H., Hersle K., Sloberg K., Thilander H.* Oral lichen planus: hypersensitivity to dental restoration material. *Contact Dermatitis.* 1984; 10 (1): 11–5.
34. *Dunsche A., Kastel I., Tenheyden H., Springer I. N. G., Christophers E., Brash J.* Oral lichenoid reactions associated with amalgam; improvement after amalgam removal. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148: 70–6.
35. *McGivern B., Pemberton M., Theaker E. D., Buchanan J. A., Thornhill M. H.* Delayed and immediate hypersensitivity reactions associated the use of amalgam. *Br. Dent. J.* 2000; 188 (2): 73–6.
36. *Cruz-Domínguez M. P., Vera-Lastra O., Deras-Quiñones A., Jandete-Rivera F., Grajeda-Lopez P., Montes-Cortes D. H., Medina G., Jara L. J.* Mercury Tissue Deposits: A New Adjuvant in Autoimmune/Inflammatory Syndrome. *Isr. Med. Assoc. J.* 2013; 15: 716–9.
37. *Lihua Zhi, Xiaofan Zeng, Hao Wang, Jun Hai, Xiangliang Yang, Baodui Wang, Yanhong Zhu.* Photocatalysis-Based Nanoprobes Using Noble Metal-Semiconductor Heterostructure for Visible Light-Driven in Vivo Detection of Mercury. *Anal. Chem.* 2017; 89 (14): 7649–58.
38. *Koch P., Bahmer F. A.* Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 41: 422–30.
39. *Andrei M., Tovar S., Parlatescu I., Gheorghe C., Pirvu C.* Correlation of corrosion resistance of dental alloy restorations with oral lichen planus pathology Materials and corrosion — werkstoffe und corrosion. 2016; 8: 882–8.
40. *Sterzl I., Prochazkova J., Hrda P., Matucha P., Bartova J., Stejskal V.* Removal of dental amalgam decreases anti-TPO and anti-Tg autoantibodies in patients with autoimmune thyroiditis. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2007; 10: 28–5.
41. *Bartova J., Prochazkova J., Kratka Z., Benetkova K., Venclikova Z., Sterzl I.* Dental amalgam as one of the risk factors in autoimmunity diseases. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2003; 1–2: 65–7.
42. *Kisahol G.* Dental amalgam implantation and thyroid autoimmunity. *Bratisl. Lek. Listy.* 2014; 1–2 (115): 22–4.
43. *Seno K., Ohno J., Ota N., Hirofuji T., Taniguchi K.* Lupus-like oral mucosal lesions in mercury-induced autoimmune response in Brown Norway rats. *BMC Immunol.* 2013; 14: 47.
44. *Jha V., Workman C. J., McGaha T. L., Li L., Vas J., Vignali D. A., Monestier M.* Lymphocyte Activation Gene-3 (LAG-3) negatively regulates environmentally-induced autoimmunity. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e104484.
45. *Møllergård J., Havarinasab S., Hultman P.* Short- and long-term effects of T-cell modulating agents in experimental autoimmunity. *Toxicology.* 2004; 196 (3): 197–209.
46. *Silbergeld E. K., Silva I. A., Nyland J. F.* Mercury and autoimmunity: implications for occupational and environmental health. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005; 207 (2 Suppl): 282–92.
47. *Hägqvist B., Hultman P.* Interleukin-10 in murine metal-induced systemic autoimmunity. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 141 (3): 422–31.
48. *Vas J., Mattner J., Richardson S., Ndonge R., Gaughan J. P., Howell A., Monestier M.* Regulatory roles for NKT cell ligands in environmentally induced autoimmunity. *J. Immunol.* 2008; 181 (10): 6779–88.
49. *Stejskal V., Ockert K., Bjørklund G.* Metal-induced inflammation triggers fibromyalgia in metal-allergic patients. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2013; 34 (6): 559–65.
50. *Stejskal V.* Metals as a common trigger of inflammation resulting in non-specific symptoms: diagnosis and treatment. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014; 16 (12): 753–8.
51. *Stejskal V.* Mercury-Induced Inflammation: Yet Another Example of ASIA Syndrome. *Isr. Med. Assoc. J.* 2013; 15: 714–5.
52. *Guzzi G., Fogazzi G. B., Cantù M., Minoia C., Ronchi A., Pigatto P. D., Severi G.* Dental amalgam, mercury toxicity, and renal autoimmunity. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2008; 27 (2): 147–55.
53. *Fournié G. J., Mas M., Cautain B., Savignac M., Subra J. F., Pelletier L., Saoudi A., Lagrange D., Calise M., Druet P.* Induction of Autoimmunity Through Bystander Effects. Lessons from Immunological Disorders in duced by Heavy Metals. *J. Autoimmun.* 2001; 16 (3): 319–26.
54. *Crowe W., Allsopp P. J., Watson G. E., Magee P. J., Armstrong D. J., Ball E., McSorley E. M.* Mercury as an environmental stimulus in the development of autoimmunity — A systematic review. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16 (1): 72–80.
55. *Mitchell R. J., Osborne P. B., Haubenreich J. E.* Dental amalgam restorations: daily mercury dose and biocompatibility. *J. Long Term. Eff. Med. Implants.* 2005; 15 (6): 709–21.
56. *Cruz-Domínguez M. P., Vera-Lastra O. L., Deras-Quiñones A., Jandete-Rivera F., Grajeda-Lopez P., Montes-Cortes D. H., Medina G., Jara L. J.* Mercury tissue deposits: a new adjuvant in autoimmune/inflammatory syndrome. *Isr. Med. Assoc. J.* 2013; 15: 716–9.
57. *Shoenfeld E., Aron-Maor A.* Vaccination and autoimmunity — “vaccinosis”: a dangerous liaison. *J. Autoimmun.* 2000; 14: 1–10.
58. *Cohen A. D., Shoenfeld Y.* Vaccine-induced autoimmunity. *J. Autoimmun.* 1996; 9: 699–703.
59. *Aron-Maor A., Shoenfeld Y.* Vaccination and autoimmunity. In: *Shoenfeld Y., Rose N. R.*, eds. *Infection and Autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier; 2004: 105–16.

60. Segal O., Maoz-Segal R., Shoenfeld Y. Metal on metal hip replacement: a new concept for an old problem? *Isr. Med. Assoc. J.* 2013; 15: 722–4.
61. Шенфельд И., Мерони П. Л., Чурилов Л. П., ред. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. СПб.: Медкнига-ЭЛБИ; 2017. 436. [Shoenfeld Y., Meroni P. L., Churilov L. P., eds. Guide in autoimmune diseases for general medical practice. Saint Petersburg: Medkniga-ELBI; 2017. 436. (In Russian)]
62. Fujii Y. Severe dermatitis might be caused by a cross-reaction between nickel and palladium and dental amalgam resolved following removal of dental restorations. *Clinical case report.* 2017; 5 (6): 795–800.
63. Nagpal N., Bettiol S. S., Isham A., Hoang H., Crocombe L. A. A Review of Mercury Exposure and Health of Dental Personnel. *Saf. Health Work.* 2017; 8: 1–10.
64. Schmalz G., Galler K. M. Biocompatibility of biomaterials — Lessons learned and considerations for the design of novel materials. *Dental Material.* 2017; 33 (4): 382–93.
65. Bengtsson U. G., Lars D. Increased mercury emissions from modern dental amalgams. *Biometals.* 2017; 30 (2): 277–83.
66. Hu H., Möller G., Abedi-Valugerdi M. Mechanism of mercury-induced autoimmunity: both T helper 1- and T helper 2-type responses are involved. *Immunology.* 1999; 96 (3): 348–57.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых (регистрационный шифр проекта НИР: 15.34.3.2017). Авторы внесли равный вклад в написание этой статьи и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сопрун Лидия Александровна — канд. мед. наук, ассистент кафедры организации здравоохранения и медицинского права, научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9, конт. тел.: +7(911)8298994, e-mail: lidas7@yandex.ru

Чурилов Леонид Павлович — канд. мед. наук, доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), член-корреспондент Международной академии наук высшей школы, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, ведущий научный сотрудник, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

Мироненко Ольга Васильевна — докт. мед. наук, профессор кафедры организации здравоохранения и медицинского права, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9, конт. тел.: +7(921)9461182, e-mail: miroolga@yandex.ru

Юрчишина Ксения Сергеевна — студентка факультета стоматологии и медицинских технологий, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9, конт. тел.: +7(981)8139397, e-mail: k.yurchishina@yandex.ru

Тихонова Ольга Александровна — студентка факультета стоматологии и медицинских технологий, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9, конт. тел.: +7(921)7884733, e-mail: kotesfrays@mail.ru

Автор, ответственный за переписку
Чурилов Леонид Павлович
e-mail: elpach@mail.ru

ACKNOWLEDGEMENTS

The work is supported by a grant from the Government of the Russian Federation (contract 14.W03.31.0009 of 13.02.2017) on granting for state support of scientific research conducted under the supervision of leading scientists, registration code of the research project: 15.34.3.2017. The authors contributed equally to the writing of this article and declare no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Soprun Lidia A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Assistant Professor of the Department of Health Care and Medical Law, Research Scientist, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(911)8298994, e-mail: lidas7@yandex.ru

Churilov Leonid P. — M. D., Ph. D. (Medicine), Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Corr. Member of International Higher School Academy of Sciences, Assoc. Prof., Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, leading research scientist, deputy-chief of the Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

Mironenko Olga V. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Healthcare and Medical Law, Saint Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya embk, Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(921)9461182, e-mail: miroolga@yandex.ru

Yurchishina Ksenia S. — student, Faculty of Stomatology and Medical Technologies, Saint Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya embk, Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(981)8139397, e-mail: k.yurchishina@yandex.ru

Tikhonov Olga A. — student, Faculty of Stomatology and Medical Technologies, Saint Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya embk, Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(921)7884733, e-mail: kotesfrays@mail.ru

Corresponding author
Churilov Leonid P.
e-mail: elpach@mail.ru