

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

Шадлинская Р. В.¹, Гасымов Э.К.², Исрафилова С.А.²

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕСНЫ У БОЛЬНЫХ БОЛЬШОЙ В-ТАЛАССЕМИЕЙ

¹ Кафедра детской стоматологии Азербайджанского медицинского университета, Стоматологическая клиника АМУ, AZ1078, г. Баку, Азербайджан;

² Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии Азербайджанского медицинского университета, AZ1078, г. Баку

Введение. Большая β -талассемия – наследственное заболевание крови, основным патогенетическим фактором которого является нарушение синтеза β -цепей гемоглобина. При этой болезни метаболические нарушения, возникающие на фоне регулярных гемотрансфузий, формируют дополнительный риск повреждения и клеточной модификации органов и тканей, в том числе в полости рта.

Цель: определение патогенетической роли нарушения обмена железа в развитии генерализованных воспалительных заболеваний пародонта (ГВЗП) у больных β -талассемией.

Материал и методы: проведены обследования 12 пациентам с большой β -талассемией (средний возраст – $18 \pm 1,3$ года), имеющих ГВЗП в Республиканском центре талассемии г. Баку. Контрольную группу составили 24 человека (средний возраст – $18,1 \pm 0,8$ года) с интактным пародонтом. У обследуемого контингента определяли общепринятыми методами показатели сывороточного железа, ферритина, гепсидина, общую железосвязывающую способность, уровень интерлейкинов IL-2, IL-6, IL-10 TNF- α . Для определения ультраструктурных особенностей строения тканевых элементов биоптатов десны у пациентов с большой β -талассемией использован метод электронно-микроскопического исследования.

Результаты исследования: проведенными исследованиями выявлено увеличение содержания сывороточного железа и ферритина на фоне прогрессивно снижающейся общей железосвязывающей способности крови у больных β -талассемией. Также установлена активация провоспалительных цитокинов – TNF α , IL-6, IL-10 у гомозиготных пациентов. Метаболические показатели были сопоставлены с ультраструктурными особенностями клеточных элементов десны. Выявлены признаки накопления железа в клеточных элементах как собственной пластинки, так и эпителиального покрова, а также отмечено присутствие железа в иммунокомпетентных клетках – макрофагах и лимфоцитах.

Заключение: подытоживая полученные данные, можно заключить, что депротеинизация ферритиновых сердцевин и обнаружение их как в цитоплазме, так и в нуклеоплазме иммунокомпетентных клеток приводит к необратимым дегенеративным изменениям клеточных элементов десны. Данное заключение взаимосвязано с развитием генерализованного воспалительно-дегенеративного процесса в пародонте с выявленными обменно-структурными нарушениями.

Ключевые слова: β -талассемия; генерализованный пародонтит; десна; обмен железа; электронная микроскопия; интерлейкины

Для цитирования: Шадлинская Р. В., Гасымов Э.К., Исрафилова С.А. Нарушение обмена железа и ультраструктурные особенности слизистой оболочки десны у больных большой В-талассемией. Российский стоматологический журнал. 2018; 22 (5): 255-261. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2018-22-5-255-261>

Shadlinskaya R.V., Gasimov E.K., Israfilova S.A.

DISTURBANCE OF IRON METABOLISM AND ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF THE GINGIVA IN PATIENTS WITH B-THALASSEMIA MAJOR

¹ Department of pediatric dentistry of Azerbaijan medical University, Dental clinic AMU, AZ1078, Baku, Azerbaijan;

² Department of histology, embryology and Cytology of Azerbaijan medical University, AZ1078, Baku

Introduction: β -thalassemia major is a hereditary blood disease, a main pathogenetic factor of which is the disruption of the synthesis of β -chains of hemoglobin. Inevitable metabolic disorders that occur during regular blood transfusion form an additional risk of damage and cellular modification of organs and tissues, including the oral cavity.

Aim: determination of the pathogenetic role of iron metabolism disorder in the development of chronic inflammatory periodontal diseases in patients with β -thalassemia. **Material and methods:** 12 patients with β -thalassemia major who had periodontal diseases were examined in the Republican Center of Thalassemia in Baku (average age is 18 ± 1.3 years). The control group consisted of 16 somatically healthy individuals with intact gingiva tissues (the average age is 18.0 ± 0.7 years). Serum Iron, ferritin, hepcidin, total iron-binding capacity (TIBC), level of IL2, IL6, IL10, TNF α were measured from peripheral blood samples. To determine the ultra-structural study of the periodontal tissues in patients with β -thalassemia major; the method of electron microscopy studies of gingiva biopsies was used.

Results of the study: The study revealed an increase in the level of serum iron and ferritin against the background of a progressively decreasing TIBC in patients with β -thalassemia major. Also activation of pro-inflammatory cytokines - TNF α , IL6, IL10 was observed in homozygous patients. Metabolic indicators are compared with ultrastructural features of cellular elements of a gum. Signs of accumulation of iron in cellular elements both of its own plate and of the epithelial cover were compared. The presence of iron was recorded in immunocompetent cells - macrophages and lymphocytes.

Conclusion: Summarizing the data obtained, we can conclude that deproteinization of ferritin cores and their detection both in

Для корреспонденции: Шадлинская Рамида Вагифызы, доцент кафедры детской стоматологии Азербайджанского медицинского университета, Стоматологическая клиника АМУ, Азербайджан, E-mail: ramidas@mail.ru

the cytoplasm and in the nucleoplasm of immunocompetent cells leads to irreversible degenerative changes in cellular elements of the gingiva. The authors link the development of the generalized inflammatory - degenerative process in the periodontium with revealed exchange - structural violations.

Key words: β -thalassemia major; chronic periodontitis; iron metabolism; electron microscopy; interleukins.

For citation: Shadlinskaya R.V., Gasimov E.K., Israfilova S.A. Disturbance of iron metabolism and ultrastructural features of the gingiva in patients with β -thalassemia major. Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2018; 22(5): 255-261. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2018-22-5-255-261>

For correspondence: Shadlinskaya Ramida Vaqif qizi, PhD, associate professor Department of Child Dentistry of Azerbaijan Medical University Ministry of Health of Azerbaijan Republic, E-mail: ramidas@mail.ru.

Information about authors:

Shadlinskaya R.V, <https://orcid.org/0000-0002-8296-1280>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 08.08.18

Accepted 16.09.18

Талассемия – наследственное заболевание, развивающееся в результате нарушения синтеза гемоглобиновых цепей. Большая (гомозиготная) β -талассемия является одним из наиболее тяжёлых видов гемолитических анемий, взаимосвязанных с дефектом гена, ответственного за синтез β -цепей гемоглобина и имеет тяжёлое прогрессирующее течение.

Основным методом лечения больных гомозиготной формой β -талассемии является регулярное переливание крови, что приводит к избыточному накоплению железа в крови и в ряде внутренних органов. Железо при избыточном содержании катализирует окислительный процесс за счёт перекисного окисления липидов тиоловых соединений, в том числе белков, инициируя повреждение ДНК [1–5].

Следует учитывать и тот факт, что избыточное железо увеличивает активность патогенных микроорганизмов и может стать причиной развития локальных и системных воспалительных процессов [5–7]. Метаболические нарушения, возникающие в условиях перегрузки организма железом, формируют дополнительный риск повреждения и клеточной модификации органов и тканей, их инфицирования и хронизации воспалительных процессов, в том числе и в полости рта [6–9]. Между тем этиология и патогенез воспалительно-дегенеративных дистрофических изменений в околозубных тканях, нередко распространённых среди пациентов с β -талассемией, до сих пор не рассматривается с позиции особых факторов и механизмов тканевого повреждения при наследственной гемоглобинопатии, к числу которых относится выраженный метаболизм железа.

Цель исследования – определение патогенетической роли нарушения обмена железа в развитии генерализованных воспалительных заболеваний пародонта (ГВЗП) у больных β -талассемией.

Задачи исследования:

определение параметров обмена железа с оценкой его особенностей у больных β -талассемией с ГВЗП;

выявление особенностей цитокинового статуса у больных β -талассемией с ГВЗП в сопоставлении с показателями обмена железа;

характеристика ультраструктурных параметров

аккумуляции железа в тканевых элементах десны у больных гомозиготной формой β -талассемии при ГВЗП.

Материал и методы

Обследование проводилось в Республиканском центре талассемии (г. Баку), в клинике стоматологии и лаборатории гистологии Азербайджанского государственного университета.

Для решения поставленных задач 12 пациентов с гомозиготной формой β -талассемии в возрасте от 14 до 26 лет ($18,0 \pm 1,3$ года) с изменениями в пародонте были сформированы в основную группу. Контрольную группу составили 24 человека (средний возраст $18,1 \pm 0,8$ года) с интактным пародонтом, не имеющих соматическую патологию. Стоматологическое обследование пациентов осуществлялось в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 1990 г. Для объективной оценки состояния тканей пародонта использовали следующие клинические тесты: упрощённый индекс гигиены Грин–Вермиллиона OHI-S (Green J.C., Vermillion J.R., 1960); папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) (Parma C., 1960); индекс кровоточивости (ИК) (Muhlemann H.R., Cowell I., 1975) и коммунальный пародонтальный индекс – CPI. Для решения поставленных задач у наблюдающихся пациентов в контрольной ($n = 16$) и основной группе ($n = 12$) определяли также показатели сывороточного железа, ферритина, гепсидина, общую железосвязывающую способность крови и уровень цитокинов (TNF- α ; IL-6; IL-2). Определение ферритина проводили с помощью наборов фирмы Pishtaz Teb diagnostik (Иран), определение гепсидина – с помощью тестов фирмы Cloud-Clone Corp (США). Показатели метаболизма железа в сыворотке крови выявляли колориметрическим методом с использованием в качестве хромогена NitroPAPS.

Для определения уровня концентрации IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α в крови использовался метод твёрдофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов Vector BEST (Российская Федерация). Результаты представлялись на стриповом иммуноферментном анализаторе StatFax 303+ при длине волны 450 мм (дифференциальный фильтр 650 мм).

Таблица 1. Показатели цитокинового статуса и обмена железа у больных β – талассемией с ГВЗП

Лабораторные показатели крови		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	F	P
IL-2	контроль	16	0,34	,33	0,08	115,380	0,000
	основная	12	2,79	,83	0,24		
IL-6	контроль	16	2,29	2,93	0,73	85,454	0,000
	основная	12	12,34	2,72	0,79		
IL-10	контроль	16	6,09	5,83	1,46	16,446	0,000
	основная	12	18,80	10,63	3,07		
TNFa	контроль	16	,59	0,61	0,15	78,950	0,000
	основная	12	2,75	0,67	0,19		
	контроль	16	17,8	2,4	0,6	207,392	0,000
	основная	12	45,0	7,1	2,0		
ОЖСС, мкм/л	контроль	16	61,4	10,3	2,6	41,408	0,000
	основная	12	40,2	5,5	1,6		
Ферритин, нг/мл	контроль	16	57,5	16,6	4,1	1134,79	0,000
	основная	12	1166,8	131,1	37,9		
Гепсидин, нг/мл	контроль	16	11,8	2,5	0,6	279,671	0,000
	основная	12	40,8	6,4	1,8		

Для определения ультраструктурных особенностей строения тканевых элементов десны использовали метод электронно-микроскопического исследования.

Фрагменты десневой ткани размером 2 мм³ в области межзубного сосочка были взяты во время плановых удалений зубов, не подлежащих консервативному лечению или во время удаления зубных отложений под инфильтрационной анестезией (Ультраккаином D). Обработка материала – фиксация, постфиксация, обезживание и заливка в аралдит-эпоновые блоки проводилась по общепринятой методике. Из данных блоков при помощи ультратома Leica EM UC7 были приготовлены последовательно срезы окрашенные с помощью трихромного окрашивания по F. D'Amico (2005) и неокрашенные ультратонкие срезы толщиной 35–70 нм для исследования на трансмиссионном электронном микроскопе JEM 1400 (JEOL-Japan). Фотографирование и получение морфометрических показателей структурных элементов десны осуществляли с помощью боковой цифровой камеры Veleta и программного обеспечения iTEM. Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационного (средние данные) и дисперсионного (тест ANOVA) анализов с помощью компьютерных программ MS EXCEL-2013 и SPSS-20. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$ (по Фишеру).

Результаты и обсуждение

На основе клинико-рентгенологических показателей у пациентов с большой β -талассемией диагностировались различные формы ГВЗП. При сравнении значений индекса РМА в двух группах, наибольшее значение было установлено у пациентов с большой

β -талассемией ($38,8 \pm 1,5$), что в 2,1 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция отмечалась и при оценке индекса кровоточивости. Исследование показателей интенсивности

поражения пародонта в виде индекса CPI (секстанты) показало, что в контрольной группе интактные секстанты составили $4,46 \pm 0,28$, что не отмечено в основной группе здоровых. В группе пациентов с большой β -талассемией секстанты с кровоточивостью дёсен составили $2,25 \pm 0,59$, секстанты с зубным камнем – $2,92 \pm 0,53$; с патологическим зубодесневым карманом 4–5 мм – $0,58 \pm 0,26$. Полученные данные значительно превышали значения аналогичных показателей в контрольной группе ($p < 0,001$).

При оценке уровня гигиены полости рта в основной группе обследованных индекс гигиены Грин–Вермиллиона (ОHI-S) составил в среднем $3,79 \pm 0,33$ балла, а в контрольной $1,59 \pm 0,11$ балла.

Результаты исследований обмена железа в крови в обследуемых группах показали увеличение содержания сывороточного железа и ферритина на фоне прогрессивно снижающейся общей железосвязывающей способности крови у больных большой β -талассемией. Следует отметить, что все пациенты получали хелатную терапию десфералом (табл. 1). Также у гомозиготных больных отмечалось одно-временное нарастание в крови уровня гепсидина – многофункционального регулятора обмена железа, участвующего в подавлении микробного фактора и в активации цитокиновых каскадов воспаления [9].

Полученным данным соответствовала выраженная активация провоспалительных цитокинов – IL-6, TNF- α и реактивного нарастания в крови уровня противовоспалительного фактора IL-2 у больных большой β -талассемией, что отличало их от лиц контрольной группы (см. табл. 1). Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили нарастающую с годами жизни перегрузку железом организма больных β -талассемией.

Изучение ультраструктурных особенностей десневой ткани выявило признаки накопления железа в клеточных элементах как собственной пластинки, так и эпителиального покрова. Независимо от типов кле-

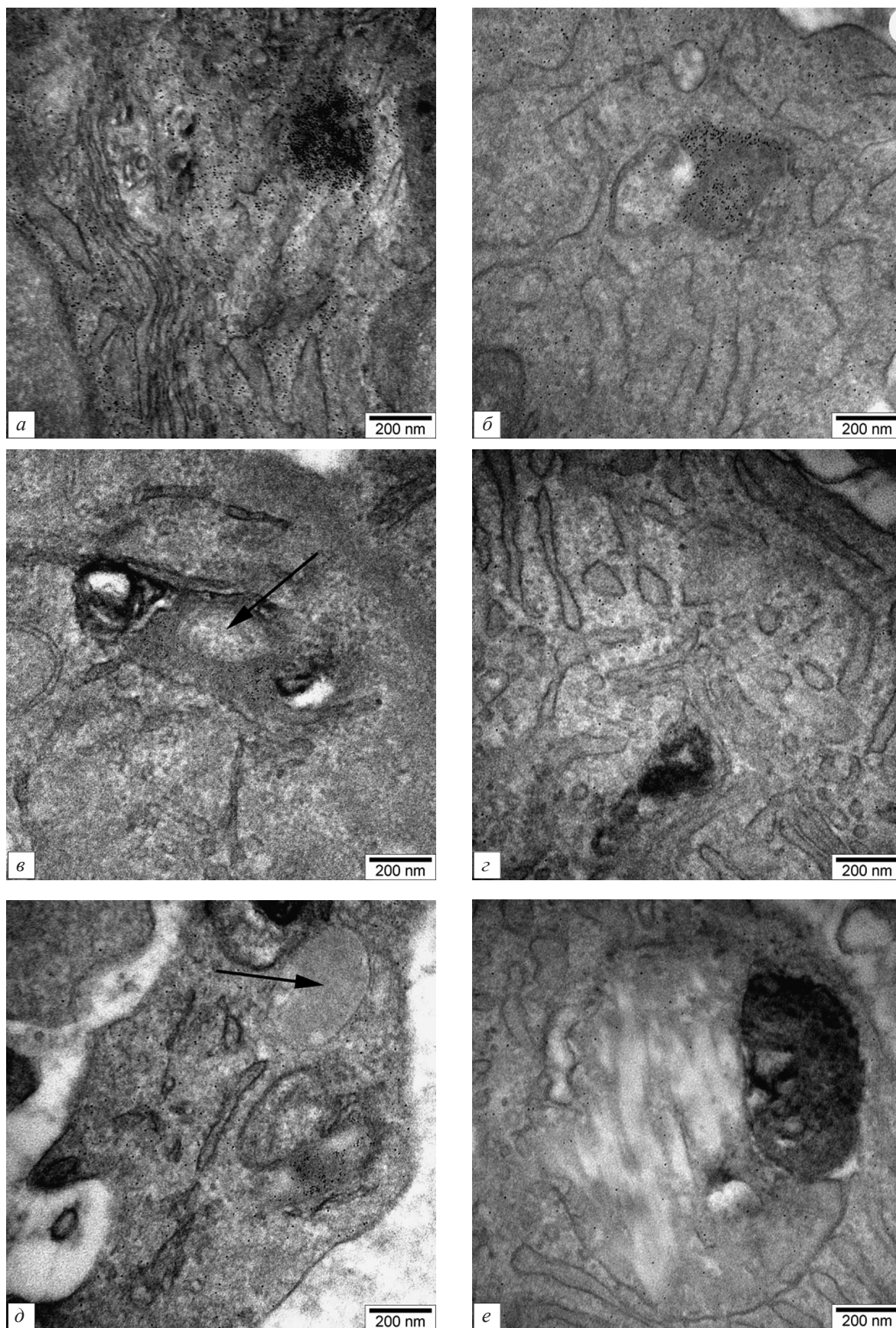


Рис. 1. Структурные изменения цитоплазматических элементов в местах ферритиновых скоплений и вокруг них. Объяснение дано в тексте. Электронограммы неокрашенных ультратонких срезов. Масштаб: *a-e* – 200 нм.

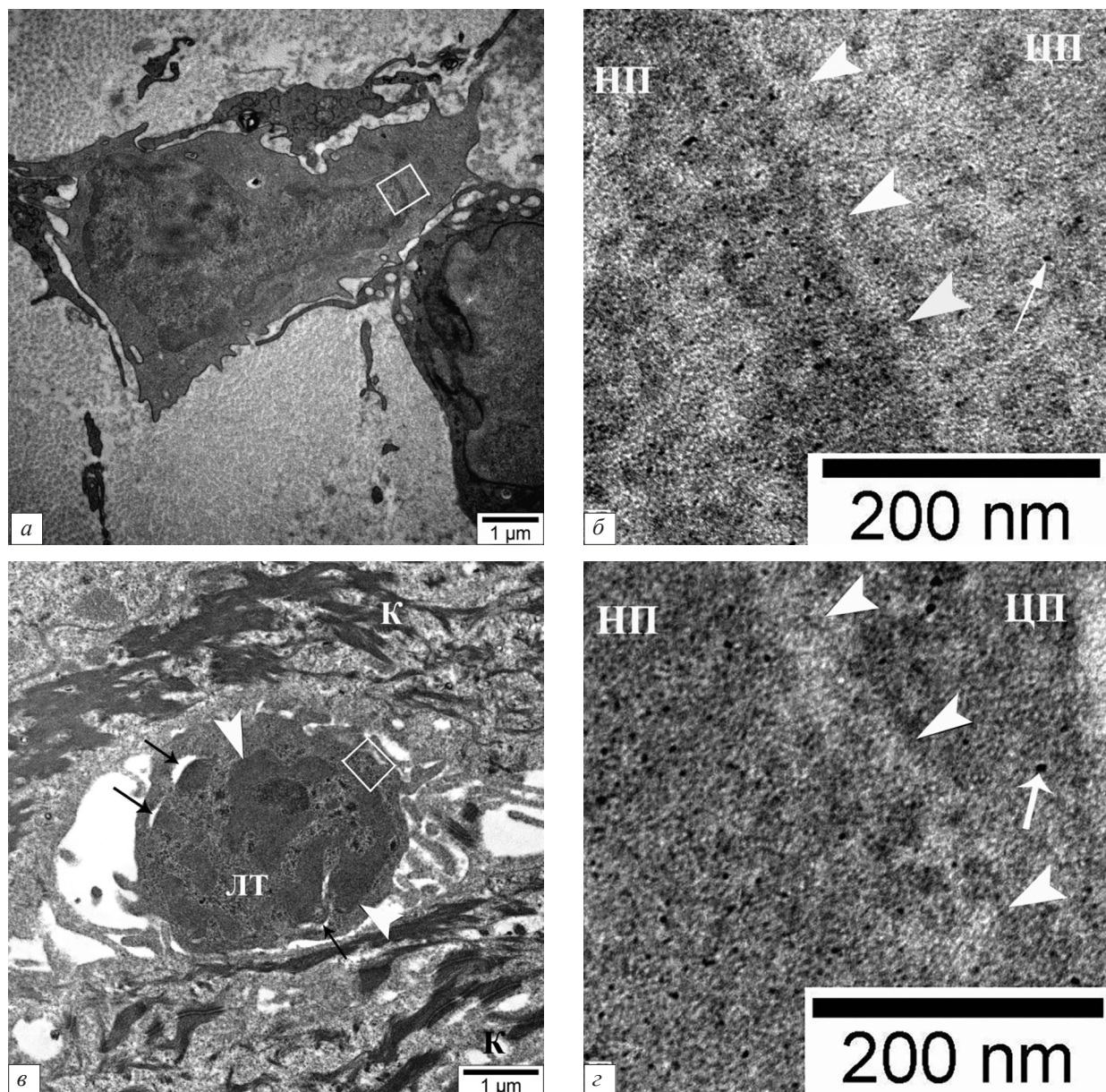


Рис.2. Нарушение анизотропного распределения и структурных элементов ферритина цитозоля и нуклеоплазме у лимфоцита (а и б) и у моноцита десны у больных с большой β -талассемией. (Объяснение дано в тексте.)

ток, участвующих в формировании эпителиального покрова, в цитоплазме клеточных элементов свободной части десны у больных с большой β -талассемией наряду с отдельно расположенными молекулами ферритина встречаются их скопления, вокруг которых обнаруживаются различные формы структурных изменений цитоплазматических элементов (рис. 1).

- вокруг ферритиновых скоплений часто выявлялись электронно-светлые участки различного размера, лишенные каких-либо структурных элементов (рис. 1, а, б и в);

- за счёт высокой осmioфильности в местах описанных скоплений цитоплазматический матрикс отличался выраженной электронной плотностью (рис. 1, е);

- внутри скоплений (см. рис.1, в) или вокруг (рис.1,

д) обнаруживались деструктурированные части цитоплазмы, окруженные мембранными элементами (показано стрелками):

- часто вокруг ферритиновых скоплений выявлялось большое количество эндоплазматического ретикулула с расширенными цистернами (рис. 1, б, г, е);

- за счёт разрушения белковой оболочки и слияния железистых сердцевин наблюдались очаги формирования депротеинизированной и денатурированной форм ферритина – гемосидерина, не окруженного мембранными структурами см. рис. 1, в, г).

В большинстве клеточных типов собственной пластинки и эпителиального покрытия десны у больных с большой β -талассемией установлено неравномерное распределение (анизотропия) молекул феррити-

на, т.е. обычно их количество в цитоплазме намного больше, чем в составе нуклеоплазмы [10]. При этом следует подчеркнуть, что описанная анизотропия резко нарушается в распределении молекул ферритина, подвергшихся депротеинизации. В качестве примера продемонстрировано распределение структурных элементов молекул ферритина у моноцита (рис. 2, а, б) и лимфоцита (рис. 2, в, г).

Обозначение: ЦП – цитоплазма; ЛТ – лимфоцит; НП – нуклеоплазма. Электронограммы неокрашенных ультратонких срезов рис. 2, б, г являются увеличенными фрагментами соответственно рис. 2, а, в с начальным увеличением – $\times 100\,000$.

В центре рис 2, а показан моноцит, формирующий схожие с иммунологическими синапсы [11, 12], плотные контакты с макрофагом (справа) и отростками фибробластов (влево и сверху), окруженными пучками коллагеновых волокон. Ферритиновые скопления отмечены как в цитоплазме, так и в нуклеоплазме моноцита (часть из них показана на рис. 2, а стрелками).

Следует подчеркнуть, что при малом увеличении электронного микроскопа в цитоплазме описанной клетки кроме ферритиновых скоплений и отдельных вакуолей почти невозможно определить место расположения каких-либо органелл. На рис. 2, в показан увеличенный фрагмент моноцита (рис. 2, а, выделен рамкой), где виден фрагмент ядра (в левой стороне) и окружающая его часть цитоплазмы (в правой стороне). В периферических частях ядра обнаруживаются многочисленные железистые сердцевинки молекул ферритина в виде полосы. По сравнению с ними, меньшее их количество обнаруживается как в оставшейся части ядра, так и в цитоплазме моноцита. Между указанными частями моноцита видна электронно-светлая полоса, соответствующая месту расположения ядерной оболочки (показаны кончиками стрелок) в которой даже нет следа характерных мембранных структур.

На рис. 2, а продемонстрирован лимфоцит меньше обычного по диаметру (менее 4 мкм), расположенный в расширенном межклеточном пространстве кератиноцитов супрабазального слоя десны. Значительную часть поперечного сечения лимфоцита занимает ядро с тремя расширенными перинуклеарными цистернами (показаны стрелками), вокруг которых не обнаруживаются характерные мембранные структуры. За счёт наличия многочисленных электронно-плотных частиц нарушены структуры, характерные для ядрышка, а также для гетеро- и эухроматина. Как обычно, ядро лимфоцита со всех сторон окружено узким ободком цитоплазмы, в составе которой лишь мелкозернистые электронно-плотные частицы и аморфный цитозоль, а органеллы и элементы цитоскелета не обнаруживаются. Кроме указанных деструктивных изменений за счёт отсутствия мембранных структур установить границу между цитозолем и нуклеоплазмой (показаны кончиками стрелок) становится невозможным. Необходимо подчеркнуть, что подавляющее большинство электронно-плотных частиц, расположенных в составе продемонстрированных клеток, не имеют белковую оболочку.

Таким образом, подытоживая полученные данные,

можно заключить, что депротеинизация ферритиновых сердцевин и обнаружения их как в цитоплазме, так и в нуклеоплазме иммунокомпетентных клеток приводит к необратимым дегенеративным изменениям клеточных элементов десны, среди которых, преобладающими являются макрофаги, моноциты и лимфоциты. В этой связи можно предположить, что структурные изменения источников формирования иммунокомпетентных клеток сопровождаются нарушениями иммунных ответов, при которых воспалительные процессы носят хронический характер и приводят к формированию склеротических изменений десны у больных с большой β -талассемией. Биохимическими субстратами патогенеза стоматологической патологии является перегрузка тканей пародонта и иммунокомпетентных клеток отложениями железа.

Выводы на основе поведённого исследования:

1. У больных большой β -талассемией отмечается перегрузка организма железом, что сопровождается увеличением содержания гепсидина в крови.

2. Больных большой β -талассемией отличает более высокая заболеваемость ГВЗП.

2. Изменения обмена железа у гомозиготных больных β -талассемией сопряжены с активацией цитокиновых каскадов воспаления.

3. Перегрузка тканей пародонта и иммунокомпетентных клеток отложениями железа, влечёт клеточно – тканевую модификацию на ультраструктурном уровне, вызывает инициацию и хронизацию местного воспалительного процесса с дегенеративным компонентом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Asadov C. Immunologic Abnormalities in β -Thalassemia. *J. Blood Disorders Transf.* 2014; 5: 224. doi: 10.4172/2155-9864.1000224.
- Gozzelino R., Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. *International J. Molec. Sci.* [Internet]. MDPI AG; 2016; 17(1):130. DOI: 10.3390/ijms17010130
- Orino K., Lehman L., Tsuji Y., Ayaki H., Torti S.V., Torti F.M. Ferritin and the response to oxidative stress. *Biochem. J.* 2001; 357(Pt 1): 241–7. DOI:0.1042/bj3570241
- Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Шестакова Л.А., Михайлова О.В. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта. *Пародонтология.* 2009; (3): 3–7.
- Орехова Л.Ю., Горбачёва И.А., Кирсанов А.И. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтизмом. *Стоматология.* 2004; 83 (3): 6–11.
- Kell D.B., Ethersia Pretorius. Serum Ferritin Is an Important Inflammatory Disease Marker, as It Is Mainly a Leakage Product from Damaged Cells. *Metallomics.* 2014; 6(4): 748–73. DOI:10.1039/c3mt00347g
- Reilkoff R.A., Bucala R., Herzog E.L. Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation. *Nat. rev. Immunol.* 2011; 11(6): 427–35. DOI:10.1038/nri2990
- Alkhateeb A.A., Connor J.R. Nuclear ferritin: A new role for ferritin in cell biology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* [Internet]. Elsevier BV. 2010; 1800(8): 793–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.017>
- Wessling-Resnick M. Iron Homeostasis and the Inflammatory

- Response. *Ann. rev. nutr.* 2010; 30: 105–22. DOI:10.1146/annurev.nutr.012809.104804.
10. Гасимов Э.К., Шадлинская Р.В., Гусейнова Т.Г., Исрафилова С.А., Садиги И.Б. Распределение отдельных молекул ферритина в различных компартментах клеточных элементов свободной части десны у больных с β -талассемией. *Биомедицина*. 2017; (3): 40–5.
 11. Thauland TJ, Parker DC. Diversity in immunological synapse structure. *Immunology*. 2010;131(4):466–472. DOI:10.1111/j.1365-2567.2010.03366.x.
 12. Bromley Sh.K., Burack W. R, Johnson K.G., Somersalo K., Sims T.N., Sumen C., et al., The immunological synapse. *Ann. Rev. Immunol.* 2001; 19(1): 375–96 DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.375
- REFERENCES
1. Asadov C. Immunologic Abnormalities in β -Thalassemia. *J. Blood Disorders Transf.* 2014; 5: 224. doi: 10.4172/2155-9864.1000224.
 2. Gozzelino R., Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. *International J. Molec. Sci.* [Internet]. MDPI AG; 2016; 17(1):130. DOI: 10.3390/ijms17010130
 3. Orino K., Lehman L., Tsuji Y., Ayaki H., Torti S.V., Torti F.M. Ferritin and the response to oxidative stress. *Biochem. J.* 2001; 357(Pt 1): 241–7. DOI:10.1042/bj3570241
 4. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Yu., Shestakova L.A., Mikhaylova O.V. Association of internal disease with inflammatory oral diseases. *Parodontologiya*. 2008; (3): 3–5. (in Russian)
 5. Orekhova L.Yu., Gorbacheva I.A., Kirsanov A.I. The unity of systemic pathogenic mechanisms in internal diseases associated with generalized periodontitis. *Stomatologiya*. 2004; 83 (3): 6–11. (in Russian)
 6. Kell D.B., Ethersia Pretorius. Serum Ferritin Is an Important Inflammatory Disease Marker, as It Is Mainly a Leakage Product from Damaged Cells. *Metallomics*. 2014; 6(4): 748–73. DOI:10.1039/c3mt00347g
 7. Reilkoff R.A., Bucala R., Herzog E.L. Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation. *Nat. rev. Immunol.* 2011; 11(6): 427–35. DOI:10.1038/nri2990
 8. Alkhateeb A.A., Connor J.R. Nuclear ferritin: A new role for ferritin in cell biology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* [Internet]. Elsevier BV. 2010; 1800(8): 793–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.017>
 9. Wessling-Resnick M. Iron Homeostasis and the Inflammatory Response. *Ann. rev. nutr.* 2010; 30: 105–22. DOI:10.1146/annurev.nutr.012809.104804.
 10. Gasimov E.K., Shadlinskaya R.V., Huseynova T.G., Israfilova S.A., Sadiqi I.B. Distribution of individual molecules of ferritin in various compartments cellular elements on the free part of the gums in patients with β -thalassemia. *Biomeditsina*. 2017; (3): 40–5. (in Russian)
 11. Thauland TJ, Parker DC. Diversity in immunological synapse structure. *Immunology*. 2010; 131(4): 466–72. DOI:10.1111/j.1365-2567.2010.03366.x.
 12. Bromley Sh.K., Burack W. R, Johnson K.G., Somersalo K., Sims T.N., Sumen C., et al., The immunological synapse. *Ann. Rev. Immunol.* 2001; 19(1): 375–96 DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.375

Поступила 08.08.18

Принята в печать 16.09.18