

## МІКРОБІОТА ПАРОДОНТАЛЬНИХ КИШЕНЬ ТА ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СЕКРЕТОРНОГО IGA У ПАЦІЄНТІВ З ГЛЮТЕНАСОЦІЙОВАНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

**Кустрьо Т.В.,**

*аспірант кафедри Стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ  
Україна, м. Київ*

**Губська О.Ю.,**

*д.мед.н., професор  
завідувач кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти НМУ*

*Україна, м. Київ*

**Антоненко М.Ю.**

*д.мед.н., професор  
завідувач кафедри Стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ*

*Україна, м. Київ*

### MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SUBGINGIVAL MICROBIOTA AND DETERMINATION OF SECRETORY IgA LEVELS IN PATIENTS WITH GLUTEN-RELATED DISORDERS

**Kustro T.,**

*PhD student of Department of Dentistry of  
Istitute of Postgraduate Education*

*Bogomolets National Medical University*

*Ukraine, Kyiv*

**Gubska O.**

*Professor, Head of the Department of therapy, infectious disease and dermatology postgraduate education  
Bogomolets National Medical University*

*Ukraine, Kyiv*

**Antonenko M.**

*Professor*

*Department of Dentistry*

*Bogomolets National Medical University*

*Ukraine, Kyiv*

#### АНОТАЦІЯ

На сьогоднішній день захворювання пародонту є однією з найактуальніших проблем стоматології що пояснюється великою поширеністю даної патології особливо у пацієнтів молодого віку. Захворювання пародонту діагностовано приблизно у 50% населення планети, а в останні роки відмічається стрімке поширення даної патології серед осіб молодого віку. Захворювання пародонту часто пов'язані з патологіями шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи тощо. В наш час все більше увага дослідників зосереджуються на взаємозв'язку глютенасоційованих захворювань та їх проявами в ротовій порожнині. Однак в літературі майже не описаний взаємозв'язок глютенасоційованих захворювань та захворювань пародонта

#### ABSTRACT

Today, periodontal disease is one of the most crucial problems of dentistry, due to the high prevalence of periodontal pathology. Periodontal disease has been diagnosed in about 50% of the world's population. In recent years, their prevalence among younger people has increased. Periodontal diseases are often associated with pathologies of the gastrointestinal tract, cardiovascular system etc. Nowdays, researchers have increasingly focused on the relationship between gluten-associated disorders and their manifestations in the oral cavity. However, the literature hardly covers the relationship between periodontal disease and gluten-associated diseases.

**Ключові слова:** глютенасоційовані захворювання, целиакія, непереносимість глютену без целиакії, захворювання періодонту.

**Keywords:** gluten related disorders, celiac disease, non celiac gluten sensitivity, periodontal disease.

**Вступ.** На сьогоднішній день захворювання тканин пародонта є однією з найактуальніших проблем сучасної стоматології, що обумовлено значною поширеністю пародонтальної патології. Згідно останніх епідеміологічних досліджень, генералізовані захворювання пародонту діагностовано у бли-

зько 50% популяції світу [1,2,3]. В останні роки зростає їх поширеність серед осіб більш молодого віку, зокрема вони діагностуються у 15% осіб, вік яких становить 20-30 років [2,3]. На сьогоднішній день, саме генералізовані захворювання пародонту є одним із основних причин втрати зубів в осіб працез-

датного віку, що вказує на важливе медико-соціальне значення даної проблеми [2]. Прогресування захворювань пародонта (ЗП) залежить від ряду факторів: наявності супутніх коморбідних патологій, генетичної схильності, соціально-побутових чинників тощо. Накопичений за останні роки досвід, свідчить про важливу роль та місце факультативної та облігатної мікрофлори порожнини рота у розвитку та прогресуванні захворювань пародонта [4]. На сьогоднішній день в порожнині рота виявлено понад 700 видів мікроорганізмів, які сприяють розвитку захворювань пародонта, проте, згідно численних наукових досліджень, найбільш вагоме

значення мають наступні пародонтопатогенні мікроорганізми: *Porphyromonasgingivalis*, *Prevotellaintermedia*, *Aggregatibacteractinomycetemcomitans* (*Actinobacillusactinomycetemcomitans*), *Tannerellaforsythia* (*Bacteroidesforsythus*), *Treponemadenticola* тощо [4,5,6]. Згідно класифікації запропонованої Socransky та Haffajee пародонтопатогени умовно прийнято розділяти на 5 кластерних груп, які різняться своєю токсичністю, ступенем інвазії, специфічністю дії на пародонт, що безпосередньо впливає на тяжкість перебігу захворювання [5].

Види бактерій	Кластерна група
<i>Actinomyces veillonella</i>	Фіолетовий
<i>Streptococcus: gordonii, intermedius, mitis, sanguis</i>	Жовтий
<i>Carnocytophaga</i> <i>E. corrodens</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i>	Зелений
<i>Campilobacter rectus</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>P. micros</i> <i>P. intermedia</i>	Оранжевий
<i>T. forsythia</i> <i>P. gingivalis</i> <i>T. denticole</i>	Червоний

При порушенні мікробіоценозу порожнини рота пародонтопатогенні бактерії біоплівки відіграють роль тригерів в системі запуску каскаду імунітопатологічних реакцій в порожнині рота, в тому числі тканинах пародонту [6]. Вагоме значення в патогенезі пародонтиту належить вродженому імунітету, а саме фагоцитам. При класичній активації макрофаги виділяють прозапальні цитокіни та інші медіатори запалення, які нейтралізують пародонтопатогенні мікроорганізми викликаючи запальну реакцію. В свою чергу нейтрофіли сприяють деструкції тканин шляхом вивільнення протеїназ [7]. Важливе місце в місцевому імунітеті порожнини рота займають імуноглобуліни (s-IgA, IgG, IgM). Особливе місце серед даних показників займає s-IgA, який запобігає адгезії патогенних мікроорганізмів на епітеліальних клітинах. s-IgA є стійким до протеолізу за рахунок секреторного компоненту, який входить до його складу [8]. Так, цілий ряд досліджень свідчать, про кореляційний взаємозв'язок рівня s-IgA та ступенем вираженості пародонтальної патології [9,10].

Відомим є тісний патогенетичний взаємозв'язок між захворюваннями пародонту та супутніми соматичними патологіями, які можуть призводити до зниження захисних механізмів в порожнині рота, внаслідок чого відбувається активація пародонтопатогенної мікрофлори [11]. Найбільший інтерес серед таких супутніх соматичних захворювань заслуговують захворювання шлунково-кишкового тракту. Так, хронічний генералізований пародонтит діагностовано у 80-90% пацієнтів гастроентерологічного профілю [12].

Упродовж останніх років, велика увага клініцистів приділяється глютенасоційованим захворюванням та їх маніфестації в порожнині рота [13,14].

На сьогоднішній день, залежно від патогенетичного впливу глютену на організм, прийнято виділяти наступні форми глютенасоційованих захворювань: алергічні (алергія на пшеницю), аутоімунні (целиакія, герпетиформний дерматит тощо) та захворювання, що не належать до вищевказаних груп - непереносимість глютену без целиакії [15].

Протягом останніх років значно поглибилися знання клініцистів у розумінні етіопатогенезу целиакії. Целиакія представляє собою аутоімунне захворювання, яке вражає слизову оболонку тонкої кишки внаслідок споживання глютену генетично схильних осіб та супроводжується утворенням специфічних аутоантитіл [16]. В свою чергу непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) було виділено в окрему нозологічну форму глютенасоційованих захворювань лише в 2012 р. [17]. Наразі НГБЦ більшою мірою є діагнозом виключення та розглядається як несприятлива реакція організму на вживання глютену після виключення її алергічного та аутоімунного генезу [17]. Згідно з даними мультицентрових епідеміологічних досліджень, целиакію діагностовано у 1% населення світу, а НГБЦ у 5-10% всієї популяції [18]. Проте, протягом останніх років відмічається стрімкий ріст поширеності даних захворювань, що свідчить про їх глобалізацію. На сьогоднішній день в літературі все частіше можна зустріти описи клінічних проявів даних захворювань в порожнині рота. Так, у пацієнтів з целиакією та НГБЦ в порожнині рота можна виявити: афтозний стоматит, хейліт, гінгівіт, гіпоплазію емалі, ксеростомію тощо [13,14]. Проте, в літературі майже не висвітлюється стан пародонта, мікробіому порожнини рота на фоні целиакії та НГБЦ. Вивчення мікробіоценозу порожнини рота на фоні глютенасоційованих захворювань є актуальним,

оскільки порушення нейрогуморальних та імунологічних реакцій на фоні даних захворювань може стати причиною посилення запально-деструктивних уражень пародонта.

**Мета дослідження.** Метою роботи було дослідити мікробіоценоз пародонтальних кишень та рівня s-IgA в слині у пацієнтів з целиацією та НГБЦ.

**Об'єкт та методи дослідження.** В ході дослідження було обстежено 75 пацієнтів з запальними та запально-дистрофічними захворюваннями пародонта. Згідно розробленого дизайну дослідження пацієнтів залежно від нозологічної форми непереносимості глютену було розподілено на дві основні досліджувані групи. До складу першої групи увійшло 25 пацієнтів з захворюваннями пародонту на тлі целиації. До складу другої групи увійшло 25 пацієнтів з захворюваннями пародонту на тлі НГБЦ. Групу контролю склали 25 пацієнтів з захворюваннями пародонту без глютенасоційованих захворювань. Наявність та тип непереносимості глютену встановлювався гастроентерологом на основі клініко-лабораторного обстеження. На етапі планування дослідження було визначено критерії включення та виключення з дослідження. Критеріями виключення були: пацієнти віком до 18 років та понад 50 років, вагітність та період лактації, наявність тяжких супутніх патологій внутрішніх органів та систем, злоякісні утворення, наявність гострих запальних захворювань (ГРЗ, бронхіт, пневмонії тощо), алкогольна або наркотична залежність, пацієнти які на момент проведення дослідження або протягом останніх 4-х тижнів до початку дослідження приймали антибактеріальні та протизапальні засоби, відмова від участі в дослідженні. Для встановлення нозологічної форми ураження пародонту використовували загальноприйнятну методику. Пародонтологічне обстеження включало проведення рентгенологічного дослідження (ортопантомографії), оцінка стану гігієни порожнини рота (індекс ОНІ-S), визначення папілярно-маргінально-альвеолярного індексу, визначення глибини пародонтальних кишень (визначався в 6 точках кожного

зуба за допомогою пародонтального зонду). Систематизацію захворювань пародонта проводили за класифікацію Н.Ф. Данилевського. Дослідження мікрофлори пародонтальних кишень проводили методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу. Збір матеріалу проводився в ранковий час, натщесерце, без попереднього проведення гігієнічної обробки порожнини рота за допомогою стерильного паперового зонду, який вводили в ділянку найглибшої пародонтальної кишені. Отриманий за вищевказаною методикою матеріал поміщали в стерильну пробірку типу Eppendorf об'ємом 1.5 мл. За допомогою даного генетично-молекулярного дослідження визначали наявність маркерів наступних пародонтопатогенних мікроорганізмів: *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*. Визначення рівня секреторного IgA в ротовій рідині проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Матеріал для дослідження (змішану, не стимульовану слину) також збирали вранці, натщесерце, без проведення попереднього чищення зубів.

Статистична обробка отриманих показників проводилася за допомогою критерію Манна-Уїтні, Q критерію Кохрена. Для статистичної обробки було використано програмне забезпечення «IBM SPSS Statistics 20». Статистично достовірними вважалися значення, де  $p$  – рівень  $\leq 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Середній вік пацієнтів з целиацією становив  $41,03 \pm 8,3$  роки, а пацієнтів з НГБЦ -  $40,38 \pm 8,1$  роки. Середній вік пацієнтів групи контролю становив  $41,2 \pm 8,8$  роки. Тобто усі групи дослідження були співставлені за віком. При пародонтологічному обстеженні пацієнтів у всіх групах превалювали генералізовані захворювання пародонту. Поширеність різних уражень пародонту у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями та пацієнтів контрольної групи представлені в таблиці 1.

Таб.1.

Структура захворювань пародонту серед досліджуваних пацієнтів

Група пацієнтів	Нозологічна форма захворювань пародонту	Кількість пацієнтів (n)	% (95 % CI)	Середній вік пацієнтів
Целиація	ГП, початковий ступінь	3	15%	$36,3 \pm 2,3$
	ГП, I ст	4	20%	$41,0 \pm 1,8$
	ГП, II ступінь	11	55%	$46,5 \pm 2,1$
	ГП, III ступінь	2	10%	$49,5 \pm 0,7$
НГБЦ	ГП, початковий ступінь	3	17%	$38,3 \pm 1,5$
	ГП, I ст	5	27%	$40,8 \pm 3,0$
	ГП, II ступінь	9	50%	$46,8 \pm 2,4$
	ГП, III ступінь	1	6 %	$50,0 \pm 0,0$
Контроль	ГП, початковий ступінь	2	11%	$38,0 \pm 1,4$
	ГП, I ст	4	22%	$43,0 \pm 3,4$
	ГП, II ступінь	11	61%	$46,9 \pm 2,4$
	ГП, III ступінь	1	6%	$50,0 \pm 0,0$

Так при клінічному обстеженні пацієнтів з целиацією у 80% (n=20) обстежених було діагностовано генералізовані запально-дистрофічні захворювання пародонта. Серед них початковий ступінь тяжкості ГП було виявлено у 15% (n=3), I ступінь тяжкості ГП діагностовано у 20% (n=4) досліджуваних, II – в 55% (n=11) пацієнтів, III – у 10% (n=2) обстежених. Серед пацієнтів з НГБЦ також превалювали генералізовані захворювання пародонту, які було виявлено у 72% (n=18) пацієнтів. Серед обстежуваних початковий ступінь тяжкості ГП мали 17% (n=3), I – 27% (n=5), II – 50% (n=9), а III ступінь тяжкості ГП було виявлено в 6% (n=1) пацієнтів. Достовірної різниці між даними групами дослідження у структурі захворювань пародонта виявлено не було ( $p \geq 0,05$ ). В контрольній групі генералізований пародонтит було діагностовано у 72% (n=18) обстежуваних. Серед пацієнтів групи контролю ГП початково ступеня було виявлено у 11% (n=2) пацієнтів, ГП I ступеня – 22% (n=4), ГП II ступеня було виявлено у 61% (n=11) пацієнтів, а ГП III ступеня у 6% (n=1) обстежуваних.

При визначенні індексу РМА у пацієнтів з целиацією середні значення показників даного індексу склали 28,9±15,0, а у пацієнтів з НГБЦ 24,8±14,1. Достовірної різниці між двома досліджуваними групами виявлено не було ( $U=254, p=0,2$ ). Середні значення індексу РМА в контрольній групі склали 26,8±16,5, що достовірно не відрізнялося від значення основних груп ( $p \geq 0,05$ ). При визначенні глибини пародонтальних кишень у пацієнтів з целиацією середні значення показника сягало 3,3±1,7 мм., у пацієнтів з НГБЦ – 2,9±1,6 мм. Достовірної різниці між даними досліджуваними групами виявлено не було ( $U=159, p=0,5$ ). В контрольній групі середні значення глибини пародонтальних кишень сягало 3,4±1,2 мм. що достовірно не відрізнялося від досліджуваних груп ( $p \geq 0,05$ ). При оцінці стану гігієни порожнини рота у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями відповідно до індексу ОНІ-S виявлено її високий рівень. Середні значення

даного індексу у пацієнтів з целиацією склали 0,6±0,6, а в пацієнтів з НГБЦ – 0,7±0,5 ( $U=306, p=0,8$ ). На протипагу результатам попередніх груп, серед пацієнтів контрольної групи виявлено низький рівень гігієни, оскільки середні значення індексу ОНІ-S склали 1,6±0,6 ( $p \leq 0,0001$ ).

Підсумовуючи вище зазначене можна зробити висновок, що всі три групи не відрізнялися між собою за структурою захворювань пародонту та ступенем виразності їх основних клінічних проявів. Разом з тим для пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями був характерним високий рівень гігієни порожнини рота, що було нехарактерно для пацієнтів контрольної групи. Даний факт нашоує на думку, що наявність глютенасоційованих захворювань є негативним підґрунтям для виникнення захворювань пародонту.

Результати генетично-молекулярного дослідження продемонстрували, що найчастіше у пародонтальних кишнях було виявлено пародонтопатогени «червоного комплексу». Так, найчастіше у пародонтальних кишнях пацієнтів з целиацією зустрічався *P. Gingivalis* який було виявлено у 76% випадків, *Treponema denticola* було виявлено у 64%, а *Bacteroides forsythus* у 44% пацієнтів. В свою чергу у пацієнтів з НГБЦ *P. Gingivalis* було виявлено у 52% випадків, *Treponema denticola* у 52%, а *Bacteroides forsythus* у 48% випадків. В контрольній групі *P. Gingivalis* зустрічався у 72% випадків, *Treponema denticola* у 36%, а *Bacteroides forsythus* у 32% випадків. *Prevotella intermedia*, який належить до «оранжевого комплексу» зустрічався у 56% пацієнтів з целиацією, у 44% пацієнтів з НГБЦ, а в контрольній групі у 32% випадків. *Actinomyces comitans* зустрічався у 24% пацієнтів з целиацією, 44% пацієнтів з НГБЦ та 36% пацієнтів контрольної групи. Детальний мікробний пейзаж пародонтальних кишень відображений в таб.2. Статистично достовірної різниці між мікробіоценозом пародонтальних кишень серед усіх досліджуваних груп виявлено не було.

Таб. 2.

Мікробний пейзаж пародонтальних кишень

Пародонтопатогени	Виявлені пародонтопатогени в досліджуваних групах					
	Целиація (n=25)	% (95 % CI)	НГБЦ (n=25)	% (95 % CI)	Контрольна група (n=25)	% (95 % CI)
<i>Prevotella intermedia</i>	14	56%	11	44%	8	32%
	Q=2,6 p=0.2					
<i>Bacteroides forsythus</i>	11	44%	12	48%	8	32%
	Q=1,4 p=0.5					
<i>Treponema denticola</i>	16	64%	13	52%	9	36%
	Q=3.9 p=0.1					
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	6	24%	11	44%	9	36%
	Q=2.4 p=0.3					
<i>P. gingivalis</i>	19	76%	13	52%	18	72%
	Q=3.9 p=0.1					

При визначенні рівня s-IgA у пацієнтів з целиацією середні значення показника становили 148,4±93, а в групі з НГБЦ 174,0±101,1. Достовірної різниці між досліджуваними групами виявлено не було ( $p=0,5$ ). В групі контролю середні значення

показника становило 220,7±73.1. При статистичній обробці виявлено статистично достовірну різницю рівня s-IgA в групі контролю та пацієнтів основних груп (пацієнтів з целиацією та НГБЦ) ( $p \geq 0,05$ ).

#### Висновки

За результатами даного дослідження встановлено, що для пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями характерний «задовільний» рівень гігієни порожнини рота, на відміну від групи контролю, в якій він був незадовільним.

При аналізі структури захворювань пародонту у всіх досліджуваних групах переважали генералізовані запально-дистрофічні захворювання. Статистично достовірної різниці за ступенем важкості перебігу ГП між досліджуваними групами виявлено не було.

Аналізуючи мікробіоту пародонтальних кишень в усіх групах було виявлено превалювання пародонтопатогенів, що належать до «червоного комплексу», що можна розглядати як сприятливий фактор для розвитку та активного перебігу деструктивних процесів пародонту.

У пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями відмічався достовірно нижчий рівень s-IgA в порівнянні з контрольною групою. Таким чином наявність глютенасоційованих захворювань імовірно може асоціюватися зі зниженням місцевого імунітету порожнини рота та розглядатися як фактор, що знижує резистентність тканин пародонту до розвитку дистрофічно-запальних захворювань.

**Перспектива подальших досліджень** полягає у пошуку патогенетичних закономірностей розвитку генералізованого пародонтиту за умов глютенасоційованих станів з урахуванням системних змін загального та місцевого імунітету та відповідних способів корекції виявлених змін.

### Література

1. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017 Apr-Jun;11(2):72-80.
2. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontology* 2000. 2012 Feb;58(1):10-25.
3. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology* 2000. 2012 Oct;60(1):15-39.
4. Nonnenmacher C, Mutters R, Jacoby LFd. Microbiological characteristics of subgingival microbiota in adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and rapidly progressive periodontitis subjects. *Clinical Microbiology and Infection*. 2001 Apr;7(4):213-7.
5. Popova C, Dosseva-Panova V, Panov V. Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013 Jan;27(3):3754-9.
6. Patini R, Staderini E, Lajolo C, Lopetuso L, Mohammed H, Rimondini L, et al. Relationship between oral microbiota and periodontal disease: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 09;22(18):5775-88.

7. Hasan, A., Palmer, R. A clinical guide to periodontology: Pathology of periodontal disease. *Br Dent J* 216, 457–461 (2014). <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.299>

8. Baker, K., Blumberg, R. S., & Kaetzel, C. S. (2015). Immunoglobulin Transport and Immunoglobulin Receptors. *Mucosal Immunology*, 349–407. doi:10.1016/b978-0-12-415847-4.00019-7

9. Lindström FD, Folke LE. Salivary IgA in periodontal disease. *Acta Odontol Scand*. 1973;31(1):31-4. doi: 10.3109/00016357309004610. PMID: 4196737.

10. Streckfus, Charles F & Streckfus, Charles F., (editor.) & SpringerLink (Online service), (Content Provider) (2015). *Advances in salivary diagnostics* (1st ed. 2015). Springer, Berlin

11. Edward B. Fowler, DDS MS, Lawrence G. Breault, DMD MS, Michael F. Cuenin, DMD, Periodontal Disease and Its Association with Systemic Disease, *Military Medicine*, Volume 166, Issue 1, January 2001, Pages 85–89, <https://doi.org/10.1093/milmed/166.1.85>

12. Chou SH, Tung YC, Wu LS, Chang CJ, Kung S, Chu PH. Severity of chronic periodontitis and risk of gastrointestinal cancers: A population-based follow-up study from Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(27):e11386. doi:10.1097/MD.00000000000011386

13. Cruz IT, Fraiz FC, Celli A, Amenabar JM, Asunção LR. Dental and oral manifestations of celiac disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23(6):e639-e645. Published 2018 Nov 1. doi:10.4317/medoral.22506

14. Costacurta M, Maturo P, Bartolino R. Oral manifestations of coeliac disease. A clinical- statistic study. *Oral e Implantology*. 2010;3:12-9.

15. Губская Е.Ю. Новое понимание спектра глютензависимых заболеваний. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 1:160-165.

16. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2018;6:350. Published 2018 Nov 21. doi:10.3389/fped.2018.00350

17. Губская Е. Ю. Серонегативная целиакия или непереносимость глютена без целиакии? Дифференциальная диагностика целиакии и непереносимости глютена без целиакии по результатам собственных наблюдений. *Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*. 2013. № 4: 54-58.

18. Ontiveros N, Rodríguez-Bellegarrigue CI, Galicia-Rodríguez G, et al. Prevalence of Self-Reported Gluten-Related Disorders and Adherence to a Gluten-Free Diet in Salvadoran Adult Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):786. Published 2018 Apr 18. doi:10.3390/ijerph15040786