

УДК 616.5.22-002: 579.862.1

© Мудра В.М., 2011

КОНЦЕНТРАЦІЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (ФНП α , ІЛ-1 β) у СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЇХНЯ ПРОДУКЦІЯ В КУЛЬТУРАХ МОНОНУКЛЕАРІВ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ, ЯКІ ПІДЛЯГАЮТЬ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

Мудра В.М.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Мудра В.М. Концентрація прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ-1 β) у сироватці крові та їхня продукція в культурах мононуклеарів хворих на хронічний генералізований пародонтит, які підлягають дентальній імплантації // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 85-88.

Вивчена концентрація прозапальних цитокінів (ЦК) ФНП α , ІЛ-1 β у сироватці крові та їхня продукція в культурах мононуклеарів хворих на хронічний генералізований пародонтит (ХГП), які підлягають дентальній імплантації (ДІ). При проведенні імунологічних досліджень у хворих на ХГП, які підлягали проведенню ДІ, було встановлено підвищення вмісту прозапальних ЦК (ФНП α та ІЛ-1 β) у сироватці крові, а також рівня спонтанної продукції цих ЦК в культурах мононуклеарів. При загальноприйнятому лікуванні хворих на ХГП, які підлягали проведенню ДІ, зберігається підвищений рівень прозапальних ЦК у крові на тлі зниження стимульованої продукції ЦК в культурах мононуклеарів

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит, дентальна імплантація, прозапальні цитокіни, патогенез.

Мудрая В.М. Концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО α , ІЛ-1 β) в сыворотке крови и их продукция в культурах мононуклеаров больных хроническим генерализованным пародонтитом, подлежащих дентальной имплантации // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 85-88.

Изучена концентрация провоспалительных цитокинов (ЦК) ФНО α , ІЛ-1 β в сыворотке крови и их продукция в культурах мононуклеаров больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), подлежащих дентальной имплантации (ДИ). При проведении иммунологических исследований у больных ХГП, подлежащих проведению ДИ, было установлено повышение содержания провоспалительных ЦК (ФНО α и ІЛ-1 β) в сыворотке крови, а также уровня спонтанной продукции этих ЦК в культурах мононуклеаров. При общепринятом лечении больных ХГП, подлежащих проведению ДИ, сохраняется повышенный уровень провоспалительных ЦК в крови на фоне снижения стимулированной продукции ЦК в культурах мононуклеаров.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, дентальная имплантация, провоспалительные цитокины, патогенез.

Mudra V.M. The concentration of proinflammatory cytokines (TNF α , ІЛ-1 β) in the serum and production in mononuclears cultures at the patients with chronic parodontitis before dental implantation // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 85-88.

At the patients with chronic periodontitis (CP) before dental implantation (DI) the concentration of proinflammatory cytokines CK (TNF α , ІЛ-1 β) in the serum and production in mononuclears cultures. In the traditional treatment of the patients with CP before DI, kept elevated levels of proinflammatory CK in blood on the reduction induced CC products in cultures of mononuclear cells.

Key words: chronic parodontitis, dental implantation, proinflammatory cytokines, pathogenesis.

Насьогодні патологія пародонта, зокрема – хронічний генералізований пародонтит (ХГП), залишається важливою медичною проблемою [2, 6, 12, 26], що зумовлено високою розповсюдженістю захворювання, поліетіологічністю, важкістю перебігу, значним наростанням деструктивних форм вже в молодому віці, складністю лікування та все зростаючими соціально-економічними збитками [10, 17, 21]. Відомо, що патологічні процеси, що розвиваються в пародонтальному комплексі, є найчастішими причинами видалення зубів [2, 15]. Найбільш перспективним методом відновлення зубного ряду у теперішній час вважається дентальна імплантація (ДІ) [4, 15]. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи ДІ, вельми актуальними залишаються проблеми зниження кількості ускладнень після проведення імплантації та збільшення терміну функціонування імплантату [28]. Вельми важливою обставиною, що значно обмежує проведення ДІ є висока ступень ризику дезінтеграції імплантату, яка пов'язана з наявністю осередку місцевої інфекції в зубощелепній системі, а саме в пародонті, що обумовлено пригніченням імунної системи [5, 16, 23]. Тому вивчення імунопатогенезу ХГП у хворих, що підлягають проведенню ДІ, представляє не лише науковий інтерес, але має і конкретне практичне використання.

Виходячи з сучасних положень клінічної імунології, можна вважати, що саме цитокіновий профіль крові (ЦПК) має суттєве значення для загальної хара-

ктеристики імунопатогенезу більшості хронічних хвороб, в тому числі стоматологічного профілю [3, 9, 19, 24]. Зокрема, сучасні дослідження довели важливе значення цитокінів (ЦК) у міжклітинній взаємодії і в патогенезі хронічного запалення тканин пародонта, і в ланцюгу механізмів розвитку їх дистрофічно-запальних уражень із наступним остеопорозом і резорбцією альвеолярної кістки, наслідком чого є порушення функції чи навіть втрата зубів [8, 13, 25]. Проте, на думку цих авторів, механізми імунних реакцій при патології пародонта та роль у них показників ЦПК залишаються не до кінця висвітленими, що має неабияке значення при розробці методів діагностики та патогенетичної терапії [13]. Тому вивчення рівня прозапальних ЦК (ФНП α , ІЛ-1 β) у сироватці крові та їхню продукцію в культурах мононуклеарів хворих на ХГП, які підлягають ДІ можна вважати актуальним та доцільним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалась відповідно з основним планом НАР Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми: “Клініко-патогенетичні підходи до оптимізації дентальної імплантації у хворих на генералізований пародонтит” (№ держресстрації 0105U002304).

Мета роботи: вивчити концентрацію прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ-1 β) у сироватці крові та їхню продукцію в культурах мононуклеарів хворих на ХГП, які підлягають ДІ.

Матеріали та методи. Під наглядом було 45 хворих на ХГП, що у зв'язку з наявністю часткової адентії потребували проведенню ДІ, у віці від 20 до 59 років, з них 21 осіб чоловічої статі (46,7%) та 24 – жіночої (53,3%). Тривалість патологічного процесу в тканинах пародонта за даними анамнезу та доступної медичної документації становила від 2 до 15 років, що в середньому скрадало (5,91 \pm 0,23) років. Обстежені хворі на ХГП в ході проведення ДІ отримували лише традиційне лікування, що складалося з базової місцевої (консервативної) терапії, ортопедичних втручань (функціонального прищліфовування та шинкування волокняними арматурами) і хірургічного лікування пародонтальних кишень [2, 10, 21]. В якості медикаментозної терапії хворі на ХГП отримували протизапальні препарати, вітамінотерапію, гіпосенсибілізуючі засоби [5, 10, 14, 15]. Місцеве лікування також включало контроль гігієни ротової порожнини, потім виконували професійну гігієнічну обробку, включаючи видалення зубного нальоту та зубного каменю [22]. Усім хворим проводили навчання правилам догляду за порожниною рота на демонстраційній моделі з одночасним підбором засобів індивідуального догляду (зубні щітки, флосси, йорішки, іригатори, зубні пасти, ополіскувачі) з наступним контролем ефективності догляду [22]. Пацієнтам рекомендували проводити полоскання порожнини рота двічі на день протягом 5-ти днів 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату.

Для характеристики стану тканин пародонта проводили детальний огляд, визначали поширеність та інтенсивність дистрофічно-запального процесу, наявність пародонтальних кишень (ПК), їх глибину, наявність та характер ексудату, ступінь репесії ясен, патологічну рухомість зубів. Глибину зубо-ясенних кишень вимірювали за допомогою градуйованого зонда з чотирьох сторін зуба. Крім прямого вимірювання глибини враховували також оголення поверхні кореня за рахунок ретракції, що дало можливість за допомогою математичних розрахунків встановити справжню глибину пародонтальних кишень непрямым методом. Рухомість зубів визначали загальноприйнятим методом.

При інтраоральному обстеженні характеризували стан твердих тканин зубів: фіксували наявність каріозних (К), пломбованих (П), видалених (В) зубів; кашиновидні дефекти, стирання, оцінювали стан міжзубних проміжків і пломб. Відмічали характер і кількість зубних відкладень, звертали увагу на функціональну повноцінність ортопедичних конструкцій, наявність травматичної оклюзії.

Для вивчення поширення патологічного процесу в тканинах пародонта застосовували ряд індексів. За їх результатами отримували кількісну характеристику клінічних проявів захворювань тканин пародонта. Стан гігієни порожнини рота визначали, користуючись спрощеним індексом гігієни (ІІ) Грін-Вермільйона (1964) [6], який дозволяє зробити висновки про її динаміку під впливом самоочищення та у випадку застосування різноманітних засобів, а також оцінити ефективність проведеної професійної гігієни порожнини рота. Поширення та інтенсивність запалення в яснах оцінювали за допомогою папілярно-маргінально-альвеолярного (ПМА) індексу (Parma, 1960) та за індексом кровоточивості міжзубних ясенних сосочків (ІК) (Saxer & Muhlemann, 1975), про інтенсивність запально-деструктивних змін пародонта – за пародонтальним (ІІІ) індексом (Russel, 1956) [2].

Для дослідження кісткової тканини альвеолярно-

го паростка застосовували внутрішньоротову контактну рентгенографію, ортопантомографію. Визначали зміни структури щелеп, зміни верхівок міжальвеолярних перетинок, стан облямовуючих кортикальних пластинок, наявність деструктивних змін периапікальних тканин, характер малюнка губчатої кістки. Враховували 4 ступені деструкції кісткової тканини альвеолярної частини щелепи: початковий – порушення цілісності компактної пластинки верхини міжзубних перетинок, її остеопороз без істотної втрати кісткової маси; І-й ступінь – деструкція міжальвеолярних перетинок до 1/3; ІІ-й ступінь – деструкція міжзубних перетинок на 1/2; ІІІ-й ступінь – деструкція охоплює більше 1/2 міжзубної перетинки [15]. Вивчаючи рентгенограми в динаміці, визначали ступінь активності деструктивних змін за характером контурів зон резорбції, їх чіткості, наявності вогниць остеопорозу, типу резорбції, стану кортикальних пластинок та періодонтальної щільності.

Для реалізації мети дослідження в у обстежених хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, вивчали рівень протизапальних цитокінів ІЛ-1 β та ФНП α та їхню продукцію в системі *in vitro*. Мононуклеари виділяли з венозної крові пацієнтів в градієнті щільності фікол-верографіна (1,076-1,078), ретельно відмивали від сироватки в середовищі RPM/1640. Після цього відмиті мононуклеари крові хворих ресуспендували в культуральному середовищі RPM/1640, котре в своєму складі містило 3% ембріональної сироватки телят і 3% L-глутаміну з додаванням гентамицину в концентрації 40 мкг/мл і 2-меркаптоетанолу. Інкубація клітинної суспензії мононуклеарів здійснювалася протягом доби в CO₂-інкубаторі при температурі +30 °C у точній відповідності з рекомендаціями проф. Г.М. Дранніка і д.мед.н. В.С. Дріяєнської. Для інкубації використовували суспензії мононуклеарів периферичної крові з концентрацією клітин 1,5 \times 10⁶/мл середовища. При цьому інкубація кожної культури мононуклеарів здійснювалася в двох варіантах: без стимуляції (для визначення спонтанної продукції цитокінів) і з наявністю стимульованої ФГА продукції ЦК. Визначення концентрації ІЛ-1 β та ФНП α у сироватці крові в надосадовій рідині культури мононуклеарів після її центрифугування здійснювали методом ІФА на імуноферментному аналізаторі PR2100 фірми "Sanofi Diagnostic Pasteur" (Франція) з використанням наборів для ІФА виробництва «Іпротеїновий контур» (Procon) [20], сертифікованих в Україні.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica 6,0), при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів при проведенні медико-біологічних досліджень [11].

Отримані результати та їх обговорення. При проведенні імунологічних досліджень до початку проведення ДІ у хворих на ХГП було встановлено, що вміст вивчених прозапальних ЦК у сироватці крові був суттєво підвищеним. При нормі концентрації ФНП α (39,6 \pm 2,1) пг/мл в цей період обстеження вміст цього ЦК у сироватці складав у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, (216,4 \pm 6,4) пг/мл, тобто був підвищений в середньому в 5,46 рази стосовно норми (P<0,001). Рівень ІЛ-1 β у сироватці крові при нормі (18,8 \pm 1,3) пг/мл був підвищений у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, в середньому в 4,5 рази стосовно нормальних

значень та складав при цьому $(84,8 \pm 3,7)$ пг/мл ($P < 0,001$). При проведенні імунологічних досліджень в тесті *in vitro* продукція вивчених прозапальних ЦК

- $\text{IL-1}\beta$ і ФНП α у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, як спонтанна, так і стимульована, були меншими, ніж у здорових донорів (табл. 1).

Таблиця 1. Продукція ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, *in vitro* до початку лікування ($M \pm m$)

Найменування ЦК	Характер продукції ЦК	Норма (пг/мл)	Хворі на ХГП, що підлягають проведенню ДІ	P
$\text{IL-1}\beta$, пг/мл	спонтанна	$36,8 \pm 0,8$	$217,5 \pm 5,3$	$< 0,001$
	стимульована	$106,1 \pm 3,5$	$278,4 \pm 4,8$	$< 0,001$
ФНП α , пг/мл	спонтанна	$48,6 \pm 1,4$	$137,1 \pm 4,1$	$< 0,001$
	стимульована	$141,3 \pm 3,8$	$319,9 \pm 5,2$	$< 0,001$

Примітка: у табл. 1 та 2 P_1 – вірогідність різниці між показниками хворих та нормою.

Як відображено у таблиці 1, спонтанна продукція $\text{IL-1}\beta$ культурами мононуклеарів у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, була підвищеною в середньому в 5,9 рази стосовно норми для даного показника ($P < 0,001$) та складала при цьому $(217,5 \pm 5,3)$ пг/мл, при стимуляції продукції $\text{IL-1}\beta$ рівень даного ЦК в надосадовій рідині збільшувався у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, в середньому в 1,28 рази в порівнянні з вихідною концентрацією цього ЦК ($P < 0,05$); при цьому в порівнянні з показником норми для стимульованої продукції $\text{IL-1}\beta$, що складає $(106,1 \pm 3,5)$ пг/мл, вміст $\text{IL-1}\beta$ був вище норми в 2,62 рази ($P < 0,001$). Оскільки у практично здорових кратність зростання продукції $\text{IL-1}\beta$ мононуклеарами при стимуляції ФГА складає $2,88 \pm 0,1$ рази, можна вважати, що при суттєвому підвищенні вихідної спонтанної продукції цього ЦК, відповідь на стимуляцію мононуклеарів хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, була суттєво знижена – в середньому в $2,25 \pm 0,13$ рази ($P < 0,001$).

Аналогічна тенденція була виявлена при вивченні здібності мо-нонуклеарів периферійної крові хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, до синтезу іншого прозапального цитокіна - ФНП α . Рівень спонтанної продукції даного ЦК в хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, був в 2,8 рази вище за норму ($P < 0,001$) та складав в середньому $(137,1 \pm 4,1)$ пг/мл. Кратність відмінностей між цими показниками складала 1,5 рази при $P < 0,01$.

При стимуляції продукції ФНП α рівень цього ЦК в надосадовій рідині збільшувався у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, в середньому в 2,33 рази в порівнянні з вихідною концентрацією ($P < 0,001$). У порівнянні з показником норми для стимульованої продукції ФНП α , в хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, рівень даного ЦК

складав в середньому $(319,9 \pm 5,2)$ пг/мл, що перевищувало норму в 2,26 рази ($P < 0,001$). Оскільки у практично здорових осіб кратність зростання продукції ФНП α мононуклеарами при стимуляції ФГА складає $2,9 \pm 0,12$ рази, слід відмітити, що виявлено суттєве підвищення висхідного рівня спонтанної продукції цього ЦК, що взагалі характерно для хвороб з вираженим запальним компонентом [3, 24]. В той же час відповідь на стимуляцію мононуклеарів хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, можна вважати вірогідно зниженою, оскільки кратність зростання вмісту ФНП α у відповідь на стимуляцію ФГА менш норми в 1,26 рази ($P < 0,05$).

При проведенні повторного імунологічного дослідження після завершення ДІ із застосуванням загальноприйнятих засобів було встановлено концентрація ФНП α залишалася вірогідно підвищеною стосовно норми та складала в середньому $(56,4 \pm 2,1)$ пг/мл, що було в 3,7 рази нижче вихідного показника ($P < 0,001$), але водночас в 1,42 рази вище відповідного показника норми ($P < 0,05$). Вміст іншого прозапального ЦК - $\text{IL-1}\beta$ у сироватці хворих на ХГП складала в цей період обстеження у середньому $(41,4 \pm 2,3)$ пг/мл, тобто знижалася в ході лікування в 2,0 рази ($P < 0,01$), однак залишилася вище норми в 2,2 рази ($P < 0,01$).

Досить цікаві дані були також отримані при вивченні особливостей продукції ЦК в культурах мононуклеарів *in vitro* після завершення лікування. Як відображено у таблиці 2, у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, спонтанна продукція $\text{IL-1}\beta$ зменшилася в ході лікування у порівнянні з вихідним рівнем в 3,7 рази та складала при цьому в середньому $(58,7 \pm 1,4)$ пг/мл, що, однак, було більше за відповідний показник у практично здорових донорів в середньому в 1,6 рази ($P < 0,05$).

Таблиця 2. Продукція цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, *in vitro* після завершення загальноприйнятого лікування ($M \pm m$)

Найменування ЦК	Характер продукції ЦК	Норма (пг/мл)	Хворі на ХГП, що підлягають проведенню ДІ	P
$\text{IL-1}\beta$, пг/мл	спонтанна	$36,8 \pm 0,8$	$58,7 \pm 1,4$	$< 0,01$
	стимульована	$106,1 \pm 3,5$	$84,9 \pm 1,9$	$< 0,01$
ФНП α , пг/мл	спонтанна	$48,6 \pm 1,4$	$64,5 \pm 2,1$	$< 0,05$
	стимульована	$141,3 \pm 3,8$	$88,3 \pm 2,4$	$< 0,01$

Стимульована продукція $\text{IL-1}\beta$ у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, на момент завершення лікування складала в середньому $(84,9 \pm 1,9)$ пг/мл, що було в 3,3 рази нижче вихідного значення даного показника та в той же час в 1,25 рази менше норми ($P < 0,05$).

Аналогічна тенденція відмічена й стосовно іншого прозапального ЦК – ФНП α . На момент завершення лікування у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, рівень спонтанної продукції цього ЦК дорівнював $(64,5 \pm 2,1)$ пг/мл та було в 1,33 рази вище рівня спонтанної продукції ФНП α у практично здорових донорів ($P < 0,05$). Стимульована продукція

ФНП α у осіб з ХГП, що підлягають проведенню ДІ, на момент завершення лікування складала в середньому $(88,3 \pm 2,4)$ пг/мл, що було в 3,62 рази нижче висхідного значення та в 1,6 рази вище норми ($P < 0,01$).

Таким чином, отримані дані свідчать, що застосування лише загальноприйнятого лікування рівні як спонтанної, так і стимульованої ФГА продукції прозапальних ЦК ($\text{IL-1}\beta$ та ФНП α) цих ЦК, а також їхня спонтанна продукція в культурах мононуклеарів залишається вірогідно вище норми, тоді як стимуляція продукції за допомогою ФГА не забезпечує нормального зростання вищевказаних ЦК. Отже, було

встановлено, що при застосуванні лише загальноприйнятого лікування хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, не відмічається повної нормалізації показників цитокінового профілю сироватки крові та продукції прозапальних ЦК мононуклеарми. Це свідчить про необхідність проведення спеціальних досліджень в плані можливої ефективності сучасних імуоактивних препаратів, спрямованих на нормалізацію рівня прозапальних ЦК у сироватці крові хворих на ХГП, які підлягають ДІ.

Висновки:

1. При проведенні імунологічних досліджень хворих на ХГП, які підлягають ДІ, до початку їхнього лікування із застосуванням загальноприйнятих підходів, було встановлено підвищення вмісту прозапальних ЦК у сироватці крові: ФНП α – в 5,27 рази відносно норми; ІЛ-1 β – в середньому в 4,6 рази, стосовно норми. Це свідчить про активацію синтезу прозапальних ЦК мононуклеарми хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ.

2. У хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, до початку лікування виявлено спонтанна продукція ІЛ-1 β культурами мононуклеарів у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, була підвищеною в середньому в 5,9 рази стосовно норми, стимульована – в 2,62 рази при цьому кратність зростання продукції ІЛ-1 β мононуклеарми при стимуляції ФГА була знижена в середньому в $2,25 \pm 0,13$ рази ($P < 0,001$). Рівень спонтанної продукції ФНП α був в 2,8 рази вище за норму, стимульованої – в 2,26 рази, в той же час кратність зростання продукції ФНП α мононуклеарми при стимуляції ФГА була менш норми в 1,26 рази ($P < 0,05$).

3. При проведенні повторного імунологічного дослідження після завершення ДІ із застосуванням загальноприйнятих засобів було встановлено, що концентрація ФНП α у сироватці крові залишалася вірогідно підвищеною стосовно норми в 1,42 рази, вміст ІЛ-1 β хворих – в 2,2 рази. Спонтанна продукція ІЛ-1 β була більше норми в середньому в 1,6 рази. Стимульована продукція ІЛ-1 β у хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ, на момент завершення лікування складала в середньому ($84,9 \pm 1,9$) пг/мл, що було в 3,3 рази нижче вихідного значення даного показника та в той же час в 1,25 рази менше норми ($P < 0,05$). Рівень спонтанної продукції ФНП α був в 1,33 рази вище норми, стимульована продукція ФНП α була в 1,6 рази нижче норми ($P < 0,01$).

4. Таким чином, при застосуванні лише загальноприйнятого лікування ХГП, що підлягають проведенню ДІ, не відмічається нормалізації показників цитокінового профілю та продукції прозапальних ЦК мононуклеарми. Виходячи з цього, можна вважати перспективною подальших досліджень вивчення ефективності сучасних імуоактивних препаратів в тестах *in vitro* в плані модуляції продукції цитокінів макрофагами, що може мати значення в плані патогенетичного обґрунтування імунокорекції та імунореабілітації хворих на ХГП, що підлягають проведенню ДІ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Безрукова І.В. Мікробіологічні та імунологічні аспекти етіопатогенеза швидкопрогресуючого пародонтита / І.В. Безрукова // Пародонтологія. – 2000. – № 3. – С. 3-6.
2. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 320 с.
3. Васильева Г.И. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тлокавкина // Цитология. – 2001. – Т. 43, № 12. – С. 1101-1111.

4. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит) / Г.Н. Вишняк. – Київ: Астра, 2003. – 216 с.
5. Герман С.И. Современные данные об эффективности применения иммуномодуляторов при лечении болезни пародонта / С.И. Герман, С.И. Потапова // Стоматология. – 2005. – № 1-2. – С. 55-57.
6. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – Київ: Здоров'я, 2000. – 462 с.
7. Заболевания периодонта / А.С. Артошквич, С.В. Латышева, С.А. Наумович, Е.К. Трофимова. – М.: Мед. литература, 2006. – 328 с.
8. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / А.И. Воложин, Г.В. Порядин, А.Н. Казимирский [и др.] // Стоматология. – 2005. – № 3. – С. 4-7.
9. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинин // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30-43.
10. Косенко К.Н. Прогнозирование эффективности лечения и сроков диспансерного наблюдения больных генерализованным пародонтитом / К.Н. Косенко, Э.А. Городецкий // Современная стоматология. – 2002. – № 3. – С. 68-70.
11. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морин, 2000. – 320 с.
12. Мащенко И.С. Болезни пародонта / И.С. Мащенко. – Днепропетровск: КОЛО, 2003. – 356 с.
13. Мащенко И.С. Обмен цитокинов у больных генерализованным пародонтитом / И.С. Мащенко // Современная стоматология. – 2004. – № 1. – С. 73-75.
14. Мельничук Г.М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування / И.С. Мащенко. – Івано-Франківськ, 2004. – 248 с.
15. Мюллер Х.-П. Пародонтология [пер. с нем.] / Х.-П. Мюллер. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.
16. Нерешенные вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / А.М. Цепов, А.И. Николаев, О.В. Крупиков [и др.] // Пародонтология. – 2001. – № 1-2. – С. 30-32
17. Петрушанко Т.О. Епідеміологія захворювань пародонту у осіб молодого віку / Т.О. Петрушанко // Український стоматологічний альманах. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 11-13.
18. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта / А.В. Ковальчук, А.В. Ганковская, М.А. Рогова [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 24-27.
19. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-21.
20. Тест системы ProCon ІЛ1 β (ІЛ-1 β), TNF α (ФНО α) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
21. Цепов А.М. Диагностика и лечение заболеваний пародонта / А.М. Цепов, А.И. Николаев. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 192 с.
22. Чумакова Ю.Г. Алгоритм проведения профессиональной гигиены полости рта у лиц с заболеваниями пародонта / Ю.Г. Чумакова, А.И. Перова // Дентальные технологии. – 2006. – № 1-2 (26-27). – С. 10-13.
23. Шмагель К.В. Современные взгляды на иммунологию пародонтита / К.В. Шмагель, О.В. Беляева, В.А. Черешнев // Стоматология. – 2003. – № 1. – С. 61-64.
24. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
25. Ярова С.П. Современные представления о ведущих патогенетических факторах в возникновении и развитии пародонтита / С.П. Ярова, Т.С. Осипенкова // Современная стоматология. – 2000. – № 4. – С. 78-80.
26. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis / S. Offenbacher // Ann. Periodontol. – 2006. – Vol. 6, № 3. – P. 82-87.
27. Zambon J. Periodontal diseases: microbial factors / J. Zambon // Ann. Periodontol. – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 79-85.
28. Yokoshoba S. Dental implantation / S. Yokoshoba // Stomatologia. – 2000. – Vol. 3, № 3. – P. 243-245.

Надійшла 14.10.2010 р.

Рецензент: доц. В.М.Воложин