УДК:616.314.17-008.1-053.6/.7-037-092

Белоклицкая Галина Федоровна, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии

Горголь Константин Олегович, аспирант кафедры терапевтической стоматологии

Кафедра терапевтической стоматологии Института стоматологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

почтовый адрес: г. Киев, б-р Шевченко 1а, 01004

тел.:+38 (044) 235-63-94

e-mail: kmapo14@ua.fm

**Интерлейкиновый профиль ротовой жидкости у лиц молодого возраста и его прогностическаязначимость в развитии заболеваний тканей пародонта**

**Резюме**

Ведущую роль в возникновении изменений состояния тканей пародонта играют сбои и дисфункции цитокиновой регуляции иммунобиологических процессов.

Развитие патологического процесса при диагностированном пародонтите сопровождается дисбалансом цитокинов в ротовой жидкости, четко коррелирующим с тяжестью патологии (стадия, характер течения), со значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов (среди наиболее специфичных с повреждающим действием при заболеваниях пародонта интерлейкин-1β (IL-1β) и ФНО-α) и одновременным снижением содержания противовоспалительных цитокинов, тормозящих активность деструктивно-воспалительного процесса в пародонте с подавлением остеопороза: интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-10 (IL-10).

Участие вышеуказанных цитокинов в активации процесса резорбции альвеолярной кости при развитии и прогрессировании пародонтита может служить основанием к использованию их определения на этапе диагностики раннего дорентгенологического периода развития резорбтивного процесса в межзубных альвеолярных перегородках у больных с генерализованным пародонтитом. Возможность диагностики пограничных состояний: здоровый пародонт-гингивит-пародонтит открывает широкие перспективы клиницисту для раннего прогнозирования перехода гингивита в пародонтит, и соответственно, позволит своевременно проводить не только патогенетическое лечение, но и, что является более значимым – комплекс профилактических мероприятий. Поэтому цель настоящего исследования: определить прогностическую значимость цитокинового профиля (IL-1β и IL-4) ротовой жидкости в возникновении и развитии заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста (18-25 лет).

Под наблюдением находилось 80 лиц молодого возраста (18-25 лет).

Биохимический метод определения интерлейкинов основан на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного ИФА.

Выявленные изменения цитокинового профиля РЖ с появлением первых признаков воспаления в межзубных десневых сосочках и маргинальной десне, при сохраненном зубо-десневом эпителиальном прикреплении (глубина борозды 1-2мм), с последующим нарастанием этих изменений при начальном пародонтите,I стадии (глубина ПК≤4мм, ПЭП=1-2мм) указывают на диагностическую значимость этих показателей (IL-4, IL-1β) и дает возможность рассматривать их разнонаправленное изменение, как патогномоничный биохимический симптом перехода от здорового пародонта к катаральному воспалительному процессу (КГ), с дальнейшим развитием раннего начального пародонтита I стадии.

**Ключевые слова:** цитокины, IL-4, IL-1β, катаральный гингивит, пародонтит, курение, молодой возраст

Biloklytska Galyna Fedorivna, MD, Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry.

Gorgol Kostiantyn Olegovich, graduate student of the Department of Therapeutic Dentistry.

Institute of Dentistry of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

mailing address: Kiev, Shevchenko blvd 1a, 01004

Tel.:+38 (044) 235-63-94

e-mail: kmapo14@ua.fm

**Interleukin profile of oral fluid in young people and its prognostic significance in the development of periodontal tissue diseases**

**Summary**

The leading role in the occurrence of changes in the state of periodontal tissues is played by malfunctions and dysfunctions of cytokine regulation of immunobiological processes.

The development of the pathological process in diagnosed periodontitis is accompanied by an imbalance of cytokines in the oral fluid, which clearly correlates with the severity of the pathology (stage, nature of the course), with a significant increase in the level of pro-inflammatory cytokines (among the most specific with a damaging effect in periodontal diseases interleukin-1β (IL-1β) and TNF-α) and the simultaneous decrease in the content of anti-inflammatory cytokines that inhibit the activity of the destructive-inflammatory process in the periodontium with the suppression of osteoporosis and interleukin-4 (IL-4) and interleukin-10 (IL-10).

The involvement of the above cytokines in the activation of the resorption of the alveolar bone during the development and progression of periodontitis can serve as a basis for using them at the stage of diagnosing the early pre-X-ray period of the resorptive process in the interdental alveolar septa in patients with generalized periodontitis. The possibility of diagnosing borderline conditions: a healthy periodontium-gingivitis-periodontitis opens up broad prospects for the clinician for early prediction of the transition of gingivitis to periodontitis, and, accordingly, will allow to carry out not only pathogenetic treatment in a timely manner, but, more importantly, a complex of preventive measures. Therefore, the purpose of this study is to determine the prognostic significance of the cytokine profile (IL-1β and IL-4) of oral fluid in the occurrence and development of periodontal tissue diseases in young people (18-25 years old).

80 young people (18-25 years old) were under observation.

The biochemical method for the determination of interleukins is based on a three-stage sandwich variant of solid-phase ELISA.

Revealed changes in the cytokine profile in oral fluid with the appearance of the first signs of inflammation in the interdental gingival papillae and marginal gingiva, with preserved tooth-gingival epithelial attachment (size 1-2 mm), with subsequent increase of these changes in the initial periodontitis, stage I (PP depth ≤ 4mm, EAL = 1-2mm) indicate the diagnostic significance of these indicators (IL-4, IL-1β) and makes it possible to consider their multidirectional change as a pathognomonic biochemical symptom of the transition from a healthy periodontal to catarrhal inflammatory process (CG), with the further development of early initial periodontitis stage I.

**Keywords:** cytokines, IL-4, IL-1β, catarrhal gingivitis, periodontitis, smoking, young age

**Актуальность темы**

Уровень стоматологической заболеваемости среди лиц молодого возраста (18-25 лет) остается высоким с превалированием заболеваний тканей пародонта [1, 2]. В развитии и течении пародонтита, индуцируемого пародонтопатогенными микроорганизмами биопленки, играют роль сложные комплексные взаимоотношения между отдельными компонентами врожденного и адаптивного иммунитета, в котором центральная роль принадлежит постоянно текущему хроническому воспалению с выраженной активностью цитокиновой сети [3]. Ведущую роль в возникновении изменений состояния тканей пародонта играют сбои и дисфункции цитокиновой регуляции иммунобиологических процессов [4, 5].

Большинство как про-, так и противовоспалительных цитокинов (такие как IL1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNFα, IFNγ) присутствуют не только в периферической крови, но и в слюне [6]. Источниками их продукции являются как встроенные в эпителий слизистых оболочек лимфоциты и макрофаги, так и эпителий слизистой оболочки, а также сами слюнные железы. Кроме того, важным источником цитокинов в слюне является сывороточный транссудат. При этом показано отсутствие корреляции между уровнем цитокинов в слюне и в крови, что косвенно подтверждает их местный синтез [7, 8].

Развитие патологического процесса при диагностированном пародонтитесопровождается дисбалансомцитокинов в ротовой жидкости, четко коррелирующим с тяжестью патологии (стадия, характер течения), со значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов (срединаиболееспецифичных с повреждающим действием при заболеваниях пародонтаинтерлейкин-1β (IL-1β) и ФНО-α) и одновременным снижением содержания противовоспалительных цитокинов, тормозящих активность деструктивно-воспалительного процесса в пародонте с подавлением остеопороза:интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-10 (IL-10) [5, 9, 10, 11].

Лидирующая роль ИЛ-1 в развитии воспаления в тканях пародонтав ответ на микробную инвазию подтверждена исследованиями многих авторов [12], которыми было установлено, что после стимуляции моноцитов периферической крови, ИЛ-1 были обнаружены не только в сыворотке крови, но и в десневой жидкости, причем в достаточно широком диапазоне. При этом, было показано, что уровень ИЛ-1 в десневой жидкости выше, чем в сыворотке, что свидетельствует о преимущественно локальной продукции данного цитокина. В исследованиях, выполненных in vitro было выявлено, что десневая жидкость содержит активаторы, стимулирующие процесс резорбции кости, среди которых существенно значимым является цитокин ИЛ-1 [13].

Известно, что под влиянием ИЛ-1 в тканях десны происходит активация и синтез других цитокинов, например, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО [14]. Основная же функция ИЛ-4 – противовоспалительного цитокина – это контроль антительного ответа, а именно пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов. ИЛ-4 оказывает свое действие, связываясь со специфическими рецепторами, экспрессируемыми на клеточных мембранах, воздействуя на покоящиеся В-клетки, делая их чувствительными к действию различных стимулов, а также повышает пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов и ингибирование натуральных киллеров (NК). ИЛ-4 снижает экспрессию Fc рецепторов всех типов, угнетая тем самым антителозависимую цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз, и кроме того блокирует спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов. Особенностью этого лимфокина является способность индуцировать селективную экспрессию IgE и IgG, то есть ИЛ-4 является необходимым компонентом для продукции IgE [15].

Участие вышеуказанных цитокинов в активации процесса резорбции альвеолярной кости при развитии и прогрессировании пародонтитаможет служить основанием к использованию их определения на этапе диагностики раннего дорентгенологического периода развития резорбтивного процесса в межзубных альвеолярных перегородках у больных с генерализованным пародонтитом[16]. Возможность диагностики пограничных состояний: здоровый пародонт-гингивит-пародонтит открывает широкие перспективы клиницисту для раннего прогнозирования перехода гингивита в пародонтит, и соответственно, позволит своевременно проводить не только патогенетическое лечение, но и, что является более значимым – комплекс профилактических мероприятий.Поэтому цель настоящего исследования: определить прогностическую значимость цитокинового профиля (IL-1β и IL-4) ротовой жидкости в возникновении и развитии заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста (18-25 лет).

**Материал и методы исследования**

Под наблюдением находилось 80 лиц молодого возраста (18-25 лет), которые в зависимости от пародонтального статуса были распределены на три группы: I (21 чел)- здоровый пародонт; II (22 чел) – катаральный гингивит; III (37 чел) – ранний начальный пародонтит, I стадия.

Диагноз был поставлен на основании традиционных объективных пародонтальных индексов: папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс – PMA, величина пародонтального кармана (ПК), уровень потери эпителиального прикрепления (ПЭП), степень рецессии десны, патологическая подвижность зубов, выраженность кровоточивости десен, наличие экссудации из ПК, распространенность зубной бляшки и зубного камня -индекс OHI-S. Была использована классификация пародонтальных и пери-имплантных заболеваний и состояний (Чикаго, 2017) [17].

Для получения дополнительной информации о наличии локальных факторов риска каждый участник обследования заполнял анкету-опросник, а также далинформированное согласие на проведение клинико-биохимического обследования.

Биохимическое исследование было выполнено в образцах ротовой жидкости, полученных в утренние часы, натощак у 80 лиц молодого возраста.

Биохимический метод определения интерлейкинов основан на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного ИФА. Исследование ротовой жидкости проводилось на автоматическом анализаторе LabLine-100 (свидетельство о поверке № 37/1779 от 14.06.2016) с использованием готовых реактивов из набора для определения IL-1β и IL-4 (Вектор-Бест, Россия). На первой стадии все типы образцов инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах IL-4 связывался с антителами. Следующая стадия - инкубация с конъюгатом №1. На третьей стадии комплекс реагировал с конъюгатом №2. Все не связанные компоненты удалялись промывкой после соответствующих этапов. Количество связанного конъюгата №2 определялось реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрома - перекиси водорода и хромогена - тетраметилбензидина.Интенсивность желтой окраски свидетельствовала о количестве IL-4, содержащегося в образце. Алгоритм определения содержания IL-1β аналогичен вышеописанному.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel, а также при помощи программы MedCalc. Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент корреляции Спирмана.

**Результаты исследования**

В результате проведенного биохимического анализа ротовой жидкости (РЖ) на определение уровня цитокина IL-4 в зависимости от состояния тканей пародонта было установлено, что у лиц I группысо здоровым пародонтом среднее содержание IL-4 составило 4,18±0,67 пг/мл, у пациентовIIгруппыс катаральным гингивитом (КГ)- 2,67±0,56 пг/мл, а у пациентовIII группыс начальным пародонтитом (НП) I стадии - 2,41±0,53 пг/мл. Сравнение полученных результатов с данными лиц со здоровым пародонтом выявило общую тенденцию к снижению уровня IL-4 в РЖ как в группе пациентов с КГ (в 1,56 раза), так и в группе пациентов с НП I стадии (в 1,73 раза), причем с высокой степенью достоверности (р ≤ 0,01).

При определении в РЖ уровня цитокина IL-1βбыло установлено, что у лиц со здоровым пародонтом (I группа) среднее содержание IL-1β составило 131,34±26,54 пг/мл, у пациентов с КГ (II группа)-265,44±34,14 пг/мл, а у пациентов с НП I стадии(III группа)-393,99±13,96 пг/мл. Таким образом, очевидно, что уровень IL-1βбыл с высокой степенью достоверности повышен вдва и три раза в группах с КГ (р=0,009) иНПI стадии (р≤0,0001),соответственно по отношению к данным группы лиц с здоровым пародонтом.

Выявленные изменения цитокинового профиля РЖ с появлением первых признаков воспаления в межзубных десневых сосочках и маргинальной десне, при сохраненном зубо-десневом эпителиальном прикреплении (глубина борозды 1-2мм), с последующим нарастанием этих изменений при начальном пародонтите,I стадии (глубина ПК≤4мм, ПЭП=1-2мм) указывают на диагностическую значимость этих показателей (IL-4, IL-1β) и дает возможность рассматривать их разнонаправленное изменение, как патогномоничный биохимический симптом перехода от здорового пародонта к катаральному воспалительному процессу (КГ), с дальнейшим развитием раннего начального пародонтита I стадии.

Для оценки влияния инициирующей роли табакокурения в развитиии воспалительного процесса в тканях пародонтана основании данных, представленных в анкетах-опросниках,обследованные трех групп были разделены на подгруппы: с наличием вредной привычки табакокурения и без (Табл. 1).

**Таблица 1**

**Частота распространения среди обследованных лиц вредной привычки - табакокурения**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Диагноз | Мужчины | Женщины |
| Курят | Не курят | Курят | Не курят |
| Здоровый пародонт (І группа)  | 33,33% | 66,67% | 13,33% | 86,67% |
| КГ (ІІ группа)  | 14,29% | 85,71% | 6,67% | 93,33% |
| НП (ІІІ группа)  | 72,73% | 27,27% | 34,62% | 65,38% |

При проведении сравнительного анализаполученных данных, было установлено, что вредная привычка - табакокурение достоверно чаще встречалась у обследуемыхIII группы (р=0,004), преимущественно мужского пола с диагностированным начальным пародонтитом (НП), I стадии.Таким образом, очевидно, что наличие вредной привычки – табакокурения, можно рассматривать как фактор риска развития и прогрессирования воспалительного процесса в тканях пародонта.

Влияние данной вредной привычки на уровень содержания цитокинов IL-1β и IL-4 в ротовой жидкости представлено в таблице 2.

**Таблица 2**

**Влияние табакокурения на показатели цитокинового статуса ротовой жидкости у лиц молодого возраста в зависимости от пола (М±m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Диагноз | IL-4, пг/мл | IL-1β, пг/мл |
| Курят | Не курят | Курят | Не курят |
| Здоровый пародонт (I группа) | 2,18±1,75 | 4,65±0,69 | 114,69±42,79 | 135,26±31,65 |
| КГ(II группа) | 1,26±1,26 | 2,81±0,61\*\* | 232,27±93,73\*\* | 268,76±36,94\*\* |
| НП(III группа) | 2,17±0,89 | 2,62±0,63\*\* | 379,64±21,00\*\* | 406,19±18,72\*,∆ |

Примечание. Статистически значимые отличия при сравнении показателей II и III группы с показателями I группы: \* - р <0,001; \*\* - p <0,05; а также показателей II и III группы между собой: ∆ - p< 0,001.

В результате было выявлено, что при здоровом пародонте курение приводит к снижению уровня IL-4 в РЖ практически в 2 раза по отношению к некурящим, тогда как существенной разницы в содержании IL-1βвыявлено не было. В РЖ лиц с диагностированным КГ и НПI стадии также наблюдается достоверное снижение уровня IL-4 у курящих пациентов, при том, что его уровень существенно ниже и у некурящих по сравнению с лицами со здоровым пародонтом. Что касается уровня в РЖ IL-1β, то он достоверно возрастает в группах с диагностированным КГ и НП I стадиинезависимо от наличия вредной привычки – курение. Следовательно, совершенно очевидна более высокая чувствительность к воздействию курения на содержание в РЖ интерлейкина IL-4.

**Выводы:**

1. Установлена диагностическая ценность определения в ротовой жидкости у лиц молодого возраста (18-25 лет) цитокинового профиля (содержание IL-4 и IL-1β), который отражает динамику развития патологического процесса в тканях пародонта и имеет прогностическую значимость на этапе диагностики раннего дорентгенологического периода развития резорбтивного процесса в межзубных альвеолярных перегородках.
2. Фактором повышенного риска развития и прогрессирования воспалительного процесса в тканях пародонта у лиц молодого возраста (18-25 лет) является наличие вредной привычки – табакокурения, к которому выявлена высокая чувствительность интерлейкина IL-4.
3. Оценка интерлейкинового профиля ротовой жидкости у лиц молодого возраста (18-25 лет) даст возможность формирования группы риска развития воспалительных заболеваний пародонта с целью своевременной реализации превентивных мероприятий.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Борисенко А. В. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта / А. В. Борисенко, И. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 1. – С. 28-34.
2. Сідаш Ю. В. Епідеміологічне дослідження стоматологічного статусу студентів / Ю. В. Сідаш, Л. Й. Островська, Т. Д. Бублій // Вісник ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава. – 2014. - Том 13. – № 2 (42). – С. 62-64.
3. Царёв В. Н. Аллельный профиль цитокинов у мужчин с гингивитом издоровым пародонтом / В. Н. Царёв, Е. Н. Николаева, А. Н. Петрин, Д. В.Ребриков, А. В. Рубанович // Стоматолог. — М., – № 1. – 2011. – С. 56-61.
4. Holla L. I. The association of interleukin-4 haplotypes with chronicperiodontitis in a Crech population / L. I. Holla, A. Fassman, P. Augustin, T.Halabala, V. Znojil, J. Vanek // Journal of Periodontology. – 2008. – Vol. 79, №10. – P. 1927-1933.
5. Ponnaiyan D. Comparison of immuno-phenotypes of stem cells from human dental pulp and periodontal ligament / D. Ponnaiyan, K. M. Bhat, G. S. Bhat // International journal Immunopathology Pharmacology. – 2012. – P. 127-134.
6. Stringer S. The natural history of, and risk factors for progressive Chronic Kidney Disease (CKD): the Renal Impairment in Secondary care (RIISC) study; rationale and protocol / S. Stringer, Р. Sharma, М. Dutton, М. Jesky, К. Ng, О. Kaur, І. Chapple, Т. Dietric, С. Ferro, Р. Cockwell // BMC Nephrology. – 2013. – 1495 р. – DOI: 10.1186/1471-2369-14-95.
7. Малышев М.Е. Информативность показателей цитокинового профиля сыворотки крови и слюнной жидкости у больных хроническими болезнями почек / М. Е. Малышев, О. А. Бельских, А. А. Сорокина, О. И. Зубор // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 1. – С. 44-49.
8. Борзикова Н. С. Маркеры воспалительных процессов при болезнях пародонта / Н. С. Борзикова // Медицинский совет. – 2015. – № 2. – С. 78-79.
9. Белоклицкая Г. Ф. Новые механизмы патогенеза генерализованного пародонтита при кардиоваскулярной патологии / Г. Ф. Белоклицкая, О. В. Копчак // Стоматология. Эстетика. Инновации. — 2017. — №1. — С. 22-31.
10. Патент UA№ 49945, Плівка для лікування запальних захворювань пародонта / Давтян Л.Л., Тарасенко В. О., Цецура Н. В., Білоклицька Г. Ф.; МПК А61К 33/00, Бюл. № 9, 2010 р.
11. Александров Е. И. Микрофлора и иммунологическая резистентность при кариесе зубов и заболеваниях пародонта на фоне сахарного диабета / Е. И. Александров // Медико-соціальні проблеми сім’ї. – 2014. – Том 19, № 1. – С. 109-114.
12. Гумилевский Б. Ю. Взаимосвязь иммунного воспаления и клинических проявлений гальваноза полости рта. / Б. Ю. Гумилёвский, А. В. Жидовинов, С. П. Деревянченко // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-2. – С. 278-281.
13. Шаймарданов Т. Н. Оценка уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим пародонтитом в зависимости от минеральной плотности кости перед дентальной имплантацией / Т. Н. Шаймарданов, Л. П. Герасимова, Т. С. Чемикосова, Ф. Х. Камилов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. ; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?Id=26144 (дата обращения: 22.02.2019).
14. Самигуллина Л. И. Провоспалительные цитокины ФНО-α и ИЛ-1β в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в патогенезе хронического пародонтита / Л. И. Самигуллина, Р. Р. Таминдарова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3 – URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13354 (дата обращения: 05.01.2019).
15. Александрова Е. В. Биохимический состав и функции биологических жидкостей ротовой полости в норме и при различных патологических состояниях : учебно-методическое пособие по дисциплине «Биологическая химия» для студентов 2 курса специальности «Стоматология» / Е. В. Александрова, Д. Н. Синченко, О. Б. Макоед, С. В. Левич. – Запорожье : ЗГМУ, 2017. – 103 с.
16. Michael P. M. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease / P. M. Michael // Continuing Education Course. – 2013. – P. 1-18.

17. Maurizio S. Tonetti. Proceedings of the World Workshop on the Classificationof Periodontal and Peri‐Implant Diseases and Conditions / Mauzizio S. Tonetti,Kenneth S. Kornman // Journal of Clinical Periodontology. – 2018. – V. 45. – S.1-8

**REFERENCES**

1. Borisenko A. V. Sostoyanie stomatologicheskogo statusa u lits molodogo vozrasta v zavisimosti ot nalichiya zabolevaniy parodonta / A. V. Borisenko, I. A. Volovik // Modern dentistry. – 2016. – № 1. – S. 28-34.
2. Sidash Yu. V. Epidemiologichne doslidzhennya stomatologichnogo statusu studentiv / Yu. V. Sidash, L. Y. Ostrovska, T. D. BublIy //Bulletin of VDNZU “Ukrainian Medical Dentistry Academy”, m. Poltava. – 2014. - Tom 13. – № 2 (42). – S. 62-64.
3. Tsaryov V. N. Allelnyiy profil tsitokinov u muzhchin s gingivitom i zdorovyim parodontom / V. N. TsarYov, E. N. Nikolaeva, A. N. Petrin, D. V. Rebrikov, A. V. Rubanovich // Dentist. — M., – № 1. – 2011. – S. 56-61.
4. Holla L. I. The association of interleukin-4 haplotypes with chronic periodontitis in a Crech population / L. I. Holla, A. Fassman, P. Augustin, T. Halabala, V. Znojil, J. Vanek // Journal of Periodontology. – 2008. – Vol. 79, № 10. – P. 1927-1933.
5. Ponnaiyan D. Comparison of immuno-phenotypes of stem cells from human dental pulp and periodontal ligament / D. Ponnaiyan, K. M. Bhat, G. S. Bhat // International journal Immunopathology Pharmacology. – 2012. – P. 127-134.
6. Stringer S. The natural history of, and risk factors for progressive Chronic Kidney Disease (CKD): the Renal Impairment in Secondary care (RIISC) study; rationale and protocol / S. Stringer, Р. Sharma, М. Dutton, М. Jesky, К. Ng, О. Kaur, І. Chapple, Т. Dietric, С. Ferro, Р. Cockwell // BMC Nephrology. – 2013. – 1495 р. – DOI: 10.1186/1471-2369-14-95.
7. Malyishev M.E. Informativnost pokazateley tsitokinovogo profilya syivorotki krovi i slyunnoy zhidkosti u bolnyih hronicheskimi boleznyami pochek / M. E. Malyishev, O. A. Belskih, A. A. Sorokina, O. I. Zubor // Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health”. – 2016. – № 1. – S. 44-49.
8. Borzikova N. S. Markeryi vospalitelnyih protsessov pri boleznyah parodonta / N. S. Borzikova //Medical advice. – 2015. – № 2. – S. 78-79.
9. Beloklitskaya G. F. Novyie mehanizmyi patogeneza generalizovannogo parodontita pri kardiovaskulyarnoy patologii / G. F. Beloklitskaya, O. V. Kopchak //Dentistry. Aesthetics. Innovation. — 2017. — №1. — S. 22-31.
10. Patent UA # 49945, PlIvka dlya lIkuvannya zapalnih zahvoryuvan parodonta / Davtyan L.L., Tarasenko V. O., Tsetsura N. V., BIloklitska G. F.;MPK А61К 33/00, Bul. № 9, 2010.
11. Aleksandrov E. I. Mikroflora i immunologicheskaya rezistentnost pri kariese zubov i zabolevaniyah parodonta na fone saharnogo diabeta / E. I. Aleksandrov // Medical and social problems of the community.– 2014. – Tom 19, № 1. – S. 109-114.
12. Gumilevskiy B. Yu. Vzaimosvyaz immunnogo vospaleniya i klinicheskih proyavleniy galvanoza polosti rta. / B. Yu. GumilYovskiy, A. V. Zhidovinov, S. P. Derevyanchenko // Basic research. – 2014. – № 7-2. – С. 278-281.
13. Shaymardanov T. N. Otsenka urovnya provospalitelnyih tsitokinov u patsientov s hronicheskim parodontitom v zavisimosti ot mineralnoy plotnosti kosti pered dentalnoy implantatsiey / T. N. Shaymardanov, L. P. Gerasimova, T. S. Chemikosova, F. H. Kamilov // Modern problems of science and education. – 2017. – № 1. ; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?Id=26144 (date of the application: 22.02.2019).
14. Samigullina L. I. Provospalitelnyie tsitokinyi FNO-α i IL-1β v regulyatsii metabolizma kostnoy tkani i ih rol v patogeneze hronicheskogo parodontita / L. I. Samigullina, R. R. Tamindarova // Modern problems of science and education. – 2014. – № 3 – URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13354 (date of the application: 05.01.2019).
15. Aleksandrova E. V. Biohimicheskiy sostav i funktsii biologicheskih zhidkostey rotovoy polosti v norme i pri razlichnyih patologicheskih sostoyaniyah : uchebno-metodicheskoe posobie po distsipline «Biologicheskaya himiya» dlya studentov 2 kursa spetsialnosti «Stomatologiya» / E. V. Aleksandrova, D. N. Sinchenko, O. B. Makoed, S. V. Levich.– Zaporizhia: ZGMU, 2017. – 103 s.
16. Michael P. M. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease / P. M. Michael // Continuing Education Course. – 2013. – P. 1-18.
17. Maurizio S. Tonetti. Proceedings of the World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri‐Implant Diseases and Conditions / Mauzizio S. Tonetti, Kenneth S. Kornman // Journal of Clinical Periodontology. – 2018. – V. 45. – S.1-8