

УДК 616.314-002-092-02:612.017.1

©А. Є. Демкович

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського»

Порушення імунологічної реактивності організму в патогенезі запальних захворювань пародонта

Резюме. У статті наведено аналіз літературних даних щодо реакції імунної системи, порушень мікроциркуляції при запальних процесах в тканинах пародонта. Показано, що специфічна та неспецифічна ланки імунітету є ініціаторами розвитку пародонтитів. При цьому звертається увага на фагоцитарну активність, яка відіграє одну з ключових ролей в імунорегуляторних механізмах, вони активно інфільтрують тканини в період альтерації і ексудації.

Ключові слова: пародонтит, імунна система, макрофаги, нейтрофіли.

А. Е. Демкович

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет
имени И. Я. Горбачевского»

Нарушение иммунологической реактивности организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта

Резюме. В статье приведен анализ литературных данных относительно реакции иммунной системы, нарушенной микроциркуляции при воспалительных процессах в тканях пародонта. Показано, что специфические и неспецифические звенья иммунитета являются инициаторами развития пародонтитов. При этом обращается внимание на фагоцитарную активность гранулоцитов, которые инфильтрируют ткани в период альтерации и экссудации, играет одну из ключевых ролей в иммунорегуляторных механизмах.

Ключевые слова: пародонтит, иммунная система, макрофаги, нейтрофилы.

A. Ye. Demkovych

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»

Disorders of immunological reactivity of organism in the pathogenesis of inflammatory parodontium diseases

Summary. The article presents an analysis of published materials on the immune system, microcirculation disorders in inflammatory processes in periodontal tissues. It is shown that the specific and non-specific immunity links are the initiators of parodontium. This make attention to the phagocytic activity which is a main role in immunoregulatory mechanisms actively infiltrate the tissue during alteration and exudation.

Key words: parodontium, immune system, macrophages, neutrophils.

Більшість вітчизняних і закордонних дослідників на даний час вважає генералізований пародонтит (ГП) поліетіологічним захворюванням із різними механізмами розвитку. Серед факторів ризику вирішальне значення мають порушення мікробіоценозу порожнини рота та порушення динамічної рівноваги з адаптивною імунною системою організму, недостатність антиоксидантного захисту та транскапілярного обміну в навколзубних тканинах [6, 10, 13, 14, 26, 54].

Залишається нез'ясованим питання, яким чином саме різноманітні за природою і характером дії місцеві та загальні фактори призводять в кінцевому підсумку до однотипних (переважно запально-деструктивних) локальних уражень пародонта [7]. При пародонтиті імунна відповідь на мікроорганізми ротової порожнини реалізується нестандартним чином: на тлі зниження бактерицидного потенціалу нейтрофільних лейкоцитів, поліклональної активності В-лімфоцитів, високого рівня антибактеріальних антитіл і порушення функції Т-лімфоцитів розвивається хронічний запальний процес з деструкцією періодонта і кісткової тканини, розростанням грануляцій, що відображає порушення проліферативних процесів, дисбаланс в продукції цитокінів та розвиток анергії та / або апоптозу [19 – 21, 48, 76].

У патогенезі запальних захворювань пародонта задіяні всі види обміну речовин. Провідними ланками патогенезу такої взаємодії можуть бути гуморальні ланки впливу на сполучну тканину пародонта факторів альтерації, поєднаних з пошкодженням макро- і мікроциркуляторного русла, зменшення мінералізації скелета [7, 47, 83]. Ступінь метаболічних змін при захворюваннях, що супроводжуються розвитком метаболічного ацидозу, корелює зі ступенем тяжкості патологічного процесу в пародонті [29]. Існують дані про зміни кисневого режиму тканини пародонта при експериментальному пародонтиті й клінічних формах пародонтозу. В цілому можна стверджувати, що патогенез запальних процесів пародонта — полікомпонентний та міжсистемний. Його складають численні й різноманітні за характером ланки: на рівні цілого організму, клітин і середовищ (кров, слина), тканин пародонта (клітин, їх органел і неклітинного компонента), його біохімічно реактивних субстратів. Патохімічні, морфо-

логічні, імунні, метаболічні зміни, що відбуваються в пародонті, супроводжують порушення обміну речовин, що призводять до зрушень у синтезі білків тканин пародонта, що зумовлює виникнення і прогресування деструкції цього компонента [26, 29, 55, 79].

Поліетіологічність та складний багатофакторний патогенез цього захворювання передбачає адекватний вибір та призначення лікарських препаратів, комплексний підхід залежно від глибини пошкодження тканин пародонта, перебігу захворювання та клінічних проявів ГП. Враховуючи доміювати ендогенних місцевих та загальних чинників, насамперед, активність мікробіологічного стану екоїпси пародонта та порожнини рота і носоглотки як єдиної екологічної системи; фактори гігієни, функції слинних залоз, функціональність нейрогуморальних факторів, аутоенсибілізації та інтоксикації, пероксидації ліпідів, проявів дистрофічного дисбалансу та інших — клініцисту необхідно визначити переваги наявного індивідуального комплексу та призначити обґрунтовані етіологічні та патогенетичні лікарські засоби [4, 13, 24, 32, 43, 49].

Однією з ланок патогенезу генералізованого пародонтиту є порушення мікроциркуляції, яке відіграє провідну роль у трофічному забезпеченні тканин [15, 25]. Гемомікроциркуляторні порушення призводять до розвитку в пародонтальних тканинах метаболічних розладів, гіпоксії, дистрофічних та дегенеративних змін, що ініціюють запальну реакцію [25, 39, 86].

У динаміці пародонтиту спочатку активуються клітинні фактори місцевого імунітету, активність якого різко знижується при наростанні тяжкості ураження [11, 36, 38, 72].

Перша лінія неспецифічного захисту пародонта включає в себе механічні, клітинні механізми [46, 68]. У клітинну систему захисту входять дендритні або антигенпрезентуючі клітини, натуральні кілери і фагоцити. Роль перших виконують великі моноцити і лімфоцити, які токсично діють на антигенно змінені інфіковані клітини [17, 21, 40, 70].

При цитомікроскопічному дослідженні вмісту пародонтальних кишень у хворих на ГП визначався лімфоцитоз на тлі відносного зниження кількості макрофагів при незначному збільшенні кількості гранулоцитарних

лейкоцитів (нейтрофілів). При цьому виявлялося підвищення фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа, що є достовірною диференційно-діагностичною ознакою функціональної активності нейтрофілів. Лімфоцитоз на початковому етапі загострення хронічного запального процесу був закономірним явищем [38, 40, 50, 63, 76, 81].

Одну з провідних ролей в ініціації та розвитку запальних реакцій відіграють макрофаги. Вони забезпечують фагоцитоз, виділяють цитокіни, лізосомальні ферменти, здійснюють презентацію Т-лімфоцитами антигенів мікробів, виконують регулюючий вплив на Т- і В-лімфоцити. При активації дані клітини продукують вільні радикали, активні форми кисню, NO, цитокіни, хемокіни та інші медіатори запалення, запускають уроджену й адаптивну імунну відповідь [17, 46, 53, 75]. Макрофаги здатні обмінюватися сигналами з іншими клітинами імунної системи. Вони можуть як стимулювати, так і пригнічувати запалення. Хід цього процесу залежить від регуляторного фактора інтерферону-5 (ІФН-5), що діє як молекулярний перемикач і визначає характер впливу макрофагів на інтенсивність запалення [3, 46, 71].

Основними продуктами макрофагів є ІЛ-1, фактор некрозу пухлини альфа, простагландини E_2 та I_2 , лейкотрієни B₄, C₄, D₄ і E₄, активатор плазміногену, лізосомальні ферменти: колагеназа, еластаза та катепсини [3].

У ході імунної відповіді нативні макрофаги можуть набувати різні функціональні фенотипи [64]. Так, класичний М1-фенотип характеризується продукцією прозапальних цитокінів та хемокінів, таких, як ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, запального білка макрофагів 1 α , а також підвищеною генерацією NO [65, 84]. М1-макрофаги є ефекторними клітинами, які інтегровані в Th1-відповідь [58]. Цей фенотип вбиває мікроорганізми і пухлинні клітини та продукує велику кількість прозапальних цитокінів. Альтернативний М2-фенотип макрофагів характеризується продукцією антизапальних цитокінів, таких, як ІЛ-10 і рецептор пастки ІЛ-1. Функціональне призначення М2-фенотипу полягає в регулюванні запальної відповіді, участі в антитілогенезі, ремоделюванні тканин і відновленні імунного гомеостазу, порушеного при запаленні. Ефективність уродженого імунітету істотно

залежить від фагоцитарної та міграційної активності макрофагів [46].

Дослідження С. В. Ляміної і співавт. (2011) показали, що фагоцитарна і міграційна активність М1- і М2-фенотипів макрофагів істотно відрізняється [82]. Використання різних хемоатрактантів дозволяє керувати міграційною активністю макрофагів. Макрофаги М1-фенотипу мають більшу фагоцитарну активність по відношенню до мікроорганізмів, ніж макрофаги М2-фенотипу. Це пов'язано з тим, що М1-макрофаги імунологічно орієнтовані на захоплення внутрішньоклітинних мікробів, таких, як бактерії і віруси [30], і вони, порівняно з М2-фенотипом, мають більше представництво мікробних розпізнавальних рецепторів фагоцитозу [28]. М2-фенотип бере участь в ремоделюванні та відновленні пошкоджених тканин [31], тому більше орієнтований на захоплення мертвих фрагментів загинувших клітин [35], бере участь у поглинанні апоптотичних клітин [8].

Дані літератури дозволяють вважати, що фенотип макрофагів не тільки визначає характер уродженої імунної відповіді, але і значною мірою визначає вибір між розвитком Th1 або Th2 імунної відповіді [58, 60], а саме: М1-фенотип макрофагів і їх прозапальні цитокіни ФНП- α , ІЛ-12 і ІФН- γ стимулюють розвиток Th0-клітин в Th1-клітини, а М2-фенотип макрофагів і їх антизапальні цитокіни ІЛ-10 і ІЛ-4 в Th2-клітини [1, 85].

Нейтрофіли (поліморфноядерні лейкоцити – ПМЯЛ) є важливим елементом неспецифічної захисної системи організму. Після стимуляції ПМЯЛ в них відбувається каскад окиснювальних реакцій (респіраторний вибух) з утворенням великої кількості вільних радикалів, що виконують виражену бактерицидну дію. Гранули нейтрофілів містять спектр речовин, призначених для руйнування клітинної стінки бактерій (лізоцим, лактоферин), і гідролітичні ферменти: протеази, пептидази, оксидази, дезоксирибонуклеази і ліпази [51]. ПМЯЛ забезпечують швидкі неспецифічні захисні реакції в тканинах пародонта. Порівняно з моноцитами і макрофагами, які можуть зберігатися місяць або навіть роки, нейтрофіли – короткоживучі (2–3 год) клітини [34, 46, 50].

Одним із механізмів захисту тканин пародонта від бактеріальної інвазії є ексудація [57].

Після фагоцитування чужорідних частинок нейтрофіли зазвичай гинуть, вивільняючи біологічно активні речовини. Вони містять велику кількість мієлопероксидази, здатної окиснювати аніон хлору до гіпохлориту. Загиблі нейтрофіли разом із клітинним детритом з тканин, зруйнованих запаленням і мікроорганізмами, формують гній. Нагноєння — розповсюджена ознака запалення в пародонті. У минулому пародонтит називали альвеолярною піореєю [59, 77].

Активовані нейтрофіли можуть володіти цитотоксичністю для навколишніх клітин, оскільки продукують цілий ряд цитокінів. Накопичення в яснах цих клітин поєднується з посиленою експресією в тканинах ясен ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-8 і деяких адгезійних молекул, джерелом яких можуть бути, крім макрофагів, фібробласти, епітеліальні клітини, а також самі нейтрофіли [61, 80]. У запалених яснах вони експресують також поліфункціональні цитокіни — фактор росту судинного ендотелію, що відіграє важливу роль у процесах ангиогенезу, тканинної регенерації і запалення [45, 46].

Вивільнені нейтрофілами ферменти здатні проявляти літичний ефект не тільки на мікроорганізми, а й на сполучнотканинний волокнистий каркас пародонта, епітеліальні структури, поверхневі структури клітин. Ці ферменти відносяться до групи матриксних металопротеїназ, оскільки є відповідальними за руйнування екстрацелюлярних молекул основної речовини (матриксу) [12, 62, 73].

Фагоцитуючі клітини займають центральне місце в імунорегуляторних механізмах, вони активно інфільтрують тканини в період альтерації і ексудації, що вимагає особливої уваги клініцистів щодо фагоцитарної активності гранулоцитів. Моноцити-макрофаги переважно визначають вид імунного реагування, активуючи лімфоцитарну клітинну відповідь [2, 42]. У той же час, окремі дослідження показують, що не можна виключати і явище апоптозу [48]. Останнє також являється захисним фактором, оскільки сприяє зупиненню епітеліальних клітин у зонах хронічного запалення [41].

Виявлено, що «нейтрофільна пастка» містить багато активних ензимів [66]. Незважаючи на значну її протимікробну активність, деякі бактерії здатні чинити опір за ра-

хунок вироблюваної ними позаклітинної ДНКаз. Остання дозволяє стрептококам уникати загибелі в «пастці» [69]. Такі ДНКаз виділяють багато бактерій, що знаходяться в порожнині рота: стрептококи, деякі види фузобактерій і бактероїдів, пептострептококи [67]. Захист від мікробної ДНКаз — ясенна ексудація. Саме поєднання «нейтрофільної пастки» і ясенної ексудації дозволяє тканинам пародонта тривалий час боротися з мікробною інфекцією [46, 78].

У процесі розвитку дистрофічно-запального процесу рівень неспецифічного захисту знижується і зростає функція специфічних факторів. У більшості випадків спостерігається зростання концентрації різних сироваткових імуноглобулінів [18], проте у деяких випадках їх концентрація не змінюється або знижується [44]. Суттєві зміни імунологічної системи відзначаються переважно при значній тривалості дистрофічно-запального процесу з подальшим руйнуванням тканин пародонта [37].

У патогенезі запального процесу порожнини рота велику роль відіграє не тільки неспецифічний захист, але і специфічний, пов'язаний з функцією адаптивного імунітету. Встановлено, що в слині збільшується концентрація sIg A, Ig A, Ig G, Ig M, підвищений рівень ІЛ-8, ІЛ-1 α і знижений вміст ІЛ-4 [9, 22, 23, 52, 56, 74].

Рівень Ig G, здатного проникати в тканини, виявляється вищим у хворих на пародонтит, ніж у здорових осіб. При цьому концентрація цього суттєво не відрізняється у пацієнтів із різною ефективністю лікування. Концентрація Ig A у слині виявляється підвищеною у хворих на пародонти, порівняно зі здоровими особами, при цьому вона є значно підвищеною у тих хворих, в яких лікування було не ефективним. Ig M виявляється тільки у хворих на пародонтит в окремих випадках [23, 56].

Підвищення концентрації Ig G так само як і поява Ig M у слині хворих на пародонтит, пов'язане з розвитком запального процесу, внаслідок якого відбувається підсилення місцевого синтезу антитіл обох цих класів імуноглобулінів або їх більш активна ексудація у зв'язку з підвищенням проникності судинних стінок [27, 33].

Згідно з даними літератури, у людей старших вікових груп істотно змінюється Т-за-

лежна ланка імунітету зі зменшенням субпопуляцій Т-лімфоцитів [22]. Відзначається загальна тенденція до наростання вмісту імуноглобулінів, особливо IgA [16]. Однозначно збільшується концентрація проатерогенних факторів, до яких відносяться INF- γ , ІЛ-10, ІЛ-5, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-18 [5, 22].

Можна вважати, що в таких хворих має місце гіперергічна імунна відповідь, яка може призводити до пошкодження здорових тканин пародонта, погіршення репаративних процесів, проникності та мікроциркуляції судин і виникнення алергічних реакцій, що можуть бути одним із факторів неефективного лікування [27].

Зокрема, клітинноопосередковані імунні реакції перш за все можуть викликати цитотоксичні ефекти на клітини пародонтопатогенного комплексу, що вплине на ступінь активності запалення і резорбції міжальвеолярних перегородок. Таким чином, первинні фактори уродженого, неспецифічного захисту тканин, клітинноопосередковані імунні

відповіді, необхідні для протимікробного, протиінфекційного захисту, і розглядаються як нестійка рівновага між двома типами імунних реакцій, яка може зміщуватися в будь-якому напрямку, що й зумовлює характер перебігу і ступінь тяжкості запального процесу в пародонті [42, 55].

У патогенезі генералізованого пародонти-ту вирішальне значення мають порушення мікробіоценозу порожнини рота і дисбаланс імунної системи організму, недостатність антиоксидантного захисту та трофіки в навколорізних тканинах. Активація неспецифічної клітинної ланки імунологічної реактивності при пародонтиті є суттєвим патогенетичним механізмом, який формує характер перебігу і завершення запального процесу. Поліетіологічність та складний багатофакторний патогенез цього захворювання передбачає адекватний вибір та комплексний підхід до призначення лікарських засобів, залежно від глибини пошкодження тканин пародонта, перебігу захворювання та клінічних проявів.

Список літератури

1. Ассоциация полиморфизма генов цитокинов с пародонтитом / А. Н. Петрин, В. Н. Царев, Л. В. Акуленко [и др.] // Медицинская генетика. — 2011. — Т. 10, № 12. — С. 23–27.
2. Бельченко Д. И. Характер участия клеток нелимфоидной системы в иммунопатологических реакциях / Д. И. Бельченко // Иммунология. — 2010. — Т. 31, № 2. — С. 93–97.
3. Вологовська Н. В. Особливості апоптозу печінкових макрофагів під впливом механічної травми різного ступеня тяжкості в білих щурів / Н. В. Вологовська, А. А. Гудима // Клін.-експерим. патології. — 2012. — Т. 11, № 3 (41). — С. 24–26.
4. Волчегорский И. А. Сравнительный анализ состояния системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» в слюне больных хроническим пародонтитом легкой и средней тяжести / И. А. Волчегорский, Н. В. Корнилова, И. А. Бутюгин // Стоматология. — 2010. — № 6. — С. 24–27.
5. Гавжа С. И. Анализ клинико-иммунологического статуса полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести при использовании антибактериальных средств / С. И. Гавжа, А. И. Воронина, О. В. Шкаредная // Стоматология. — 2010. — Т. 89, № 3. — С. 30–33.
6. Грималюк Т. Ю. Эндо-пародонтальная патология: вариант решения / Т. Ю. Грималюк, Т. Г. Хохрина // Эндодонтия. — 2011. — № 1–2. — С. 79–82.
7. Грудянов А. И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко // ООО «Медицинское информационное агенство». — 2010. — 96 с.
8. Динамика иммунологических показателей и исследование апоптоза лимфоцитов небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом на фоне консервативного лечения / Л. В. Мухомедзянова, С. Г. Вахрушев, А. В. Полевщиков [и др.] // Вестник оториноларингологии. — 2011. — № 3. — С. 13–17.
9. Дурягіна Л. Х. Стан системного та місцевого імунітету хворих із одночасним ураженням тканин пародонта і СОПР при поєднанні з депресивними розладами / Л. Х. Дурягіна, В. П. Седих, О. В. Дорофєєва // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — № 2 (1). — С. 140–145.
10. Залізник М. С. Інтегральний коефіцієнт процесів антиоксидантного захисту — пероксидного окиснення ліпідів у хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з остеоартрозом / М. С. Залізник, В. В. Сопотницька, Х. В. Погорєцька // Клінічна стоматологія. — 2011. — № 4. — С. 11–14.
11. Запалення — типовий патологічний процес. — вид. 2-ге, доп. та перероб. / М. С. Регеда, Т. М. Бойчук, Ю. І. Бондаренко [та ін.]. — Львів, 2013. — 149 с.
12. Зорина О. А. Взаимосвязь полиморфизмов генов MMP2 и MMP9 с развитием заболеваний пародонта / О. А. Зорина, А. А. Кулаков, О. А. Борискина // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2011. — № 2. — С. 49–52.
13. Зубачик В. М. Місцева гуморальна протибактеріальна резистентність у хворих на генералізований

- пародонтит / В. М. Зубачик, М. В. Ліснічук // Современная стоматология. — 2009. — № 1. — С. 38–42.
14. Зубачик В. М. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту у формуванні та перебігу генералізованого пародонтиту / В. М. Зубачик, Ю. Б. Різник // Современная стоматология. — 2013. — № 4. — С. 50–53.
15. Изменения в микроциркуляции в тканях пародонта на этапах ортопедического лечения больных с патологией пародонта / Е. Ю. Ермак, В. Н. Олесова, В. В. Периллов [и др.] // Российский стоматологический журнал. — 2009. — № 3. — С. 33–35.
16. Иммунотропная терапия пародонтита у больных с хроническими вирусными и бактериальными инфекциями / Л. А. Соболева, Р. Р. Сякин, Е. Н. Блинникова [и др.] // Стоматология. — 2010. — Т. 89, № 3. — С. 20–23.
17. Киселева Н. М. Стресс и лимфоциты / Н. М. Киселева, Л. Г. Кузьменко, М. М. Нкане Нкоза // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 1. — С. 137–143.
18. Клинико-иммунологические особенности осложненного течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Е. А. Дурново, Ю. В. Высельцева, Н. В. Мишина [и др.] // Стоматология. — 2010. — № 2. — С. 29–31.
19. Козак Д. В. Вплив політравми на динаміку раннього апоптозу тканинних лімфоцитів / Д. В. Козак, А. А. Гудима // Медична хімія. — 2012. — Т. 14, № 3 (52). — С. 86–88.
20. Козак Д. В. Вплив політравми на динаміку пізнього апоптозу тканинних лімфоцитів / Д. В. Козак, А. А. Гудима // Клінічна хірургія. — 2013. — № 9. — С. 70–72.
21. Козовий Р. В. Перевірка гіпотези про наявність зв'язку між показниками функціонального стану гену епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини, лімфоцитів та нейтрофілних гранулоцитів крові у довгожителів за допомогою кореляційного аналізу / Р. В. Козовий // Галицький лікарський вісник. — 2013. — Т. 20, № 4. — С. 29–31.
22. Малежик Л. П. Некоторые аспекты иммунных реакций при хроническом генерализованном пародонтите у пожилых людей / Л. П. Малежик, Ю. И. Пинелис, М. С. Малежик // Стоматология. — 2011. — № 6. — С. 8–10.
23. Мащенко І. С. Діагностична та прогностична значущість показників біоценозу та локального імунітету при хронічному генералізованому катаральному гінгівіті в юнаків / І. С. Мащенко, В. А. Самойленко, Т. О. Пиндус // Современная стоматология. — 2012. — № 3. — С. 54–57.
24. Мельничук Г. М. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в сироватці крові дітей, хворих на гранулюючий періодонтит постійних зубів хронічного та загостреного перебігу, під впливом лікування / Г. М. Мельничук, І. Р. Костюк // Современная стоматология. — 2012. — № 3. — С. 25–28.
25. Мельничук А. С. Зміни показників мікроциркуляції тканин пародонта під впливом комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит / А. С. Мельничук, М. М. Рожко // Галицький лікарський вісник. — 2013. — Т. 20, № 1. — С. 57–60.
26. Назаренко З. Ю. Сучасні аспекти епідеміології, етіології та патогенезу хронічних форм періодонтитів / З. Ю. Назаренко // Вісник проблем біології і медицини. — 2011. — № 1. — С. 23–27.
27. Неспрядько В. П. Особливості імунологічної адаптації при генералізованому пародонтиті / В. П. Неспрядько, І. О. Жданович // Современная стоматология. — 2011. — № 3. — С. 60–62.
28. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких — роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов / С. В. Лямина, С. В. Круглов, Т. Ю. Веденикин [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 1. — С. 90–98.
29. Орехова Л. Ю. Значимость компонентов метаболического синдрома в возникновении микроциркуляторных нарушений в тканях пародонта / Л. Ю. Орехова, Р. С. Мусаева, А. А. Бармашева // Современная стоматология. — 2013. — № 2. — С. 131–133.
30. Особенности фагоцитарной и миграционной активности альвеолярных макрофагов M1 и M2 фенотипов / С. В. Лямина, Т. Ю. Веденикин, С. В. Круглов [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 11. — С. 536–539.
31. Отсутствие гена SP-D приводит к усилению ЛПС-индуцированной синтеза HSP70 в M2, но не в M1 фенотипе перитонеальных макрофагов: возможная роль интерлейкина-10 / Е. Н. Вассерман, Е. В. Абрамова, С. В. Круглов [и др.] // Fundamntal research. — 2010. — № 6. — С. 28–36.
32. Павленко О. В. Планування лікувально-профілактично допомоги хворим на генералізований пародонтит на основі оцінки ризику ураження пародонту / О. В. Павленко, М. Ю. Антонечко, П. В. Сідельников // Современная стоматология. — 2009. — № 1. — С. 56–60.
33. Палійчук І. В. Динаміка показників стану місцевого імунітету та мікробіоценозу ротової порожнини при лікуванні хворих з кандидозним протезним стоматитом / І. В. Палійчук, Р. В. Куцик, М. М. Рожко // Современная стоматология. — 2012. — № 3. — С. 76–79.
34. Палійчук І. В. Стан місцевого імунітету та мікробіоценозу ротової порожнини у хворих на алергічний і токсичний протезний стоматит / І. В. Палійчук // Современная стоматология. — 2011. — № 2. — С. 52–56.
35. Ферментна активність сироватки крові при захворюваннях тканин пародонту за показниками активності металоферментів та метало залежних ферментів / А. М. Політун, Г. М. Мельничук, В. Ю. Катеринок [та ін.] // Імплантологія, пародонтологія, остеологія. — 2009. — № 4. — С. 67–69.
36. Полторак Н. В. Взаимосвязь степени воспаления в пародонте и некоторых клинико-функциональных и лабораторных показателей тяжести ишемической болезни сердца / Н. В. Полторак // Маэстро стоматологии. — 2009. — № 35. — С. 73–75.
37. Пупін Т. І. Стан клітинного та гуморального імунітету при лікуванні генералізованого пародонтиту

- хворих із захворюванням гепатобіліарної системи моршинською мінеральною водою / Т. І. Пупін // Практична медицина. — 2012. — Т. 18, № 1. — С. 52–56.
38. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Кулаков, О. А. Зорина, О. А. Борискина [та ін.] // Стоматология. 2010. — № 6. — С. 72–77.
39. Сажина О. С. Отдаленные результаты лечения больных генерализованным пародонтитом методом гипербарической оксигенации / О. С. Сажина // Современная стоматология. — 2013. — № 3. — С. 40–42.
40. Сергеева И. Е. Гуморальные факторы неспецифического иммунитета у больных генерализованным пародонтитом / И. Е. Сергеева // Вісник стоматології. — 2011. — № 4. — С. 108–109.
41. Сергеева И. Е. Диагностическое определение секретируемых лейкоцитами ингибиторов протеиназ в патогенезе генерализованного пародонтита / И. Е. Сергеева, А. В. Борисенко / Дентальные технологии. — 2010. — № 1. — С. 5–9.
42. Сергеева И. Е. Исследование функциональных особенностей клеток иммунной системы у больных генерализованным пародонтитом / И. Е. Сергеева // Запорожский медицинский журнал. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 48–50.
43. Сергеева І. Є. Обґрунтування мембраностабілізуючої терапії при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / І. Є. Сергеева // Новини стоматології. — 2011. — № 4. — С. 48–51.
44. Сергеева И. В. Показатели местного иммунитета у больных генерализованным пародонтитом / И. В. Сергеева // Вісник стоматології. — 2011. — № 1. — С. 32–36.
45. Уштан С. В. Вміст цитокінів у крові при травматичних ушкодженнях слинних залоз / С. В. Уштан, Л. Є. Лаповець, В. М. Горицький // Новини стоматології. — 2012. — № 1. — С. 28–30.
46. Фагоцитарная защита пародонта и способы ее активации / Ш. Л. Шиманский, В. Н. Чиликин, И. Ю. Мальшев [и др.] // Стоматология. — 2013. — Т. 92, № 5. — С. 64–69.
47. Чумакова Ю. Г. Роль місцевих чинників порожнини рота в резорбції альвеолярної кістки у хворих на пародонтит / Ю. Г. Чумакова // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. — 2010. — № 4. — С. 79–84.
48. Шмаров Д. А. Современные аспекты оценки пролиферации и апоптоза в клинико-лабораторной диагностике (обзор литературы) / Д. А. Шмаров, В. М. Погорелов, Г. И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 1. — С. 36–39.
49. Ярова С. П. Межфазная реология сыворотки крови у больных генерализованным пародонтитом с сопутствующей соматической патологией и без неё / С. П. Ярова, В. В. Саноян // Актуальны проблемы сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії. — 2009. — Т. 9, № 3. — С. 103–105.
50. A study to assess and compare the peripheral blood neutrophil chemotaxis in smokers and non smokers with healthy periodontium, gingivitis, and chronic periodontitis / M. Srinivas, K. C. Chethana, R. Padma [et al.] // J. Indian Soc. Periodontol. — 2012. — № 16. — P. 54–58.
51. Activated neutrophils induce epithelial cell apoptosis through oxidant-dependent tyrosine dephosphorylation of caspase-8 / S. H. Jia, J. Parodo, E. Charbonney [et al.] // Am. J. Pathol. — 2014. — Vol. 184, № 4. — P. 1030–1040.
52. Alleviation of Ig M monoclonal protein interference in nephelometric assays by sample treatment with reducing agent in a chaotropic salt solution / A. Schnebelen, K. Sweat, J. Marshall [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. — 2012. — Vol. 137, № 1. — P. 26–28.
53. Alveolar epithelial cells are critical in protection of the respiratory tract by secretion of factors able to modulate the activity of pulmonary macrophages and directly control bacterial growth / O. D. Chuquimia, D. H. Petursdottir, N. Periolo [et al.] // Infect. Immun. — 2013. — Vol. 81, № 1. — P. 381–389.
54. Antioxidant status and oxidative stress in patients with chronic ITP / C. Q. Jin, H. X. Dong, P. P. Cheng [et al.] // Scand. J. Immunol. — 2013. — Vol. 77, № 6. — P. 482–487.
55. Arazi A. Modeling immune complex-mediated autoimmune inflammation / A. Arazi, A. U. Neumann // J. Theor. Biol. — 2010. — Vol. 263, № 3. — P. 426–436.
56. Cerutti A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface / A. Cerutti, K. Chen, A. Chorny // Annu. Rev. Immunol. — 2011. — № 29. — P. 273–194.
57. Clinical investigation of bacterial species and endotoxin in endodontic infection and evaluation of root canal content activity against macrophages by cytokine production / F. C. Martinho, F. R. Leite, G. G. Nascimento [et al.] // Clin. Oral Investig. — 2014. — Vol. 18, № 9. — P. 2095–2102.
58. Colin S. Macrophage phenotypes in atherosclerosis / S. Colin, G. Chinetti-Gbaguidi, B. Staels // Immunol. Rev. — 2014. — Vol. 262, № 1. — P. 153–166.
59. Costalonga M. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries / M. Costalonga, M. C. Herzberg // Immunol. Lett. — 2014. — Vol. 162, № 2. — P. 22–38.
60. De Paoli F. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis / F. De Paoli, B. Staels, G. Chinetti-Gbaguidi // Circ. J. — 2014. — Vol. 78, № 8. — P. 1775–1781.
61. Dinarello C. A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family / C. A. Dinarello // Annu. Rev. Immunol. — 2009. — № 27. — P. 519–550.
62. Effects of low-dose doxycycline and bisphosphonate clodronate on alveolar bone loss and gingival levels of matrix metalloproteinase-9 and interleukin-1 β in rats with diabetes: a histomorphometric and immunohistochemical study / S. P. Ozdemir, B. Kurtic, G. Tuter [et al.] // J. Periodontol. — 2012. — Vol. 83, № 9. — P. 1172–1182.
63. Effects of periodontal therapy on phagocytic activity of peripheral blood neutrophils — evidence for an extrinsic cellular defect / V. M. Carneiro, A. C. Bezerra, M. C. Guimaraes [et al.] // Oral Health Prev. Dent. — 2012. — Vol. 10, № 2. — P. 195–203.
64. Enhanced m1/m2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption / D. He, X. Kou, Q. Luo

- [et al.] // *Journal Dent. Res.* – 2015. – Vol. 94, № 1. – P. 129–139.
65. Enhancement of gingival inflammation induced by synergism of IL-1 β and IL-6 / S. Sawada, N. Chosa, A. Ishisaki [et al.] // *Biomed. Res.* – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 31–40.
66. Evaluation of systemic levels of neutrophilic enzymes in patients with hypertension and chronic periodontitis / O. Turkoglu, N. Baris, T. Tervahartiala [et al.] // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, № 7. – P. 908–916.
67. Extracellular deoxyribonuclease production by periodontal bacteria / L. G. Palmer, I. L. Chapple, H. J. Wright // *J. Periodontal Res.* – 2012. – Vol. 47, № 4. – P. 439–445.
68. Siqueira J.F. Microbiology and treatment of acute apical abscesses / J. F. Siqueira, I. N. Rocas // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 255–273.
69. Germolec D. R. Markers of inflammation / D. R. Germolec, R. P. Frawley, E. Evans // *Methods Mol. Biol.* – 2010. – № 598. – P. 53–73.
70. Hajishengallis G. Novel inflammatory pathways in periodontitis / G. Hajishengallis, S. E. Sahingur // *Adv. Dent. Res.* – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 23–29.
71. Harutyunyan A. Comparative evaluation of indicators of local, humoral immunity and nonspecific resistance in patients with different pathology of the cervix / A. Harutyunyan // *Georgian Med. News.* – 2011. – № 90. – P. 7–15.
72. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses / T. Krausgruber, K. Blazek, T. Smallie [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 231–238.
73. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration / S. A. Eming, M. Hammerschmidt, T. Krieg [et al.] // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 517–527.
74. MMP-9/TIMP-1 imbalance induced in human dendritic cells by *Porphyromonas gingivalis* / R. Jotwani, S. V. Eswaran, S. Moonga [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 58, № 3. – P. 314–321.
75. Laraki M. Alveolitis: review of the literature / M. Laraki, S. Chbicheb, W. El Wady // *Odontostomatol. Trop.* – 2012. – Vol. 35, № 139. – P. 19–25.
76. Miyazaki H. Chemokines, chemokine receptors and the gastrointestinal system / H. Miyazaki, K. Takabe, W. A. Yeudall // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 19. – P. 2847–2863.
77. Mukherjee S. Study of neutrophils isolated from peripheral blood of patients suffering from aggressive periodontitis at the cellular level: Receptors and cytoskeletal reorganization / S. Mukherjee, D. Kundu // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 59–64.
78. Nauseef W. M. Proteases, neutrophils, and periodontitis: the NET effect / W. M. Nauseef // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, № 10. – P. 4237–4239.
79. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review / P. J. Párez-Chaparro, C. Gonzalves, L. C. Figueiredo [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2014. – Vol. 93, № 9. – P. 846–858.
80. Reduced methacholine-induced submandibular salivary secretion in rats with experimental periodontitis / M. Amer, J. C. Elverdin, J. Fernández-Solari [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2011. – Vol. 56, № 5. – P. 421–427.
81. Role of interleukin-1 in pathogenesis of radicular cyst / Wu Qureshi, M. Asif, I. H. Qari [et al.] // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 86–87.
82. Scott D. A. Neutrophils in periodontal inflammation / D. A. Scott, J. Krauss // *Front. Oral Biol.* – 2012. – № 15. – P. 56–83.
83. SP-D контролирует баланс Th1 и Th2-цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов / Е. Н. Вассерман, С. В. Лямина, Ш. А. Шимшелашвили [и др.] // *Fundamental research.* – 2010. – № 6. – С. 28–36.
84. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss / M. A. Eskin, R. Jotwani, T. Abe [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2012. – Vol. 25, № 13. – P. 465–473.
85. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion / H. Noma, H. Funatsu, T. Mimura [et al.] // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116, № 1. – P. 87–93.
86. Wilson E. B. The role of IL-10 in regulating immunity to persistent viral infections / E. B. Wilson, D. G. Brooks // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2011. – № 350. – P. 39–65.
87. Zoellner H. Vascular response in chronic periodontitis / H. Zoellner // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2011. – № 3 (37). – P. 181–182.

Отримано 23.01.15