

Романова Ю.Г., Золотухина Е.Л.
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Romanova Iu., Zolotukhina O.
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Участие провоспалительных цитокинов в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в развитии хронического генерализованного пародонтита

The participation of pro-inflammatory cytokines in the regulation of bone metabolism and its role in the development of chronic generalized periodontitis

Резюме

В статье представлены сведения об основных цитокинах, регулирующих воспалительно-деструктивные процессы в тканях пародонта. Благодаря систематизации данных многочисленных исследований о роли провоспалительных цитокинов в регуляции метаболизма костной ткани пародонта можно полагать, что такие цитокины, как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин- 1β влияют на развитие и прогрессирование воспаления, деструкцию твердых и мягких тканей пародонта. Провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли- α и интерлейкин- 1β , обладая костнорезорбтивной активностью, играют важную роль в патогенезе хронического генерализованного пародонтита и ассоциированной с ним потере альвеолярной кости. Развитие патологического процесса в тканях пародонта сопровождается дисбалансом уровня цитокинов в десневой жидкости, который характеризуется значительным повышением уровня фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- 1β .

Ключевые слова: пародонтит, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин- 1β , остеопротегерин, RANKL.

Abstract

The article presents the information about the main cytokines that regulate inflammatory and destructive processes in periodontal tissues. Thanks to the systematization of data of numerous studies about the role of pro-inflammatory cytokines in the regulation of bone metabolism of periodontal tissue it can be assumed that cytokines such as tumor necrosis factor- α and interleukin- 1β impact on the development and progression of inflammation the destruction of hard and soft periodontal tissues. Pro-inflammatory cytokines factor- α tumor necrosis and interleukin- 1β play an important role in the pathogenesis of chronic generalized periodontitis and associated with it bone loss. The development of a pathological process in periodontal tissues is accompanied by imbalance in gingival fluid cytokine levels, which is characterized by a significant increase in the level of tumor necrosis factor- α and interleukin- 1β .

Keywords: periodontal disease, tumor necrosis factor- α , interleukin- 1β , osteoprotegerin, RANKL.



В последнее время одной из главных ролей в патогенезе воспалительного процесса в пародонтальном комплексе отводят про- и противовоспалительным цитокинам. Считается, что местная экспрессия провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина 1β (IL- 1β) взаимосвязана с клиническими проявлениями заболевания пародонта и степени деструкции его тканей [1].

Цитокины – большая группа растворимых гормоноподобных белков, синтезируемых клетками моноцитарно-макрофагального ряда и лимфоцитами, представляют собой сигнальные полипептидные молекулы иммунной системы и выступают в роли молекул-посредников при межклеточной передаче сигналов. Известно более 60 цитокинов. Делятся цитокины по своей направленности действия на провоспалительные (ФНО- α , IL- 1β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, интерферон- γ , хемокины) и противовоспалительные (IL-10, IL-4, IL-13, трансформирующий фактор роста- β). Источниками цитокинов в пародонтальном комплексе являются встроенные в эпителий слизистой оболочки полости рта лимфоциты и макрофаги, сывороточный транссудат, слюнные железы и эпителий слизистой оболочки полости рта. Цитокины формируют и регулируют комплекс защитных реакций организма, активируя различные типы клеток, например, лейкоциты, фибробласты, лимфоциты, макрофаги, дендритные, эндотелиальные и эпителиальные клетки [2]. Наибольшего значения заслуживают такие провоспалительные цитокины как IL- 1β и ФНО- α . Считается, что именно эти цитокины влияют на развитие и прогрессирование воспаления, деструкцию твердых и мягких тканей пародонта [3].

Фактор некроза опухоли (англ. tumor necrosis factor, TNF) – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами. ФНО- α выполняет множество функций в организме: инициализация и координация межклеточных взаимодействий, развитие ответа иммунной системы на внедрение инфекционного агента, стимуляция продукции других провоспалительных цитокинов, белков острой фазы, простагландинов и лейкотриенов, экспрессия межклеточных и сосудистых молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), задействованных в миграции лимфоцитов в патологический очаг, пролиферация фибробластов и синовиоцитов, стимуляция образования матриксных металлопротеиназ (ферментов, разрушающих соединительную ткань) и угнетение синтеза их ингибиторов, активация остеокластов, регуляция апоптоза [4]. По данным многочисленных исследований, ФНО- α рассматривают как один из основных цитокинов, ответственных за воспалительно-деструктивные процессы в пародонте. Повышенное содержание последнего в зубодесневой жидкости наблюдается еще до проявления клинических признаков поражения, что может служить индикатором последующей воспалительно-индуцированной потери костной ткани [5]. По данным Шмидт Д.В. (2009), уровень ФНО- α в десневой жидкости превосходит таковой у практически здоровых лиц более чем в 7 раз [6].

Интерлейкин- 1β (ген IL1B) – провоспалительный цитокин, член семейства интерлейкина-1. Основной источник макрофаги. IL- 1β играет ведущую роль в патогенезе острого и хронического воспаления. Основные функции IL- 1β заключаются в индуцировании продукции матриксных металлопротеиназ, торможении синтеза их ингибиторов, повыше-

нии функциональной активности остеокластов, торможении миграции остеобластов, участии в иммунных и воспалительных реакциях, стимуляции продукции белков острой фазы, активации Т-лимфоцитов [7, 8]. По мнению ряда авторов, наличие корреляции между концентрацией ИЛ-1b и степенью тяжести воспалительных и деструктивных процессов в пародонте делает данный цитокин ценным диагностическим маркером его патологии [9, 10].

Медиаторы воспаления контролируют иммунный ответ, начиная от инвазии пародонтопатогенных микроорганизмов, заканчивая резорбцией и деструкцией костной ткани пародонта [11]. Одним из главных этиологических факторов развития хронического генерализованного пародонтита (ХГП) является наличие пародонтопатогенной микрофлоры, в особенности *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Streptococcus intermedius* [12]. Под действием продуктов жизнедеятельности микроорганизмов происходит индукция синтеза провоспалительных цитокинов, которые непосредственно и опосредованно влияют на процессы воспаления, тканевой репарации, остеорезорбции и остеосинтеза в тканях пародонта. Дерегуляция системы про- и противовоспалительных цитокинов, медиаторов и факторов специфической и неспецифической иммунной защиты в тканях пародонта приводит к нарушению нормальных процессов тканевой репарации и деструкции тканей пародонта [12, 13]. В результате взаимодействия Toll-like-рецепторов клеточной мембраны полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов с компонентами бактериальной стенки экспрессируются цитокины, в частности ФНО- α и ИЛ-1 β [14]. Между клетками иммунной системы и костными клетками существуют функциональные связи, которыми может объясняться резорбция костной ткани при пародонтите [15]. ИЛ-1 β и ФНО- α стимулируют экспрессию колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) остеобластами (ОБ), который взаимодействует со своим рецептором c-Fms – предшественницы остеокласта (ОК), стимулируя ее дифференцировку в преостеокласт. Преостеокласт начинает экспрессировать рецептор активатор ядерного фактора карра В (RANK-рецептор) для рецептора активатора ядерного фактора карра В-лиганда (RANKL), продуцируемого остеобластом. С RANK-рецептором связывается RANKL-лиганд и тем самым активирует его, активация RANK служит сигналом для белков-адапторов TRAF6 (TNF Receptor-Associated Factor 6) и Gab2. Белки-адапторы в свою очередь активируют в клетке сигнальные молекулы (фактор транскрипции NF-карра В, протеинкиназы JNK и c-Src). Сигнальные молекулы активируют дифференцировку ОК и его резорбтивные способности. NF-карра В с помощью рецептора TRAF6 поступает из цитоплазмы в ядро, посредством деградации I κ B-протеина специфической I κ B-киназой, и повышает экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [16, 17]. Взаимодействие RANKL-лиганда с RANK приводит к геномным трансформациям в предшественниках ОК, превращая их в преостеокласты, затем – в зрелые активные многоядерные ОК, осуществляющие резорбцию костной ткани [18]. Следовательно, повышение экспрессии



RANKL приводит к увеличению резорбции костной ткани и снижению минеральной плотности кости (МПК). Взаимодействие RANK/RANKL может быть заблокировано растворимым остеопротегерином (остеокластингибирующий фактор, OPG), секретируемым остеобластом или клеткой стромы костного мозга [19, 20]. OPG представляет собой рецептор-«ловушку» для RANKL, защищает костную ткань от резорбции ОК, препятствуя взаимодействию RANKL с RANK [21, 22]. Баланс между RANKL и OPG обуславливает количество резорбированной кости и степень изменения МПК [23, 24].

После обработки данных литературы по доказательствам многочисленных исследований можно судить о костнорезорбтивной активности ФНО- α и IL-1 β [25]. Известно, что наличие хронических соматических заболеваний с иммуновоспалительным патогенезом способствует развитию воспалительно-деструктивных изменений в пародонте [26].

По исследованиям Н.С. Борзиковой содержание IL-1 β и ФНО- α достоверно повышается пропорционально увеличению глубины пародонтальных карманов, а также пропорционально увеличению степени кровоточивости десны [27].

Формирование ХГП сопровождается комплексом патологических изменений с преобладанием воспалительных и дистрофических явлений. По данным Г.М. Мельничук, изменение цитокинового баланса свидетельствует о патогенетическом значении этих показателей в развитии болезней пародонта. Автором установлено значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , интерферона- γ , IL-12 и снижение количества противовоспалительного цитокина IL-4 в сыворотке крови пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Увеличение количества этих показателей имеет прямую зависимость от степени тяжести заболевания [28].

Токсическое действие провоспалительных цитокинов на ткани пародонта связано с их неблагоприятным воздействием на тканевую репарацию, особенно – с подавлением нормального процесса ресинтеза соединительной ткани фибробластами, угнетением остеосинтеза, подавлением остеобразующего потенциала [29, 30, 31, 32]. M. Centrella и др. (1988) сообщают, что ФНО- α уменьшает синтез коллагена и активность щелочной фосфатазы в культуре остеобластов, полученных из фетальной теменной кости крыс [33]. Кроме того, ФНО- α тормозит дифференцировку клеток-предшественников остеобластов. Этот эффект осуществляется благодаря подавлению им фактора дифференцировки остеобластов RUNX2 [34, 35, 36, 37].

M. Kuzushima и др. (2006) в экспериментах на мышах показали, что введение ФНО- α , IL-1 β инициирует апоптоз преостеобластических клеток [38]. По данным M. Tsuboi и др. (1999), ФНО- α и IL-1 β могут как напрямую стимулировать апоптоз остеобластов или их предшественников, так и опосредованно через проапоптотический медиатор FAS [39].

Таким образом, можно сделать вывод, что развитие патологического процесса в тканях пародонта сопровождается дисбалансом уровня цитокинов в десневой жидкости, который характеризуется значительным повышением уровня IL-1 β и ФНО- α [42, 43, 44, 45]. Этим цитокинам отводятся ключевые позиции в патогенезе воспалительно-индуцированной потери костной ткани при пародонтите [46, 47]. Доказано, что

при ХГП наблюдается повышение содержания провоспалительных цитокинов. Повышается также содержание цитокинов остеокластогенеза как в плазме, так и в десневой жидкости [48, 49]. ФНО- α и IL-1 β обладают костнорезорбтивной активностью, влияя как непосредственно, так и опосредованно через RANKL/RANK/OPG систему на клетки костной ткани [49, 50].

Взаимосвязи между цитокинами воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта и клинико-морфологическими показателями изучены недостаточно [51]. Исследование в данном направлении может служить контролем эффективности терапии при хроническом генерализованном пародонтите. Существующие на данный момент антимикробные методы лечения ХГП не всегда достаточно эффективны, о чем свидетельствует хроническое течение заболевания с частыми обострениями.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Vedyayeva A.P. (2011) *Optimizatsiya kompleksnogo lecheniya bolnykh bystroprogressiruyushchim parodontitom s primeneniem immunomoduliruyushchey terapii* (PhD Thesis), Saratov: Saratovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet.
2. Potapnev A.P. (2003) Tsitokinovaya set neytrofilov pri vospalenii [Cytokine chain of neutrophils in inflammation] *Immunologiya*, no 2, pp. 9–13.
3. Cochran D. (2008) Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Periodontol.* vol. 79, no 8., pp. 1569–1576.
4. Samigullina L.I., Tamindarova R.R. (2014) Provospalityelnyye tsitokiny FNO- α i IL-1 β v ryegulyatsii myetabolizma kostnoy tkani i ikh rol v patogyenyezye khronichyeskogo parodontita [Pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β in the regulation of bone metabolism and their role in the pathogenesis of chronic periodontitis]. *Современные проблемы науки и образования* (electronic journal) no 3, pp. 35–41. Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13354> (accessed 20 February 2017).
5. Rossomando E., Kennedy J., Hadjimichael J. (1990) Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch. Oral Biol.*, vol. 35, no 6, pp. 431–434.
6. Shmidt D.V. (2009) *Tsitokiny desnevoy zhidkosti; ikh rol v patogeneze i kontrole lecheniya khronicheskogo parodontita* (Ph Thesis), Perm, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms.
7. Kaushik R., Yeltiwar R., Pushpanshu K. (2011) Salivary interleukin-1b levels in patients with chronic periodontitis and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *Periodontol.*, vol. 82, no 9, pp. 1353–1359.
8. Jules J., Feng X. (2014) In Vitro Investigation of the Roles of the Proinflammatory Cytokines Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 in Murine Osteoclastogenesis. *Methods Mol. Biol.*, vol. 1155, pp. 109–123.
9. Volkova M.N., Yanchenko V.V. (2011) Issledovanie interleykina 1 β , interferona γ , interleykina 2 v rotovoy zhidkosti patsientov s khronicheskim generalizovannym periodontitom, khronicheskim gingivitom i periodontalnozdorovykh [The study of interleukin 1 β , γ interferon, interleukin-2 in oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis, chronic gingivitis and periodontal health] *Tsitokiny i vospalenie*, vol. 10, no 4, pp. 46–51.
10. Lacey D. Simmons P. Graves S. Hamilton J. (2009) Proinflammatory cytokines inhibit osteogenic differentiation from stem cells: implications for bone repair during inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 17, no 6, pp. 735–742.
11. Cortelli J., Aquino D., Cortelli S. (2012) Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotypes infections and periodontal conditions: a two-way assessment. *Clin. Microbiol.Infect.Dis.*, vol. 31, no 7, pp. 1311–1318.



12. Monetti M., Usin M., Tabares S. et al. (2012) The presence of periodontopathogens associated with the tumour necrosis factor-alpha expression in patients with different periodontal status. *Acta Odontol. Latinoam*, vol. 25, no 1, pp. 82–88.
13. Silva N., Dutzan N., Hernandez M. et al. (2008) Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. *Clin.Periodontol*, vol. 35, no 3, pp. 206–214.
14. Fagundes J.A, Monoo L.D., Euzébio Alves V.T. (2011) Porphyromonas gingivalis is associated with protease-activated receptor-2 up-regulation in chronic periodontitis. *Periodontol*, vol. 82, pp. 1596–1601.
15. Ostrovskaya, L.Yu., Beysbulatov G.D, Khanina A.I. (2013) Sovremennyye immunomorfologicheskie aspekty diagnostiki zabolevaniy parodonta [Immunomorfological modern aspects of diagnosis of periodontal disease] *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*, no 9(3), pp. 453–456.
16. Raggatt L.J. Partridge N.C. (2010) Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling/ L.J. Raggatt, N.C. Partridge. *Biol. Chem*, vol. 285, no 33, pp. 25103–25108.
17. Wadas T.J., Deng H., Sprague J. (2009) Targeting the avb3 integrin for small-animal PET/CT of osteolytic bone metastases. *Nucl. Med*, vol. 50, no 11, pp. 1873–1880.
18. Wilson S.R., Petersilso C, Saftig P, Brömme D, Cathepsin K. (2009) Activity-dependent regulation of osteoclast activating formation and bone resorption. *Biol. Chem*, vol. 284, no 4, pp. 2584–2592.
19. Nyuman U., Nyuman M. (1961) Mineralnyy obmen kosti [Mineral metabolism of bone]. Moscow: HSE. (in Russian).
20. Morony S., Tintut Y, Zhang Z (2008) Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis. *Circulation*, no 117, pp. 411–420.
21. Blair J.M., Zheng Y, Dunstan C.R. (2007) RANK ligand. *Biochem. Cell. Biol*, vol. 39, pp. 1077–1081.
22. Umland E.M. (2008) An update on osteoporosis epidemiology and bone physiology *Univer. Tennessee Adv. Stud. Pharmacy*, vol. 5, no 7, pp. 210–214.
23. Wright H.L., McCarthy H.L., Middleton J., Marshall M.J. (2009) RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease *Curr. Rev. Musculoskelet Med*, vol. 2, no 1, pp. 56–64.
24. Trouvin A.P., Goeb V. (2010) Receptor activator of nuclear factor k-B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin. Intervent. Aging*, vol. 5, no 4, pp. 345–354.
25. Garlet G. (2012) Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a reappraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *Int. Res*, vol. 89, no 12, pp. 1349–1363.
26. Bandrivskiy Yu.L., Bandrivska N.N., Avdeev O.V (2008) Vzaemozv'yazok zakhvoryuvan parodontu iz somatichnoy patologiyeyu [The relationship of periodontal disease with somatic disorders]. *Galitskiy likarskiy visnik*, no 4, pp. 95.
27. Borzikova N.S. (2015) Markery vospalitelnykh protsessov pri boleznyakh parodonta. *Meditsinskiy Sovet*, no 2, pp. 78–79. doi:10.21518/2079-701X-2015-2-78-79.
28. Melnichuk G.M. (2005) Tsitokinovyy profil slyuny u bolnykh generalizovannym parodontitom [The cytokine profile in the saliva of patients with generalized periodontitis] *Sovremennaya stomatologiya*, no 3 (31), pp. 71–73.
29. Hofbauer L.C. (1999) Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implication for osteoclast biology and bone metabolism. *European Journal of Endocrinology*, no 141, pp. 195–210.
30. Kimura A. (2003) Matrix protein production and gene expression in bone forming cells on mandibular bone formation of mouse. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* vol. 44, no 3, pp. 182–183.
31. Noh, K., Jung M., Kim S. H. (2013) Assessment of IL-6, IL-8 and TNF-α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. *Experimental and therapeutic medicine*, no 6, pp. 847–851.
32. Prokhodnaya V.A., Gayvoronskaya T.V. (2015) Tsitokinovyy profil rotovoy zhidkosti u beremennykh zhenshchin s vospalitelnyimi zabolevaniyami parodonta [The cytokine profile of the oral fluid of pregnant women with inflammatory periodontal diseases]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy* (electronic journal), no 3–4, pp. 655–660. Available at: <http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=6688> (accessed: 20 February 2017).
33. Centrella M., McCarthy T., Canalis E. (1988) Tumor necrosis factor-alpha inhibits collagen synthesis and alkaline phosphatase activity independently of its effect on deoxyribonucleic acid synthesis in osteoblast-enriched bone cell cultures. *Endocrinology*, vol. 123, no 3, pp. 1442–1448.

34. Huang R., Yuan Y., Tu J. (2014) Opposing TNF- α /IL-1 β - and BMP-2-activated MAPK signaling pathways converge on Runx2 to regulate BMP-2-induced osteoblastic differentiation. *Cell Death Dis*, vol. 5, p. 1187.
35. Ding J., Ghali O., Lencel P. (2009) TNF-alpha and IL-1beta inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells *Life Sci.*, vol. 84, no 15–16, pp. 499–504.
36. Taichman R., Hauschka P. (1992) Effects of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha on osteoblastic expression of osteocalcin and mineralized matrix in vitro. *Inflammation*, vol. 1, pp. 587–601.
37. Gilbert G., He X., Farmer P. (2002) Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/ AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha *Biol. Chem.*, vol. 277, no 4, pp. 2695–2701.
38. Kuzushima M., Mogi M., Togari A. (2006) Cytokine-induced nitric-oxide-dependent apoptosis in mouse osteoblastic cells: involvement of p38MAP kinase. *Arch. Oral. Biol.*, vol. 51, no 11, pp. 1048–1053.
39. Tsuboi M., Kawakami A., Nakashima T. (1999) Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts. *Lab. Clin. Med.*, vol. 134, no 3, pp. 222–231.
40. Toyman U., Tüter G., Kurtiş B. (2014) Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1- β in patients with different periodontal diseases. *Periodontal. Res.*, vol. 2, no 4. doi: 10.1111/jre.12179.
41. Warren S. (2001) Associations of Serum Osteoprotegerin Levels with Diabetes, Stroke, Bone Density, Fracture and Mortality in Elderly Woman. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 86, pp. 631–637.
42. Grudyanov A.I., Fomenko Ye.V. (2010) Etiologiya i patogenez vospalitelnykh zabolovaniy parodonta. [Etiology and pathogenesis of inflammatory of periodontal diseases]. *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*, vol. 2, p. 96.
43. Gudaryan A.A. (2007) Tsitokinovyy status u bolnykh generalizovannym parodontitom pri sakharnom diabete 2 tipa [Cytokine status in patients with generalized periodontitis in diabetes mellitus type 2] *Ukrainskiy stomatologichniy almanakh*, no 3, pp. 24–29.
44. Mashchenko I.S. (2004) Obmen tsitokinov u bolnykh generalizovannym parodontitom [Exchange of cytokines in patients with generalized periodontitis]. *Sovremennaya stomatologiya*. no 1, pp. 73–75.
45. Chaykovska I.V. (2008) Vzaemozv'yazok lokalnogo sintezu tsitokiniv, vykazanoidiv ta metabolitiv NO yak faktoriv patogenezu khronichnogo perebigu generalizovanogo parodontitu Proceedings of the *Aktualni problemi biomineralogii: programa ta materialy III Vseukr. nauk. – prakt. Konf.*, Lugansk, p. 2.
46. Kornman K.S., Loe H. (2000) The role of local factors in the etiology of periodontal diseases. *Periodontology*, vol. 2, no 1, pp. 83–97.
47. Passoja A., Puijola I., Knuutila M., Niemelä O., Karttunen R., Raunio T. (2010) Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *Clin Periodontol*, no 37, p. 881.
48. Deo V., Bhongade M. (2010) Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent Today*, vol. 29, no 9, pp. 60–62.
49. Gilbert G., He X., Farmer P. (2000) Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology*, vol. 141, pp. 3956–3964.
50. Rossomando E., Kennedy J. (1990) Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch. Oral Biol.*, vol. 35, no 6, pp. 431–434.
51. Yaghobe, S., Khorsand A., Paknejad M. (2013) Comparison of Interleukin-1 β Levels in Gingival Crevicular Fluid and Peri-Implant Crevicular Fluid and Its Relationship with Clinical Indexes. *Journal of Dentistry of Tehran University of Medical Sciences*, vol. 10, no 1, pp. 1–9.