

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИОДОНТА

ВОЛКОВА М.Н.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Резюме. Освящена современная концепция этиопатогенеза воспалительных заболеваний периодонта. Описаны факторы неспецифической резистентности местного иммунитета полости рта и факторы специфического иммунного ответа. Представлены механизмы специфического и неспецифического иммунитета, приводящие к развитию заболеваний периодонта. Рассматриваются основные виды иммунных нарушений при воспалительных заболеваниях периодонта. Описаны антигенные структуры бактерий, к которым возникает иммунный ответ. В статье показана регуляторная роль Т - клеток в поддержании гомеостаза костной ткани альвеолярного отростка. Представлена роль цитокинов как медиаторов костной резорбции, хемокинов – как молекул, селективно привлекающих клетки системы иммунитета в зону воспаления. Описаны механизмы активации остеокластов и их роль в развитии хронического периодонтита.

Ключевые слова: воспалительных заболеваний периодонта, иммунный ответ резорбция костной ткани.

Abstract. The paper highlights modern view on etiopathogenesis of periodontal inflammatory diseases. Local protective mechanisms and immunocompetence of the oral cavity are described. Factors of innate and adaptive immunity in development of periodontal diseases are demonstrated. Major types of the immune disorders in inflammatory diseases are discussed. Bacterial antigens inducing host immune response are described. The paper shows regulatory role of T-helpers in maintaining alveolar bone homeostasis. The role of cytokines as mediators of bone resorption and chemokines as molecules selectively attracting immune cells to inflammation site is demonstrated. The mechanisms of osteoclasts activation, osteoclasts role in chronic periodontitis development are specified.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный медицинский университет», кафедра терапевтической стоматологии. – Волкова М.Н.

Воспалительные заболевания периодонта относятся к числу наиболее распространенных у людей различных возрастных групп и поражают 98% населения Земли, являются наиболее частой причиной потери зубов у взрослых. Из них у 3% населения – тяжелые формы заболеваний периодонта, у 50% населения обнаруживаются симптомы заболеваний периодонта средней тяжести. Причем очень высокий уровень заболеваний периодонта падает на возраст 35-44 года (65-98%) и 15-19 лет (55-89%) [1].

Развитие воспалительных заболеваний периодонта – гингивитов и периодонтитов рассматривают как результат взаимодействия микро- и макроорганизма. С одной стороны очаг хронической инфекции влияет на весь организм, с другой - течение местной воспалительной реакции зависит от иммунологических свойств организма данного индивидуума. Нарушение равновесия между микроорганизмом и макроорганизмом приводит к появлению активно прогрессирующего поражения тканей периодонта.

Этиологические факторы маргинального периодонтита – грамотрицательные бактерии полости рта, которые колонизируют поверхность зубов и десневую борозду. К основным периодонтопатогенным бактериям (маркерным микроорганизмам) относят: микрофилы – группа *Bacteroides* (род *Porphyromonas*, род *Prevotella*), факультативные анаэробы *Actinobacillus actinomycetamcomitans* (*A. actinomycetamcomitans*), *Eikenella corrodens*, важнейший фактор их вирулентности – липополисахаридный эндотоксин (ЛПС), находящийся на внешней мембране бактерий. Грамположительные: *Peptostreptococcus* (*P. micros*, *P. anaerobicus*) – обладают высокими адгезивными свойствами по отношению к эмали и эпителию, агрегируются с другими

периодонтопатогенами, *Actinomyces* (*A. viscosus*, *A. odontolyticus*) – связывают с развитием гингивитов у взрослых. [2].

Изучение патогенеза периодонтитов традиционно концентрировалось на роли бактериальной инфекции, но в последнее время возросло количество исследований природы иммунного ответа, так как при заболеваниях периодонта в воспалительный процесс, возникающий в ответ на бактериальную инвазию, вовлекаются факторы как неспецифического, так адаптивного (специфического) иммунитета и именно система иммунитета является одним из ключевых звеньев патогенеза хронического воспалительного процесса в периодонте, определяющих развитие местных тканевых реакций на воздействия патогенов.

Исследования иммунных механизмов развития периодонтитов началось в 1965 году с выдвижения концепции об аутоиммунном характере периодонтальных заболеваний [3]. В 70-х годах 20 века основную роль в патогенезе периодонтитов отдавали клеточным неспецифическим механизмам иммунитета. Особенно внимание исследователей фокусировалось на роли полиморфноядерных лейкоцитов, обсуждалась концепция развития периодонтитов у пациентов с дефектом хемотаксиса нейтрофилов. Предполагали, что периодонтальная деструкция возникает в результате серии острых воспалительных процессов. Следующий этап – изучение роли лимфоцитов и особенно регуляторной роли Т-клеток и цитокинов. Современные исследования в этой области имеют два основных направления, которые касаются взаимосвязанных процессов формирования иммуно-воспалительной реакции при заболеваниях периодонта. Первое направление изучает местные и общие реакции системы специфического иммунитета на бактериальную инвазию. Второе направление связано исследованием состояния и функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и макрофагов. Особое значение придается местным факторам специфической и неспецифической резистентности организма [3, 27].

В настоящее время в центре внимания остается регуляторная роль Т-лимфоцитов, соотношение Th1- и Th2 – цитокинового профиля.

Иммунная система осуществляет контроль за микроорганизмами зубодесневой борозды посредством клеточных и гуморальных механизмов. Зубодесневая борозда – узкая пространство в форме щели между зубом и десной, в которой находится десневая жидкость. Десневая жидкость (ДЖ) – это физиологическая среда организма, заполняет десневую борозду, характеризует состояние тканей периодонта [4]; содержит лейкоциты, микроорганизмы, белки, десквамированные клетки эпителия. Большое значение в патогенезе заболеваний периодонта имеют лейкоциты ДЖ, являющиеся источником лизосомальных ферментов. ДЖ взрослых содержит 95-97% нейтрофилов, 1-2% лимфоцитов, 2-3% моноцитов. Среди лимфоцитов – 24% приходится на Т-лимфоциты, 58% на В-лимфоциты, 18% на естественные киллеры (ЕК) [5]. ДЖ обладает протективными свойствами за счет секреции нейтрофилами бактерицидных белков (лактоферрина, калпротектина), их количество в ДЖ варьирует в пределах от 0,5 мкг/мл до 1000 мкг/мл [5]. Уровень этих белков >20 мкг/мл является достаточным для бактерицидного действия. Компоненты комплемента: C₃, b-фактор, C₄ составляют в ДЖ 25%, 62%, 85% соответственно от их сывороточного уровня [6]. Комплемент ДЖ осуществляет привлечение клеток системы иммунитета, опсонизацию, нейтрализацию патогенов и их токсинов.

Неспецифический иммунитет

Первоначальный ответ на бактериальную инфекцию приводит к активации неспецифического иммунитета. Фагоцитирующие клетки, такие как нейтрофилы и макрофаги образуют первую линию защиты против бактериальной инфекции. В десневой борозде нейтрофилы формируют барьер между эпителием и налетом, осуществляют фагоцитоз и предотвращают инвазию эпителия и подлежащей соединительной ткани [7]. В цитоплазме нейтрофилов имеются азурофильные и специфические гранулы. Азурофильные гранулы содержат глюкуронидазу, катепсины, кислые гидролазы, протеазы,

эластазы, миелопероксидазу. В специфических – коллагеназа, лизоцим [8]. Нейтрофилы имеют на своей поверхности рецепторы к компонентам комплемента, многим цитокинам и хемокинам, а нейтрофилы десневой борозды- рецепторы к IgA. Кроме фагоцитирующей функции нейтрофилы действуют как секретирующие клетки, продуцируя ряд цитокинов, включая IL1 и рецептор антагониста IL1, и таким образом выполняют и регуляторную функцию в патогенезе периодонтитов [9].

У пациентов с нейтропениями и функциональными нарушениями активности нейтрофилов (циклическая нейтропения, хроническая гранулематозная болезнь, синдром Чедиака-Хигаши, синдром дефицита адгезии лейкоцитов) развивается выраженная периодонтальная деструкция. При тяжелых формах заболеваний периодонта (локализованный ювенильный периодонтит, генерализованный ювенильный периодонтит, бысто прогрессирующий периодонтит) находят нарушения в деятельности лейкоцитов. Хроническая гранулематозная болезнь характеризуется тем, что полинуклеары способны к фагоцитозу, но не переваривают поглощенные микробы [10].

При синдроме Чедиака-Хигаши наблюдается нейтропения, структуральные дефекты нейтрофилов – слияние специфических и азурофильных гранул в гигантские гранулы, в связи с этим – ослабленные хемотаксис и секреция, замедленная микробицидная активность, повышенная продукция H_2O_2 . У пациентов с локализованным ювенильным периодонтитом (ЛЮП) в 70-80% случаев наблюдается дефект хемотаксиса нейтрофилов [11], нейтрофилы характеризуются ослабленным ответом на различные хемотаксические факторы: C_5a , лейкотриен B_4 , уменьшение хемотаксических рецепторов на поверхности ПЯЛ [12]. А также: в эксперименте нейтропения у животных ведет к быстрому развитию повреждений периодонта [13].

В ходе эволюции ряд бактерий приобрел способности обходить механизмы врожденного иммунитета. *P. gingivalis*, например, не стимулирует экспрессию нейтрофилсвязывающих молекул E – селектина на эндотелиальных

клетках, при этом блокируется их миграция в ткани. *P. gingivalis* также блокирует экспрессию адгезионных молекул другими грамотрицательными бактериями и их ЛПС [14]. Исследования, проводимые на моделях мышей, продемонстрировали, что *P. gingivalis* ингибирует миграцию нейтрофилов [15]. Бактерии, входящие в род *Porphyromonas* продуцируют протеазы, которые могут разрушать комплемент и иммуноглобулины, тем самым не допуская опсонизацию и последующий киллинг бактерий нейтрофилами [16]. Некоторые штаммы *P. gingivalis* выделяют энзимы, которые отделяют Fc-фрагмент иммуноглобулинов, связывающих бактерии, предотвращая фагоцитоз, а также разрушают C₃b компонент комплемента, ослабляя действие нейтрофилов [17]. Механизмы адгезии – фимбрии и пили, обеспечивают фиксацию в белковом матриксе клеточной мембраны хозяина.

Были идентифицированы рецепторы ЛПС *P. gingivalis*: CD14. ЛПС бактерий, связывая CD14 на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, вызывают секрецию цитокинов [18]. Вирулентные факторы *A. actinomycetamcomitans* делятся на 3 группы: иммуномодулирующие; вызывающие деструкцию костной ткани; ингибирующие репарацию тканей. Наиболее изученным из иммуномодулирующих факторов *A. actinomycetamcomitans* является лейкотоксин, имеющий клеточные рецепторы β 2-интегрины, оказывающий селективное действие на лейкоциты [19], лизирующий нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты [20]. *A. actinomycetamcomitans* продуцирует протеины, ингибирующий хемотаксис нейтрофилов, продукцию H₂O₂ [21], блокирующие G2 фазу клеточного цикла, а также Fc-связывающий протеин, ингибирующий функции лимфоцитов и моноцитов [19]. *A. actinomycetamcomitans* индуцирует продукцию цитокинов (IL1- β , IL8, TNF- α), активирующих остеокласты, причем протеины *A. actinomycetamcomitans* являются значительно большим индуктором цитокинов, чем ЛПС *A. actinomycetamcomitans* [22]. При этом бактерии сами не вызывают тканевой деструкции, а течение воспалительного процесса определяется характером иммунного ответа.

Макрофаги при воспалении инфильтрируют соединительную ткань, где они продуцируют провоспалительные цитокины и выполняют антигенпрезентирующую функцию, так как для полной элиминации патогена необходимо вовлечение антигенспецифичных Т-и В-клеток. Исследования роли макрофагов в патогенезе периодонтальных заболеваний установили, что: *P. gingivalis*, *A. actinomycetamcomitans* активируют моноциты и макрофаги, стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов и медиаторов, вызывающих деструкцию тканей [23]; отличие в активности макрофагов при стабильных и быстро прогрессирующих периодонтитах незначительна [24] и более того, появились данные о тормозящем действии маркерных микроорганизмов на моноциты/макрофаги [25]. Дальнейшие исследования показали, что основным источником ИЛ-1 в периодонтальных тканях, в большей степени являются лимфоциты, чем макрофаги, которые влияют на Т-клеточную дифференцировку секретацией цитокинов, таким образом регулируют специфический иммунный ответ.

Специфический иммунитет

Дальнейшие исследования показали, что основным источником ИЛ-1 в периодонтальных тканях, в большей степени являются лимфоциты, чем макрофаги, которые влияют на Т-клеточную дифференцировку секретацией цитокинов, таким образом регулируют специфический иммунный ответ.

Лимфоциты и моноциты инфильтрируют подлежащую к соединительному эпителию соединительную ткань; осуществляют несколько видов взаимодействий: продукцию антител В-клетками, секретирование цитокинов, распознавание антигенов, связанных с молекулами МНС II класса.

Ранние иммуногистологические исследования тканей десны показали, что при переходе от гингивитов к периодонтитам преимущественно Т-клеточная инфильтрация изменяется к В – клеточной [26,27]. Несколько исследований продемонстрировали уменьшение соотношения CD4/CD8 Т-лимфоцитов при последовательном исследовании гингивитов и периодонтитов [28], что говорит о местном дисбалансе этих клеток. При быстро прогрессирующем периодонтите

(БПП) в крови пациентов также обнаруживают нарушение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров. Исследования показывают присутствие в соединительной ткани Т-и В-клеток при периодонтальных заболеваниях [23]. Т и В-клетки, взятые из гингивальных тканей, находятся на более высокой стадии дифференциации, чем Т- и В-клетки периферической крови, указывая на их активацию в тканях периодонта. И большинство Т-клеток превращаются в клетки памяти [29]. ЛПС грамотрицательных бактерий в высоких концентрациях являются поликлональными В-клеточными активаторами [12]. Несколько исследований показали, что поликлональная В-клеточная активация в ответ на маркерные микроорганизмы, является значительным фактором в патогенезе периодонтитов, но зависит от присутствия Т-клеток [30].

Исследования подклассов Ig G в ДЖ пациентов БПП, хронических периодонтитов (ХП) и здоровых показали, что средние уровни концентраций Ig G₁ и Ig G₄ были выше в ДЖ от БПП, чем при ХП, подтверждая то, что эти антитела были неэффективны (обладали низкой аффинностью), чтобы элиминировать патоген. В тоже время, средние уровни этих антител были значительно выше, чем в сыворотке, особенно для Ig G₄ [26]. Этот подкласс антител может быть индикатором иммунологических изменений при активных периодонтитах. Хотя уровень антител к периодонтальным бактериям не всегда несет информацию об активности процесса. Существует предположение, что у восприимчивых к периодонтитам продуцируются антитела, не обладающие протективными свойствами [27].

Эндотоксины бактерий вызывают поликлональную В-клеточную активацию, продукция неспецифических Ig M к ЛПС бактерий и антител с низкой авидностью ведет к прогрессированию болезни. Продолжительная В-клеточная активация ведет к образованию высокого уровня IL1 и, как результат – периодонтальной деструкции. Эти наблюдения согласуются с концепцией, в соответствии с которой деструктивные изменения при периодонтитах являются результатом дисфункции клеточного иммунитета. Т-клетки играют фундаментальную роль и являются доминантным типом клеток в клеточном

иммунном ответе, необходимы как для продукции специфических антител, так и для поликлональной В-клеточной активации, а доминирование В-клеток при прогрессирующих периодонтитах может быть объяснено преимущественно активацией Т2 хелперов. CD4-клетки являются наиболее важными в определении Т-клеточного иммунного ответа против патогенов. Эффекторные Т-клетки классифицируются на Th-1 и Th-2. Под влиянием IL2, ИФН- γ и IL12 нулевые Т-лимфоциты дифференцируются в Th1, а IL4 и IL10 ведут к образованию Th2. Th1 и Th2 полностью отличаются по спектру выделяемых цитокинов. Это определяет направление, в каком иммунный ответ будет развиваться далее.

Seymour et al (1993) предположили, что предрасположенность к периодонтальным заболеваниям проявляется вовлечением в иммунный ответ в основном Th 2, которые продуцируют цитокины (IL4, IL6, IL10, IL13), необходимые для В-клеточной пролиферации и дифференциации. В тоже время Ebersole и Taubman (1994) выдвинули предположение, что именно Th 1 ответственны за тяжесть заболевания периодонта, т.к. Th 2 продуцируют цитокины, обладающие противовоспалительным действием (IL4, IL10 увеличивают секрецию рецептора антагониста IL1). В настоящее время преимущественно активацию Th1 связывают со стабильным течением заболеваний периодонта, активацию Th2 – с прогрессирующими заболеваниями периодонта. Изучение Th1/Th2 профиля цитокинов в десневой жидкости и тканях десны занимает значительное место при исследовании патогенеза заболеваний периодонта. Как Th1 цитокины (IL2, IL12p40, TNF, INF- γ), так и Th2 цитокины (IL4, IL10, INF- β) играют важную роль в поддержании гомеостаза костной ткани. INF- γ , продуцируется преимущественно Th1, ингибирует IL1, TNF- α и тормозит дифференциацию и пролиферацию остеокластов. Исследования провоспалительных цитокинов указывает на то, что они необходимы для образования специфических антител для *A. actinomycetemcomitans* [30].

Если провоспалительные цитокины (IL1, IL6, IL11, IL17, TNF- α), которые вместе с кининами, такими как брадикинин, тромбин, различными хемокинами оказывают стимулирующий эффект на резорбцию костной ткани, то противовоспалительные цитокины (IL4, IL10, IL 12, IL13, IL18), ингибируют костную резорбцию. Хемокины-большое семейство хемотаксических цитокинов, продуцируются большим количеством клеток периодонта – фибробластами, эндотелиальными клетками, макрофагами, остеокластами, эпителиоцитами, нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами; связываясь со специальными рецепторами, селективно привлекают различные клетки, взаимодействуют с цитокинами и модулируют местный иммунный ответ. Некоторые хемокины участвуют в резорбции кости как активаторы и хемоаттрактанты остеокластов, стимулируют один или несколько этапов резорбции (дифференциация и созревание клеток-предшественников остеокластов), а также связаны с миграцией Th1 и NK.

Есть сообщения и о защитной роли хемокинов путем привлечения нейтрофилов. Достижение критической концентрации медиаторов воспаления, которые приводят к деструкции кости, зависит от экспрессии провоспалительных цитокинов: IL1- α , IL1- β , TNF- α , IL-6. Эти цитокины стимулируя остеокластогенез, участвует в периодонтальной резорбции. Исследования показали, что при деструктивных процессах в периодонте уровень IL-1 α , IL1- β , TNF- α в ДЖ и тканях десны был значительно выше уровня этих цитокинов в клинически здоровых тканях: 0,3; 11,7; 0,4 нг/мл и 0,07; 3,1; 0,03 нг/мл соответственно [31].

Исследования, проводимые на моделях приматов показали, что при использовании растворимого ингибитора рецептора IL1(IL1R), синтезируемого в основном моноцитами, значительно уменьшалось воспаление, потеря соединительного прикрепления, резорбция альвеолярной кости по сравнению с контрольной группой [32].

Изучается роль простагландина E₂ (PGE₂) в резорбции костной ткани (PGE₂ выделяется моноцитами и макрофагами в присутствии бактериальных

ЛПС или компонента комплемента C_6), повышенный уровень PGE_2 значительно коррелирует с периодами обострения периодонтитов. Несколько исследований показали, что блокирование активности циклооксигеназы нестероидными противовоспалительными средствами может значительно уменьшить потерю альвеолярной кости [33]. Рецепторы для PGE_2 определены на остеокластах. Гистохимические исследования показали, что PGE_2 регулирует продукцию гингивальными лимфоцитами иммуноглобулинов [33]: высокие дозы PGE_2 подавляют синтез Ig G.

В течение воспалительного процесса цитокины, хемокины и другие медиаторы стимулируют периостальные остеобласты, изменяя экспрессию RANKL (лиганд рецептора активатора нуклеотидного фактора) на поверхности остеобластов [34]. RANKL соединяется с RANK и является одним из наиболее потенциальных индукторов остеокластов. Кроме остеобластов RANKL экспрессируется большим количеством других клеток, включая фибробласты, Т- и В-лимфоциты. Экспрессия RANKL фибробластами вызывается в ответ на цитотоксический токсин *A. actinomycetemcomitans* [35].

Исследования показали, что Т - и В-клетки вовлеченной в воспалительный процесс десны имеют больший процент клеток с экспрессированным RANKL (>50% Т-клеток, 90% В-клеток) по сравнению с клетками здоровой десны (<20% Т- и В-клеток) [37]. Резорбция кости регулируется относительными концентрациями RANKL и растворимого рецептора остеопротегерина (OPG)-ингибиторной молекулы, синтезируемой остеобластами и, имеющего структуру, сходную с RANK [34]. Стимуляция RANK может быть уменьшена OPG, который соединяется с RANKL и ингибирует взаимодействие между RANKL и RANK. Соотношение экспрессии RANKL и OPG является важным фактором в развитии резорбции костной ткани, вызванной воспалением периодонтальных тканей. Обнаруживали повышенный уровень соотношения RANKL/OPG в ДЖ у пациентов с периодонтитами в сравнении с контрольной группой [36, 37].

В воспалительных инфильтратах Т-лимфоциты секретируют определенное количество секреторных молекул, которые напрямую ингибируют образование остеокластов из клеток-предшественников (IL4, IL10, IL13, IFN- γ), но и экспрессируют RANK. Баланс между провоспалительными цитокинами, наряду с регуляцией уровня их рецепторов определяет различный характер заболеваний (стабильный или прогрессирующий) и уровень деструкции тканей периодонта.

Заключение

Понимание взаимосвязи между иммунным процессом и метаболизмом костной ткани привело к появлению новой области исследования – остеоиммунологии.

Исследования защитных сил организма при воспалительных заболеваниях периодонта позволили сделать вывод, что основные клинические проявления заболеваний периодонта в большей степени зависят от активности клеток иммунитета, чем от прямого воздействия микроорганизмов и неадекватный иммунный ответ определяет патологические изменения в периодонте: разрушение соединительной ткани, костную деструкцию, т.е. степень тяжести заболевания.

Изучение различных звеньев иммунного ответа, возникающего в ответ на бактериальную инвазию, исследование регуляторной роли Т-клеток, цитокинов в патогенезе хронического периодонтита, понимание иммунологических механизмов, лежащих в основе деструктивных процессов в периодонте необходимо для создания рациональной схемы лечения воспалительных заболеваний периодонта, назначения иммунокорректирующей терапии. Воздействуя на механизмы регенерации костной ткани, регулируя баланс про- и противовоспалительных цитокинов, учитывая индивидуальные особенности пациента, возможно приостановить прогрессирование заболеваний периодонта.

Литература

1. Современные аспекты клинической пародонтологии / Под редакцией Л.А. Дмитриевой. - М.: МЕДпресс, 2001. – 128с.

2. Flemmig, Th. F. Микробиологическая диагностика маргинального периодонтита / Th. F. Flemmig, H. Korch. // Квинтэссенция. - Пародонтология. Спецвыпуск. – 1998. – С. 11-15.
3. Brandtzaeg, P. Autoimmunity and periodontal diseases / P. Brandtzaeg, F.W.Kraus // Odontol. – 1965. - N 73. – P. 285-393.
4. Боровский, Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Медицинская книга, 2001. – С. 217-226.
5. Miyasaki, K.T. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis / K.T. Miyasaki // Periodontol. 2000. – 2004. – Vol. 34 (1). - P. 109-119.
6. Schenkein, H.A. The role of complement in periodontal diseases / H.A. Schenkein // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 1991. – Vol. 2 (1). - P. 65-81.
7. Hemmerle, J. Bacterial invasion of periodontal tissues after experimental immunosuppression in rats / J. Hemmerle, R.M. Frank // J. Biol. Buccale. – 1991. – N 19. – P. 271-282.
8. Новиков, Д.К. Медицинская иммунология / Д.К. Новиков. – Витебск, 2002. – 234 с.
9. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal diseases: cellular and molecular mechanisms / G.J. Seumour [et al.] // J. Periodont. Res. – 1993. - N 28. – P. 478-486.
10. Новиков, Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – Витебск, 2006. – 392 с.
11. Intragingival occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in active destructive periodontal lesions / F.R. Saglie [et al] // J. Periodontol. – 1988. – N 59. – P. 259-265.
12. Inhibition of neutrophil chemotaxis by soluble bacterial products / T.E. Van Dyke [et al] // J. Periodontol. – 1992. - N 53. – P. 502-508.
13. Periodontal manifestation of the heritable Mac-1, LFA-1, deficiency syndrome. Clinical, histopathologic and molecular characteristics / T.C. Waldrop [et al] // J. Periodontol. - N 58. – P. 400-416.

14. Ability of bacteria associated with chronic inflammatory diseases to stimulate E-selectin expression and promote neutrophil adhesion / R.P. Darveau [et al.] // *Infect. Immun.* – 1995. – N 63. – P. 1311-1317.

15. Protective immunity to *Porphyromonas gingivalis* infection in murine model / P.S. Bird [et al.] // *J. Periodontol.* – 1995. - N 66. – P. 351-362.

16. Cleavage and activation of proteinase – activated receptor – 2 on human neutrophils by gingipain – R from *Porphyromonas gingivalis* / A. Lourbacos [et al.] // *FEBS Lett.* – 1998. - N 435. – P. 45-48.

17. Schenkein, H.A. / The effect of periodontal proteolytic *Bacteroides* species on proteins of the human complement system // H.A. Schenkein // *J. Periodont. Res.* – 1988. - N 23. – P. 187-192.

18. Lipopolysaccharide-induced protein tyrosine phosphorylation in human macrophages is mediated by CD 14 / S.L. Weinstein [et al.] // *J. Immunol.* – 1993. - N 151. – P. 3829-3838.

19. Nalbant, A. Evidens for apoptosis of the majority of T cells activated in vitro with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* / A. Nalbant, H.H. Zadeh // *Oral. Microbiol. Immunol.* – 2000. - N 15. – P. 290-298.

20. Early changes in cytosolic calcium and membrane potential induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin in susceptible and resistant target cells / N.S. Taichman // *J. Immunol.* – 1991. - N147. – P. 3587-3594.

21. Neutrophil modulation by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. II. Phagocytosis and development of respiratory burst / M. Ashkenazi [et al.] // *J. Periodont. Res.* – 1992. – N 27. – P. 457-465.

22. Relative cytokine – stimulating activities of surface components of the oral periodontopathic bacterium *Actinobacillus actinomycetemcomitans* / K. Reddy [et al] // *Cytokine.* – 1995. – N 7. – P. 534-541.

23. The role of the cell – mediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis / H.H. Zadeh [et al.] // *Periodontol.* – 2000. - N 20. – P. 239-288.

24. Failure of macrophage activation in destructive periodontal disease / C.C. Chapple [et al.] // J. Pathology. – 1998. - N 186. – P. 281-286.

25. Chemokine expression in Porphyromonas gingivalis – specific T-cell lines / E. Gemmell [et al.] // Oral Microbiol. Immun. – 2000. – N 15. – P. 166-171.

26. In situ lymphocyte subpopulations from active versus stable periodontal sites / R.A. Reinhard [et al.] // J. Periodontol. – 1988. – N 59. – P. – 656-670.

27. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms / G.J. Seumur [et al.] // J. Periodont. Res. – 1993. – N 28. – P. 478-486.

28. Ebersole, J.L. The protective nature of host responses in periodontal diseases / J.L. Ebersole, M.A. Taubman // Periodontol. 2000. – 1994. - N 5. – P. 112-141.

29. T cell responses of periodontal disease patients and healthy subjects to oral microorganisms / P. Stashenko [et al.] // J. Periodont. Res. – 1983. – N 18. – P. 587-600.

30. Local and systemic antibody response to putative periodontopathogens in patients with chronic periodontitis: correlation with clinical indices / D.F. Kinane [et al.] // Oral Microbiol. Immunol. – 1993. - N 8. – P. 65-68.

31. Influence of proinflammatory cytokines on Actinobacillus actinomyetemcomitans specific IgG responses / S. Tanaka [et al.] // J. Periodont. Res. – 2006. - N 41. – P. 1-9.

32. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibit loss of tissue attachment in experimental periodontitis / A.J. Delima // J. Clin. Periodontol. – 2001. - N 28. – P. 233-240.

33. Prostaglandin E2-mediated regulation of immunoglobulin G2 via interferon gamma / S. Tanaka // J. Periodontol. – 2003. – N 74. – P. 771-779.

34. Osteoclast differentiation and activation / W.J. Boyle [et al.] // Nature. – 2003. – N 423. – P. 337-342.

35. Lerner, U.N. Inflammation- induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of postmenopausal osteoporosis / U.N. Lerner // J. Dent. Res. – 2006. – N 85. – P. 596-607.

36. Cross- reactive adaptive immune response to oral commensal bacteria results in an induction of reseptor activator of nuclear factor – kappa ligand (RANKL) – dependent periodontal bone resorption un mouse model / T. Kawai // Oral Microbiol. Immunol. – 2007. – N 22. – P. 208-215.

37. Identification of the osteoprotegerin / reseptor activator of nuclear factor – kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue patients with chronic periodontitis / H.K. Lu [et al.] //J. Periodont. Res. – 2006. – N 41. – P. 354-360.