

І.Є. Сергєєва

Патогенетична зумовленість призначення пептидаз при генералізованому пародонтиті

Обстежено 76 людей віком від 20 до 50 років обох статей, з них 52 хворих на генералізований пародонтит (ГП) I–II ступеня, загостреного перебігу, і 24 практично здорових людей (контрольна група). Показано, що вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові та у змішаній рідині порожнини рота (ЗРПР) хворих на ГП підвищувався. Особливо слід відмітити підвищення вмісту SLPI (від англ. secretory leukocyte protease inhibitor) у периферичній крові хворих до 53 % та зниження в ЗРПР у 4,2 раза при компенсаторному збереженні концентрації інгібіторів протеаз у секреті привушної слинної залози. Це вказує на домінуючі гіперергічні запальні процеси у тканинах пародонта, які супроводжуються підвищеним протеолізом. Надлишкове накопичення у сироватці крові хворих на ГП інгібіторів протеаз (до 53,2 %) інтерлейкінів – ІЛ (ІЛ-1 β , ІЛ-2 та ІЛ-8 до 26,3, 19,5 та 42,8 % відповідно), фактора некрозу пухлин α – ФНП- α (до 48,3 %) та зниження вмісту інтерферону α – ІФН- α (до 78,1 %) вказують на імунологічні зміни та порушення у функціональному стані комплексу «протеаз-антипротеаз». На підставі результатів імунологічного обстеження обґрунтовується доцільність призначення препарату серапептидази per os хворим на ГП як додаткового лікарського засобу до базової терапії.
Ключові слова: генералізований пародонтит, цитокіни, SLPI (від англ. secretory leukocyte protease inhibitor), фактор некрозу пухлин α , інтерферон α , фагоцитарний індекс, фагоцитарне число.

ВСТУП

Генералізований пародонтит (ГП) характеризується тривалим перебігом, з короткочасними ремісіями та досить частими періодами загострення. Це захворювання зумовлює зниження місцевої та загальної резистентності організму пацієнтів і розвиток аутосенсibiliзації, змінює якість життя та навіть призводить до тимчасової втрати працездатності.

ГП розглядається як вогнище хроніосепсису та потребує застосування антибактеріальних, протизапальних, імунологічних та інших лікувальних засобів. Поліетіологічність цього захворювання зумовлена не стільки домінуючим розвитком біологічних і мікробіологічних факторів, скільки комплексом фізичних, імунних (аутоімунних), біохімічних і метаболічних порушень, що призводять до дисрегуляції на місцевому та системному рівнях [3–6].

У дослідженнях *in vitro* та *ex vitro* було відмічено [1, 2, 13–15], що у пацієнтів, котрі приймали комплекс протеаз (препарат вобензим), у сироватці крові значно зростала продукція мононуклеарами фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) та інтерлейкінів (ІЛ; зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-6) – цитокінів, які перші беруть участь у гострій фазі клітинної реакції; одночасно в гранулоцитах спостерігалась інтенсифікація «респіраторного вибуху». Отже, стимулювальна дія протеаз є важливою та необхідною умовою для початкової фази запального процесу [6, 11]. Слід враховувати, що гіперпродукція ІЛ-1 α, β відбувається в умовах стимуляції активного фагоцитозу у місцевих ділянках запалення, проліферації антигенчутливих Т-лімфоцитів, індукції та синтезі прозапальних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4, а також при посиленні експресії рецепторів до ІЛ-2, що надає умови для аутокринної регуляції та проліферації Т-хелперів. Крім того,

© І.Є. Сергєєва

вибір призначення протеаз або антипротеаз буде забезпечуватися певним вмістом ІЛ-1 α , β , ФНП- α та інтерферону α – ІФН- α (в першу чергу їхніми адекватними індикаторними кількісними потенціалами), що сприяє регулюванню розвитку місцевих захисних реакцій у тканинах. Складність цієї ситуації зумовлена багатофакторною дією різних типів клітин крові, ендотелію сполучної тканини та епітелію; результатом є формування типової реакції гострого запалення з її класичними клінічними проявами.

Дослідження функції ІФН- α залежно від конкретної локальної ситуації у місцевих тканинах має істотне значення для визначення перебігу запального процесу [11, 17, 18]. Це пов'язано насамперед з його здатністю сприяти перетворенню незрілих дендритних клітин у зрілі, що супроводжується посиленою експресією цитокінів, хемокінів, молекул міжклітинної адгезії, головного комплексу гістосумісності та коstimуляторів. Було доведено, що з набуттям проліферативних та антипроліферативних властивостей (з урахуванням локальних умов міжклітинного компартмента) ІФН- α буде впливати на функції CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітин [12, 13].

З точки зору імуномодельовального впливу ензимів, первинне зростання кліренсу запальних цитокінів відбувається за рахунок їхнього зв'язування з антипротеазами, насамперед з нативною антипротеазою α 2-M, що змінює кінетику метаболічного утворення цитокінів і забезпечує специфічну спорідненість до ФНП- α [21].

SLPI знаходяться в азурофільних гранулах нейтрофілів і можуть всмоктуватись у фаголізосомі або виходити за межі нейтрофілів під час активації запалення. З іншого боку, ці речовини розглядаються як пусковий момент існуючої протизапальної системи, коли дія кислих макрофагів, а також поглинених апоптотичних клітин і лейкоцитів впливає на запальний процес [21]. SLPI перешкоджає видаленню CD-14 макрофагами, що позитивно впливає на протизапальну функцію макрофа-

гів, посилюючи експресію цитокінів ІЛ-10 та трансформуючого фактора β . Залежно від домінуючої дії ендо- та екзогенних сполук, ендотоксинів, некробіотичних, інфікованих та (або) апоптотичних клітин походження сигналів SLPI можуть бути різноманітними. Водночас механізми дії SLPI є подібними – їхній вплив спрямовується на антиген-презентацію, на функцію дендритних клітин і на контроль ситуації, коли стимулювальна антигенпрезентуюча сполука пошкоджує місцеві клітини та тканини, але імунна відповідь є потенційно більш руйнівною та небезпечною, а тому небажаною [17, 19, 20].

Зважаючи на дані літератури про розвиток запалення у тканинах пародонта та встановлюючи переваги захисних функцій нейтрофілів (НФ), треба мати на увазі, що їхня активація залежить від концентрації хемокінів, цитокінів, мікробної асоціації. З іншого боку, фагоцитоз НФ та їх апоптоз треба розглядати як основну частину запального процесу, тому що своєчасне видалення надлишку активованих НФ перешкоджає деструктивному впливу їхніх ферментів на навколишні клітини та тканини, міжклітинний компартмент [6, 9, 11].

Незважаючи на багатогранність і достатній обсяг даних наукових досліджень щодо призначення препаратів протеолітичних ферментів та інгібіторів-протеаз хворим на ГП [1, 2, 4, 10] питання імунопатогенетичної обґрунтованості цих препаратів залишаються актуальними.

Мета нашого дослідження – визначити функціональний стан комплексу «протеаза – антипротеаза» та розпізнавання імунокомпетентними клітинами умов регулювання запальних процесів на місцевому та системному рівнях у хворих на ГП.

МЕТОДИКА

Обстежено 76 пацієнтів віком від 20 до 50 років: 38 жінок і 38 чоловіків. Згідно з класифікацією захворювань пародонта проф.

М.Ф.Данилевського (1994 р.) встановлений діагноз 52 пацієнтам – ГП I–II ступеня, загостреного перебігу. В контрольну групу ввійшло 24 практично здорових людей.

При обстеженні використані стандартні, клінічні методи діагностики, визначені пародонтологічні індекси, комп'ютерна ортопантомографія зубощелепної системи. Всім пацієнтам проведено дослідження крові: загальний аналіз, карта імунологічного обстеження. Аналізи виконували в порівняльному обсязі, визначаючи тотожні показники у різних біологічних середовищах: на системному рівні – у периферичній крові, на місцевому – у секреті привушної слинної залози та у ЗРПР.

Для імунологічних аналізів досліджували надсадкову частину ЗРПР об'ємом 5 мл після центрифугування (3000 об/хв, 30 хв). Визначали активність фагоцитуючих клітин і нейтрофілів у пародонтальних кишнях та периферичній крові.

Для цитологічного дослідження вмісту пародонтальних кишень був отриманий гомогенат з їхньої лізуючої тканини під час закритого кюретажу, що дало змогу провести мікроскопічне дослідження клітин макрофагальної ланки і визначити фагоцитарний індекс (ФІ) та фагоцитарне число (ФЧ) гранулоцитів.

Як об'єкт фагоцитозу ми використовували добову інактивовану культуру золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*, штам 209).

У пробірку з 0,1 мл 1%-го розчину лимоннокислого натрію додавали 0,2 мл гепаринізованої крові та 0,1 мл 400 млн. суспензії золотистого стафілокока (за методом Г. Фримель). Суміш ретельно перемішували та інкубували в термостаті протягом 30 хв при 37 °С. Після інкубації суміш центрифугували (1000 об/хв, 3 хв) і обережно відбирали верхній шар, який складався з фагоцитуючих клітин, з яких готували препарати. Їх фіксували в суміші Нікіфорова й фарбували, за Романовським–Гімза. Щоб визначити рівень

фагоцитарної активності нейтрофілів, ми підраховували число фагоцитуючих клітин, а для визначення рівня поглинальної здатності – кількість мікробів, поглинутих клітиною (мікробне число).

Вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-8, ФНП- α , ІФН- α та SLPI визначали з використанням імуноферментного методу на аналізаторі STAT-FAX 2100 (США) та тест-системи «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург, Росія), «Nucult biotechnology» – Human SLPI ELISA TEST KIT (Нідерланди) згідно з інструкціями фірм-виробників. Отримані результати математично обробляли на персональному комп'ютері з використанням пакету програм «SPSS for Windows». Достовірність змін показників розраховували за допомогою критерію t Стьюдента; достовірність вважали об'єктивними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених досліджень встановлено динаміку вмісту імунних показників у хворих на ГП I–II ступеня з загостреним перебігом. У сироватці крові вміст ІЛ-1 β (щодо контрольних значень, спостережуваних у практично здорових осіб тієї самої статі та того самого віку) збільшувався до 26,3% \pm 0,12%, ІЛ-2 – до 19,5% \pm 0,25%, ІЛ-8 – до 42,8% \pm 0,11%, ФНП- α – до 48,3% \pm 0,10%, ФІ – на 10,7%-12,1%, ФЧ – до 14,3%, SLPI – від 35 до 53%, а вміст ІФН α знижувався до 78,1% \pm 0,06% ($P < 0,05$).

Згідно з результатами мікроскопічного дослідження вмісту пародонтальних кишень, ФІ та ФЧ становили 70 \pm 3,2 і 2,43% \pm 2,05% відповідно (контроль 55,5 \pm 0,09 і 1,66% \pm 0,08%; $P < 0,05$).

У секретах порожнини рота, де власне розвиваються запалення та дистрофічні процеси, вміст прозапальних цитокінів та інгібіторів серинових протеаз, а також функціональна активність фагоцитів мають вищий градієнт доказових параметрів. Так, у ЗРПР вміст ІЛ-1 β (порівняно з контролем) зростає

на $47,1\% \pm 0,10\%$, ІЛ-2 – до $38,6\% \pm 0,12\%$, ФНП- α – до $36,7\% \pm 0,13\%$. Концентрація ІЛ-8 збільшувалася в 3,18 раза, вміст SLPI зменшувався в 4,2 раза, а ІФН- α на $58,1\% \pm 0,08\%$ ($P < 0,05$).

У секреті привушної слинної залози значення досліджуваних показників порівняно з їх вмістом у ЗРПР були такими: концентрація ІЛ-1 β зростала на $18,2\% \pm 0,27\%$ ($P > 0,05$), ІЛ-2 до $14,1\% \pm 0,36\%$ ($P > 0,05$; немає достовірно статистичної різниці порівняно з таким показником у ЗРПР). Експресія ІФН- α зменшувалася до $52,1\% \pm 0,09\%$; вміст ІЛ-8 зростав у 1,7 раза ($P < 0,05$). Вміст ФНП- α залишався без змін ($P > 0,1$) і демонстрував тенденцією до зниження (до 1,6%). Коливання вмісту SLPI сягало контрольних значень з тенденцією до зростання від 12,8 до 20% ($P < 0,05$; рис. 1,2,3).

Таким чином, у хворих на ГП I–II ступеня загостреного перебігу відбуваються запальні процеси в тканинах пародонта, про що свідчить достовірне значне підвищення концентрації прозапальних цитокінів у ЗРПР. Визначається компенсаторне накопичення тотожних показників у секреті привушної слинної залози, при одночасному інтегральному помірному зростанні вмісту цитокінів у сироватці крові обстежених. Це передбачає можливість оцінити ці показники, як факто-

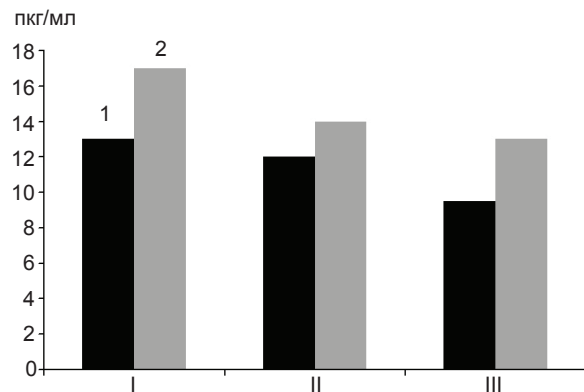


Рис. 1. Динаміка вмісту інтерлейкіну 1 β у хворих на генералізований пародонтит I–II ступеня у порівнянні з контролем: 1 – контроль, 2 – пародонтит; I – кров, II – змішана рідина порожнини рота, III – секрет навколівушної слинної залози

ри, котрі свідчать про розвиток імунодефіцитного стану у порожнині рота, у пародонті, що впливає на перебіг загально-соматичного стану хворих і потребує деталізації діагностики та підвищення протизапальної терапії. Сукупний вплив наслідково-причинних взаємовідносин імунокомпетентних клітин, функціональної активності моноцитарно-макрофагальної системи згідно з експресією медіаторів імунної відповіді ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-8, ФНП- α , ІФН- α дає змогу оцінити вплив фагоцитарної активності місцевої ланки як факторів запалення та реакції імунної системи. Крім того, накопичення SLPI до 53,2% у периферійній крові хворих та утримання концентрації антипротеаз у межах верхньої відмітки контролю з тенденцією зростання до 20% у секреті привушної слинної залози, та при різкому зниженні цього показника в осередках місцевого запалення (ЗРПР) вказують на компенсаторну реакцію організму хворих та на підвищення активності процесів протеолізу у пародонті.

Збільшення ФІ та ФЧ на 44–48 % у вмісті пародонтальних кишень при відсутності достовірної різниці змін у сироватці крові хворих на ГП свідчить про можливу гіперергічну спроможність макрофагальних клітин на місцевому рівні – у зонах запалення. Крім того, підвищене сумарне накопичення ІЛ-8, інгібіторів лейкоцитарних протеаз і

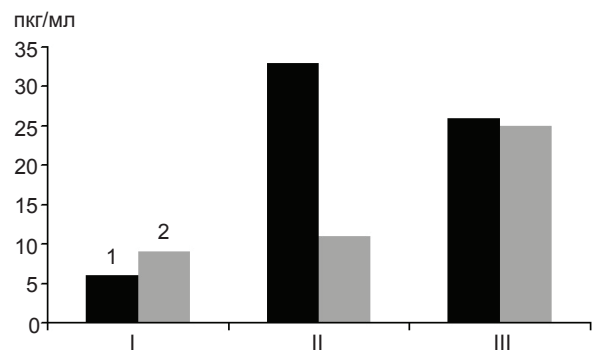


Рис. 2. Динаміка вмісту SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor) у хворих на генералізований пародонтит I–II ступеня у порівнянні з контролем: 1 – контроль, 2 – пародонтит; I – кров, II – змішана рідина порожнини рота, III – секрет навколівушної слинної залози

ФНП- α до 50 % у сироватці крові хворих можна розглядати як фактори септикоемії, які, можливо, зумовлені функціональною активністю пародонтопатогенів, антигенів і клітин макрофагальної ланки із комплексу патоморфологічно змінених тканин пародонта. Нейтрофіли, лімфо- та моноцити, котрі контактують з бар'єрними клітинами, епітеліоцитами, антигенами, аутоантигенами підтримують і забезпечують хемотаксис лейкоцитів, активацію ефektorних клітин в осередку запалення, що змінює сумарний вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові. Це можна розглядати як стан порушення функціональної компенсаторної активності місцевого імунітету у хворих при загостренні ГП. Водночас дисбаланс між накопиченням ІФН- α – збільшення його концентрації у 2 рази в ЗРПР при значному зниженні цього показника у секреті привушної слинної залози та у сироватці крові, як медіатора гострої запальної реакції внаслідок адекватної локальної імунної відповіді на пародонтопатогени та їхні токсини, очевидно, може бути пов'язано з активацією дендритних клітин у пародонті.

Установлено, що посилення системи місцевих запальних процесів у пародонті поєднується з процесами всмоктування в

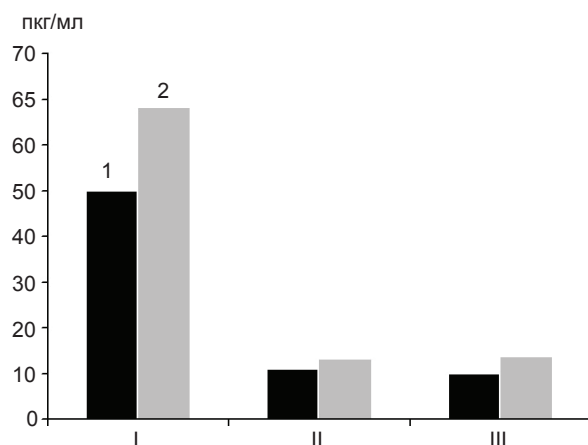


Рис. 3. Динаміка вмісту фактора нейрозу пухлин α у хворих на генералізований пародонтит I–II ступеня у порівнянні з контролем: 1 – контроль, 2 – пародонтит; I – кров, II – змішана рідина порожнини рота, III – секрет навколівушної слинної залози

кров продуктів клітинного розпаду та метаболізму з пошкоджених тканин і перерозподілу рідини в міжклітинному компартменті. Отже, можна дійти висновку, що коригуючи інтенсивність процесів запалення у пародонті та стан системи гомеостазу хворих на ГП I–II ступеня загостреного перебігу, слід зважати на механізми патогенної дестабілізації клітинних мембран. Функціональні макрофаги, виділяючи ферменти, лізують клітинний матрикс, що є факторами прогресування гемодинамічних розладів. Це підтверджуються даними літератури, направлені на визначення чинників регуляторної відповіді [3, 11, 17] гомеостатичного характеру.

Проведені дослідження дають згоду обґрунтувати і визначити необхідність призначення препарату серапептидази, до базового комплексу лікувальних засобів, що зареєстровано державним патентом № 57223 [8]. Насамперед приділяється увага визначенню концентрації антипротеаз SLPI, як в сироватці крові, так і в місцевих секретах порожнини рота (патент №52179) [7]. Виділення серинових антипротеаз SLPI при запальному процесі в пародонті зафіксовано на фагоцитуючих типах клітин. Підтримання поверхневого шару функціонально активних фагоцитів забезпечує рівень нативної імунної відповіді та підтримує міжклітинний компартмент від руйнуючої дії протеази 3, еластази.

SLPI можна розглядати як одну з перших сигнальних реакцій, як і рівень ліпополісахаридів, прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2), підвищена функціональна активність котрих ресструється в ділянках активації запалення. Антипротеазна активність SLPI направлена на підтримку тканин від патологічної дії ферментів, які висмоктуються з клітин та використовуються при ексудації, альтерації та апоптозі.

Таким чином, при вивченні фізіологічної спроможності SLPI визначена їхня поліфункціональність як індикаторного, сигнального показника. Це забезпечує розширення впровадження медикаментозних засобів, які здатні

розвинути напрямок до базової лікарської дії комплексу антимікробних, антиапоптичних, антизапальних, імунокоригуючих ефектів.

Таким чином, у хворих на ГП I–II ступеня загостреного перебігу підвищується вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІФН- α , ФНП- α), особливо у зонах запалення та спостерігається посилене накопичення ІФН- α та ІЛ-10 у сироватці крові та місцевих осередках, що можна розглядати як розвиток синдрому загальної відповіді. Збільшене накопичення ІЛ-8 в 3,18 разів та ІФН- α на 58% у ЗРПР опосередковано свідчить про розвиток активних запальних процесів у пародонті.

Зниження вмісту інгібіторів пептидаз у ЗРПР у 4,2 разів і збільшення в сироватці крові до 53,2% та в секреті привушної слинної залози в межах контрольних значень у хворих на ГП свідчать про активні протеолітичні процеси у пародонті.

Збільшення вмісту запальних маркерів (насамперед у місцевих діагностичних середовищах та у сироватці крові хворих на ГП) формують синдром системної запальної відповіді, що дає змогу науково обґрунтувати доцільність призначення лікувальних препаратів per os (у нашому випадку – серапептидази) для стабілізації рівноваги системи «протеаза – антипротеаза» з подальшим коригуванням протизапальних процесів у організмі людей.

И.Е. Сергеева

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ПЕПТИДАЗ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Обследовано 76 пациентов, из них 52 больных ГП I–II степени, обострившегося течения, и 24 соматически здоровых людей в возрасте от 20 до 50 лет. На основании данных иммунологического обследования обосновано назначение серапептидазы per os, как дополнительного лекарственного средства базисной терапии. Определено повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных и в смешанной жидкости полости рта. Отдельное значение имеет увеличение SLPI (от англ. secretory leukocyte protease inhibitor) в периферической крови больных ГП до 53 % и

снижение этого показателя в ЗРПР в 4,2 раза, при компенсаторном сохранении концентрации ингибиторов протеаз в секрете околоушной слюнной железы. Разная концентрация SLPI указывает на доминирующие гиперергические воспалительные процессы в тканях пародонта, сопровождающиеся повышенным протеолизом. Избыточное накопление в сыворотке крови больных ГП ингибиторов протеиназа до 53,2 %, ИЛ-1 β – до 26,3%, ИЛ-2 – до 19,5%, ИЛ-8 – до 42,8%, ФНП- α – до 48,3 %, и снижение содержания ИФН- α до 78,1%, свидетельствует об изменениях состояния комплекса «протеаз-антипротеаз».

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, цитокины, SLPI (от англ. secretory leukocyte protease inhibitor), фактор некроза опухолей α , интерферон α , фагоцитарный индекс, фагоцитарное число.

I.E. Sergeieva

PATHOGENETIC CONDITIONING OF PEPTIDASES ASSIGNMENTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

76 patients of whom 52 patients with GP-II degree exacerbative and 24 somatically healthy people aged 20-50 years were studied. Based on these immunological examination serapeptidase was assigned per os, as a complementary product to the basic therapy. Any concentration of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) indicates the dominant hyperergic inflammation in periodontal tissues, accompanied by increased proteolysis. Profitable accumulation in the serum of patients with GP inhibitors proteinase to 53%, IL-1 β - to 26.3%, IL-2 - to 19.5%, IL-8 - to 42.8% FNP α - up to 48.3 %, and reduction of IFN α to 78.1% indicates changes of complex “protease-antiproteases” immunocompetent cells and activation of inflammatory processes at the local and systemic levels. Key words: generalized periodontitis, cytokines, SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor), TNF- α , IFN- α , phagocytic index, phagocytic number.

National Medical University, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веремеенко К.Н. Терапевтическое использование ферментов и их ингибиторов в медицинской практике // Ферменты в народном хозяйстве и медицине. – К., 1971. – Вып.6. – С.221–234.
2. Веремеенко К.Н., Хоменко Л.А., Кизим А.И. Ферменты слюны и их исследования // Лаб. дело. – 1976. – №7. – С.393–398.
3. Григорьян А.С., Грудянов А.И. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследования // Стоматология. – 2001. – №1. – С.5–8.
4. Данилевский Н.Ф., Хоменко Л.А. Применение ферментов в стоматологии. – К.: Здоров'я, 1972. – 186 с.

5. Косенко К.М., Терешина Т.П. Профилактическая гигиена полости рта. – Одесса: Изд-во КП ОГТ, 2003. – 296 с.
6. Машенко И.С., Сербиненко Е.В. Определение бактерицидного и антиоксидантного потенциала нейтрофильных гранулоцитов у больных генерализованным пародонтитом // Совр. стоматология. – 2003. – №1. – С.51–53.
7. Пат. 52179 МПК G01N 33/48. Спосіб оцінки перебігу генералізованого пародонтиту / Сергеева І.Є. – Опубл. 10.08.10. Бюл. №15.
8. Пат. 57223 МПК А61К 6/00. Спосіб лікування хворих на генералізований пародонтит хронічного та загостреного перебігу / Сергеева І.Є. – Опубл. 10.02.11. Бюл. №3.
9. Сысовец А.С., Левицкий А.П. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. – К.:Здоров'я,1979. – 77 с.
10. Хоменко Л.А. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в патогенезе, диагностике и лечении пародонтоза: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – К.,1980. – 44 с.
11. Чумакова Ю.Г. Роль лейкоцитов в патогенезе генерализованного пародонтита: особенности при различных форм заболевания // Вісник стоматології. – 2007. – №1. – С.17–30.
12. Cox S.W., Eley B.M., Kiili M., Asikainen A., Tervahartiala T., Sorsa T. Collagen degradation by interleukin-1-beta-stimulated gingival fibroblast is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases // Oral. Diseases. – 2006. – №12. – P. 34–40.
13. Craandijk J., van Krugten M.V., Verweij C.L., van der Velden U., Loos B.G. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in relation to periodontitis // J. Clin. Periodontol. – 2002. – №29. – P. 328–334.
14. Delima A.J., Karataz S., Amar S., Graves D.T. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens in reduced by interleukin-1 antagonists // J. Infect. Dis. – 2002. – №186. – P. 511–516.
15. Engebreston S.P., Gibric J.T., Singer R., Lamster I.B. GCF IL-1 β profiles in periodontal disease // J. Clin. Periodontol. – 1991. – №18. – P. 548–554.
16. Han R., Smith T.J. Induction by IL-1 β of tissue inhibitor of metalloproteinase-9 by human skin // Surgery. – 2005. – №138. – P. 932–939.
17. Hiemstra P.S., Fernie-King B.A., McMichael J. Antimicrobial peptides: mediators of innate immunity as templates for the development of novel anti-infective and immune therapeutics // Curr. Pharm. Des. – 2004. – №10. P. 2891–2905.
18. Kinae D.F., Hart T.C. Gene and gene polymorphisms associated with periodontal disease // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 2003. – №14. – P. 430–449.
19. Mihaila A., Tremblay G.M. Human alveolar macrophages express elafin and secretory leukocyte protease inhibitor // Z. Naturforsch. – 2001. – №56. – P. 291–297.
20. Odaka C., Mizuochi T., Yang J. Murine macrophages produce secretory leukocyte protease inhibitor during clearance of apoptotic cells: implications for resolution of the inflammatory response // J. Immunol. – 2003. – №171. – P. 1507–1514.
21. Tralau T., Meyer-Hoffert U., Schroder J.M., Wiedow O. Human leukocyte elastase and cathepsin G are specific inhibitors of C5a-dependent neutrophil enzyme release and chemotaxis // Exp. Dermatol. – 2004. – №13. – P. 316–325.

Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця, Київ
E-mail: mysecondmail2010@yandex.ua

Матеріал надійшов
до редакції 22.11.2012