

СТОМАТОЛОГИЯ

ТОМ **91**

1.2012

3UW83kaqLP96k

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

"Стоматология" - рецензируемый
научно-практический журнал.

Основан в 1922 году.

"Стоматология" индексируется в следующих
электронных поисковых системах/базах
данных: РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования), Google Scholar, PubMed/
Medline, Scopus/EMBASE.

"Stomatologia" is a peer reviewed journal
referenced in RISC, Google Scholar, PubMed/
Medline, Scopus/EMBASE.

"Stomatologia" is published 6 times a
year by **MEDIA SPHERA**
Publishing Group.

Founded in 1922.

Издательство МЕДИА СФЕРА:

127238 Москва,
Дмитровское ш., 46, корп. 2, этаж 4.

Тел.: (495) 482-4329

Факс: (495) 482-4312

Отдел рекламы: (495) 482-0604

Отдел подписки: (495) 482-5336

Факс: (495) 482-4312

E-mail: mediasph@mediasphera.ru

www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

119992 Москва, ГСП-2

ул. Тимура Фрунзе, 16

Тел.: (499) 246-3482

Зав. редакцией Л.Н. Дружинина

Научный редактор М.В. Короленкова

Оригинал-макет изготовлен

издательством МЕДИА СФЕРА

Компьютерный набор и верстка:

О.В.Ненашева, С.В. Олефир

М.Л. Калужнин

Корректоры: В.Ю. Глазунова,

И.В. Корягина, Е.А. Папоян

Индекс **71468**

для индивидуальных подписчиков

Индекс **71469**

для предприятий и организаций

Формат 60x90 1/8; Тираж 3000 экз.

Усл.печ.л. 10. Заказ 204

Отпечатано в ООО «Типография Мосполиграф».



Александр Иванович Евдокимов
1883-1979

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.А. Кулаков

Зам. гл. редактора И.М. Макеева

Отв. Секретарь А.И. Грудянов

С.И. Абакаров, А.В. Алимский, В.Н. Балин,
Е.В. Боровский, В.Д. Вагнер, Р.Ш. Гветадзе,
А.С. Григорьян, Б.Н. Давыдов, М.В. Короленкова, И.Ю.
Лебеденко, Л.Н. Максимовская, Ю.Л. Медведев, В.Н.
Олесова, Л.С. Персин, И.М. Рабинович,
С.А. Рабинович, В.В. Рогинский, А.Н. Ряховский,
В.А. Семкин, В.Н. Трезубов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.М. Байриков (Самара)

В.И. Гоппе (Хабаровск)

В.А. Козлов (Санкт-Петербург)

А.А. Левенец (Красноярск)

Г.И. Ронь (Екатеринбург)

М.М. Соловьев (Санкт-Петербург)

П.Г. Сысолятин (Новосибирск)

А.В. Цимбалистов (Санкт-Петербург)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Стоматологи» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Роль клеточных факторов иммунитета в ремоделировании тканей десны при хроническом генерализованном пародонтите

К.м.н. В.И. ШИНКЕВИЧ, д.м.н., проф. И. П. КАЙДАШЕВ

The role of immune cells factors in the remodeling of gingiva at chronic generalized periodontal disease

V.I. SHYNKEVICH, I.P. KAI DASHEV

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Ремоделирование тканей в условиях патологического процесса означает стабильную морфофункциональную перестройку и тесно связано с состоянием слизистых оболочек. Это понятие используется во многих областях медицины, но его применение в стоматологии носит ограниченный характер. В статье приведены результаты гистологических и иммуногистохимических исследований десны при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП), которые свидетельствуют о ремоделировании тканей. Ремоделирование при ХГП соответствует степени тяжести клинического поражения пародонта и включает в себя, как минимум: нарушение регенерации и дифференцировки эпителия за счет изменений клеточно-опосредованного локального адаптивного иммунитета; генерацию в субэпителиальном отделе десны организованных скоплений субпопуляций лимфоцитов и дендритных клеток; прогрессирующую деструкцию костной ткани за счет иммуноопосредованной активации остеокластов. Внедрение понятия «ремоделирование» и проведение исследований в этой области с последующим применением в стоматологической клинике будет стимулировать дальнейшее развитие направлений терапии ХГП.

Ключевые слова: ремоделирование, пародонтит, иммунные клетки, десна.

Tissue remodeling under pathological conditions is stable morphological and functional rebuilding that correlates closely with the state of mucosa. This concept is used in many areas of medicine though hardly employed in dentistry. The paper presents histological and immunohistochemical data confirming tissue remodeling and the role of immunocells in periodontal disease. Tissue remodeling in chronic inflammatory periodontal lesions corresponds to the degree of the clinical manifestation, and consist at least of: i) alteration of gingival epithelial cells regeneration and differentiation due to change in cell-mediated local adaptive immune response; ii) active accumulation of lymphocytes subpopulations and dendritic cells in the subepithelial compartment; iii) and progressive bone destruction associated with osteoimmunological interactions. The introduction of remodeling concept and further researches in this area with subsequent application in dental practice might advance treatment approaches to chronic periodontal disease.

Key words: remodelling, periodontal disease, immune cells, gingiva.

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) - иммуноопосредованное заболевание, важным этиологическим фактором которого является комплекс пародонтопатогенных микроорганизмов [8]. Деструктивные процессы при разных формах пародонтита главным образом являются результатом неадекватного иммунного ответа на бактериальную инфекцию. Участвуя в защитных и воспалительно-деструктивных процессах, иммунные механизмы регулируют также рост, дифференцирование и регенерацию тканей. В последнее время в научную литературу вошло понятие ремоделирования ткани или органа при хроническом воспалении - стойкая, предопределенная патологическим процессом перестройка ткани, необходимая для последующего функционирования в услови-

ях заболевания. В это понятие входят и признаки самого патологического процесса, и компенсаторные реакции. Процессы ремоделирования тесно связаны с состоянием эпителия слизистых [7, 9].

Важное значение для клинической практики имеет исследование возможных перестроек в тканях пародонта при его хроническом воспалении, что может быть причиной рефрактерных форм пародонтитов либо обуславливать новые закономерности прогрессирования заболевания.

Целью исследования было установить для обоснования новых методов диагностики и лечения роль иммунных клеток в ремоделировании тканей при ХГП путем изучения зависимости между количественными и каче-



ственными характеристиками основных субпопуций иммунных клеток в *Iocus morgi* и гистологическими особенностями десны.

Материал и метод

В исследование были включены 30 пациентов в возрасте 41-60 лет, страдавших ХГП, и 6 человек со здоровым пародонтом (группа сравнения). Исследования проведены на базе кафедры пропедевтики ортопедической стоматологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории Украинской медицинской стоматологической академии (Полтава, Украина). Перед началом исследований было получено одобрение комиссии по биоэтике этого учреждения.

Диагноз ХГП в стадии обострения устанавливали в соответствии с классификацией Н.Ф. Данилевского (1994) по результатам общепринятого клинико-инструментального обследования (пародонтальные индексы и пробы); степень тяжести ХГП подтверждали рентгенографически. В группу сравнения включали лиц, у которых отсутствие патологии тканей десны также было подтверждено результатами стоматологического клинико-инструментального обследования.

До включения в исследование все пациенты проходили скрининговое обследование для верификации диагноза, после чего были отобраны 30 человек (по 10 с I, II и III степенями тяжести ХГП) - лица с неосложненным аллергологическим анамнезом, без хронических системных заболеваний крови, желудочно-кишечного тракта, соединительной ткани, без сахарного диабета и системных сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждалось клиническим и биохимическим анализами крови с определением: показателей гемоглобина; его средней концентрации; среднего содержания гемоглобина в эритроците; гематокрита; количества эритроцитов; их среднего объема; количества лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, моноцитов; международного стандартизованного соотношения; креатинина; общего билирубина; АЛТ; АСТ; γ -глутамил-транспептидазы; уровней натрия, калия, кальция, мочевины, холестерина, триглицеридов, глюкозы, тиреотропного гормона; частичного тромбопластинового времени; уровня общего белка; проводили также анализ мочи с определением, кроме общих показателей, содержания белка, сахара, ацетона.

Материалом исследований служили биоптаты десны, полученные у пациентов во время оперативного вмешательства в процессе первичной пародонтальной терапии под анестезией. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование осуществляли на серийных криостатных срезах, как описано ранее [2]. Регистрировали признаки дистрофии в эпителии, количество рядов клеток, характер ороговения. Использовали первичные моноклональные антитела (mкАТ1) к CD3-, CD4-, CD8-, CD20-, HLA-DR-антигенам иммуноцитов человека («Сорбент», Россия) и антитела к $\gamma\delta$ -цепям Т-клеточного рецептора (ТКР) лимфоцитов человека («GALTAG Laboratories», UK). Иммунореактивные клетки подсчитывали отдельно в пределах эпителия (на 100 эпителиоцитов) и в субэпителиальном компартменте (в собственно слизистой пластинке) - на стандартную площадь; результаты представляли в виде суммы рангов для непараметрической статистической обработки (Kruskal-Wallis ANOVA & Median Test). Конечной целью был анализ корреляции с определением γ -критерия Спирмена (Statistica, версия 6.0) между гистологическим состоянием десны и количеством иммунных клеток.

Результаты и обсуждение

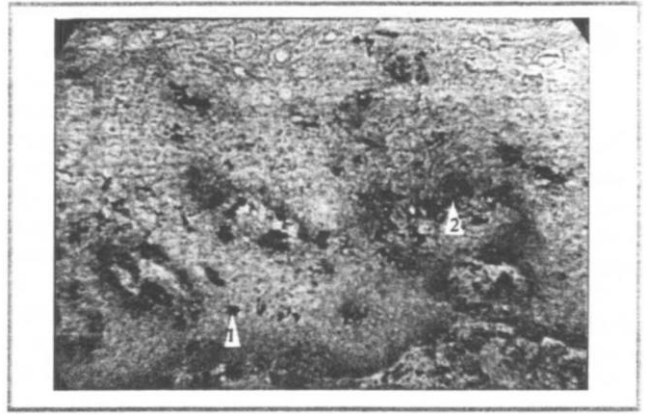
Эпителий слизистых оболочек выполняет ряд защитных функций, снижение эпителиальной интеграции облегчает проникновение чужеродных агентов в подлежащие ткани. При ХГП наблюдались признаки дистрофических и воспалительных процессов в эпителии и подлежащей ткани десны в виде вакуольной дистрофии, спонгиоза, паракератоза, акантоза, истончения эпителия, отслаивания поверхностных рядов эпителиоцитов. Морфологические изменения состояния десны встречались при всех клинических степенях тяжести поражения пародонта (табл. 1). Из перечисленных гистологических характеристик десны спонгиоз, или межклеточный отек, относится к проявлениям воспаления в покровных тканях и сопровождается экссудацией в подлежащих тканях. Вакуольная дистрофия эпителиоцитов десны также может быть следствием нарушения питания эпителиального слоя в связи с воспалением в собственно слизистой пластинке. О перестройке эпителия десны свидетельствовали явления акантоза (утолщение эпителия за счет слоев шиповатых клеток), паракератоза и истончение эпителиального пласта. Истончение эпителия чаще наблюдалось при III степени

Таблица 1. Гистологические изменения десны при хроническом генерализованном пародонтите

Характер изменений десны	(% исследованного материала)		
	I степень ХГП	II степень ХГП	III степень ХГП
Паракератоз	90	90	80
Ороговение	30	50	30
Истончение эпителия	100	20	30
Вакуольная дистрофия	100	100,	100,
		20 - баллонирующая	30 - баллонирующая
Спонгиоз	70	30	70
Акантоз	30	40	10
Отек собственной пластинки	100	100	100
Круглоклеточная инфильтрация эпителия	100	Одиночные случаи	Одиночные случаи
Круглоклеточная инфильтрация собственной пластинки десны	100	100	100

ХГП. Признаки отека и круглоклеточная инфильтрация собственно слизистой пластинки отмечались во всех препаратах.

Результаты иммуногистохимических исследований показали, что субпопуляции иммунных клеток в здоровой и пораженной десне различались преимущественно по количественным показателям. Количественная характеристика иммуноцитов и результаты сравнения между группами с I, II и III степенями ХГП приведены в табл. 2 в виде рангов. В целом в составе инфильтрата субэпителиального компартмента десны – в *locus morbi* при ХГП, преобладали CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, HLA-DR⁺-иммунные клетки; CD20⁺, $\gamma\delta$ ⁺ были представлены в меньшем количестве. Различия в численности иммунных клеток в зависимости от степени тяжести ХГП свидетельствуют об особенностях локальных иммунных процессов на каждой клинической стадии заболевания [1]. Главной закономерностью при ХГП является постепенное уменьшение (при утяжелении заболевания от I к III степени) количества клеток CD4⁺ и CD8⁺ в эпителии десны, что свидетельствует о снижении уровня или утрате характерного для эпителия клеточно-опосредованного защитного потенциала на фоне дистрофических изменений и персистирующей микробной нагрузки - своего рода вторичный локальный Т-клеточный иммунодефицит в пределах эпителия. При этом продолжают активные иммунные процессы в под-



4eltApKT1tble клетки ACCHbl(11 степень TRЖестм ХГП).

мхАТ! - акти-HLA-DR; криОСТЗТНнй срез; проявка - амино:мигхарба-зол; контраст - метиленовдI еиний; ув. х60; 1 - HLA-DR-клСТ10I в ЗПШ-тели; 2 - еубзпителиальное еосредоточение ДК.

лежащих тканях, о чем свидетельствовали инфильтрация или сосредоточение иммунных клеток (см. рисунок).

Затем гистологические особенности сопоставляли с количеством и составом иммунных клеток, исходя из морфофункционального единства и тесных взаимоотношений между структурными элементами ткани и локаль-

Таблица 2. Количественные показатели иммуноцитов интактной десны при хроническом генерализованном пародонтите

иммуноциты	Интактная десна		I степень тяжести ХГП		II степень тяжести ХГП		III степень тяжести ХГП	
	эпителий	собственная пластинка	эпителий	собственная пластинка	эпителий	собственная пластинка	эпителий	собственная пластинка
HLA-DR+	144	197	174	222*	122	212*	97**	171
CD3+	26	61	46	82*	31	81	19	76
CD4+	66	65	18*	76	28*	92***	8*	57***
CD8+	153	165	86	146	44*	65*	58*	104*
$\gamma\delta$ ⁺	5	107	6	14*	13*	144**	8	25**
CD2+	8	14	10	26	7	40	11*	54***

Примечание. Количественные показатели приведены в виде рангов, стат. обработка - Kruskal-Wallis ANOVA & Median Test; * - достоверные отличия от показателей интактной десны; ** - достоверные отличия от показателей при I степени тяжести; *** - достоверные отличия от показателей при II степени тяжести

Таблица 3. Корреляционные связи между количественными показателями иммуноцитов и гистологическими изменениями десны при ХГП

Коррелирующие признаки, показатели	Коэффициент Спирмена, r	p
I степень тяжести ХГП		
Истончение эпителия и скопления CD3 ⁺ -клеток в эпителии	0,801784	0,005276
Истончение эпителия и субэпителиальное количество HLA-DR ⁺ -клеток	0,712393	0,008829
Акантоз и субэпителиальное количество CD3 ⁺ -клеток	-0,655789	0,039507
II степень тяжести ХГП		
Ороговение эпителия и количество CD3 ⁺ -клеток эпителия	0,698709	0,009469
Ороговение эпителия и сосредоточения CD8 ⁺ -клеток эпителия	0,554762	0,052717
Ороговение эпителия и субэпителиальные сосредоточения CD4 ⁺ -клеток	0,69048	0,008984
Ороговение эпителия и разветвленные отростки HLA-DR ⁺ -клеток	-0,59161	0,033189
Паракератоз и субэпителиальные $\gamma\delta$ ⁺ -клеточные сосредоточения	0,66667	0,032526
Акантоз и субэпителиальные CD ⁺ -клеточные сосредоточения	-0,69282	0,008660
Акантоз и количество HLA-DR ⁺ -клеток субэпителиально	0,59571	0,031686
III степень тяжести ХГП		
Ороговение и количество CD ⁺ клеток эпителия	0,798372	0,017518
Паракератоз и сосредоточения CD3 ⁺ -клеток в эпителии	-0,745356	0,033798
Количества HLA-DR ⁺ -и CD3 ⁺ -клеток в эпителии	0,866683	0,00547
Количества CD20 ⁺ - и CD4 ⁺ -клеток субэпителиально	0,800000	0,017120

ным иммунитетом. Результаты корреляционного анализа для ХГП всех степеней тяжести ХГП приведены в табл. 3.

При I степени ХГП повышенное количество иммунных клеток десны (см. табл. 2), что может косвенно свидетельствовать о локальных активных иммунных процессах и в эпителии, и в субэпителиальном компартменте. Достоверные результаты корреляции между истончением эпителия и скоплением CD3+-клеток в эпителии ($r=0,801784$; $p=0,005276$), а также между истончением эпителия и количеством субэпителиальных HLA-DR+-клеток ($r=0,772393$; $p=0,008829$) (см. табл. 3) могут отображать соответствие между возросшей антигенной нагрузкой и реализацией активного адаптивного иммунного ответа. CD3+-клетки-эффекторы, которыми в нашем исследовании были Т-лимфоциты, при реализации своих функций высвобождают цитокины, обладающие цитотоксичностью. HLA-DR+-иммунореактивностью и наличием отростков (дендритов) характеризовались дендритные клетки (ДК), которые в активном состоянии способны выделять цитокины, поддерживая индукцию иммунного ответа [5] и способствуя повышению проницаемости ткани [1, 8]. Установлена достоверная обратная корреляция между признаками акантоза эпителия десны и количеством CD3+-клеток, расположенных субэпителиально ($r=-0,655789$; $p=0,039507$), что также может быть обратной стороной описанной закономерности, когда присутствие Т-клеток в эпителии связано с его истончением. Корреляционных связей акантоза с какой-либо одной из исследованных субпопуляций иммуноцитов не установлено, что, возможно, связано со множественными механизмами развития такой перестройки эпителия при ХГП.

При II степени ХГП установлены достоверные корреляционные связи между признаками ороговения/паракератоза эпителия десны и субпопуляциями: общей Т-клеточной, CD8+-цитотоксических лимфоцитов, CD4+-Т-хелперов, ДК и $\gamma\delta$ -интраэпителиальных лимфоцитов (см. табл. 3). Из этого можно сделать вывод, что указанные иммуноциты принимают прямое или опосредованное участие в дезрегуляции процессов клеточной дифференцировки эпителиоцитов десны при ХГП. Достоверные корреляционные связи между акантозом эпителия десны и ДК ($r=0,59571$; $p=0,031686$) отображают известную роль ДК в регулировании регенерации покровных тканей [3].

При III степени ХГП с гистологическими признаками ороговения/паракератоза достоверно коррелировало число Т-лимфоцитов эпителия ($r=0,798372$; $p=0,017518$ и $r=-0,745356$; $p=0,033798$) (см. табл. 3), что отражает связь с регуляцией типа ороговения. Кроме того, в пределах эпителия найдена положительная связь между количеством ДК и общей Т-клеточной популяцией ($r=0,866683$; $p=0,00547$), что говорит о вкладе ДК в процессы дифференцировки эпителиоцитов [3] при ХГП.

Основным признаком ХГП III степени является доминирование локального В-клеточного ответа. Достаточно давно получены свидетельства формирования в субэпителиальном компартменте десны при ХГП организованных лимфоидных скоплений наподобие фолликулов в слизистой кишечника [5]; доказанной считается возможность антигенной презентации непосредственно в тканях, в микросреде хронического воспаления [6]. Положительные связи, отмеченные для CD4+- и CD20+-клеток собственной пластинки десны ($r=0,800000$, $p=0,017120$), отражают взаимодействие между этими клетками. Таким

образом, полученные результаты согласуются с данными С. Cutler и Y.-T. Teng (2007). Наличие Т-, В-лимфоцитов и ДК, сосредоточенных в субэпителиальном отделе десны и их статистически достоверная связь могут свидетельствовать о межклеточной кооперации этих клеток и характеризует появление новых иммуноморфологических субстратов в десне.

Исследования врожденного и адаптивного иммунных ответов при воспалительных заболеваниях пародонта традиционно направлены на выяснение их вкладов в воспаление и деструкцию [8]. Факторам, поддерживающим архитектуру и регенерацию, уделяется меньше внимания. Однако лимфоциты и ДК, расположенные в *locus morbi* при ХГП, находятся в активированном состоянии и способны продуцировать спектр цитокинов/хемокинов/ростовых факторов [10]. Взаимосвязь иммунных процессов при ХГП с гистологическим строением десны подтверждает роль иммунных клеток в перестройке последней.

Из клеток воспалительных инфильтратов моноциты/макрофаги, Т- и В-лимфоциты достаточно хорошо изучены в качестве центральных звеньев остеоиммунологических взаимодействий и тесно связаны с процессом воспалительного остеокластогенеза и ремоделирования костной ткани [4].

Понятие «ремоделирование» предполагает стабильную перестройку ткани, как правило, опосредованную иммунными механизмами, в условиях патологического процесса и тесно связано с состоянием слизистой оболочки. Это понятие используется во многих областях медицины, но в стоматологии - ограничено. Вследствие иммунных механизмов при бронхиальной астме происходит перестройка бронхиального эпителия и мышечного слоя, что влечет за собой развитие гиперреактивности бронхов [9]. При хронической обструктивной болезни легких повышение уровня экспрессии ростового фактора TGF-1 вызывает утолщение слизистой дыхательных путей и замыкает патогенетический круг [7]. Все это - процессы ремоделирования. Результаты нашего исследования наряду с постулируемыми клиническими и морфологическими данными о генерации грануляционной ткани, эпителия в пародонтальных карманах при хроническом пародонтите и деструкции костной стенки альвеолы подтверждают процесс ремоделирования при ХГП.

Вышеизложенное позволяет заключить, что ремоделирование пародонта при ХГП:

- включает в себя: а) дистрофические изменения эпителия десны и нарушение его регенерации, что связано с ослаблением клеточно-опосредованного локального адаптивного иммунного ответа; б) сосредоточение в субэпителиальном отделе десны активных организованных субпопуляций Лимфоцитов и ДК; в) прогрессирующую деградиацию костных альвеолярных перегородок за счет локальной иммуноопосредованной активации остеокластов;
- соответствует степени тяжести клинического поражения пародонта: при I степени нарушение регенерации и повышение проницаемости эпителия десны связано с реализацией локального активного адаптивного иммунного ответа за счет Т-лимфоцитов и ДК; при II степени ХГП добавляются признаки генерации организованных субэпителиальных лимфоидных скоплений, а Т-клеточная защита эпителия десны ослабевает; при III степени лидирует резорбция костной ткани;

- может быть одной из причин относительной эффективности первичной пародонтальной терапии, а также является одним из обоснований положительного эффекта от хирургического лечения ХГП, поскольку удаляются ремоделированные ткани.

Внедрение понятия «ремоделирование» в стоматологическую практику и проведение исследований в этой области будет способствовать развитию нового направления терапии ХГП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кайдашев І.П., Шинкевич В.І. Характеристика імунних клітин слизової оболонки ясен при хронічному генералізованому пародонтиті І, ІІ та ІІІ ступенів тяжкості. Імунологія та алергологія 2004; 4: 15-19.
2. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Під ред. проф. І.П. Кайдашева. Полтава: Полімет 2003; 319.
3. Кайдашев І.П., Волошина Л. П., Карасюнок О.А. и др. Роль дендритних кліток в забезпеченні локального імунітету порожнини рота. Український стоматологічний альманах 2001; 5: 80-87.
4. Alnaeeli M., Teng Y. T. Dendritic cells: a new Player in osteoimmunology. Curr Mol Med 2009; 9: 7: 893-910.
5. Cutler C.W., Teng Y.T.A. Oral mucosal dendritic cells and periodontitis: many sides of the same coin with new twists. Periodontol 2000; 2007; 45: 35-50.
6. Drakesmith H., Chein B., Beverley P. How can dendritic cells cause autoimmune disease? Immunology Today 2000; 21: 214-21".
7. Mak J.C., Chan-Yeung M.M., Ho S.P. et al. Elevated plasma TGF-beta 1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Members of Hong Kong Thoracic Society COPD Study Group. Respiratory medicine 2009; 103: 7: 1083-1089.
8. Gemmell E., Yamazaki K, Seymour G.J. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13: 1: 17-34.
9. Holgate S. T. A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis. Allergy Asthma Immunol Res 2010; 2: 3: 165-171.
10. Dutzan N., Gamonal J., Silva A. et al. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL -17, IL-10 and transforming growth factor-beta during the progression of chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2009; 36: 5: 396-403.