

Клініко-імунологічне обґрунтування диференційованого підходу до лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей.

П. І. Ткаченко, Н. М. Лохматова, В.І. Шинкевич, І. П. Кайдашев
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

Резюме

Представлені результати імуногістохімічного аналізу клітинних факторів локального імунітету слизової оболонки ясен при хронічному генералізованому катаральному гінгівіту у дітей. На основі отриманих даних визначена підгрупа пацієнтів, для яких були характерні рецидивуючій перебіг захворювання та зменшення термінів ремісії. Підгрупі відповідали імунологічні показники, які вказували на підвищене антигенне навантаження у власній пластинці слизової оболонки разом із зменшенням загальної Т-хелперної популяції безпосередньо у слизовій. Отримані результати обґрунтовують необхідність індивідуального моніторингу, розробки і проведення додаткових лікувально-профілактичних заходів у даній категорії хворих.

Ключові слова: хронічний генералізований катаральний гінгівіт, слизова оболонка, ясна, імуногістохімічне дослідження, імуноцити.

Захворювання пародонту, у зв'язку з їх значною поширеністю, представляють собою вагому медико-соціальну проблему. У дітей 12-16 років найчастіше зустрічаються гінгівіти, зокрема, хронічний катаральний, який досить часто може прогресувати [1], тривати довгий час без прогресування, а також зникати без лікування [2]. Не дивлячись на участь в етіопатогенезі хронічного катарального гінгівіту багатьох екзо- і ендогенних факторів, беззаперечною є участь імунних механізмів. Зокрема, сприятливий фон для персистенції мікроорганізмів може забезпечуватися порушенням локального імунітету [3]. Останнім часом значна увага приділяється дослідженням як клітинних, так і гуморальних факторів імунної системи та визначенню їх ролі у розвитку запальних захворювань тканин пародонту [4,5,6]. При цьому, важливим є вивчення імунних реакцій безпосередньо у слизовій оболонці, де клітинні фактори імунітету реалізують свої функції [7,8,9].

Одним з компонентів комплексної терапії запальних захворювань пародонту є усунення мікробного фактора. Відомо також, що існує певний відсоток рецидивів після лікування, що пов'язано не лише з резистентністю мікрофлори до антибіотикотерапії, антисептиків.

Метою дослідження було клініко-імунологічне обґрунтування індивідуалізованої комплексної терапії хронічного генералізованого катарального гінгівіту із застосуванням місцевого антисептику на основі бісчетвертинних амонієвих сполук.

Матеріали та методи дослідження.

Було проведено клініко-імунологічне обстеження 24 дітей віком від 12 до 16 років, які не мали загальносоматичних захворювань та зубоцеліпних аномалій. 1 група (n=8) – порівняння, пацієнти з клінічно інтактним пародонтом, 2 група (n=8) – пацієнти з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом (ХГКГ) до лікування, 3 група (n=8) – пацієнти після курсу лікування ХГКГ.

Стоматологічний статус оцінювали на підставі суб'єктивних та об'єктивних даних. Стан органів порожнини рота визначали за допомогою гігієнічних індексів: Green-Vermillion (1964), Silness-Loe (1967). Для визначення розповсюдження запалення визначали індекс РМА (G.Parma, 1960), індекс гінгівіту Silness-Loe (1967), комплексний пародонтальний індекс (КПІ, Леус П. А., 1987), індекс кровотечі, пробу Пісарєва-Шіллера. Для підтвердження цілісності зубоясенного сполучення використовували формалінову пробу.

Забір біопатів із ясеневих сосочків проводили у фронтальному відділі нижньої щелепи з погодження батьків та дозволу етичної комісії УМСА до та після лікування, яке розпочинали з ретельної санації порожнини рота, професійної гігієни, навчання та контролю набутих навичок індивідуальної гігієни. Медикаментозне лікування складалося з аплікації на край ясен 0,02% розчину декаметоксина, який відноситься до групи бісчетвертинних амонієвих сполук, у 0,9% розчині натрію хлориду, підігрітого до 38°C, тричі по 5 хвилин. Додатково рекомендували щоденний аутомасаж ясен протягом 3-5 хв. Курс лікування тривав 6-7 днів.

Імуногістохімічне дослідження проводили на серійних кріостатних зрізах, виготовлених із біопатів ясенних сосочків [10]. У якості первинних, використовували моноклональні мишачі антитіла до CD3, CD4, CD8, CD20 та HLA-DR-молекул імуніцитів людини ("Сорбент", Росія). Для виявлення первинних моноклональних антитіл використовували вторинні біотинильовані антитіла і стрептавідин-пероксидазний кон'югат (Sigma, США). Проявку реакції здійснювали за допомогою розчину 3-аміно-9-етілкарбазону (Sigma, США); контрастували зрізи гемалауном Майєра (Sigma, USA). Імунореактивні клітини підраховували в межах епітелію – у розрахунку на 100 епітеліоцитів, і у межах власне слизової оболонки (BCO) – на умовну площу, яка дорівнює сотні (100) епітеліоцитів; у 10 полях зору, реєстрували середню кількість.

Для статистичної обробки використовували непараметричні методи [11]. Достовірність відмін між групами виявляли за допомогою Kruskal-Wallis & Median Tests, K-means clustering програми STATISTICA.

Результати та їх обговорення.

Стоматологічне обстеження дітей, які склали групу порівняння, показало відсутність видимих змін у яснах. Скарги діти не пред'являли. Ясна рожевого кольору, вологі, гладкі, блискучі. Ясеневі сосочки мали гострокінцеву форму, щільно прилягали до зубів. Зовнішній вигляд відповідав стану клінічно здорового пародонту, однак гігієнічний стан порожнини рота 39% був незадовільний.

Хворі ж діти на момент звернення до лікаря відмічали помірні неприємні відчуття у яснах, кровоточивість при чищенні зубів, запах із рота. Ці явища тривали протягом 1-3 місяців, раніш лікування не проводилося. При об'єктивному обстеженні: ясенний край і міжзубні сосочки гіперемовані, із ціанотичним відтінком, набрякли, кровоточать. Гігієнічний стан у 86% випадків був незадовільний, пародонтологічні індекси вказували на наявність хронічного запалення, негативна формалінова проба свідчила про збереження зубоясенного з'єднання. Загальні результати клінічного обстеження приведені у таблиці 1.

По завершенню курсу комплексного лікування (6-7 днів) і ліквідації клінічних проявів захворювання скарги у всіх дітей були відсутні. Ясна стали блідо-рожевого кольору, щільно-еластичної консистенції, прилягали до зубів, не кровоточили при зондуванні в області зубоясенної борозенки. Гігієнічний стан органів порожнини рота пацієнтів став задовільний, відмічали значне зменшення пародонтологічних індексів (Табл. 1).

Таблиця 1

Індексна оцінка гігієни порожнини рота та стану тканин пародонту в динаміці лікування ХГКГ (M±m)

Період обстеження	Green-Vermil lion	Silness-Loe (зубні напласт.)	Індекс РМА %	Silness-Loe (індекс гінгівіту)	Індекс КПП	Індекс кроточивості.	Проба Шиллера – Писарєва
Здорові діти (інтактний пародонт)	0,59±0,11	1,15±0,27	0	0	0,57±0,12	0	0
До лікування ХГКГ	1,6±0,09	2,08±0,14	35,5±2,8	2,08±0,14	1,46±0,08	1,47±0,13	0,89±0,06
По завершенню лікування ХГКГ	0,23±0,56*	0,19±0,05*	5,75±0,56*	0,22±0,05*	0,28±0,09*	0	0,22±0,02*

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні зданими до лікування.

В результаті визначення HLA-DR-, CD3-, CD4-, CD8- та CD20- експресії на клітинах слизової оболонки ясен, виявляли антигенпрезентуючі дендритні клітини, загальну Т-клітинну популяцію, Т-лімфоцити хелпери, цитотоксичні лімфоцити й В-лімфоцити відповідно.

При дослідженні біоптатів слизової оболонки ясен здорових дітей була встановлена кількість та локалізація імунореактивних клітин (результати наведені у таблиці 2).

Таблиця 2

Показники імуніцитів нормальної слизової оболонки ясенного сосочка

Імуноцити	Кількість та локалізація імуніцитів	
	Імуноцити епітелію (на 100 епітеліоцитів)	Імуноцити власне слизової оболонки (на умовну площу, яка дорівнює 100 епітеліоцитів)
HLA-DR ⁺	Від 5-7 до 10, у базальному та шипуватому шарах, розгалуджені числені відростки, ділянки HLA-DR ⁺ базальних епітеліоцитів	Від 8-10 до 10-20, приблизно рівномірно, відростки орієнтовані за ходом сполучнотканинних волокон
CD3 ⁺	Від 1-2 до 2-4, у базальному та прилеглих шипуватому рядах	Від 0-2 до 3-6, обов'язково були присутні в сосочках власне слизової оболонки
CD4 ⁺	Від 5-6 до 7-8, часто відростатої форми, в базальному та шипуватому шарах	Від 4-5 до 8-10, обов'язково були присутні уздовж базальної мембрани
CD8 ⁺	Від 2-4 до 3-6, переважно в базальному шарі, а також у прилеглих шипуватих рядах, утворювали скупчення в базальному відділі	Від 1-4 до 6-10, обов'язково були присутні уздовж базальної мембрани
CD20 ⁺	0-1, в базальному й шипуватому шарах	0-1, у глибоких відділах власне слизової оболонки

Таблиця 3

Показники імуніцитів слизової оболонки ясенного сосочка при хронічному генералізованому катаральному гінгівіті

Імуноцити	Кількість та локалізація імуніцитів	
	Імуноцити епітелію (на 100 епітеліоцитів)	Імуноцити власне слизової оболонки (на умовну площу, яка дорівнює 100 епітеліоцитів)
HLA-DR ⁺	Від 5-7 до 8-12, у базальному та шипуватому шарах	Від 5-7 до 8-12, накопичуються уздовж базальної мембрани
CD3 ⁺	Від 1-4 до 3-5, у базальному та прилеглих шипуватому рядах, часто утворюючи скупчення	Від 0 до 4, обов'язково присутні в сосочках, рівномірно
CD4 ⁺	Від 2-3 до 5-8, частина клітин має відростату форму, в базальному та шипуватому шарах	Від 1-4 до 6-8, обов'язково були присутні в сосочках
CD8 ⁺	Від 2-5 до 6-9, переважно в базальному шарі, а також у прилеглих шипуватих рядах, утворювали скупчення в базальному відділі	Від 2-4 до 3-7, уздовж базальної мембрани, в сосочках
CD20 ⁺	Від 0 до 1-3, в базальному й шипуватому шарах	Від 0 до 6, в сосочках, рідко у глибоких відділах

При ХГКГ кількість HLA-DR⁺ клітин, локалізованих в епітелії, вірогідно не змінювалася, порівняно з нормою. Ці клітини часто локалізувалися в базальному шарі (Рис. 1) [12]. За даними Пащенко М. В., Пинегіна Б. В. (2002), при дозріванні дендритні АПК посилено експресують

HLA-DR-молекули і починають мігрувати у напрямку периферійних лімфоїдних тканин і органів [13]. Наші дослідження виявили накопичення HLA-DR⁺ клітин із зменшеною кількістю укорочених відростків уздовж базальної мембрани, що відображає посилену міграцію цих клітин при ХГКГ (Рис. 1). При цьому захворювання супроводжувалося вірогідним зменшенням кількості HLA-DR⁺ клітин у власній пластинці слизової (Рис. 3), що також може бути результатом міграції визріваючих HLA-DR⁺ клітин.



Рисунок 1. Інтенсивно мігруючі HLA-DR⁺ клітини слизової ясен при гінгівіті. 1- накопичення HLA-DR⁺ клітини, що інтенсивно мігрують уздовж базальної мембрани; 2- експресія HLA-DR-молекул епітеліоцитами. Зб. х 60; мкАТ1- анти-HLA-DR; проявка – АЕС; контрастування – гемалаун Майєра.

Кількість CD3⁺ клітин при ХГКГ вірогідно збільшувалася в епітелії і, незначно, у ВСО, порівняно з нормою. У попередніх дослідженнях Ткаченко П. І. та співавт. (2002) показано, що ці клітини мігрують із периферійної крові, мають αβ-Т-клітинний рецептор, і є основними інфільтруючими клітинами при ХГКГ [12]. При співставленні характеристик CD3⁺ із CD4⁺ і CD8⁺ клітинами слизової оболонки при ХГКГ встановлено, що кількість CD8⁺ клітин не змінювалася, а CD4⁺ – підвищувалася, і що локалізація цих клітин не завжди співпадала. Отже, частина інфільтруючих епітелій CD3⁺ клітини не несуть CD4- і CD8-молекул. Максимовский Ю. М. та співав. нещодавно повідомляли про збільшення кількості Т-клітин із фенотипом CD3⁺CD4⁻CD8⁻ при ремісії ХГКГ у преферійній крові зі тканин пародонту [5]. Автори характеризують ці клітини як незрілі, які розвиваються поза межами тимусу й селезінки та більш піддаються апоптозу.

Кількість CD4⁺ клітин, Т-хелперів, при ХГКГ вірогідно знижувалася в епітелії й у ВСО, порівняно з нормою. Як відомо, CD4⁺ клітинам належить імунорегуляторна функція, яка, очевидно зменшена при ХГКГ. Рядом авторів встановлено, що хронічні захворювання слизових оболонок супроводжуються зменшенням числа γδ-Т-клітин, які, у свою чергу, можуть бути CD4⁺.

Кількості CD8⁺ та CD20⁺ клітин слизової оболонки ясенного сосочка при ХГКГ вірогідно не змінювалися. За даними Harrison L. C., Martinez N. R. et al. (2000) надходження антигенів крізь слизову оболонку викликає цитотоксичний тип імунної відповіді, основними ефекторами якої є CD8⁺ клітини [12,14], що засвідчили й отримані нами результати при ХГКГ.

Результати досліджень, проведені після лікування, показали, що не всі показники імуніцитів приходили до нормальних значень. Так, кількість HLA-DR⁺ клітин ВСО після

лікування (Рис. 2) залишалася зменшеною, порівняно з нормальною слизовою (Рис. 3). У 14 % випадків були відмічені прикмети інтенсивної міграції HLA-DR⁺ клітин епітелію. Відомо, що при проходженні крізь базальну мембрану дендритні клітини руйнують її компоненти за рахунок ферменту желатинази MMP-9, що призводить до утворення отворів, які можуть служити вхідними воротами для антигенів, та обумовлюють ступень місцевого антигенного навантаження [15]. Отже, наше спостереження пояснює зменшення кількості антигенів після проведеного лікування триваючою міграцією HLA-DR⁺ клітин до лімфоїдних структур. Однак, ефективного впливу лікувальних заходів на кількість HLA-DR⁺ клітин у слизовій оболонці не відмічено.

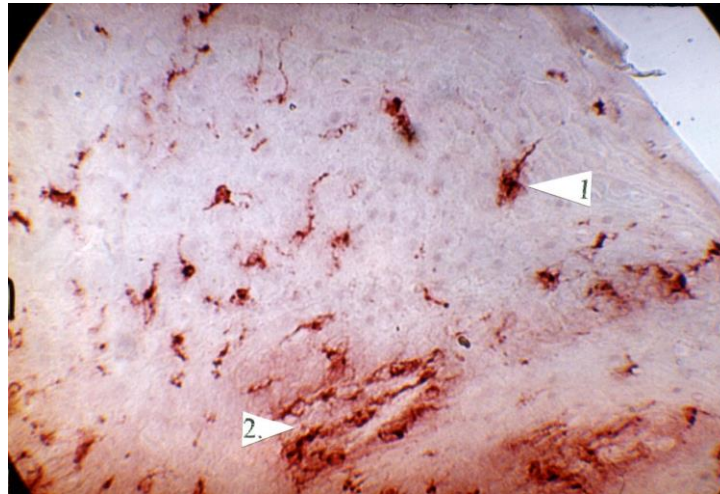


Рисунок 2. HLA-DR⁺ клітини слизової ясен після лікування гінгівіту.
1- HLA-DR⁺ клітини епітелію; 2- зменшена кількість HLA-DR⁺ клітин власне слизової. Зб. х 60; мкАТ1 – анти-HLA-DR; проявка – АЕС; контрастування – гемалаун Майєра.

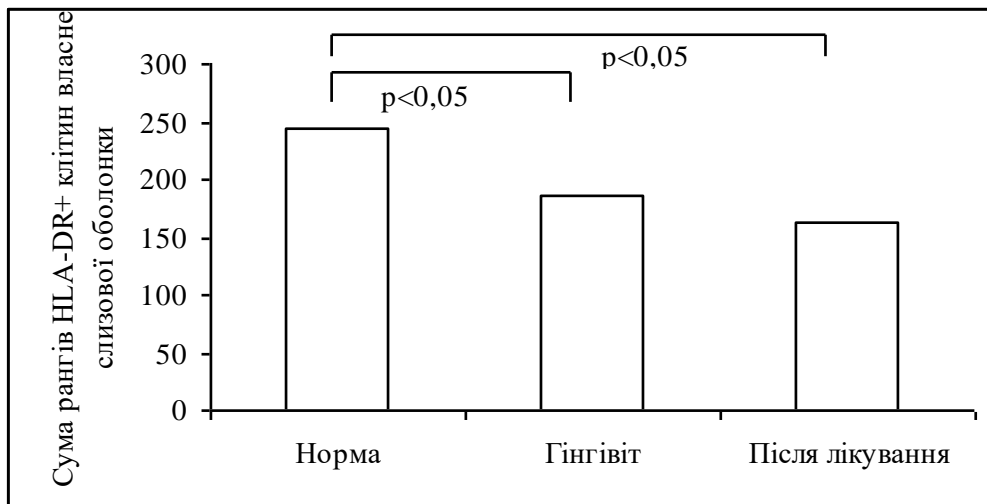


Рис. 3. Кількісна динаміка HLA-DR⁺ клітин власне слизової ясен.

Крім того, після лікування відмічалось значне зниження $CD3^+$ клітин епітелію, порівняно з нормою, і нормалізація $CD3^+$ клітин ВСО (Рис. 4).

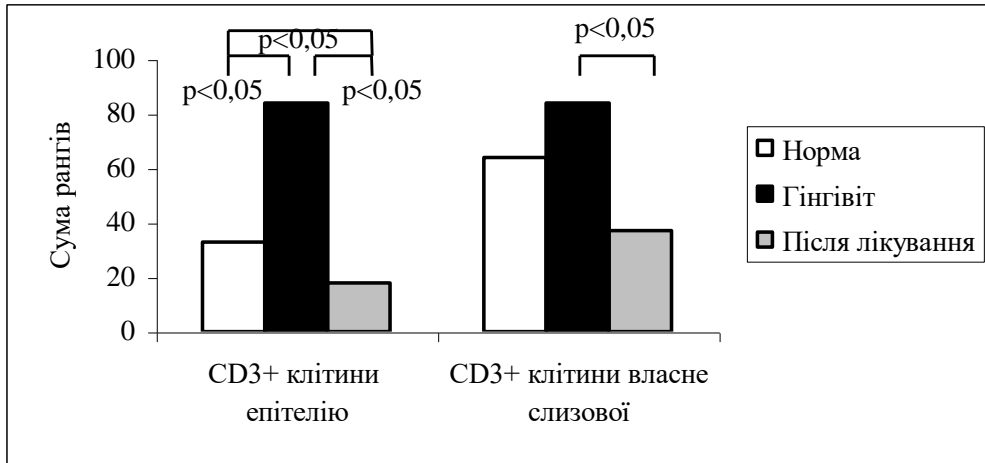


Рис. 4. Кількісна динаміка $CD3^+$ клітин слизової оболонки ясенного сосочку.

Результати досліджень $CD4^+$ клітин після лікування констатували зменшення їх кількості в епітелії (Рис. 5), а у власне слизовій їх кількість залишалася на такому ж самому рівні, як і до лікування (Рис. 5). Що вказує на недостатню ефективність проведених терапевтичних заходів.

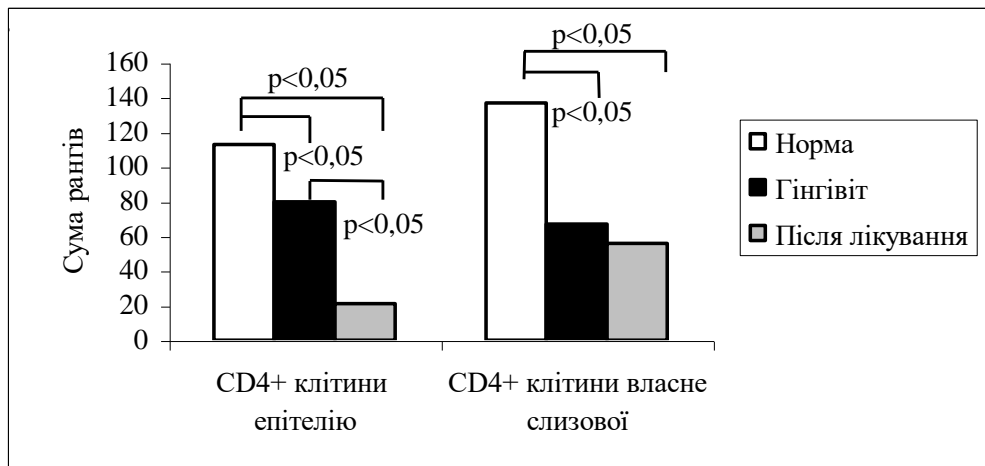
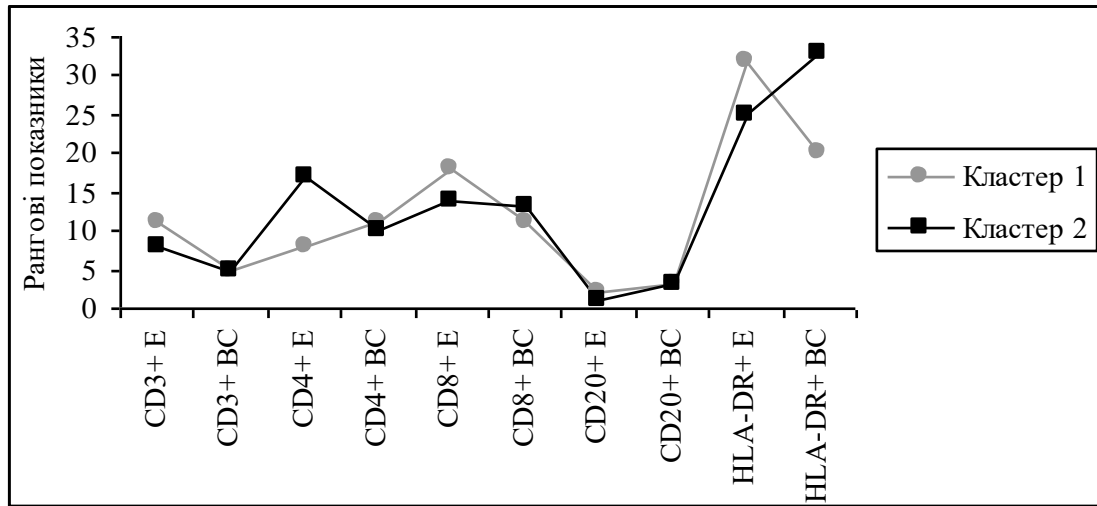


Рис. 5. Кількісна динаміка показників $CD4^+$ клітин слизової ясен.

Кількості $CD8^+$ та $CD20^+$ клітин слизової після лікування вірогідно не відрізнялися від норми.

Ряд показників локального імунітету, які не досягли норми при реєстрації клінічного одужання, відображали досить глибокі розлади та глибоку роль імуоцитів слизової оболонки

ясен у патогенезі ХГКГ, по меншій мірі, у частині випадків. Тому було проведено кластерний аналіз кількісних показників імуноцитів при ХГКГ, який дозволив виявити неоднорідність серед показників (Рис. 6).



*Місце локалізації імуноцитів: E - епітелій; BC - власне слизова оболонка.

Рис. 6. Відміни між кількісними показниками імуноцитів слизової оболонки ясенних сосочків у пацієнтів з ХГКГ, розподілених на 2 групи за результатами кластерного аналізу K-means clustering (STATISTICA).

Встановлено, що у 75 % хворих клінічний перебіг ХГКГ супроводжувався відносно більшим числом HLA-DR⁺ клітин в епітелії та меншим – у власне слизовій, значною інфільтрацією епітелію CD3⁺ й CD8⁺ клітинами, меншою кількістю CD4⁺ клітин в епітелії (кластер 1, рис. 6). Для 25 % хворих ці показники мали протилежні значення, при цьому відмічалася посилена інфільтрація HLA-DR⁺ клітинами BCO і невелика їх кількість в епітелії (кластер 2, рис. 6). Указані відміни набували вірогідності для CD4⁺- і HLA-DR⁺ клітин епітелію (p=0,040269; p=0,054934, відповідно).

Таким чином, установлені відміни у формуванні локальної імунної відповіді при ХГКГ. У більшості хворих спостерігалось підвищення антигенного навантаження в епітелії й реалізація імунної відповіді CD3⁺ й CD8⁺ клітинами, на тлі зменшення числа CD4⁺ клітин епітелію.

У іншій частини хворих відмічена посилена інфільтрація HLA-DR⁺ клітинами BCO, що вказує на переміщення до неї основного джерела антигенного навантаження, при зменшенні на епітелій. Як показано Кайдашевим І. П. та співавт. (2003), Ткаченко І. М. (2003) HLA-DR⁺ клітинна інфільтрація власне слизової оболонки характерна для хронічного генералізованого пародонтиту [7, 16]. При цьому вважається, що антигенами для цих клітин є компоненти власної сполучної тканини, що надає можливість розцінювати інфільтрацію BCO HLA-DR⁺ клітинами як передумову можливого розвитку хронічного генералізованого пародонтиту на тлі існуючого ХГКГ. Це вимагає включення до комплексного лікування пацієнтів із високим рівнем HLA-DR⁺ та CD4⁺ клітин препаратів з імуномодельюючою дією і підтверджується науковими розробками Йолдошхонової А. С. та співавт. (2003), в яких відмічена висока ефективність комплексного лікування ХГКГ із додатковим включенням препарату IPC-19 та позитивний вплив на локальний імунітет слизової оболонки рота. Однак, у якості показників для контролю ефективності лікування автори використовували лише вміст лізоциму у слині та оцінку

фагоцитарної активності нейтрофілів [17]. Але, ці фактори є показниками неспецифічної резистентності, і не відображають суттєво стан клітинних факторів локального імунітету.

Висновки. На основі аналізу результатів показників локального імунітету слизової оболонки ясен при ХГКГ визначена підгрупа пацієнтів, для яких характерні глибокі розлади локального імунітету. Визначені імунологічні показники, вказують на підвищене антигенне навантаження у власній пластинці слизової оболонки разом із зменшенням загальної Т-хелперної популяції безпосередньо у слизовій. Аналогічні зміни притаманні хронічному генералізованого пародонтиту, що припускає несприятливий прогноз у даної категорії хворих. Отримані результати обґрунтовують необхідність індивідуального моніторингу та визначення додаткового обсягу лікувально-профілактичних заходів у даної категорії хворих.

УДК: 616.311.2-002-053.3/5-085.28

Клинико-иммунологическое обоснование дифференцированного подхода к лечению хронического генерализованного катарального гингивита у детей.

П. И. Ткаченко, Н. М. Лохматова, В.И. Шинкевич, И. П. Кайдашев

Украинская медицинская стоматологическая академия, 36024, г. Полтава, ул. Шевченко, 23.

В статье представлены результаты иммуногистохимического анализа клеток, обеспечивающих локальный иммунитет слизистой оболочки десны, при хроническом генерализованном катаральном гингивите у детей. На основе полученных данных определена подгруппа пациентов, для которых были характерны рецидивирующее течение и нестойкая ремиссия. Этой подгруппе соответствовали иммунологические изменения, указывающие на повышенную антигенную нагрузку в собственной пластинке слизистой оболочки в сочетании с уменьшением общей Т-хелперной популяции. Полученные результаты обосновывают необходимость индивидуального мониторинга, разработки и проведения дополнительных лечебно-профилактических мероприятий у этой категории больных.

Ключевые слова: хронический генерализованный катаральный гингивит, слизистая оболочка, десна, иммуногистохимическое исследование, иммуноциты.

УДК: 616.311.2-002-053.3/5-085.28

The clinical and immunological substantiation of differential approach to chronic generalized kataral gingivitis treatment at children.

P. Tkachenko, N. Lohmatova, V. Shinkevich, I. Kaidashev

Ukrainian medical stomatological academy, 36024, Poltava, Shevchenko Street, 23.

The immunohistochemical analysis was performed for gingival mucous local immunity cells at children with chronic generalized kataral gingivitis. The results are shown in the article determined the subgroup of the patients with recidivating current and unstable remission. The immunological changes at this subgroup are indicated an increasing antigens loading in mucous lamina propria with decreasing of common T cells population. The results considered necessity of individual monitoring and approach including additional therapeutic and preventive measures for this category of the patients.

Key words: chronic generalized kataral gingivitis, mucous, gingiva, immunohistochemical research, immunocells.

Список літератури

1. Григорьян А.С., Фролова О.А., Иванова Е.В. Морфогенез ранних стадий воспалительных заболеваний пародонта. // *Стоматология*. – Москва. – 2002. - №1. – С. 19-26.
2. Page R. C., Schroeder H. E. Current Status of the Host Response in Chronic Marginal Periodontitis // *J. of Periodontol.* - Vol. 52. – 1981. - P. 477-491.
3. Кайдашев И. П., Волошина Л. И., Шинкевич В. И., Карасюнок О. А., Рябенко В. В., Ножинова О. А., Баштовенко О. А. Роль дендритных клеток в обеспечении локального иммунитета полости рта // *Український стоматологічний альманах*. - 2001. - №5. - С. 80-87.
4. Мащенко И. С. Интерлейкины при генерализованом пародонтите // *Вісник стоматології*. – 2002. - №1. – С. 15-18.
5. Максимовский Ю. М., Чиркова Т. Д., Ульянова М. А. Особенности клеточного иммунитета при катаральном гингивите. Сообщение 2 // *Стоматология*. - 2003. - №4. - С. 29-31.
6. McDevitt M. J., Russel C. M., Schmid M. J., Reinhard R. A. Impact of Increased Occlusal Contact, Interleukin- Genotype, and Periodontitis severity on Gingival Crevicular Fluid IL-1 β Levels // *J. Periodontol.* - 2003. - Vol. 74. - P. 1302-1307.
7. Кайдашев И. П., Шинкевич В. И., Рябенко В. В., Король Д. М., Ткаченко И. М., Крутикова Э. И. Иммуногистохимическое исследование слизистых оболочек // *Лабораторная диагностика*. - 2003. - №3. - С. 15-20.
8. Fotenot A. P., Gharavi L., Bennett S. R., Canavera S., Newman L. S., Kotzin B. L. CD28 costimulation independence of target organ versus circulating memory antigen-specific CD4⁺ T cells // *J. Clin. Invest.* 2003. - Vol. 112. - P. 776-784.
9. Harrison L. C., Martinez N. R., Solly N. R., Hänninen A. Manipulation of Mucosa-Mediated Immunoregulation // *The Immunologist* – 2000 - No1/2. - Vol. 8. - P. 28-30.
10. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Під ред. проф. Кайдашева І. П., - Полтава. - «Полімет». - 2003. – 319 с.
11. Зюзін В.О. Статистичні методи в охороні здоров'я та медицини. – Полтава. – 1995. – 112 с.
12. Ткаченко П. И., Кайдашев И. П., Лохматова Н. М., Рябенко В. В., Шинкевич В. И. Состояние иммунологического аппарата у детей с хроническим катаральным гингивитом // *Современная стоматология*. - 2002. - №4. - С. 39-42.
13. Пашенков М. В., Пинегин Б. В. Роль дендритных клеток в регуляции иммунного ответа // *Иммунология*. - 2002. - №5.- С. 313-321.
14. Harrison L. C., Martinez N. R., Solly N. R., Hänninen A. Manipulation of Mucosa-Mediated Immunoregulation // *The Immunologist* –2000, No1/2. - Vol. 8. - P. 28-30.
15. Saglie F. R., Pertuiset J. H., Nestor M. G., Carranza F. A., Newman M. G., Rezende M. T., Nisengard R. The Presence of Bacteria in the Oral Epithelium in Periodontal Disease III. Correlation with Langerhans Cells // *J. of Periodontol.* - 1987. - Vol. 58.-P. 417-422.
16. Ткаченко І.М. Порівняльна характеристика різних методів ортопедичного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит II та III ступеня тяжкості: Дис. канд. мед. наук: - Полтава, - 2003. – 190 с.
17. Йолдошхонова А. С., Маматкулова З. М. Клинико-иммунологические параллели при лечении гингивитов у детей препаратом ИРС-19 // *Российский стоматологический журнал*. - 2003. - №2. - С. 17-19.

