

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ПАРОДОНТИТА
У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ**

Лобанец Владимир Ярославович

*заочный аспирант, кафедра патологической физиологии,
Тернопольский государственный медицинский университет
имени И.Я. Горбачевского,
46001, Украина, г. Тернополь, майдан Воли, 1
E-mail: knata251982@mail.ru*

**IMMUNOLOGICAL REACTIVITY AND NONSPECIFIC MECHANISMUS
PROTECTION WITH THE DEVELOPMENT OF PERIODONTITIS
IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE**

Vladimir Lobanets

*post-graduate student, Department of Pathological Physiology
Horbachevskiy Ternopil State Medical University,
46001, Ukraine, Ternopol, Freedom Square, 1*

АННОТАЦИЯ

Введение. Развитие и прогрессирование пародонтита на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) зависит от особенностей функционирования клеточного звена иммунитета, состояния неспецифических факторов и гуморальной составляющей иммунного ответа. Однако специальных исследований о влиянии иммунной системы на течение хронического генерализованного пародонтита при ГЭРБ с учетом формы заболевания не проводилось.

Цель. Проанализировать особенности патогенеза сочетанной патологии.

Материал и методы. У 85 больных с ГЭРБ (62 пациента — неэрозивная, 23 — эрозивная форма) проведен стоматологический осмотр. Диагностировано повреждения слизистых оболочек полости рта у 67 % больных и тканей пародонта у 14,0 % пациентов. Проведено изучение содержания в сыворотке крови Т(СD3+)-лимфоцитов, Т(СD4+)-хелперов, Т(СD8+)-супрессоров, натуральных киллеров (NK-СD16+) и В(СD22+)-лимфоцитов. Уровни иммуноглобулинов Ig А, Ig G, Ig М и активность лизоцима определялись в ротовой жидкости и сыворотке крови. Статистический анализ проведён с помощью U-критерия Манна-Уитни (уровень значимости $p=0,05$).

Результаты и обсуждение. Установлено, что более выраженный дефицит Т-клеточного звена и напряженность В-клеточного иммунитета сформированы при эрозивной форме ГЭРБ. Развитие воспалительно-дистрофических процессов в тканях пародонта характеризовалось ростом активности CD4 + и снижением показателя естественных киллеров (CD 16+). То есть имеет место формирование дисбаланса клеточного звена иммунитета при пародонтите на фоне эрозивной формы ГЭРБ.

Выраженность иммунологической дисфункции пропорционально зависит от формы ГЭРБ, наличия вторичных поражений слизистых оболочек полости рта и тканей пародонта. Однако прогрессирование пародонтита приводит к истощению защитных барьеров слизистых оболочек ротовой полости, формирование вторичной иммунной депрессии проявляется снижением цифровых значений Ig А и Ig G, на фоне повышенной сенсibilизации стоматогенными бактериями пародонтальных карманов с ростом уровня Ig М при устойчиво высокой активности лизоцима в ротовой жидкости.

Заключение. Иммунологические сдвиги при пародонтите на фоне ГЭРБ характеризуются нарушениями во взаимодействии факторов неспецифической резистентности организма и иммунного ответа как на местном уровне, так и организма в целом.

ABSTRACT

Introduction. The development and progression of periodontal disease on the background of gastroesophageal reflux disease (GERD) depends on the specific functioning of cellular immunity, status and nonspecific factors, and humoral component of the immune response. However, specific studies on the impact of the immune system during chronic generalized periodontitis in GERD based on the form of the disease has not been conducted.

Aim. To analyze pathogenesis peculiarities of combined pathology.

Materials and methods. In 85 patients with GERD (62 patients — non-erosive form, 23 — erosive form), a dental check is carried out. Damage of the mucous membranes of the oral cavity in 67 % patients and periodontal tissue in 14.0 % patients are diagnosed. The study of serum content T (CD3 +)-lymphocytes, T (CD4+)-helpers, T (CD8 +)-suppressors, natural killers (NK-CD16 +) and B (SD22 +)-lymphocytes is carried out. Levels of immunoglobulin Ig A, Ig G, Ig M and lysozyme activity are determined in oral fluid and blood serum. Statistical analysis is made with the help of U-criterion of Mann-Whitney (significance level $p=0.05$).

Results and discussions. It was found that the most marked deficiency of T-cell and tension of B-cell immunity are formed under an erosive form of GERD. The development of inflammatory and degenerative processes in periodontal tissues characterized by increased activity of CD4 +, and declines in natural killer cells (CD 16+). That is, there is a formation of an imbalance of cellular immunity in periodontitis on a background of GERD erosive form.

Intensity of immunological dysfunction in proportion depends on the form of GERD, the presence of secondary lesions of the oral mucosa and periodontal tissues. However, the progression of periodontal disease leads to the depletion of the protective barriers of the mucous membranes of the oral cavity; the formation of secondary immune depression occurs in decrease of numeric values Ig A and Ig G, against increased sensitization by stomatogenic bacteria of periodontal pockets with increasing levels of Ig M for stable high activity of lysozyme in saliva.

Conclusion. Immunological changes in periodontitis on a background of GERD are characterized by disturbances in the interaction of factors of organism nonspecific resistance and the immune response at the local level, and the organism as a whole.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, гастроэзофагеально рефлюксная болезнь, клеточный и гуморальный иммунитет.

Keywords: chronic generalized periodontitis, gastroesophageal reflux disease, cellular and humoral immunity.

В процессе формирования патологических изменений при заболеваниях пищевода определяющим является дисбаланс механизмов неспецифической защиты и иммунологической реактивности, который автоматически приводит к нарушениям системы местного иммунитета, в частности слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта [1; 3; 5].

При патологии пародонта и формировании резистентности к инфекционным факторам в ротовой полости важную роль играют Т-лимфоциты. Последние выступают регуляторами клеточного иммунитета, с делениями на кластеры дифференциации (CD) не только по типу и стадии созревания, но и по соответствующим функциональным свойствам [2; 4; 6]. Субпопуляции лимфоцитов представлены Т-хелперами первого порядка (CD4, Th1), которые индуцируют синтез интерферона, миграцию активированных макрофагов в очаг воспаления. Наряду с этим Т-хелперы второго порядка (CD8, Th2) активируют цитотоксические Т-лимфоциты (CD16), В-лимфоциты с последующим синтезом специфических антител [5; 8; 9].

В роли модулятора иммунологических реакций выступает муколитический фермент лизоцим, который также участвует в защитных реакциях организма и процессах регенерации эпителиальных тканей, слизистых оболочек. Одной из ведущих функций лизоцима ротовой жидкости является иммунологический контроль биоценоза полости рта [3; 7].

Учитывая сказанное, представляет интерес выявить вероятные изменения факторов неспецифической защиты клеточного и гуморального иммунитета при пародонтите на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также установить их значение в формировании структурных повреждений пародонта. Каких-либо специальных исследований в этом направлении не проводилось, что определило цель данной работы.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели путем случайного подбора отобраны 85 больных с ГЭРБ, сопоставимых по полу и возрасту.

Нами сформированы следующие диагностические группы: неэрозивная ГЭРБ I — 13 пациентов с интактным пародонтом, неэрозивная ГЭРБ II — 46 пациентов с сопутствующим гингивитом; эрозивная ГЭРБ I — 11 пациентов с гингивитом и 12 пациентов с вторичным пародонтитом составили эрозивную ГЭРБ II. В группу контроля вошли 20 человек без заболеваний пищевода и тканей пародонта.

Изучение содержания Т(CD3+)-лимфоцитов и их основных субпопуляций: Т(CD4+)-хелперов, Т(CD8+)-супрессоров, натуральных киллеров (NK-CD16+) и В(CD22+)-лимфоцитов проводили методом непрямой флюоресценции по использованию соответствующих коммерческих моноклональных антител фирмы «Диаэм» (РФ, Москва). Метод основан на взаимодействии моноклональных антител (МКАм), меченных двумя различными флуоресцентными красителями, с поверхностными антигенами лимфоцитов. После чего проводили дифференциацию лимфоцитов, которые связывали на своей поверхности или первый или второй тип антител или оба типа. Материалом исследования служила венозная кровь из локтевой вены натошак. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (30 ед. на 1 мл крови). В каждую пробирку вносили 20 мкл антител (CD3/CD4/CD8, CD, CD22). Образцы перемешивали на вортексе, инкубировали в темном месте 15—30 мин. при комнатной температуре. Рекомендуемое количество лейкоцитов — 3,5—9,4 г/л. Добавляли в пробирки 500 мкл буферного раствора. Образцы

анализировали на проточном цитофлюоромитре Epics-XL производства Beckman Coulter (США) АК-18044. Значение выше указанных характеристик отмечено в относительных показателях.

Определение уровней иммуноглобулинов Ig A, Ig G, Ig M проводили методом радиальной иммунодиффузии по Mancini [4]. Полученные образцы ротовой жидкости, сыворотки крови помещали в лунки с агаром, который содержал моноспецифическую антисыворотку с антителами иммуноглобулинов одного из определяемых классов. Взаимодействуя с соответствующими антигенами иммуноглобулины образовывали кольца преципитации. Количество иммуноглобулинов рассчитывали по диаметру колец преципитации с точностью до 0,1 мм с использованием калибровочных кривых.

Активности лизоцима в ротовой жидкости определяли по модифицированному методу В. Стогния и соавтор., в сыворотке крови — по Х. Гранту [3].

Сравнительный статистический анализ данных, полученных в изученных группах, проведён с помощью U-критерия Манна-Уитни (автоматический компьютерный расчёт) с уровнем значимости $p=0,05$ [7].

Результаты и обсуждение

Как показало проведённое исследование, более выраженный дефицит Т-клеточного звена и напряженность В-клеточного иммунитета сформированы при эрозивной форме ГЭРБ (табл. 1).

Таблица 1.

Значение иммунологических показателей у больных с ГЭРБ, ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля, n=20	Больные с ГЭРБ, n=85	
		Неэрозивная ГЭРБ, n=62	Эрозивная ГЭРБ, n=23
CD3+, %	68,85±0,16	55,16±0,06*/Δ	52,90±0,12*
CD4+, %	45,34±0,18	35,16±0,05*/Δ	32,92±0,14*
CD8+, %	26,80±0,09	19,19±0,01*/Δ	19,61±0,08*
CD16+, %	13,75±0,12	13,83±0,03Δ	14,01±0,04*
CD22+, %	13,68±0,05	16,62±0,02*/Δ	17,04±0,01*

Примечания: 1. * — значимая разница ($p < 0,05$) относительно группы контроля;

2. Δ — значимая разница ($p < 0,05$) по сравнению с эрозивной ГЭРБ.

Проведен анализ иммунологических показателей Т- и В-клеточного звеньев у больных с неэрозивной формой ГЭРБ в зависимости от наличия поражений тканей пародонта (табл. 2).

Таблица 2.

Значение иммунологических показателей у больных с эрозивной формой ГЭРБ, (M±m)

Показатель	Группа контроля, n=20	Больные с неэрозивной ГЭРБ, n=62	
		Неэрозивная ГЭРБ I, n=16	Неэрозивная ГЭРБ II, n=46
CD3+,%	68,85±0,16	55,81±0,10*	54,93±0,01*/Δ
CD4+,%	45,34±0,18	35,40±0,14*	35,06±0,05*/Δ
CD8+,%	26,80±0,09	19,13±0,02*	19,21±0,02*
CD16+,%	13,75±0,12	13,74±0,07	13,86±0,01*
CD22+,%	13,68±0,05	16,60±0,04*	16,63±0,02*

Примечания: 1. * — значимая разница ($p < 0,05$) относительно группы контроля;

2. Δ — значимая разница ($p < 0,05$) по сравнению с эрозивной ГЭРБ.

Установлено, что в группах больных с интактным пародонтом и гингивитом на фоне неэрозивного поражения пищевода отмечено снижение соответственно в 1,2 и 1,3 раза показателя CD3 + по сравнению с контрольным, со значимой межгрупповой разницей ($p < 0,05$). Аналогично в 1,3 раза оказался ниже уровень CD4 + по сравнению с нормой ($p < 0,05$) при сочетании заболеваний пищевода и слизистых оболочек ротовой полости. Состояние супрессорного звена клеточного иммунитета (CD8 +) отличалось статистично значимым снижением на 29,1 % от данного показателя у больных с интактным пародонтом и гингивитом. Также зафиксирован рост в сыворотке крови уровня CD22 + в 1,2 раза по сравнению с контрольным как в группе больных с интактным пародонтом, так и с катаральным гингивитом ($p < 0,05$).

Особенности изменений показателей клеточного иммунитета при эрозивной форме ГЭРБ указывали на формирование иммунодепрессорного состояния, особенно в сочетании с воспалительно-дистрофическими изменениями в пародонте (табл. 3). Так, уровень CD3 + клеток как общего показателя Т-клеточного иммунитета в сыворотке крови больных

с пародонитом оказался пониженным в 1,3 раза по сравнению с аналогичным группы контроля ($p < 0,05$).

Таблица 3.

Значение иммунологических показателей у больных с эрозивной формой ГЭРБ, ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля, n=20	Больные с эрозивной ГЭРБ, n=23	
		Эрозивная ГЭРБ I, n=11	Эрозивная ГЭРБ II, n=12
CD3+, %	68,85±0,16	53,01±0,11*	52,79±0,20*
CD4+, %	45,34±0,18	32,58±0,04*	33,24±0,23*/Δ
CD8+, %	26,80±0,09	19,42±0,08*	19,78±0,11*
CD16+, %	13,75±0,12	14,16±0,02*	13,87±0,01*/Δ
CD22+, %	13,68±0,05	17,05±0,03*	17,03±0,02*

Примечания: 1. * — значимая разница ($p < 0,05$) относительно группы контроля;

2. Δ — значимая разница ($p < 0,05$) по сравнению с эрозивной ГЭРБ.

Сниженное содержание основного регулятора иммунного ответа — CD4 + в 1,4 раза по отношению к группе контроля определено среди больных с гингивитом, и отмечен значимый рост последнего при пародонтите на фоне эрозивного поражения пищевода ($p < 0,05$). Характер изменений уровня естественных киллеров продемонстрировал высокую активность CD16+ в группе пациентов с гингивитом по сравнению с пародонтитом ($p < 0,05$). Напряженность гуморального звена иммунитета у больных с эрозивной формой ГЭРБ отразилась ростом в сыворотке крови уровня CD22 + в 1,3 раза по сравнению с контрольным как в группе с гингивитом, так и с пародонтитом ($p < 0,05$).

Анализ иммунологических показателей ротовой полости в зависимости от формы ГЭРБ показал разную направленность изменений уровней исследуемых иммуноглобулинов по сравнению с контрольными (табл. 4). Так, показатель Ig G превышал контрольный в группе с рефлюкс-эзофагитом в 1,2 раза и в 1,3 раза — среди лиц с эрозивным рефлюкс-эзофагитом ($p < 0,05$), с наличием достоверной межгрупповой разницы ($p < 0,05$). Такое повышение уровня Ig G свидетельствует о длительной стимуляции вторичного специфического иммунитета стоматогенной инфекцией при ГЭРБ.

Определено повышение концентрации Ig M в ротовой жидкости на 4,9 % у пациентов с неэрозивной формой и на 34,8 % — эрозивной при ГЭРБ по сравнению с контрольным показателем, со значимой разницей между группами ($p < 0,05$). То есть с глубиной поражения тканей пищевода при ГЭРБ возрастает содержание комплексов с Ig M как показателя первичного иммунного ответа.

Динамика содержания Ig A характеризовалась значительным ростом в 1,9 раза среди пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ и снижением в 1,1 раза при эрозивном поражении пищевода по сравнению с показателем группы контроля ($p < 0,05$)

Таблица 4.

Значение иммунологических показателей ротовой жидкости у больных с ГЭРБ, ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля, n=20	Больные с ГЭРБ, n=85	
		Неэрозивная ГЭРБ, n=62	Эрозивная ГЭРБ, n=23
Ig G, г/л	3,63±0,10	4,18±0,03*/Δ	4,63±0,06*
Ig M, г/л	1,74±0,01	1,83±0,01*	2,64±0,02*
Ig A, г/л	1,38±0,02	2,44±0,07*/Δ	1,21±0,03*

*Примечания: 1. * — значимая разница ($p < 0,05$) относительно группы контроля;*

2. Δ — значимая разница ($p < 0,05$) по сравнению с эрозивной ГЭРБ.

Сравнение уровней иммуноглобулинов ротовой жидкости у больных с ГЭРБ в зависимости от выраженности изменений пародонта (рис. 1) показало, что у пациентов всех диагностических групп выросло содержание Ig M ротовой жидкости по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Максимальное значение зафиксировано у больных с пародонтитом, концентрация которого увеличилась в 1,6 раза ($p < 0,05$). Изменения уровней Ig M иллюстрируют быстрое установление сенсибилизации организма к бактериальным факторам пародонтальных карманов с прогрессированием заболеваний пародонта у больных ГЭРБ.

Наряду с этим наблюдался постепенный рост показателя специфического вторичного иммунитета — Ig G, с максимумом в 1,3 раза среди пациентов с гингивитом при эрозивной ГЭРБ по сравнению с контрольным ($p < 0,05$). В свою очередь, прогрессирование деструктивных процессов в тканях пародонта приводит к снижению концентрации Ig G в ротовой жидкости на 6,8 % ($p < 0,05$). Такая динамика уровня Ig G может свидетельствовать о снижении роли вторичного иммунного ответа в процессах прогрессирования пародонтита на фоне эрозивной формы ГЭРБ.

Динамика содержания секреторного IgA в ротовой жидкости характеризовалась различным направлением в группах пациентов. Так, самый высокий рост на 42,8 % ($p < 0,05$) зафиксирован у больных при диагностированном гингивите на фоне эрозивных изменений пищевода по сравнению с аналогичным у лиц группы контроля. В то же время при пародонтите данный иммуноглобулин снизился на 18,1 % по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует об истощении защитного потенциала слизистой оболочки ротовой полости.

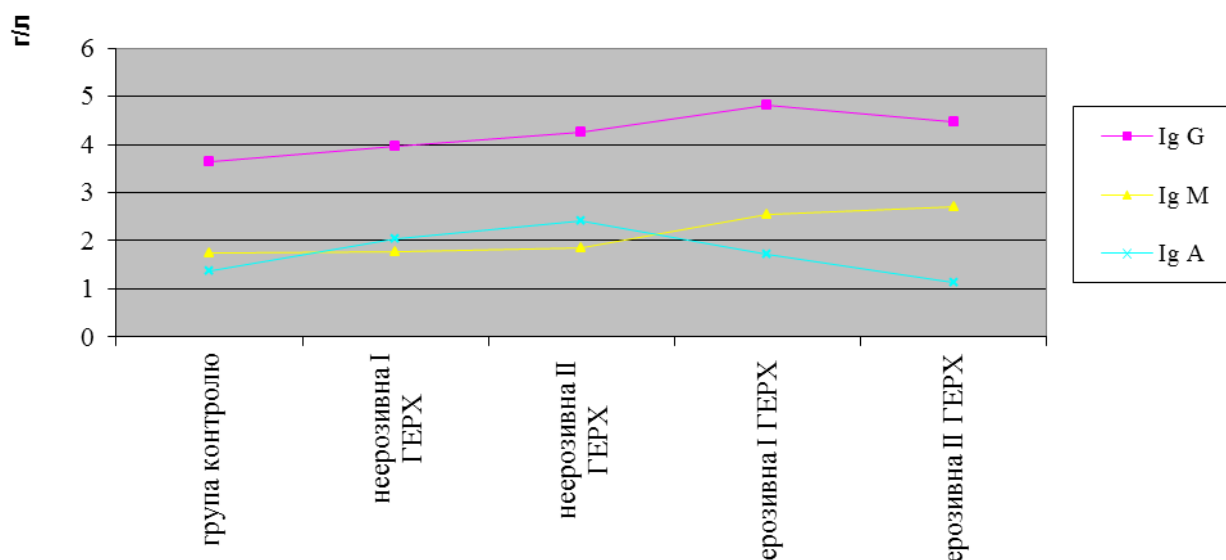


Рисунок 1. Уровень иммуноглобулинов ротовой жидкости у больных с ГЭРБ в зависимости от выраженности изменений пародонта

Проведен также анализ изменений уровня иммуноглобулинов сыворотки крови у больных ГЭРБ в зависимости от выраженности патологии в пародонте

(рис. 2). В целом обнаружено, что уровень сывороточного Ig G в группе с неэрозивной ГЭРБ и интактным пародонтом был значимо ниже по сравнению с больными при диагностированных патологических изменениях в пародонте.

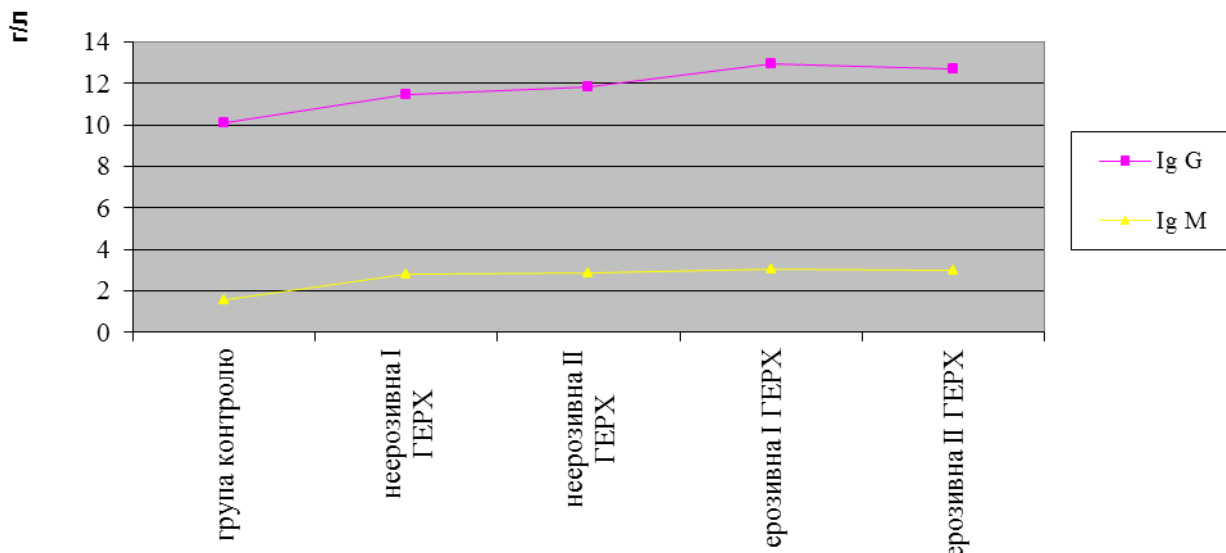


Рисунок 2. Уровень иммуноглобулинов сыворотки крови у больных с ГЭРБ в зависимости от выраженности патологии пародонта

Определено, что у пациентов всех диагностических групп выросло содержание Ig M в сыворотке крови по сравнению с аналогичным лиц контроля ($p < 0,05$). Также диапазон колебаний показателей уровня Ig M среди больных ГЭРБ составил 1,7 % в пределах групп с эрозивным и неэрозивным поражением пищевода вне зависимости от наличия патологии в тканях пародонта ($p > 0,05$).

Итак, выраженность изменений Ig M и Ig G в сыворотке крови зависит от степени тяжести патологического процесса в пищеводе при ГЭРБ.

Проведенные исследования активности лизоцима в сыворотке крови и ротовой жидкости больных ГЭРБ свидетельствовали о вероятном снижении в 1,5 и 2,1 раза ($p < 0,05$) концентрации фермента в обеих группах ГЭРБ по сравнению с контрольным.

Анализируя когорту пациентов с эрозивной формой ГЭРБ, можно отметить, что по мере усиления деструктивно-воспалительных процессов в тканях пародонта концентрация фермента повышалась на 5,1 % ($p < 0,05$). Прогрессирование воспалительного процесса в тканях пищевода приводит

к ослаблению напряженности неспецифических факторов защиты как на уровне организма, так и в ротовой полости, и в дальнейшем способствует прогрессированию патологических процессов в тканях пародонта.

Заключение

1. Эрозивному поражению слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни соответствует более выраженный дефицит Т-клеточного звена и напряженность гуморального иммунитета. Об этом свидетельствуют снижение показателя Т-лимфоцитов — CD3 + на 4,1 %, за счет падающего на 4,6 % уровня CD4 + и роста значения CD16 + на 1,3 %, при устойчиво повышенном уровне CD22 + на 2,5 % по сравнению с соответствующими показателями при неэрозивной форме заболевания ($p < 0,05$).

2. Истощение защитных барьеров слизистых оболочек ротовой полости при пародонтите на фоне эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни обуславливает формирование вторичной иммунной депрессии, проявляется снижением уровней Ig A на 18,1 % по сравнению с группой контроля и Ig G на 6,8 % относительно аналогичного при гингивите ($p < 0,05$). Свидетельством повышенной сенсibilизации стоматогенными бактериями пародонтальных карманов оказался рост уровня Ig M на 34,0 % по сравнению с соответствующим в группе контроля ($p < 0,05$).

3. Прогрессирование воспалительного процесса в тканях пищевода приводит к ослаблению напряженности неспецифических факторов защиты, которое выразилось снижением активности лизоцима как на уровне организма, так и в ротовой полости и в дальнейшем способствует прогрессированию деструктивно-воспалительных процессов в пародонте. Свидетельством этого является компенсаторное повышение на 5,1 % активности фермента в ротовой жидкости ($p < 0,05$).

4. Иммунологические сдвиги при хроническом генерализованном пародонтите на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни характеризуются нарушениями во взаимодействии факторов неспецифической

резистентности организма и иммунного ответа, угнетением ведущих звеньев клеточного и гуморального иммунитета, а также депрессией автономной системы локального иммунитета.

Список литературы:

1. Генерализованный пародонтит / Т.Д. Заболотный, А.В. Борисенко, А.В. Марков, И. Шиловский и др. — Львов: ГалДент, 2011. — 239 с.
2. Герелюк В.И. Влияние состояния иммунной системы на ход генерализованного пародонтита / В.И. Герелюк, А.В. Довганич // Вестник ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». — 2009. — Т. 13. — Вып. 3 (43). — С. 22—25.
3. Заболотный Т.Д. Динамика уровней лизоцима в биосредах при генерализованном пародонтите, ассоциированном с остеоартрозом / Т.Д. Заболотный, М.С. Зализняк // Клиническая стоматология. — 2011. — № 3. — С. 5—8.
4. Заболотный Т.Д. Состояние отдельных факторов гуморального иммунитета у больных генерализованным пародонтитом на фоне остеоартроза / Т.Д. Заболотный, М.С. Зализняк // Клиническая и экспериментальная патология. — 2011. — Т. 10. — Вып. 3 (37). — С. 80—82.
5. Зубачик В.М. Местная гуморальная противобактериальная резистентность у больных генерализованным пародонтитом / В.М. Зубачик, М. В. Лисничук, Г.А. Потемкина // Современная стоматология. — 2009. — № 1. — С. 37—42.
6. Коленко Ю.Г. Клинико-иммунологическое и биохимическое обоснование особенностей комплексного лечения генерализованного пародонтита у больных с различными иммунными нарушениями / Ю.Г. Коленко, А. Димитрова, А.А. Шекера // Современная стоматология. — 2010. — № 1. — С. 59—61.
7. Терапевтическая стоматология: в 4 т. / под ред. проф. А.В. Борисенко. — М.: Медицина, 2008. — Т. 3: Заболевания пародонта. — 614 с.

8. Braham P. Antimicrobial photodynamic therapy may promote periodontal healing through multiple mechanisms / P. Braham, C. Herron, C. Street [et al.] // *J. Periodontol.* — 2009. — V. 80, № 11. — P. 1790—1798.
9. Eduardo C.P. Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease: A review / C.P. Eduardo, P.M. de Freitas, M. EstevesOliveira [et al.] // *Lasers Med. Sci.* — 2010. — V. 25. — P. 781—790.

References:

1. Zabolotnyi T.D., Borisenko A.V., Markov A.V., Shilovskii I., et al. Generalized periodontitis. Lviv, GalDent Publ., 2011. 239 p.
2. Gerelyuk V.I. The impact of the immune system in the course of generalized periodontitis. *Vestnik VDNZU “Ukrainskaia meditsinskaia stomatologicheskaia akademiia”* [Herald VSZU “Ukrainian Medical Dental Academy”]. 2009, Vol. 13, Issue 3 (43). pp. 22—25.
3. Zabolotniy T.D. Dynamics lysozyme levels in biological media in generalized periodontitis, associated with osteoarthritis. *Klinicheskaiia stomatologiia* [Clinical Dentistry]. 2011. no. 3. pp. 5—8.
4. Zabolotniy T.D. Status of individual factors of humoral immunity in patients with generalized periodontitis on a background of osteoarthritis. *Klinicheskaiia I eksperimental'naia patologiia* [Clinical and Experimental Pathology]. 2011, Vol. 10, Issue 3 (37). pp. 80—82.
5. Zubachik V.M. Local humoral antibacterial resistance in patients with generalized periodontitis. *Sovremennaia stomatologiia* [Modern dentistry]. 2009, no. 1. pp. 37—42.
6. Kolenko Iu.G. Clinical and immunological and biochemical study of the complex features of the treatment of generalized periodontitis in patients with various disorders immunity. *Sovremennaia stomatologiia* [Modern dentistry]. 2010, no. 1. pp. 59—61.
7. Borisenko A.V., ed. Therapeutic dentistry. Moscow, Meditsina Publ., 2008, Volume 3: Periodontal disease. 614 p.

8. Braham P. Antimicrobial photodynamic therapy may promote periodontal healing through multiple mechanisms. P. Braham, C. Herron, C. Street [et al.]. *J. Periodontol.* 2009, V. 80, no. 11. pp. 1790—1798.
9. Eduardo C.P. Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease: A review. C.P. Eduardo, P.M. de Freitas, M. EstevesOliveira [et al.]. *Lasers Med. Sci.* 2010, V. 25, pp. 781—790.