УДК 616.311.2+616.314.19)-002-031.82-085.272.2-07:616.155.3-097.37-07

О.І. ГОДОВАНА¹, О.Ю. КЛЮЧІВСЬКА², Р.С. СТОЙКА²¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького²Інститут біології клітини НАН України, м. Львів

e-mail: stoika@cellbiol.lviv.ua

Рівень цитокінів (ІЛ-6 і ТФР-β1) у хворих на генералізований пародонтит при комплексному лікуванні препаратами, що містять глікозаміноглікани

Запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонту є важливою проблемою сучасної стоматології, оскільки понад 95 % населення різного віку потерпає від гінгівіту і пародонтиту [2, 5]. Хронічний генералізований пародонтит супроводжується масивною деструкцією тканин пародонтального комплексу. Відтак порушення репаративного остеогенезу призводить до тривалого запального процесу, що здебільшого стійкий до лікування [6]. Констатовано фундаментальну роль цитокінового профілю в регулюванні імунної відповіді як у нормі, так і при патологічних станах. У тканинах пародонту людини існує баланс прозапальних і протизапальних цитокінів, які сприяють імунній відповіді на мікробну агресію [1, 4, 12].

У хворих на генералізований пародонтит вміст ІЛ-1β, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF-α, ТФП-β та IFN-β вищий за їх вміст у здорових людей [4, 12, 26]. ІЛ-1, ІЛ-8, ІЛ-6 та TNF-α володіють прозапальною і катаболічною активністю, що посилює ушкодження тканин пародонту, зокрема, під час постійного масивного потрапляння мікробних агентів, коли продукція цитокінів стає некерованою [25]. Ці цитокіни індуюють клітини епітелію, фібробласти і макрофаги до утворення великої кількості медіаторів запалення і нейтральних металопротеїназ, що призводить до руйнування позаклітинного матриксу і кісткової тканини коміркового відростка щелепи [7, 26].

У побудові та метаболізмі кісткової тканини важливу роль відіграють протеоглікани, зокрема, їх функціональні компоненти – глікозаміноглікани [13]. Протеоглікани забезпечують стабілізацію і цементування волокнистих структур міжклітинної речовини сполучної тканини, а також беруть участь у мінералізації кісткового матриксу [11, 14]. Крім колагенових білків, що утворюють основу фібрилярного компонента кісткового матриксу, остеобласти також володіють здатністю синтезувати протеоглікани, зокрема глікозаміноглікани. У сполучній тканині вони включають гіалуронову кислоту, хондроїтин, хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат, гепарин. Виявлено вплив хондроїтин-сульфату на метаболізм хрящової і кісткової тканини, що полягає в запобіганні апоптозу хондроцитів, підвищенні синтезу протеогліканів, антиоксидантній дії, зниженні активності матричних металопротеїназ, що спричиняють деградацію тканини [22].

Терапевтичне застосування ремодуляторів остеогенезу, що містять глікозаміноглікани, добре відоме. Зокрема, хондроїтину сульфат і глікозаміну гідрохлорид використовують у численних експериментальних та клінічних роботах із консервативного лікування запальних і дегенеративних захворювань хребта, генезис яких такий же, як і дистрофічно-запальних захворювань пародонту [8, 9, 13, 15, 16, 17, 20]. Уведення сульфатованих глікозаміногліканів (хондроїтину сульфат) до складу пластичних біоматеріалів (наприклад, тих, що містять колаген)

істотно підвищує їх біосумісність і поліпшує репаративні процеси. Серед основних переваг колагену відзначають його низьку токсичність і слабку антигенність, а також високу механічну міцність і стійкість до дії тканинних протеаз [3, 21].

Недостатніми є дані про вплив кістковопластичних матеріалів на основі глікозаміногліканів для хірургічного лікування генералізованого пародонтиту. Результати впливу препаратів загальної дії на основі хондроїтину сульфату і глюкозаміну гідрохлориду на цитокіновий профіль у пародонтологічних хворих також неоднозначні.

Мета дослідження – дослідити рівень інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і трансформуючого фактора росту типу бета 1 (ТФР- β 1) при комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту кістково-пластичними матеріалами різного походження та остеотропними препаратами, зокрема, засобами на основі глікозаміногліканів.

Матеріали і методи дослідження. Здійснено комплексне пародонтологічне обстеження 80 пацієнтів (38 чоловіків і 42 жінок) віком 21–50 років. Рандомізацію пацієнтів за віковими групами проводили за рекомендаціями ВООЗ, керуючись такими віковими параметрами: до 24 років, 25–35 років, 36–45 років, 46–55 років [10].

Усім пацієнтам проводили загальноприйняті клінічні та рентгенологічні дослідження, використовуючи класифікацію М.Ф. Данилевського (1994) у модифікації Г.Ф. Белоклицької (2007) [2]. Пацієнтів поділено на дві групи. До основної групи увійшли 68 пацієнтів із діагнованим генералізованим пародонтитом (ГП) I, II і III ступенів важкості, у яких рівень цитокінів у сироватці крові визначали залежно від особливостей перебігу і ступеня важкості процесу. Досліджували також залежність рівня вибраних цитокінів від віку, статі й сезону обстеження (тепла пора року (ТПР) і холодна пора року (ХПР), за середньодобової температури вище або нижче +8 °С відповідно).

Для призначення лікувальних схем основну групу додатково поділили на чотири підгрупи: № 1 – 17 пацієнтів, які відмовилися від хірургічного втручання, обмежившись традиційним консервативним лікуванням, що включало професійну гігієну та місцеве використання гелю “Метродент®” (Synmedic Laboratories, Індія); № 2 – 18 пацієнтів, лікувальна схема для яких включала проведення клаптевих операцій із використанням кістково-пластичного матеріалу “Колапан-Л®” (“Интермедапатит”, РФ) та призначення препарату “Вітрум® Остеомар” (Unipharm Inc., США). Препарат містить комплекс мікро- і макроелементів, холекальциферол та регулює кальцієво-фосфорний обмін; № 3 – 14 пацієнтів, яким клаптеві операції проводили, використовуючи матеріал на основі β -трикальційфосфату Easy Graft™ (DS Dental, Швейцарія) і для загального лікування призначали препарат “Остеогенон” (Pierre Fabre Medicament Production, Франція) – осейн-гідроксіапатитний комплекс. Відповідно до інструкції, препарат чинить подвійну дію на метаболізм кісткової тканини: органічний осейновий комплекс стимулює процеси утворення кістки, а мінеральний компонент гальмує резорбцію кістки і є обов’язковою складовою кісткової тканини; № 4 – 19 хворих, комплексне лікування яких полягало у проведенні клаптевих операцій із використанням кістковопластичного матеріалу на основі ксеноколагену, насиченого сульфатованими глікозаміногліканами “Остеопласт®” (НПК “Витаформ-Р”, РФ) (використання крихти, твердих, м’яких блоків і мембрани згідно з показаннями), і призначенні препарату на основі хондроїтину сульфату і глікозаміну гідрохлориду “Терафлекс®” (Contract Pharmacal Corporation, Bayer Consumer Care AG, США/Швейцарія). Препарат володіє хондропротекторною дією та стимулює процеси регенерації кісткової тканини. До групи порівняння увійшли 12 пацієнтів з інтактним пародонтом.

Рівень ІЛ-6 і ТФР- β 1 у сироватці крові визначали за допомогою наборів реактивів для імуноферментного аналізу TGF- β 1 (DRG, Німеччина)

та Human-IL6 (Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія), дотримуючись стандартних протоколів фірм-виробників. Кров брали до лікування і впродовж трьох років комплексного лікування та підтримувальної терапії згаданими препаратами. Кров брали з ліктьової вени (6 мл) у пробірки типу Vacutest Kima (Arzergrande (PD), Італія), що містили 10,8 мг K_3EDTA (трикалієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти). Після центрифугування брали сироватку крові, вміщували її у пластикові пробірки типу Eppendorf-Elkay (Shrewsbury, США) і зберігали при $-20^{\circ}C$ до часу проведення аналізу.

Принцип визначення полягав у тому, що сироватку крові вміщували у лунки пластикового планшета з адсорбованим на їх дні антитілом-1 до першого епітопу певної ізоформи цитокіна, унаслідок чого утворювався комплекс молекули цитокіна із цим антитілом. Після цього у лунки планшета додавали антитіло-1 до 2-го епітопу цієї ж молекули, яке також зв'язувало молекулу цитокіна і слугувало для зв'язування антитіла-2, кон'югованого з ензимом (пероксидаза хрому). Останній забезпечує перебіг біохімічної реакції, продукт якої визначали на багатоканальному мікрофотометрі BioТек 76883 ELx800 (BioТек, США). Комплексне лікування ГП і дослідження рівня зазначених вище цитокінів проводили після інформування хворих про суть методу дослідження та їхньої письмової згоди. Усі дослідження передбачали заходи безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Протокол дослідження схвалений Комісією з питань біоетики ЛНМУ ім. Данила Галицького (витяг з протоколу № 7 від 24 вересня 2012 р.).

Статистичні розрахунки здійснювали за стандартною програмою статистичної обробки медико-біологічної інформації Origin 7,0 (OriginLab Inc.). Визначали показник вірогідності різниці t (критерій Стьюдента). Відмінність між двома змінними величинами вважали достовірною, якщо ймовірність різниці $p < 0,05$. Показники зіставляли з групою порівняння (крім рисунка і табл. 5), де порівнювали стосовно основної групи до лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. У табл. 1 наведені дані щодо класифікації пацієнтів за статтю і віком: з 80 осіб 38 чоловіків мали вік 21–48 років (середній вік $34,46 \pm 7,42$), 42 жінки – 25–50 років (середній вік $33,41 \pm 6,83$).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Стать пацієнтів	число пацієнтів	вік, роки	
		Діапазон значень	Середнє значення
За вибіркою	80	21–50	$33,87 \pm 6,98$
Чоловіки	38	21–48	$34,46 \pm 7,42$
Жінки	42	25–50	$33,41 \pm 6,83$

Серед 68 обстежених пацієнтів у 19 виявлено ГП I ступеня важкості, у 25 – ГП II ступеня, у 24 – ГП III ступеня. Із застосуванням пародонтальних індексів і рентгенологічних показників, відповідно до ступеня важкості патологічного процесу, констатовано наявність у тканинах пародонту як активного запального процесу, так і тривалого хронічного прогресуючого патологічного процесу. Зондування пародонтальних кишень різної глибини, виповнених грануляційною тканиною, серозним і гнійним ексудатом, документували за появою множинних вогнищ остеопорузу внаслідок посиленої резорбції міжзубних кісткових перегородок. Формування поодиноких і множинних вертикальних кишень різної глибини при ГП I, II і III ступенів важкості

було показанням для проведення клаптевих операцій із застосуванням кістково-пластичних матеріалів.

Виявлено зміни середнього рівня цитокінів ІЛ-6 та ТФР- β 1 у напрямі до норми, незважаючи на залежність від ступеня важкості процесу, особливостей перебігу, а також віку, статі й сезонного чинника: теплий період року і холодний період року (табл. 2–5). Різниця у рівнях ТФР- β 1 та ІЛ-6, які стосуються різних ступенів ГП і сезонних особливостей, простежувалася також на тлі гендерних відмінностей у ХПР і ТПР (табл. 2). Серед чоловіків у нормі середнє значення ТФР- β 1 становило $65,9 \pm 27,02$ пг/мл, що було трохи нижчим за аналогічний показник у жінок ($75,94 \pm 37,47$ пг/мл) і корелювало з даними літератури [23]. При ГП до лікування середнє значення цього показника становило $82,9 \pm 33,53$ пг/мл у чоловіків і $81,01 \pm 56,43$ пг/мл у жінок.

Дані щодо впливу чинника сезонності засвідчили, що у ХПР усереднене значення ТФР- β 1 у чоловіків і жінок становить $109,45 \pm 33,02$ пг/мл порівняно з $47,22 \pm 28,08$ пг/мл ($p < 0,05$) у ТПР. Показник ТФР- β 1 при ГП до лікування у ХПР становив $115,08 \pm 37,1$ пг/мл, тоді як у ТПР – $56,58 \pm 35,98$ пг/мл. Рівень ІЛ-6 продемонстрував менш помітну різницю: у нормі він становив $29,71 \pm 16,39$ пг/мл у ХПР і $26,54 \pm 9,45$ пг/мл у ТПР. При ГП до лікування рівень ІЛ-6 становив $24,85 \pm 7,61$ пг/мл у ХПР і $24,13 \pm 7,5$ пг/мл у ТПР (табл. 2).

Таблиця 2

Уміст ТФР- β 1 та ІЛ-6 у сироватці крові (пг/мл) під час лікування залежно від статі (А) і сезонного чинника (Б) та їх перехресне розмежування (В)

А#	Чоловіки		Жінки	
	ТФР- β 1	ІЛ-6	ТФР- β 1	ІЛ-6
Норма (група порівняння) $n = 12$	$65,9 \pm 27,02$	$26,02 \pm 9,27$	$75,94 \pm 37,47$	$29,59 \pm 14,5$
ГП до лікування (основна група) $n = 68$	$82,9 \pm 33,53$	$24,6 \pm 9,23$	$81,01 \pm 56,43$	$22,49 \pm 6,21$

Б#	ХПР		ТПР	
	ТФР- β 1	ІЛ-6	ТФР- β 1	ІЛ-6
Норма (група порівняння) $n = 12$	$109,45 \pm 33,02$	$29,71 \pm 16,39$	$47,22 \pm 28,08^*$	$26,54 \pm 9,45$
ГП до лікування (основна група) $n = 68$	$115,08 \pm 37,1$	$24,85 \pm 7,61$	$56,58 \pm 35,98$	$24,13 \pm 7,5$

– усереднені дані для чоловіків і жінок залежно від сезону; * – різниця статистично достовірна щодо групи порівняння, $p < 0,05$.

В##	Чоловіки			
	ХПР		ТПР	
	ТФР- β 1	ІЛ-6	ТФР- β 1	ІЛ-6
Норма (група порівняння) $n = 5$	$109,37 \pm 24,48$	$23,67 \pm 17,86$	$43,37 \pm 17,95$	$27,57 \pm 1,83$
ГП до лікування (основна група) $n = 33$	$99,48 \pm 27,52$	$25,64 \pm 12,73$	$59,08 \pm 29,53$	$24,47 \pm 9,31$

	Жінки			
	ТФР- β 1	ІЛ-6	ТФР- β 1	ІЛ-6
	ТФР- β 1	ІЛ-6	ТФР- β 1	ІЛ-6
Норма (група порівняння) $n = 7$	$87,23 \pm 37,47$	$31,77 \pm 1,83$	$64,64 \pm 26,61$	$25,53 \pm 14,72$
ГП до лікування (основна група) $n = 35$	$100,74 \pm 42,57$	$21,63 \pm 6,88$	$53,58 \pm 25,53$	$23,7 \pm 5,65$

– розмежовані дані за категоріями (стать, сезон).

Розподіл пацієнтів за статтю не виявив достовірних відмінностей у рівні цитокінів як у нормі, так і при ГП, а також у ХПР та ТПР. У чоловіків у ХПР показник ТФР- β 1 у нормі становив $109,37 \pm 24,48$ пг/мл, у жінок – $87,23 \pm 37,47$ пг/мл. Рівень ІЛ-6 у нормі в ХПР у чоловіків становив $23,67 \pm 17,86$ пг/мл, у жінок – $31,77 \pm 1,83$ пг/мл. У ТПР вміст ТФР- β 1 у сироватці крові в нормі як у чоловіків, так і у жінок помітно знижувався – до $43,37 \pm 17,95$ і $64,64 \pm 26,61$ пг/мл відповідно.

При ГП до лікування показник ТФР- β 1 у чоловіків у ХПР був значно вищим, ніж у жінок – $115,08 \pm 37,1$ пг/мл проти $56,58 \pm 35,98$ пг/мл відповідно. Водночас у ТПР концентрація ТФР- β 1 у чоловіків помітно знижувалася ($59,08 \pm 29,53$ пг/мл), тоді як у жінок вона суттєво не змінювалася ($53,58 \pm 25,53$ пг/мл). Рівень ІЛ-6 у чоловіків становив $25,64 \pm 12,73$ пг/мл проти $21,63 \pm 6,88$ пг/мл у жінок. Ці показники практично не відрізнялися в ТПР у чоловіків ($24,47 \pm 9,31$ пг/мл) та жінок ($23,7 \pm 5,65$ пг/мл) (табл. 2).

Упродовж лікування ГП I ступеня важкості рівень ТФР- β 1 становив $87,98 \pm 10,53$ пг/мл порівняно з $67,96 \pm 19,86$ пг/мл у групі з інтактним пародонтом (табл. 3). У групі хворих із ГП II ступеня важкості під час лікування виявлено підвищення цього показника до $94,95 \pm 43,38$ пг/мл порівняно з нормою, тоді як у хворих з ГП III ступеня важкості зниження рівня ТФР- β 1 до $79,44 \pm 30,96$ пг/мл порівняно з нормальними показниками ($67,96 \pm 19,86$ пг/мл) було недостовірним (табл. 3).

Виявлено суттєві “сезонні” особливості зміни рівня ТФР- β 1, залежно від взяття проб крові у холодний чи в теплий період року. У ХПР концентрація ТФР- β 1 у сироватці крові пацієнтів з інтактним пародонтом становила $109,46 \pm 50,82$ пг/мл, а в ТПР суттєво знижувалася ($47,22 \pm 13,1$ пг/мл). Водночас при лікуванні ГП I ступеня рівень цього цитокіна суттєво не змінювався і становив $83,93 \pm 21,66$ пг/мл у ХПР і $91,01 \pm 12,09$ пг/мл – у ТПР. При лікуванні ГП II ступеня достовірно зріс вміст ТФР- β 1 ($156,36 \pm 58,86$ пг/мл, $p < 0,05$) у ХПР, значно знизився у ТПР ($33,54 \pm 16,87$ пг/мл, $p < 0,05$). При лікуванні ГП III ступеня ця закономірність зниження рівня ТФР- β 1 від $120,63 \pm 57,52$ пг/мл у ХПР до $38,25 \pm 12,52$ пг/мл у ТПР зберігалася і була статистично достовірною (див. табл. 3).

Рівень ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів з ГП, на відміну від вмісту ТФР- β 1, не демонстрував значної динаміки і становив $23,81 \pm 4,78$ пг/мл проти $27,59 \pm 3,73$ пг/мл у групі порівняння (див. табл. 3). Рівень цього цитокіна не залежав від ступеня важкості перебігу патологічного процесу і при лікуванні ГП I ступеня становив $21,94 \pm 2,7$ пг/мл проти $27,59 \pm 3,73$ пг/мл – у групі порівняння. Цей показник становив $24,62 \pm 4,63$ пг/мл при лікуванні ГП II ступеня і $24,71 \pm 2,4$ пг/мл – ГП III ступеня важкості.

Під час лікування ГП II ступеня простежували сезонну залежність вмісту ІЛ-6, хоча діапазон коливань тут був значно меншим. У ХПР вміст ІЛ-6 у сироватці крові в нормі становив $29,7 \pm 9,46$ пг/мл, а після лікування: ГП I ступеня – $26,16 \pm 3,23$ пг/мл, ГП II ступеня – $17,59 \pm 5,45$ пг/мл, ГП III ступеня – $24,05 \pm 4,14$ пг/мл. У ТПР вміст ІЛ-6 у сироватці крові при інтактному пародонті становив $26,6 \pm 3,86$ пг/мл. Зниження рівня ІЛ-6 у ТПР простежувалося лише упродовж лікування ГП I ступеня – $18,78 \pm 3,61$ пг/мл проти $26,16 \pm 3,23$ пг/мл у ХПР. При лікуванні ГП II ступеня важкості рівень ІЛ-6 зростав до $31,65 \pm 2,5$ пг/мл у ТПР проти $17,59 \pm 5,45$ пг/мл у ХПР, тоді як рівень цього цитокіна при лікуванні ГП III ступеня становив $25,37 \pm 2,92$ пг/мл у ТПР проти $24,05 \pm 4,14$ пг/мл у ХПР (див. табл. 3).

Таблиця 3

Уміст ТФР- β 1 і ІЛ-6 у сироватці крові під час лікування,
залежно від ступеня важкості ГП та чинника сезонності

Основна група під час лікування і група порівняння		ТФР- β 1	ІЛ-6
$n = 12$	Норма (група порівняння)	$67,96 \pm 19,86$	$27,59 \pm 3,73$
$n = 68$	Основна група (ГП до лікування)	$145,65 \pm 49,83^*$	$23,81 \pm 4,78$
ГП під час лікування			
$n = 19$	ГП I ступеня	$87,98 \pm 10,53$	$21,94 \pm 2,72$
$n = 25$	ГП II ступеня	$94,95 \pm 43,38$	$24,62 \pm 4,63$
$n = 24$	ГП III ступеня	$79,44 \pm 30,96$	$24,71 \pm 2,4$
ХПР			
$n = 12$	Норма (група порівняння)	$109,45 \pm 33,02$	$29,7 \pm 9,46$
$n = 19$	ГП I ступеня	$83,93 \pm 21,66$	$26,16 \pm 3,23$
$n = 25$	ГП II ступеня	$156,36 \pm 58,86^*$	$17,59 \pm 5,45^*$
$n = 24$	ГП III ступеня	$120,63 \pm 57,52$	$24,05 \pm 4,14$
ТПР			
$n = 12$	Норма (група порівняння)	$47,22 \pm 13,1$	$26,6 \pm 3,86$
$n = 19$	ГП I ступеня	$91,01 \pm 12,09^*$	$18,78 \pm 3,61$
$n = 25$	ГП II ступеня	$33,54 \pm 16,87^*$	$31,65 \pm 2,5^*$
$n = 24$	ГП III ступеня	$38,25 \pm 12,52^*$	$25,37 \pm 2,92$

* – різниця статистично достовірна щодо групи порівняння, $p < 0,05$.

Узагальнюючи отримані результати, можна вважати їх наслідком прояву компенсаторно-адаптаційних механізмів, але це питання вимагає додаткового дослідження.

Оскільки в обстежених пацієнтів ГП перебував як у хронічній, так і в загостреній фазах, констатовано залежність рівня ТФР- β 1 від чинника сезонності (див табл. 4). У ХПР рівень ТФР- β 1 у сироватці крові пацієнтів з інтактним пародонтом становив $109,45 \pm 33,02$ пг/мл, при ГП до лікування – $145,65 \pm 49,83$ пг/мл. Під час лікування ГП з хронічним перебігом патологічного процесу в пародонтальному комплексі простежували зростання цього показника до $207,56 \pm 59,82$ пг/мл, тоді як у випадках із загостреним перебігом ГП цей показник знижувався до $87,33 \pm 12,97$ пг/мл. У ТПР рівень ТФР- β 1 у нормі був істотно нижчим ($47,22 \pm 13,1$ пг/мл), а під час лікування ГП з хронічним перебігом істотних змін цього показника у ТПР не відбувалося ($55,15 \pm 10,9$ пг/мл), як і під час лікування ГП із загостреним перебігом ($63,0 \pm 46,33$ пг/мл).

Іншим був характер змін вмісту ІЛ-6 упродовж лікування патологічного процесу. У ХПР за хронічного перебігу ГП вміст ІЛ-6 був майже такий самий, як у пацієнтів з інтактним пародонтом ($29,89 \pm 3,45$ пг/мл проти $29,71 \pm 9,46$ пг/мл). Під час лікування ГП з гострим перебігом патологічного процесу вміст ІЛ-6 у пацієнтів з ГП знижувався ($21,75 \pm 2,9$ пг/мл). У ТПР динаміка цього показника відрізнялася від динаміки у ХПР. Уміст ІЛ-6 за хронічного перебігу ГП незначною мірою відрізнявся від показника в групі порівняння ($22,96 \pm 2,6$ пг/мл проти $26,54 \pm 3,86$ пг/мл), тоді як за гострого перебігу процесу рівень ІЛ-6 становив $29,33 \pm 2,32$ пг/мл (див. табл. 4).

Таблиця 4

Уміст ТФР- β 1 та ІЛ-6 у сироватці крові під час лікування,
залежно від особливостей перебігу ГП та чинника сезонності

Основна група під час лікування та група порівняння		ТФР- β 1	ІЛ-6
$n = 12$	Норма (група порівняння)	$67,96 \pm 19,86$	$27,6 \pm 3,73$
$n = 36$	Хронічний перебіг ГП	$70,66 \pm 16,96$	$23,97 \pm 2,33$
$n = 32$	Гострий перебіг ГП	$81,25 \pm 13,51$	$23,65 \pm 2,5$
ХПР			
$n = 12$	Норма (група порівняння)	$109,45 \pm 33,82$	$29,71 \pm 9,46$
$n = 36$	Хронічний перебіг ГП	$207,56 \pm 59,82^*$	$29,89 \pm 3,45$
$n = 32$	Гострий перебіг ГП	$87,33 \pm 12,97$	$21,75 \pm 2,9$
ТПР			
$n = 12$	Норма (група порівняння)	$47,22 \pm 13,1$	$26,54 \pm 3,86$
$n = 36$	Хронічний перебіг ГП	$55,15 \pm 10,9$	$22,96 \pm 2,6$
$n = 32$	Гострий перебіг ГП	$63,0 \pm 46,33$	$29,33 \pm 2,32$

* – різниця статистично достовірна щодо групи порівняння, $p < 0,05$.

У табл. 5 і на рисунку показано рівні цитокінів ІЛ-6 та ТФР- β 1 за результатами трирічного комплексного лікування пацієнтів з ГП. Середнє значення рівня ТФР- β 1 в основній групі з ГП до лікування було вищим, ніж у пацієнтів з інтактним пародонтом (група порівняння) – $145,65 \pm 49,83$ пг/мл проти $67,96 \pm 17,86^*$ пг/мл відповідно ($*p < 0,05$). Упродовж трьох років лікування хворі підгрупи № 1 отримували консервативне лікування і тоді підлягали моніторингу, демонструючи високий рівень ТФР- β 1 у сироватці крові – $180,16 \pm 7,54$ пг/мл, тоді як у хворих підгруп № 2–4 цей показник знижувався до $48,45 \pm 16,75^*$, $77,36 \pm 12,27^*$ та $61,47 \pm 12,93^*$ пг/мл відповідно ($*p < 0,05$). Як бачимо з табл. 5, у декількох пацієнтів підгрупи № 1 консервативне лікування було малоефективним, а пацієнти цієї ж підгрупи, для яких лікування було ефективнішим, не з'являлися на сеанси підтримувальної терапії, а отже, стали недоступними для обстеження.

Таблиця 5

Рівень цитокінів ІЛ-6 і ТФР- β 1 через три роки
після комплексного лікування ГП

Пацієнти основної групи та групи порівняння	ТФР- β 1 (середнє значення $\pm$ відхилення)	ІЛ-6 (середнє значення $\pm$ відхилення)
Основна група, $n = 68$ (ГП до лікування)	$145,65 \pm 49,83^{\#}$	$23,81 \pm 4,78$
Основна група (у процесі лікування) $n = 68$ (середнє значення у підгрупах № 1–4)	$89,78 \pm 86,87$	$23,60 \pm 12,81$
Підгрупа № 1 [#] , $n = 17$	$180,16 \pm 7,54$	$12,76 \pm 1,99$
Підгрупа № 2 [#] , $n = 18$	$48,75 \pm 16,75^*$	$19,56 \pm 7,43$
Підгрупа № 3 [#] , $n = 14$	$77,36 \pm 12,27^*$	$21,37 \pm 2,73$
Підгрупа № 4 [#] , $n = 19$	$61,47 \pm 12,93^*$	$30,43 \pm 1,78$
Основна група після лікування, $n = 51$ (середнє значення у підгрупах № 2–4)	$60,22 \pm 15,85^*$	$20,65 \pm 3,84$
Група порівняння, $n = 12$	$67,96 \pm 17,86^*$	$27,59 \pm 3,73$

* – різниця статистично достовірна, $p < 0,05$. [#] – статистика зіставлення щодо основної групи “до лікування”.

До підгрупи № 1 увійшли пацієнти з ГП, що отримали традиційне консервативне лікування, до підгрупи № 2 – пацієнти з ГП, у хірургічному лікуванні яких використано “Колапан-Л®” і препарат “Вітрум® Остеомар”, до підгрупи № 3 – пацієнти з ГП, у хірургічному лікуванні яких використано “Easy Graft™” і препарат “Остеогенон”, до підгрупи № 4 – пацієнти з ГП, у хірургічному лікуванні яких використано “Остеопласт®” і препарат “Терафлекс®”.

Рівень інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) і трансформуючого фактора росту типу бета 1 (ТФР-β1) до, під час та після (через три роки) лікування (підгрупи № 1–4, як у табл. 5).

* – різниця статистично достовірна, $p < 0,05$; # – статистика зіставлення щодо основної групи “до лікування”.

Найбільшу наближеність до норми (група порівняння) за вмістом ТФР-β1 демонстрували пацієнти підгрупи № 4, де для хірургічного та загального лікування застосовували препарати на основі глікозаміногліканів (див. табл. 5 і рисунок).

До лікування у хворих основної групи рівень ІЛ-6 становив $23,81 \pm 4,78$ пг/мл, що суттєво не відрізнявся від цього показника у людей з інтактним пародонтом ($27,59 \pm 3,73$ пг/мл). Під час лікування у хворих підгрупи № 1 (консервативне традиційне лікування) виявлено найнижчий рівень ІЛ-6 ($12,76 \pm 1,99$ пг/мл) порівняно з хворими, які отримували комплексне лікування, що включало хірургічне втручання і запропоновані схеми остеотропної терапії. У підгрупі № 2 рівень ІЛ-6 становив $19,56 \pm 7,43$ пг/мл, а у підгрупі № 3 – $21,37 \pm 2,73$ пг/мл. Найбільш наближеним до норми був вміст ІЛ-6 після лікування пацієнтів підгрупи № 4 – $30,43 \pm 1,78$ пг/мл ($27,56 \pm 3,73$ пг/мл – у нормі). Отже, найефективнішою була лікувальна схема, яка включала препарати на основі глікозаміногліканів, що нормалізували рівень цитокінів ІЛ-6 і ТФР-β1.

Кісткова тканина коміркового відростка – метаболічно активна система, що постійно оновлюється через резорбцію та формування кістки. Дисбаланс у цій системі призводить до деструкції кістки, що супроводжується остеопорозним процесом. Одним із важливих регуляторів цих процесів виступають цитокіни, утворення яких можуть стимулювати різні біологічні, фізичні та хімічні чинники [18]. ІЛ-6 і ТФР-β1 є важливими цитокінами, які індукують резорбцію кістки. Інтерлейкіни забезпечують взаємодію клітин у тканинах і органах, а також зв'язок між органами як за фізіологічних умов, так і за дії різних патогенних чинників. У здорових осіб вміст інтерлейкінів контролюють відповідні інгібітори, які так регулюють інтенсивність запальних процесів, реге-

нерації тканин, гемопоезу, проліферації клітин і апоптозу. Механізм дії інтерлейкінів полягає в тому, що вони можуть не лише стимулювати, але й гальмувати перелічені процеси, діяти як синергісти або антагоністи, запускаючи складний каскад ланцюгових реакцій. Поліпептидні фактори росту та інтерлейкіни формують спільну систему, в якій міжклітинна взаємодія реалізується на різних рівнях [19].

Суть біологічної дії ТФР- β полягає в локальній імуносупресії, яка перешкоджає надмірній проліферації і має протизапальний ефект [24]. Водночас ІЛ-6, який продукують макрофаги та лімфоцити, стимулює запальні, імунні й метаболічні процеси, а також впливає на ріст і диференціювання В-лімфоцитів. Нами вперше виявлено залежність рівнів цитокінів ІЛ-6 і ТФР- β 1 від чинника сезонності (холодного й теплого періодів року) і менш суттєву залежність цих показників від віку й статі пацієнтів, а також від перебігу (хронічний чи гострий) патологічного процесу в пародонті.

На противагу стереотипу, що оперативне втручання в теплий період року більш ефективне, отримані нами результати свідчать, що у холодний період рівень ТФР- β 1 у пацієнтів із ГП вищий. Результати лікування хворих основної групи дають змогу припустити, що високий рівень ТФР- β 1 у ХПР, ймовірно, гальмує швидкість регенерації, водночас поліпшуючи її якість завдяки зниженню інтенсивності запального процесу. Розвиток імуностеології, яка вивчає зв'язок між клітинами імунної системи і кістки, сприятиме кращому розумінню ролі імунопатогенезу у дистрофічно-запальних захворюваннях пародонту, що формуватиме нові підходи до лікування генералізованого пародонтиту [27].

У підгрупі № 1, яка отримала лише традиційне консервативне лікування місцевого характеру, виявлене нами зниження рівня ІЛ-6 можна розглядати як відсутність компенсаторної реакції, яка має бути спрямована на зниження рівня прозапальних цитокінів. Водночас суттєве зростання рівня ТФР- β 1 у підгрупі №1 свідчить про відсутність стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонтального комплексу, його прогресування в хронічній формі та ймовірне розбалансування ланок імунної системи. Зростання рівня ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів підгрупи № 4, яким проведено хірургічне втручання і загальне лікування, що включало препарати на основі глікозаміногліканів, свідчить про формування стійкої компенсаторної реакції з метою збереження балансу в системі цитокінів.

Висновки. Аналіз рівня ІЛ-6 і ТФР- β 1 залежно від статі, важкості патологічного процесу в тканинах пародонту і чинника сезонності дав змогу виявити особливості зміни рівня означених цитокінів під час застосування різних схем комплексного лікування генералізованого пародонтиту. За відсутності хірургічного втручання при ГП підвищувався рівень ТФР- β 1 у сироватці крові пацієнтів і знижувався рівень ІЛ-6, що перешкоджає стабілізації патологічного процесу. Комплексне лікування з використанням препаратів на основі глікозаміногліканів сприяло нормалізації показників рівня досліджуваних цитокінів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бажанов Н.Н. Иммунные механизмы патогенеза пародонтита / Н.Н. Бажанов, Т.П. Иванюшко // Наука – практике : материалы науч. сессии ЦНИИС. – М., 1998. – С. 103–104 (*Bazhanov N. The immune mechanisms of pathogenesis of periodontitis / N. Bazhanov, T. Ivanyushko // Science – to practice: materials of scient. sessions of CNIIS. – M., 1998. – P. 103–104*). 2. Белоклицкая Г.Ф. Современный взгляд на классификацию болезней пародонта / Г.Ф. Белоклицкая // Современная стоматология. – 2007. – № 3. – С. 59–64 (*Beloklitskaya G. Modern look on classification of periodontal diseases / G. Beloklitskaya // Sovremennaya stomatologia. – 2007. – N 3. – P. 59–64*). 3. Истратов Л.П. Коллаген и его применение в медицине / Л.П. Истратов. – М. : Медицина, 1976. – 228 с. (*Istranov L. Collagen and his application in medicine / L. Istranov. – M. : Medicine, 1976. – 228 p.*). 4. Ковальчук Л.В. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.А. Рогова // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 24–26 (*Kovalchuk L. Role of cytokines*

- in the mechanisms of development of chronic inflammation in parodontium tissue / L. Kovalchuk, L. Gankovskaya, M. Rogova // *Immunology*. – 2000. – N 6. – P. 24–26).
5. Кулыгина В.Н. Результаты исследования распространенности и структуры заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / В.Н. Кулыгина, Мохаммад Аль Мохаммад, Л.Л. Козлова // *Український стоматологічний альманах*. – 2013. – № 5. – С. 29–31 (Kulygina V. Results of research of prevalence and structures of periodontal diseases at the persons of young age / V. Kulygina, Mokhammad Al Mokhammad, L. Kozlova // *Ukrainskiy Stomatologichniy Almanah*. – 2013. – N 5. – P. 29–31).
6. Кунин А.А. Оценка показаний к хирургическим методам лечения заболеваний пародонта / А.А. Кунин, С.В. Ерина, М.А. Сорокина // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 210–213. (Kunin A. Estimation of testimonies to the surgical methods of treatment of periodontal diseases / A. Kunin, S. Erina, M. Sorokina // *Annoncer of new of medical technologies*. – 2010. – Vol. 17, N 2. – P. 210–213).
7. Ларионов Е.В. Роль сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ) в физиологии и патофизиологии тканей пародонта / Е.В. Ларионов, Т.А. Глыбина // *Стоматология сегодня*. – 2007. – № 2(62). – С. 52–53 (Larionov E. Role of sulfated glycosaminoglycans (sGAG) in physiology and physiopathology of periodontal tissue / E. Larionov, T. Glybina // *Stomatology today*. – 2007. – N 2(62). – P. 52–53).
8. Лиля А.М. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза (результаты клинического исследования) / А.М. Лиля, В.И. Мазуров, О.В. Шидловская // *Русский медицинский журнал*. – 2004. – Т. 13, № 24. – С. 1618–1622 (Lila A. Teraflex in complex therapy of osteoarthritis of knee-joints and osteochondrosis (results of clinical research) / A. Lila, V. Mazurov, O. Shidlovskaya // *Russ. Med. Zhurn.* – 2004. – Vol. 13, N 24. – P. 1618–1622).
9. Панасюк А.Ф. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани / А.Ф. Панасюк, Е.В. Ларионов // *Ревматология*. – 2000. – № 2. – С. 46–55 (Panasyuk A. Chondroitinsulfats and their role in the exchange of chondrocytes and intercellular matrice of cartilaginous tissue / A. Panasyuk, E. Larionov // *Revmatologiya*. – 2000. – N 2. – P. 46–55).
10. Подходы к классификации возрастной структуры населения. – Режим доступа // <http://psylist.net/age/00056.htm> (Going near classification of age-dependent structure of population // <http://psylist.net/age/00056.htm>).
11. Родионова Н.В. Функциональная морфология клеток в остеогенезе / Н.В. Родионова; отв. ред. П.М. Мажуга; АН УССР. Ин-т зоологии им. И.И. Шмальгаузена. – К. : Наук. думка, 1989. – 192 с. (Rodionova N. Functional morphology of cages in osteogeneze / N. Rodionova, P. Mazhuga, AN Ukraine. – I.I. Shmalgauzen In-t of zoology. – K. : Nauk. Dumka, 1989. – 192 p.).
12. Самойленко А.В. Дисбаланс в системе цитокинов больных генерализованным пародонтитом и его коррекция цитокинотерапией / А.В. Самойленко, И.С. Мищенко, А.Ю. Макаревич // *Современная стоматология*. – 2001. – № 2. – С. 40–42 (Samoylenko A. Disbalance in the system of citokins of patients with generalized periodontitis and its correction of citokinothrapy / A. Samoylenko, I. Mischenko, A. Makarevich // *Modern stomatology*. – 2001. – N 2. – P. 40–42).
13. Соловьев Г.С. Роль гликозаминогликанов в индуктивных системах при гистогенезе опорных тканей / Г.С. Соловьев, П.В. Дунаев // Структурные и функциональные изменения в клетках и тканях производных мезенхимы при нормальном развитии и в условиях действия неблагоприятных факторов. – К. : Наук. думка, 1982. – С. 92–93 (Soloviev G. Role of glycosaminoglycans in the inductive systems at the histogenesis of supporting tissues / G. Soloviev, P. Dunaev // *The Structural and functional changes in cages and tissue of derivatives of mesenchyma at normal development and in the conditions of action of unfavorable factors*. – K. : Nauk. Dumka, 1982. – P. 92–93).
14. Фаллер Д.М. Молекулярная биология клетки: руководство для врачей / Д.М. Фаллер, Д. Шилдс. – М. : БИНОМ-Пресс, 2003. – 272 с. (Faller D. Molecular biology of cage. Guidance for doctors / D. Faller, D. Shilds. – M. : BINOM-Press, 2003. – 272 p.).
15. Чичасова Н.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза / Н.В. Чичасова // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 11. – № 23. – С. 1277–1279 (Chichasova N. Glycosamin and chondroitin in treatment of osteoarthritis / N. Chichasova // *Russ. Med. Zhurn.* – 2003. – Vol. 11. – N 23. – P. 1277–1279).
16. Чичасова Н.В. Новое направление в лечении остеоартроза – комбинированная терапия хондроитин сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом (препарат АРТРА) / Н.В. Чичасова, Л.И. Алексеева, Л.И. Беневоленская [и др.] // *Русский медицинский журнал*. – 2004. – Т. 12. – № 23. – С. 1337–1341 (Chichasova N. New direction in treatment of osteoarthritis is the combined therapy by a chondroitin sulfate and glycosamin by a hydrochloride (preparation of ARTRA) / N. Chichasova, L. Alekseeva, L. Benevolenskaya // *Russ. Med. Zhurn.* – 2004. – Vol. 12. – N 23. – P. 1337–1341).
17. Шкарина Т.Н. Лекарственные средства, содержащие хондроитина сульфат / Т.Н. Шкарина, И.В. Исаева, С.В. Ковалева // *Фармация*. – 2007. – № 3. – С. 42–48 (Shkarina T. Medicinal facilities, containing a chondroitin sulfate / T. Shkarina, I. Isaeva, S. Kovaleva // *Farmaciya*. – 2007. – N 3. – P. 42–48).
18. Щепеткин И.А. Остеокластическая резорбция кости / И.А. Щепеткин // *Успехи современной биологии*. – 1996. – Т. 116, № 4. – С. 474–492 (Schepetkin I. Osteoclastic resorbtion of bone / I. Schepetkin // *Successes of New. Biol.* – 1996. – Vol. 116, N 4. – P. 474–492).
19. Bagli M. Cytokines and transcription factors / M. Bagli, A. Papassotiropoulos, M. Knapp // *Neurosci. Lett.* – 2000. – Vol. 283. – P. 109–112.
20. Burger M. Observations of the influence of chondroitin sulfate on the rate of bone repair / M. Burger, B.S. Sherman, A.E. Sobel // *J. Bone Jt. Surg.* – 1962. – Vol. 44B,

N 3. – P. 675–687. 21. *Burgeson R.* Collagen Types. Molecular Structure and Tissue Distribution / R. Burgeson, M. Nimni // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1992. – Vol. 282. – P. 250–272. 22. *Kwan Tat S.* Chondroitin and glucosamin sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study / S. Kwan Tat, J.P. Pelletier, J. Verges [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2007. – Vol. 6, N 9. – P. 117–122. 23. *Laplanche A.F.* Expression of Heat Shock Proteins in Mouse Skin During Wound Healing / A. Laplanche, V. Moulin, F. Auger [et al.] // J. Of Histochemistry & Cytochemistry. – 1990. – Vol.48, N 11. – P. 1291–1301. 24. *Llobet A.* Understanding trabecular meshwork physiology: a key to the control of intraocular pressure? / A. Llobet, X. Gasull, A. Gual // News Physiol. Sci. – 2003. – Vol. 18. – P. 205–209. 25. *Manolagas S.C.* Role of cytokines in bone resorption / S.C. Manolagas // Bone. – 1995. – Vol. 17. – P. 63–67. 26. *Okada H.* Cytokine expression in periodontal health and disease / H. Okada, S. Murakami // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 1998. – Vol. 9. – P. 248–266. 27. *Rachner T.D.* Osteoporosis: now and the future / T.D. Rachner, S. Khosia, L.C. Hofbauer // J. Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 1276–1287.

Стаття надійшла до редколегії 08.06.2015

Уровень цитокинов (ИЛ-6 и ТФР-β1) у больных с генерализованным пародонтитом при комплексном лечении препаратами на основе гликозаминогликанов

О.И. ГОДОВАНА¹, О.Ю. КЛЮЧИВСКАЯ², Р.С. СТОЙКА²

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

²Институт биологии клетки НАН Украины, г. Львов

Представлены результаты исследования уровня цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и трансформирующего фактора роста типа бета 1 (ТФР-β1) в комплексном лечении генерализованного пародонтита различной степени тяжести. В схемах комплексного лечения больных основной группы, разделенной на четыре подгруппы, использовали комбинации костно-пластических материалов и остеотропных препаратов различного происхождения. В подгруппе №1 пациентам, отказавшимся от хирургического лечения, проводили традиционное местное консервативное лечение. В подгруппе №2 комплексное лечение проводили с использованием костно-пластического материала “Коллапан-Л®” и препарата общего действия “Витрум® Остеомаг”. В подгруппе №3 комплексное лечение проводили с использованием костно-пластического материала “Easy Graft™” и остеотропного препарата общего действия “Остеогенон”, в то время как в подгруппе №4 использовали костно-пластический материал “Остеопласт®” и остеотропный препарат на основе гликозаминогликанов (ГАГ) “Терафлекс®”. В группу сравнения включили пациентов с интактным пародонтом.

Проанализирован уровень цитокинов ИЛ-6 и ТФР-β1 в зависимости от пола, тяжести патологического процесса в тканях пародонта и сезонного фактора. Отмечены особенности изменения уровня данных цитокинов вследствие применения различных схем комплексного лечения генерализованного пародонтита. В результате констатировали, что отсутствие хирургического лечения в случае генерализованного пародонтита ведет к повышению уровня ТФР-β1 и снижению уровня ИЛ-6, что тормозит стабилизацию патологического процесса. Среди предложенных схем комплексного лечения, включающих остеотропные средства общего действия с костно-пластическими материалами различного происхождения, именно использование препаратов на основе гликозаминогликанов способствовало нормализации показателей уровня исследуемых цитокинов.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, лечение, гликозаминогликаны, ТФР-β1, ИЛ-6.

Level of cytokines (IL-6 and TGF-β1) in patients with generalized periodontitis in complex treatment with medications containing glycosaminoglycans

O. HODOVANA¹, O. KLUCHIVSKA², R. STOIKA²

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

²Institute of Cell Biology, National Academy of Sciences of Ukraine

Results of investigation of cytokines content – interleukine-6 (IL-6) and transforming growth factor of β1 type (TGF-β1) – during complex treatment of generalized periodontitis of various degree of severity are presented. Various combinations of the osteoplastic

materials with osteotropic preparations of different origin were included in treatment schemes of patients from the basic group divided into 4 subgroups. Subgroup 1 included patients who refused surgical treatment and were treated traditionally by means of local therapy. Patients of subgroup 2 were treated with the osteoplastic material "Collapan-L®" and medication "Vitrum® Osteomag". Subgroup 3 received the osteoplastic material "Easy Graft™" and medication "Osteogenon", while subgroup 4 – osteoplastic material "Osteoplast" and medication "Teraflex®". Control group included individuals with intact periodontium. The level of cytokines – IL-6 and TGF-β1 – was measured in blood serum of patients depending on their gender, severity of pathological process in the periodontal tissues, and seasonal factor at taking blood.

Patients distribution by gender did not reveal statistically valid differences in the level of cytokines in norm and at the generalized periodontitis. While the effect of seasonal factor has demonstrated that TGF-β1 content in blood serum of male and female with intact periodontitis at CSY (cold season of year) was 2 times higher than the indicator measured at WSY (warm season of year). The level of the IL-6 did not show such a big difference in those groups of patients. At the generalized periodontitis the level of TGF-β1 in men at CSY was almost 2 times higher than in women. At the same time, at WSY the level of TGF-β1 in blood serum of men decreased significantly, while in women it was not changed. The content of the IL-6 in blood serum of men and women was approximately on the same level. That indicator was not changed depending on seasonal factor – at CSY and WSY. The analysis of dynamics of indicators of cytokines (IL-6 and TGF-β1) revealed their changes in direction to the norm, and that tendency was not dependent upon the degree of severity of pathological process in the periodontal tissues, peculiarities of its development, age and sex of patients, and seasonal factor.

The peculiarities of changes in the level of studied cytokines during administration of various treatment schemes for generalized periodontitis were detected. The closest normalization was demonstrated for the content of studied cytokines after treatment of the patients of subgroup 4. Thus, among suggested treatment schemes of complex therapy that included combination of the osteotropic medications with the osteoplastic materials of various origins, application of medications based on glycosaminoglycans most effectively promoted normalization of indicators of studied cytokines – TGF-β1 and IL-6.

Key words: generalized periodontitis, treatment, glycosaminoglycans, TGF-β1, IL-6.