

На правах рукописи

**Голдобин
Даниил Дмитриевич**

**ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ НА СИСТЕМНОМ И МЕСТНОМ УРОВНЕ
И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЕРИОДОНТИТЕ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2018

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Локтионов Алексей Леонидович

Официальные оппоненты:

Козлов Иван Генрихович-доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России, лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии, заведующий лабораторией.

Земской Андрей Михайлович-доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кафедра микробиологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток» им. И.И. Мечникова.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д.208.040.08 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991 г.Москва, ул. Трубецкая 8 строение 2

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г.Москва, Зубовский бульвар, д 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь. диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Калюжин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хронический периодонтит относят к числу наиболее распространенных видов патологии периодонта, занимая третье место среди часто встречающихся стоматологических заболеваний. Нередко при этом заболевании возникает необходимость в удалении зубов. Вероятность развития и прогрессирующего течения хронического периодонтита во многом определяется рядом местных и общих факторов. К общим факторам, влияющим на результат эндодонтического лечения, относятся: состояние здоровья пациента, клинический опыт и квалификация врача, а к местным – особенности анатомического строения корневых каналов, патологические изменения у корней зубов до начала лечения, наличие воспалительных изменений в области краевого пародонта, ранее проводимое лечение, условия доступа к зубу и, несомненно, состояние факторов иммунной резистентности (Бобровский Е.В. и др., 2003; Караулов А.В. и др., 2002, 2012, 2016; Адамчик А.А. и др., 2016; Ефимович О.И. и др., 2016; McAbee J. et al., 2012; Saoud T.M. et al., 2016).

Несмотря на очевидность ведущей роли микрофлоры полости рта, попадающей в корневой канал, в этиологии воспалительных процессов в периапикальной области, в современной литературе существуют противоречия о приоритетной роли системных и местных механизмов иммунной системы в патогенезе хронического периодонтита (Маланьин И.В., Павлович О.А., 2006; Нагаева М.О. и др., 2016). Можно констатировать, что эффективность эндодонтического лечения, высокий процент рецидивов и осложнений хронического периодонтита необходимо оценивать с учетом имеющихся сдвигов показателей иммунной, оксидантной систем и состояния антиоксидантной защиты на системном и локальном уровнях (Лунев М.А. и др., 2011; Радышевская, И.В. Линченко, 2016; Караулов А.В. и др., 2017).

Степень разработанности темы

Анализ литературы убеждает в недостаточном внимании, уделяемом авторами оценке роли локальных нарушений иммунитета при хроническом периодонтите. При этом при других стоматологических заболеваниях, в частности, при хроническом катаральном гингивите, хроническом генерализованном пародонтите, остеомиелите челюстно-лицевой области установлена большая патогенетическая роль иммунных и метаболических нарушений, развивающихся в ротовой полости (Локтионов А.Л. и др., 2015; Конопля А.И. и др., 2015, 2016; Севбитов А.В. и др., 2015; Адамчик А.А. и др., 2016; Нео L. et al., 2015). Цитокины, система комплемента и иммуноглобулины являются важными и универсальными в функциональном отношении группами гуморальных факторов им-

мунного статуса, реализующими процессы воспаления. По мнению исследователей, ведущими в патогенезе периодонтита являются два вида реакций – образование комплекса «антиген – антитело», а также гиперчувствительность замедленного типа (Хаитов Р.М. и др., 2009; Юдина Н.А. и др., 2011; Sasaki H. et al., 2016).

Таким образом, актуальными являются исследования по изучению изменений системного и местного иммунитета при хроническом периодонтите, коррекции выявленных нарушений препаратами с противомикробным, антигистаминным, противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектами.

Цель исследования

Установить характер и степень иммунных и оксидантных нарушений в крови и ротовой жидкости у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения; разработать методы иммунореабилитации выявленных расстройств.

Задачи исследования

1. Определить изменения системы цитокинов и комплемента в плазме крови и ротовой жидкости у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.
2. Выявить особенности оксидантных сдвигов на системном и местном уровне у пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.
3. Установить иммунореабилитационные возможности стандартного лечения хронического гранулирующего периодонтита в стадии обострения.
4. Оценить иммунокорригирующие эффекты гепона и вобэнзима без и в сочетании с эссенциале форте Н и каскатолом при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения.
5. Провести корреляционную оценку динамики лабораторных показателей плазмы крови и ротовой жидкости при применении вобэнзима, гепона и их сочетаний с эссенциале форте Н и каскатолом у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом.
6. Установить наиболее информативные иммунометаболические показатели для оценки динамики течения и эффективности лечения пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.

Научная новизна

Впервые установлены особенности иммунных и оксидантных нарушений, изменений активности антиоксидантных систем в крови и ротовой жидкости у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения. В плазме крови у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения обнаружено повы-

шение содержания провоспалительных и регуляторных цитокинов, активация системы комплемента и процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения уровня противовоспалительных цитокинов. В ротовой жидкости больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения, в отличие от системного уровня, выявлен дисбаланс противовоспалительных цитокинов и снижение активности антиоксидантных систем. Стандартное лечение недостаточно эффективно корректирует в крови, еще в меньшей степени в полости рта иммунные и оксидантные нарушения у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения. Впервые выявлено, что наибольшей клинико-лабораторной эффективностью при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения обладают комбинации иммуномодуляторов (вобэнзима и гепона) с эссенциале форте Н и каскатолом.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые определены иммунные и оксидантные показатели, обладающие наибольшей информативностью для оценки динамики течения и эффективности лечения больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения. В коррекции иммунометаболических нарушений в плазме крови и ротовой жидкости в условиях хронического гранулирующего периодонтита в стадии обострения сочетание вобэнзима с эссенциале форте Н и каскатолом оказалось эффективнее комбинации гепона с эссенциале форте Н и каскатолом и отдельного применения гепона или вобэнзима.

Материалы диссертации вошли в учебные рабочие программы и используются в лекционных курсах и на практических занятиях ряда кафедр Курского, Воронежского, Московского медико-стоматологического государственных медицинских университетов, Белгородского национального исследовательского университета.

Рекомендации по применению комбинации вобэнзима или гепона с эссенциале форте Н и каскатолом с целью коррекции иммунных и метаболических нарушений в плазме крови и полости рта у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения используются в работе отделения челюстно-лицевой хирургии ЗАО «Группа компаний «Медси».

Основные положения выносимые на защиту

1. У больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения в плазме крови и ротовой жидкости установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов, активация системы комплемента и перекисного окисления липидов. В полости рта дополнительно обнаружен дисбаланс противовоспалительных цитокинов и снижение активности антиоксидантных систем.

2. Стандартное лечение недостаточно эффективно корректирует иммунные и оксидантные нарушения в плазме крови и ротовой жидкости при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения.

3. Применение в комплексном лечении сочетания вобэнзима с эссенциале форте Н и каскатолом наиболее эффективно корректирует иммунометаболические нарушения, купирует клинические симптомы при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения.

4. Иммунные и оксидантные показатели крови и ротовой жидкости имеют достоверные прямые и обратные корреляционные связи, по силе и направленности которых наибольшую диагностическую ценность при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения имеют TNF, IL-2, IL-1Ra в крови, C₅-компонент комплемента и активность супероксиддисмутазы – в полости рта.

Методология и методы исследования

В проведённом исследовании использовался комплексный подход оценки иммунных и оксидантных нарушений в плазме крови и ротовой жидкости при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения. Дизайн исследования был составлен в соответствии с этическими нормами, на основании информированного согласия пациентов на включение в клиническое исследование. Теоретическую и методологическую основы диссертации разрабатывали в соответствии с результатами, полученными отечественными и зарубежными учеными по данной проблеме. Работа выполнена с использованием необходимого количества пациентов, современного оборудования и методов исследования иммунного и оксидантного статуса, адекватных поставленным задачам и позволяющих получить репрезентативные и достоверные данные.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и выводы диссертационного исследования основаны на анализе лабораторного материала, полученного при проведении клинических наблюдений с использованием современных иммунологических и биохимических методов. Статистическая обработка осуществлялась с применением комплекса учетно-оценочных и аналитических показателей, адекватных математических методов, что определяет высокую достоверность результатов.

Основные положения диссертации представлены на XV Всероссийском научном форуме с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015); XXI Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 2015); XII Конференции иммунологов Урала (Пермь, 2015), сов-

местном заседании кафедр клинической иммунологии и аллергологии, биохимии, оториноларингологии, фармакологии, клинической фармакологии, терапевтической стоматологии, биохимии Курского государственного медицинского университета (2016).

Личный вклад автора

Автором составлены план и дизайн исследования, выполнен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, проведены клинические наблюдения, сбор материала, проанализированы полученные результаты, сделаны выводы и рекомендации. В опубликованных работах, выполненных в соавторстве, автором разработана программа исследования, установлены характер и степень иммунных нарушений в крови и полости рта у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения. На основании полученных результатов разработаны методы иммунореабилитации выявленных расстройств. В совместных работах представлены результаты с долей личного участия автора 75-95%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология в области «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов».

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России из них 6 оригинальных статей и 2 тезиса для публикации материалов диссертационных исследований. В работах содержится полный объем информации, касающейся темы диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 6 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, изложения собственных результатов, заключения, выводов, библиографического указателя, включающего 175 отечественных и 73 иностранных источников

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клинические наблюдения

Под постоянным наблюдением находилось 77 пациентов (38 женщин и 39 мужчин) в возрасте $35,5 \pm 5$ лет, с хроническим периодонтитом в стадии обострения, которые лечились амбулаторно в ЗАО ГК «Медси» г. Москва, в течение 2014-2015 гг.

Критериями включения в исследование были:

- возраст от 30 до 40 лет,
- верифицированный диагноз: хронический гранулирующий периодонтит в стадии обострения,
- пациенты, не получавшие ранее специализированной помощи по поводу исследуемой патологии,
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии ремиссии,
- переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов,
- письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критерии исключения составляли:

- пациенты с диагнозами: хронический фиброзный периодонтит, хронический пульпит, кариес дентина,
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии обострения,
- пациенты принимающие постоянную какую-либо альтернативную терапию по сопутствующим заболеваниям,
- непереносимость хотя бы одного фармакологического препарата из используемого исследования, онкопатология, аллергопатология.

Всем пациентам выполняли клиническое обследование, которое включало опрос, инструментальное исследование и оценку состояния тканей периодонта при помощи радиовизиографии.

При опросе особое внимание уделялось режиму питания, наличию профессиональных вредностей, вредных привычек, отягощённости наследственного и аллергологического анамнеза исследуемого, перенесенным и сопутствующим заболеваниям. Значительное внимание уделялось тому, как часто больной чистил зубы, менял зубные щётки, использовал дополнительные средства гигиены полости рта, т.е. выяснялась степень владения гигиеническими навыками, а также частота посещаемости стоматологического кабинета.

Физикальное обследование больного начинали с оценки красной каймы губ, кожных покровов лица, пальпации поднижнечелюстных, подбородочных и шейных лимфатических узлов. При осмотре полости рта обращалось внимание на состояние преддверия полости рта, прикус, уздечки верхней и нижней губ, адекватность их размера. Осматривался зубной ряд, определялось наличие назубных отложений, кариеса и его осложнений, некариозных поражений, реставраций, трем, первичной и вторичной адентии, аномалии формы и количества зубов. При осмотре десны внимание акцентировалось на отечность и гиперемия, их локализацию, а также на наличие рецессии или гипертрофии десны, болезненности при пальпации.

Дополнительно проводилось радиовизиографическое исследование причинного участка (зуба), что подтверждало невозможность терапевтического лечения данной патологии.

Все пациенты по проводимому лечению были разделены на 5 групп.

1-я группа (14 пациентов) получала стандартное лечение (удаление причинного зуба, цифран (50 мг, перорально, через 12 часов, №20), бифиформ (по 1 капсул., перорально, через 8 часов, № 30), супрастин (по 1 таб., перорально, через 24 часа, №7);

2-я группа (15 больных) дополнительно получала гепон (10 мг, перорально, через 24 часа, №30),

3-я группа (16 пациентов) – сочетание гепона, эссенциале форте Н (по 2 капсул., перорально, через 6 часов, № 90) и каскатола (1 драже, перорально, через 24 часа, №30);

4-я группа (15 больных) – вобэнзим (3 таб., перорально, через 6 часов, № 90);

5-я группа (17 пациентов) – сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола.

Дозировки, способы и кратность введения препаратов соответствовали рекомендациям, изложенным в справочнике «Лекарственные средства» М.Д. Машковский (2010).

Кроме того, изучены иммунологические и оксидантные показатели в образцах крови и ротовой жидкости 20 здоровых доноров (возраст $35 \pm 5,0$ лет), сформировавших контрольную группу; полученные результаты приняты как условная норма.

Все пациенты были рандомизированы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, стандартной фармакотерапии.

Лабораторные исследования

Лабораторные методы исследования проводились до начала лечения и на 15-е сутки после. Из 5 мл гепаринизированной периферической крови после ее центрифугирования отделяли плазму. Ротовую жидкость получали центрифугированием 5 мл собранного жидкого содержимого ротовой полости.

Уровень цитокинов, компонентов комплемента и их ингибиторов определяли в плазме крови и ротовой жидкости. Цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, IL-1Ra), хемокин (IL-8) выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 нм с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест». Компоненты системы комплемента (C₃, C₄, C₅) и ингибитор системы комплемента фактор Н определяли с помощью диагностических наборов ООО «Цитокин» с использованием двух принципов: гемолитического метода учета активации системы комплемента и ИФА-метода детекции терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Активность C₁-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу.

Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию в плазме и ротовой жидкости ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) с помощью набора «ТБК-Агат» («Агат-Мед» Россия) на спектрофотометре «Апель-330» (Япония) при длине волны 535 нм и 570 нм. Методом ИФА с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 оценивали состояние антиоксидантной системы с применением наборов: активность супероксиддисмутазы (СОД) «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США).

Регистрация всех результатов ИФА осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов исследования проводили с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Существенность различий оценивали по U-критерию Вилкоксона-Манна. Корреляционный анализ проводили, используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия с $p=0,05$.

Степень расстройств (СР) для лабораторных показателей иммунного статуса и степень их изменений на фоне различных схем лечения рассчитывали по специальным формулам (Земсков А.М., 2015).

С помощью коэффициента диагностической ценности определяли формулу расстройств (ФР) путем выбора из всех изученных параметров иммунного статуса трех ведущих, наиболее отличающихся от уровня нормы.

Рейтинговый алгоритм устанавливали по величине степени расстройств, для чего исследованные параметры иммунного и оксидантного статусов выстраиваются в порядке снижающейся значимости отличий от заданных значений.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

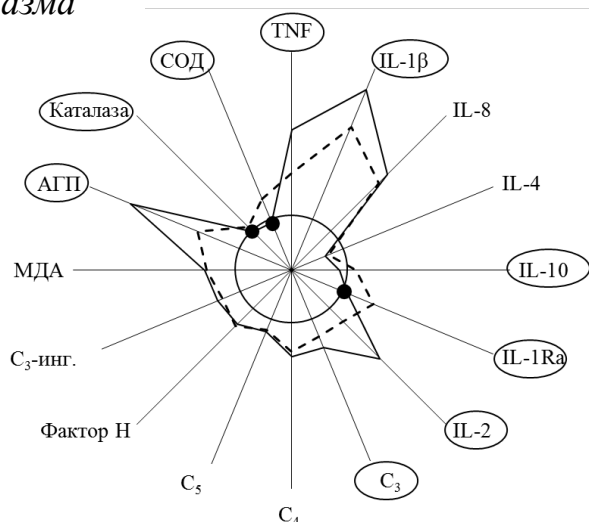
Иммунные и оксидантные нарушения на системном и местном уровне у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения, эффективность стандартного лечения

До лечения в плазме крови установлено повышение провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 β , IL-8) и IL-2, всех исследованных показателей системы комплемента и ее регуляторов, снижение содержания противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 при нормальной концентрации IL-1Ra. Стандартное лечение на в крови корригировало концентрацию TNF, IL-1 β , IL-2, C₃-компонента комплемента, увеличивало, по сравнению с показателями здоровых доноров, концентрацию IL-10 и IL-1Ra (таблица 1, рисунок 1).

В ротовой жидкости также выявлено повышение содержания TNF, IL-1 β , IL-8, IL-2, всех исследованных компонентов и ингибиторов системы комплемента. В отличие от системного уровня в слюне установлено повышение IL-1Ra и нормальный уровень IL-4 и IL-10. Стандартное лечение частично корригировало содержание TNF, IL-1 β , IL-8, IL-2, повышало уровень IL-10 и IL-1Ra, не влияя на показатели системы комплемента (таблица 2, рисунок 1).

До лечения у больных хроническим гранулирующим периодонтитом установлена активация процессов ПОЛ как в плазме крови, так и в ротовой жидкости (повышение МДА и АГП) при снижении активности СОД только в полости рта. Стандартное лечение корригировало концентрацию АГП, повышало активность ферментов антиоксидантной защиты на системном уровне, нормализуя активность СОД в ротовой жидкости (таблицы 1,2, рисунок 1).

плазма



ротовая
жидкость

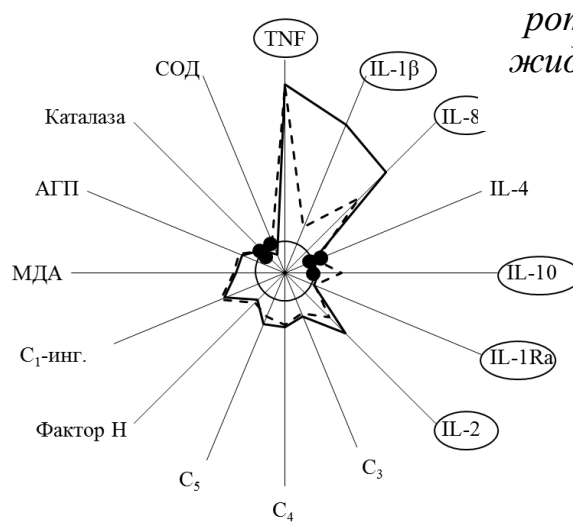


Рисунок 1 Изменение иммунных и оксидантных показателей у больных хроническим гранулирующим периодонтитом до лечения в плазме крови и ротовой жидкости

Условные обозначения:

1 – радиусом окружности отмечены показатели контрольной группы;

2 – ——— – показатели больных хроническим гранулирующим периодонтитом до лечения;

3 – — — — – показатели больных хроническим гранулирующим периодонтитом после стандартного лечения;

4 – ● – $p > 0,05$, показатель, достоверно не отличающийся от показателей контрольной группы;

5 – ○ – $p < 0,05$, показатель, достоверно скорректированный стандартным лечением.

Таким образом, При ХГПО патоморфологические изменения затрагивают верхушку зуба, где начинают развиваться гипергрануляции, в конечном итоге приводящие к вывиху зуба, резорбция костной ткани. В основном, эти изменения происходят при попадании в апикальную часть зуба микробной инфекции, находящейся в полости рта. Основная роль принадлежит стафилококкам, стрептококкам, кишечной палочке, порфиромонадам, дифтероидам, превотеллам, протею, дрожжеподобным грибам, клебсиеллам и др.

Установленные у пациентов с ХГПО изменения в системах цитокинов, комплемента и ПОЛ обусловлены наличием воспалительного иммунного процесса, развивающегося как на локальном уровне в периапикальной области, так и на системном, что становится причиной дистрофически-дегенеративного процесса, приводящего в конечном итоге к потере зуба. Стандартное лечение оказывает незначительные корректирующие эффекты

противовоспалительной направленности на исследованные показатели как на системном, так и на местном уровне.

Коррекция иммунных и оксидантных нарушений на системном уровне у больных хроническом гранулирующим периодонтитом в стадии обострения

Включение в комплексное лечение гепона, в отличие от стандартной схемы лечения, корригировало уровень TNF, IL-1 β , IL-8 и повышало концентрацию IL-10. Более эффективным оказалось применение сочетания гепона с эссенциале форте Н и каскатолом, поскольку нормализовало концентрацию IL-8, корригировало содержание С₄-компонента системы комплемента, в большей степени, компенсаторно повышало концентрацию IL-4, IL-10, IL-1Ra, С₁-ингибитора (таблица 1).

Включение в комплексное лечение вобэнзима, в отличие от стандартного лечения, нормализовало уровень IL-8, С₅-компонента комплемента, в большей степени корригировало содержание TNF, IL-1 β , С₄-компонента комплемента, фактора Н, повышало концентрацию IL-10, IL-1Ra, С₁-ингибитора. Дополнительное включение в схему лечения эссенциале форте Н с каскатолом нормализовало концентрацию TNF, IL-1 β , IL-2, уровень С₃, С₄, С₅-компонентов системы комплемента, фактора Н, большей степени компенсаторно повышало концентрацию противовоспалительных цитокинов, С₁-ингибитора (таблица 1).

Дополнительное применение в комплексном лечении гепона в отличие от стандартного лечения еще большей степени повышало активность каталазы. Применение сочетания гепона, эссенциале форте Н и каскатола у больных с ХГПО нормализовало уровень продуктов ПОЛ и дополнительно повышало активность СОД (таблица 1).

Применение в комплексном лечении вобэнзима по сравнению со стандартным лечением нормализовало содержание АГП, корригировало уровень МДА, повышало активность антиоксидантных ферментов. Использование сочетания вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола у больных с ХГПО дополнительно нормализовало содержание МДА и максимально повышало активность ферментов антиоксидантной защиты (таблица 1).

Таблица 1

**Коррекция иммунных и оксидантных нарушений в плазме крови у больных с хроническим гранулирующим
периодонтитом в стадии обострения (M±m)**

По ка- затели	Едини- цы изме- рения	1	2	3	4	5	6	7
		Здоро- вые	Больные					
			До ле- чения	Стан- дартное лечение	Стан- дартное лечение + гепон	Стан- дартное лечение + гепон + эссенци- але форте Н+ каска- тол	Стан- дартное лечение + вобэнзим	Стандарт- ное лече- ние + во- бэнзим + эссенциале форте Н + каскатол
TNF	пкг/мл	6,51±0,25	16,75±1,6 ^{*1}	11,59±0,5 ^{*1,2}	8,66±0,77 ^{*1-3}	7,83±0,38 ^{*1-3}	8,6±0,53 ^{*1-3}	5,42±0,22 ^{*2-6}
IL-1β	пкг/мл	0,26±0,02	9,31±0,44 ^{*1}	7,43±0,5 ^{*1,2}	0,95±0,08 ^{*1-3}	0,33±0,02 ^{*1-4}	1,21±0,27 ^{*1-3,5}	0,23±0,02 ^{*2-6}
IL-8	пкг/мл	6,05±0,34	15,02±2,03 ^{*1}	13,7±0,4 ^{*1}	7,54±0,27 ^{*1-3}	6,32±0,33 ^{*2-4}	6,57±0,34 ^{*2-4}	6,65±0,28 ^{*2-4}
IL-4	пкг/мл	12,75±2,16	8,56±1,06 ^{*1}	9,3±0,51 ^{*1}	9,49±0,33 ^{*1}	10,48±0,29 ^{*1-4}	9,35±0,61 ^{*1,5}	14,65±0,4 ^{*1-6}
IL-10	пкг/мл	7,6±0,55	6,66±0,22 ^{*1}	8,93±0,45 ^{*1,2}	13,25±0,36 ^{*1-3}	14,14±0,38 ^{*1-4}	14,0±0,39 ^{*1-4}	16,28±0,45 ^{*1-6}
IL-1Ra	пкг/мл	97,9±7,2	107,3±6,0	158,6±9,8 ^{*1,2}	154,7±4,2 ^{*1,2}	222,0±26,3 ^{*1-4}	243,2±15,5 ^{*1-4}	407,6±7,3 ^{*1-6}
IL-2	пкг/мл	5,64±0,29	12,91±0,27 ^{*1}	7,5±0,2 ^{*1,2}	8,19±0,29 ^{*1-3}	8,07±0,2 ^{*1-3}	9,97±0,29 ^{*1-5}	5,94±0,2 ^{*2-6}

С ₃	мг/л	32,1±2, 17	49,4±3,1 2*1	42,1±2,97 *1,2	40,8±1,98 *1,2	39,4±3,0*1 ,2	38,5±2,41 *1,2	31,8±1,09*2 -6
С ₄	мг/л	13,8±1, 32	21,8±1,0 2*1	20,5±2,04 *1	19,8±2,1*1	16,2±0,91 *1-4	16,82±0,7 1*1-4	14,2±1,51*2 -6
С ₅	мг/л	15,9±0, 6	19,3±0,5 4*1	18,8±0,53 *1	18,2±0,79 *1	18,7±0,75 *1	16,7±0,43 *2-5	15,6±0,41*2 -5
Ф а к- тор Н	мг/л	74,8±1, 77	104,65± 3,41*1	108,3±2,1 1*1	100,4±2,6 2*1	97,3±3,13 *1-3	85,8±3,14 *1-5	78,4±2,54*2 -6
С ₁ - инг.	мг/л	212,8± 16,6	310,43± 6,84*1	290,15±1 2,8*1	270,2±16, 9*1,2	350,91±6, 7*1-4	369,4±10, 4*1-4	396,5±5,85* 1-5
МДА	мкмоль /л	2,55±0, 17	4,05±0,0 6*1	3,96±0,14 *1	3,87 ±0,11*1	2,69±0,08 *2-4	3,35±0,13 *1-4	2,8±0,13*2-6
АГП	усл. ед.	0,21±0, 03	0,67±0,0 2*1	0,39±0,02 *1,2	0,41±0,02 *1,2	0,23±0,02 *2-4	0,22±0,02 *2,3,5	0,19±0,01*2, 3,5
К а т а- лаза	кат/л	17,42± 0,24	17,32±0, 13	19,58±0,3 8*1,2	22,5±0,36 *1-3	21,03±0,5 3*1-3	21,18±0,5 2*1-3	32,48±0,47* 1-6
СОД	усл. ед./мл	12,4±0, 32	11,7±0,8 8	17,6±0,94 *1,2	18,1±1,1*1 ,2	25,3±1,23 *1-4	20,1±1,2*1 -3	29,4±1,43*1 -6

Коррекция иммунных и метаболических нарушений на местном уровне у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения

Включение гепона, по сравнению со стандартным лечением, в большей степени корригировало в ротовой жидкости содержание TNF, IL-1 β , C₅-компонента комплемента, повышало уровень IL-4 и IL-1Ra. Более эффективным оказалось сочетанное применение гепона с эссенциале форте Н и каскатолом, так как нормализовало содержание C₄, C₅-компонентов системы комплемента, корригировало уровень IL-2, C₃-компонента комплемента, в большей мере повышало концентрацию противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-1Ra) и C₁-ингибитора системы комплемента (таблица 2).

Включение вобэнзима в комплекс фармакологической терапии, по сравнению со стандартным лечением, нормализовало содержание C₄, и C₅-компонентов системы комплемента, в большей степени корригировало уровень в ротовой жидкости TNF, IL-1 β , IL-2, C₃-компонента комплемента, повышало уровень IL-1Ra, C₁-ингибитора. Сочетанное применение вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола оказалось эффективнее, так как дополнительно нормализовало содержание IL-1 β , IL-8, C₃-компонента системы комплемента, в большей степени корригировало уровень TNF, IL-2 и повышало концентрацию противовоспалительных цитокинов и ингибиторов системы комплемента (таблица 2).

Дополнительное применение в комплексном лечении гепона нормализовало содержание АГП и корригировало уровень МДА. Применение сочетания гепона, эссенциале форте Н и каскатола дополнительно нормализовало концентрацию МДА и повышало активность ферментов антиоксидантной защиты. Использование вобэнзима по сравнению со стандартным лечением повышало активность СОД, сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола нормализовало показатели ПОЛ и повышало активность каталазы и СОД (таблица 2).

**Коррекция иммунных и оксидантных нарушений в ротовой жидкости при хроническом
гранулирующем периодонтите
в стадии обострения**

Показа- тели	Еди- ницы изме- рения	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые	Больные ХГПО					
			До лече- ния	Стан- дартное лечение	Стан- дартное лечение + гепон	Стан- дартное лечение + гепон + эссенци- але форте Н + кас- катол	Стандарт- ное лече- ние + во- бэнзим	Стан- дартное лечение + вобэнзим + эссен- циале форте Н + каска- тол
TNF	пкг/мл	1,74±0,1	27,05±1,1 2*1	12,33±0,2 7*1,2	10,2±0,74 *1-3	10,14±0,4 8*1-3	10,64±0,43 *1-3	4,08±0,24 *1-6
IL-1β	пкг/мл	12,69±0,68	66,9±3,54 *1	20,71±0,8 7*1,2	17,07±0,6 8*1-3	18,27±0,6 1*1-3	14,41±0,48 *1-5	12,52±0,3 2*2-6
IL-8	пкг/мл	0,6±0,03	2,82±0,17 *1	2,08±0,04 *1,2	1,17±0,04 *1,2	1,13±0,12 *1,2	2,05±0,07* 1,2,4,5	0,57±0,02 *2-6
IL-4	пкг/мл	10,24±0,38	10,06±0,2 9	11,42±1,0 3	12,86±0,1 9*1,2	18,61±0,3 1*1-4	12,37±0,68 *1,2,5	16,8±1,01 *1-6
IL-10	пкг/мл	0,25±0,02	0,28±0,03	0,47±0,04 *1,2	0,46±0,04 *1,2	1,07±0,07 *1-4	0,29±0,03* 3-5	2,95±0,21 *1-6
IL-1Ra	пкг/мл	704,1±13,48	739,83±3,39*1	763,3±9,4 8*1,2	812,1±2,7 8*1-3	855,8±6,2 8*1-4	805,81±5,1 *1-3,5	870,9±9,0 1*1-6
IL-2	пкг/мл	0,64±0,04	1,81±0,08 *1	1,33±0,05 *1,2	1,24±0,1*1 ,2	1,05±0,04 *1-4	1,03±0,04* 1-4	0,89±0,06 *1-6
C3	мг/л	0,33±0,03	0,51±0,02 *1	0,48±0,02 *1	0,47±0,03 *1	0,41±0,02 *1-4	0,42±0,02* 1-4	0,35±0,01 *2-6

C ₄	мг/л	0,14±0,0 2	0,25±0,01 *1	0,24±0,02 *1	0,23±0,02 *1	0,15±0,01 *2-4	0,14±0,02* 2-4	0,13±0,01 *2-4
C ₅	мг/л	0,11±0,0 2	0,2±0,02* ¹	0,17±0,01 *1	0,15±0,01 *1,2	0,11±0,01 *2-4	0,1±0,02* ² - 4	0,11±0,02 *2-4
Фактор Н	мг/л	2,79±0,2 5	3,51±0,16 *1	3,84±0,12 *1	3,71±0,09 *1	3,54±0,2* 1	3,93±0,31* 1	5,0±0,18* ¹ -6
C ₁ -нги- битор	мг/л	1,09±0,2 1	2,33±0,28 *1	2,49±0,05 *1	2,45±0,05 *1	3,36±0,21 *1-3	3,22±0,05* 1-3	5,08±0,03 *1-6
МДА	мкмол ь/л	0,15±0,0 2	0,24±0,01 *1	0,25±0,02 *1	0,19±0,01 *1-3	0,16±0,02 *2,3	0,25±0,02* 1,4,5	0,15±0,01 *2-4,6
АГП	усл. ед.	0,08±0,0 1	0,12±0,01 *1	0,13±0,01 *1	0,1±0,02* ¹	0,09±0,01 *1	0,12±0,02* 1	0,08±0,01 *2,3
Катала- за	кат/л	5,5±0,09	5,8±0,07	5,61±0,04	5,92±0,06	6,43±0,04 *1-4	5,63±0,04* 5	6,51±0,03 *1-4,6
СОД	усл. ед./мл	4,8±0,37	3,1±0,09* ¹	5,1±0,15* ²	5,33±0,34 *2	7,8±0,4* ¹ - 4	7,33±0,4* ¹ - 4	9,5±0,3* ¹ - 6

Сравнительная лабораторная эффективность различных сочетаний иммуномодуляторов, мембранопротекторов и антиоксидантов у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения

В плазме крови у больных ХГПО обнаружено 13 из 16 нарушенных в различной степени исследованных иммунных и оксидантных показателей: с III СР оказалось 2 показателя, со II СР – 9, а с I СР – 2, при этом, ФР состояла из: IL-1 β ⁺₃, АГП⁺₃, TNF⁺₂. После стандартного лечения количество измененных показателей увеличилось до 16: с III СР – 3, со II СР – 8, с I СР – 5, а ФР осталась неизменной IL-1 β ⁺₃, АГП⁺₃, TNF⁺₃. Включение в стандартное лечение гепона не влияло на общее количество нарушенных иммунных и метаболических показателей, но снижало число измененных показателей со II СР: с III было 3, со II степенью снизилось до 6 и с I СР было 7 показателей соответственно, а в ФР вошли АГП⁺₃, IL-10⁺₃, IL-1 β ⁺₃. В группе больных, получавших сочетание гепон + эссенциале форте Н + каскатол, количество нарушенных показателей уменьшилось до 13: с III СР выявлено 1, со II СР – 4 и с I СР – 8, а в ФР вошли IL-10⁺₃, C₁-инг.⁺₂, IL-1Ra⁺₂. Включение в стандартное лечение вобэнзима снижало количество нарушенных показателей до 13, из них с III СР оказалось 4, со II СР – 2, с I СР – 7 параметров иммунной и оксидантной системы соответственно. ФР при этой схеме лечения включала IL-10⁺₃, IL-1 β ⁺₃, IL-2⁺₃. Наиболее эффективной схемой, с наименьшим количеством нарушенных показателей, оказалось лечение, включавшее сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола, поскольку с III СР при этом лечении было 3 показателя, со II СР – 2 и с I СР – 1. ФР включала Кат.⁺₃, C₁-инг.⁺₃, IL-1Ra⁺₃.

В ротовой полости до начала лечения были нарушенными в различной степени 13 из 16 изученных иммунометаболических показателей, причем с III СР оказалось 4, со II СР – 6, с I СР – 3 показатель. ФР состояла из C₅⁺₃, IL-1 β ⁺₃, IL-8⁺₃. После стандартного лечения число нарушенных показателей оказалось 14, при этом с III СР было 2 показателя, со II СР – 2, а с I СР – 10, а ФР включала IL-1 β ⁺₃, IL-10⁺₃, СОД⁺₂. Применение в комплексном лечении гепона снижало количество показателей с III СР до 0, со II СР оказался 1 показатель, а с I СР – 15 параметров иммунного и метаболического статуса. ФР при этой схеме лечения состояла из IL-8⁺₂, МДА⁺₁, АГП⁺₁. Комбинированное лечение, включавшее гепон, эссенциале форте Н и каскатол изменяло количество нарушенных показателей до 13: с III СР был 1 показатель, со II СР – 3, с I СР – 9. ФР при этой схеме лечения включала IL-10⁺₃, СОД⁺₂, IL-4⁺₂. Лечение больных, включавшее вобэнзим, также снижало количество нарушенных показателей до 13: с III СР оказалось 2, со II СР – 2, с I СР – 9 показателей, а ФР при этой схеме лечения состояла из IL-8⁺₃, IL-10⁺₃, МДА⁺₂. Как и в кро-

ви, так и в ротовой жидкости наиболее эффективным было сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола: с III СР было 2, со II СР – 3, с I СР – 5 показателей, при этом, ФР составляла IL-10⁺₃, IL-8⁻₃, TNF⁻₂.

Для установления эффективности каждой схемы лечения, включавшей иммуномодулятор, мембранопротектор и антиоксидант, была использована формула А.М. Земскова и др. (1997) по которой вычисляли сумму степеней коррекции для каждой схемы лечения на системном и локальном уровнях. Оказалось, что в коррекции иммунных и метаболических показателей у больных ХГПО как системно, так и локально более эффективным оказалось сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола, поскольку суммарный показатель степеней коррекции для этой схемы составил в крови 2730, на местном – 3338. При включении сочетания гепона, эссенциале форте Н и каскатола сумма степеней коррекции составляла 2487 на системном и 3179 – на местном уровне. Сравнительно более «скромные» эффекты получены при отдельном применении иммуномодуляторов, в частности при включении гепона на системном и местном уровнях эти показатели составили 2096 и 2874, а при применении вобэнзима – 2263 и 2620 соответственно.

В этой связи все исследованных схемы лечения по степени уменьшения суммы степеней коррекции лабораторных показателей в плазме крови и ротовой жидкости, а соответственно, снижению эффективности можно расположить в следующей последовательности: вобэнзим, эссенциале форте Н, каскатол → гепон, эссенциале форте Н, каскатол → вобэнзим+гепон → стандартное лечение.

Таким образом, можно сделать вывод о большей эффективности комбинации вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола, как в крови, так и в ротовой полости у больных с ХГПО в стадии обострения.

В этой связи, на основании примененных статистических методов, можно констатировать, что при ХГПО необходимо применение комбинаций препаратов с иммуномодулирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными эффектами. Настоящая работа позволяет рекомендовать сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола. Несколько менее эффективным было сочетание гепона, эссенциале форте Н и каскатола. Наименее эффективным было отдельное применение препаратов с иммуномодулирующими эффектами: гепона и вобэнзима.

Анализируя матрицу множественной корреляции Спирмена между изучаемыми показателями иммунного и оксидантного статусов в плазме крови установлено 26 достоверных связей. Надо отметить, что наибольшее количество корреляций обнаружено между иммунными показателями и динамикой продуктов ПОЛ (МДА и АГП) – суммарно

корреляции по 20 показателям, а уровень активности каталазы и СОД коррелировал только по 6 показателям.

При оценке матрицы множественной корреляции Спирмена между иммунными и оксидантными показателями на местном уровне выявлено 32 достоверных корреляции. Как и в плазме крови, в ротовой жидкости наибольшее количество корреляций обнаружено между показателями цитокинов, системы комплемента и уровнем МДА и АГП (по 10 для каждого показателя оксидантного статуса).

При исследовании межсистемных корреляций наибольшее число положительных корреляционных взаимосвязей установлено между цитокинами TNF, IL-1 β , IL-8, IL-4 – по 10 соответственно, C₃, C₄-компонентами системы комплемента, фактором Н и содержанием МДА и АГП в плазме крови и ротовой жидкости.

Иммунометаболические изменения, обнаруженные у пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом, характеризуют развитие иммуновоспалительного процесса преимущественно на локальном уровне. Вероятное обострение хронического процесса приводит к формированию системных изменений иммунитета и оксидантных показателей. Практически полное отсутствие изменений антиоксидантной защиты в крови и выраженная вариабельность изменений в ротовой жидкости параметров резистентности и оксидантных показателей, констатируют хронический, медленно протекающий процесс в периапикальной области, отграниченный от здоровых тканей, окружающих корень зуба.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения в плазме крови установлено повышение TNF, IL-1 β , IL-8, IL-2, активация системы комплемента, снижение содержания IL-4 и IL-10 при нормальной концентрации IL-1Ra. В ротовой жидкости, в отличие от системного уровня, обнаружено повышение концентрации IL-1Ra при нормальном уровне IL-4 и IL-10.

2. У больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения до начала лечения в крови, в большей степени в полости рта обнаружено повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов, при нормальной активности факторов антиоксидантной системы.

3. Стандартное лечение больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения по стандартной схеме позволяет скорректировать отдельные показатели провоспалительных цитокинов, комплемента и оксидантной системы в плазме крови, в меньшей степени – в ротовой жидкости.

4. При хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения наибольшей иммунокорригирующей и антиоксидантной эффективностью обладает включение в стандартное лечение комбинации вобэнзим + эссенциале форте Н + каскатол по сравнению с отдельным применением вобэнзима, гепона или сочетания гепон + эссенциале форте Н + каскатол.

5. В плазме крови при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения на фоне различных методов лечения изменения содержания цитокинов, системы комплемента и ее регуляторов имеют достоверную прямую положительную корреляционную связь с изменениями концентрации продуктов перекисного окисления липидов и активностью антиоксидантных ферментов. В ротовой жидкости отличительной особенностью является наличие обратной корреляционной связи иммунных показателей с активностью супероксиддисмутазы.

6. По интенсивности прямых и обратных корреляционных связей между лабораторными показателями в плазме крови и ротовой жидкости при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения наиболее диагностически значимыми для оценки эффективности лечения являются: TNF, IL-2, IL-1Ra в плазме крови и IL-2, C₅-компонент комплемента, активность супероксиддисмутазы – в полости рта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки динамики течения и эффективности лечения у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения исследовать содержание: TNF, IL-2, IL-1Ra на системном и C₅-компонента комплемента и активность супероксиддисмутазы – на местном уровне.
2. В комплексном лечении больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения для коррекции иммунных и оксидантных нарушений в крови и полости рта использовать вобэнзим (3 таб., перорально, через 6 часов, №90), эссенциале форте Н (по 2 капс., перорально, через 6 часов, №90).
3. Использовать в учебном процессе медицинских вузов знания о характере и степени нарушений иммунных и оксидантных показателей в плазме крови и ротовой жидкости у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения и коррекции этих нарушений с использованием сочетаний иммуномодуляторов, мембранопротекторов и антиоксидантов.

Дальнейшие перспективы разработки темы

1. Провести сравнительное изучение иммунных, оксидантных расстройств, белково-липидного спектра мембран эритроцитов у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.
2. Определить корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей иммунного, оксидантного статуса, структурно-функциональных свойств эритроцитов с клинической картиной хронического гранулирующего периодонтита в стадии обострения.
3. Оценить эффективность коррекции иммунометаболических нарушений и изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов после включения в стандартную фармакотерапию больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.
4. Разработать практические рекомендации по фармакологической коррекции клинических и лабораторных нарушений у пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.

Публикации по теме диссертации

- 1.Голдобин Д.Д., Локтионов А.Л., Лазарев А.И., Конопля Н.А. Коррекция системных иммунометаболических нарушений при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения // **Фундаментальные исследования.** – 2015. - № 1-10. – С. 2038-2042.
- 2.Локтионов А.Л., Конопля А.И., Голдобин Д.Д., Конопля Н.А. Фармакокоррекция иммунных и метаболических нарушений при хроническом периодонтите // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах.** – 2015. – Т. 14. № 2. – С. 228-233.
- 3.Голдобин Д.Д., Локтионов А.Л., Лазарев А.И., Конопля Н.А. Хронический периодонтит в стадии обострения: иммунометаболические нарушения и их коррекция // **Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».** – 2015. - № 2. – С. 13-17.
- 4.Голдобин Д.Д., Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лазарев А.И. Коррекция иммунных нарушений на системном и местном уровне при хроническом периодонтите в стадии обострения // **Российский иммунологический журнал.** – 2015. – Т. 9 (18), № 2 (1). – С.13-14.
- 5.Голдобин Д.Д., Локтионов А.Л., Конопля Н.А., Быстрова Н.А. Коррекция нарушений иммунитета при периодонтите //Материалы XXI всемирного конгресса по ре-

билитации в медицине и иммунореабилитации/ Аллергология и иммунология. – 2015. – Т.16, №3. – С. 308.

6.Голдобин Д.Д., Лунев М.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И. Иммунореабилитация больных периодонтитом // Материалы XV Всероссийского научного Форума с международным участием имени академика В.И.Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге»/Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, №4. – С.376.

7.Голдобин Д.Д., Локтионов А.Л., Быстрова Н.А., Евсегнеева И.В., Конопля Н.А., Караулов А.В. Иммунные нарушения на системном и локальном уровнях при хроническом периодонтите, взаимосвязь с оксидантными изменениями // **Иммунология.** – 2017. – Т. 38. № 1. – С. 47-51.

8. Конопля А.И., Голдобин Д.Д., Локтионов А.Л. Местный иммунный и оксидантный статус при хроническом периодонтите в стадии обострения // **Стоматология.** – 2017. – Т.96, № 3. – С.26-29.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГП	– ацилгидроперекиси, усл. ед.
Кат	– каталаза, мккат/л
МДА	– малоновый диальдегид, нмоль * 10 ⁶ эр
СОД	– супероксиддисмутаза, уе/мл
СР	– степень расстройств
ФР	– формула расстройств
ХГПО	– хронический гранулирующий периодонтит
С _{3, 4, 5}	– компоненты комплемента, мг/дл, нг/мл,
IL-1Ra	– рецепторный антагонист ИЛ-1
IL-1 β , 8, 4, 2, 10	– интерлейкины – 1 β , 8, 4, 2, 10
TNF	– (tumor necrosis factor) – фактор некроза опухоли