

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.034-002

Доржиева Н.Э., Витковский Ю.А.

### ПОЛИМОРФИЗМЫ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

**Резюме.** Проанализирована роль генетических полиморфизмов некоторых интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ ) в развитии восприимчивости к хроническому пародонтиту. Установлена большая вариация встречаемости мутантной аллели цитокинов в различных этнических группах. Выявлено, что полиморфизмы генов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 могут быть ассоциированы с пародонтитом в определенных популяциях.

**Ключевые слова:** полиморфизм, мутация, пародонтит, ген, интерлейкин.

**Summary.** The analysis of the role of genetic polymorphisms in some interleukines (IL1, IL4, IL6, IL10, TNF $\alpha$ ) in the development of susceptibility to chronic periodontitis was carried on. Major variation of occurrence of mutante allele in different ethnic groups was determined. Gene polymorphisms IL1, IL6, IL10 were revealed to be associated with periodontitis in certain population.

**Key words:** polymorphism, mutation, periodontitis, gene, interleukin.

Пародонтит (ПТ), как и многие распространенные заболевания, относится к сложным мультифакторным болезням. Под этим термином понимают ряд хронических воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП), вызываемых специфическими бактериями. Данные пародонтогены активизируют иммунно-воспалительные механизмы в тканях пародонта, которые разрушают коллагеновые связки и костные ткани, окружающие зуб [21]. Каждый человек имеет индивидуальную ответную реакцию на бакте-

риальное воздействие, которая определяет его восприимчивость к развитию ПТ. Хотя в патогенезе ПТ основное внимание уделяется пародонтопатогенным бактериям и факторам окружающей среды, роль генетических факторов очевидна [29].

На сегодняшний день отсутствуют достоверные маркеры как для оценки предрасположенности человека к развитию ВЗП, так и для определения прогноза заболевания. Это затрудняет раннюю диагностику ПТ и, как следствие, эффективную своевременную терапию. Данные обстоятельства объясняют повышенный интерес к изучению генетических факторов риска к развитию ВЗП.

Важно понимать, что количество и типы генов, изменяющих болезнь при одних и тех же заболеваниях, могут быть не одинаковыми в различных этнических популяциях [24].

#### 1. Полиморфизмы в гене интерлейкина-1 (ИЛ-1)

В настоящее время больше всего статей посвящено изучению полиморфизмов (ПФ) ИЛ-1 по сравнению с другими цитокинами.

Установлено, что R(rare-редкая, мутантная)-аллели ИЛ-1 $\alpha$ -889, ИЛ-1 $\beta$ +3953 увеличивают, а ИЛ-1RNVNTR уменьшают генную транскрипцию или уровни выработки белка, что приводит у носителей R-аллели к более выраженной провоспалительной ответной реакции [32].

Выявлено, что R-аллель ИЛ-1 $\alpha$ -889 (+4845) встречается у кавказцев в 43-90% в группе больных и в 38-79% в контроле, у бразильцев - в 14-60% и в 23-41% случаев соответственно [12, 13, 25, 26, 30, 35, 36, 44]. А число носителей мутантной аллели среди азиатского (тайцев и японцев) населения намного меньше - 8-23% (8-20% больные хроническим пародонтитом (ХПТ) и 16-23% здоровые) по сравнению с другими популяциями [3, 18, 19].

Обнаружено, что частота встречаемости R-аллели ИЛ-1 $\beta$ +3954 (+3953) варьировала у кавказцев от 13 до 74% (30-74% больные и 13-43% здоровые), у бразильцев - 18-44% (28-44% и 18-31%), у индийцев - 30% и 23% соответственно [11, 12, 13, 17, 25, 26, 30, 35,

36, 42, 44]. Среди азиатов носителей мутантной аллели выявлено меньше ( $\leq 10\%$ ) [3, 19, 40], чем среди кавказцев (13-74%). Установлена связь R-аллели ИЛ-1 $\beta$ +3954 (+3953) с ПТ и тяжестью пародонтальной деструкции [11, 13, 26, 30, 44]. Но Rogers и соавт. [35] нашли ассоциацию ХПТ с нормальной аллелью, а не с мутантной.

Комбинация нескольких мутаций генов ИЛ-1 и его рецептора усиливает предрасположенность к ХПТ [25]. K.S. Kornman и соавт. [21] сообщили, что сочетание R-аллели ИЛ-1 $\alpha$ -889 и ИЛ-1 $\beta$ +3954 (+3953), обозначенное как сложный генотип ИЛ-1, связано с тяжестью ПТ у некурящих кавказских пациентов. Наоборот, P. Meisel и соавт. [28] установили, что композитный генотип ИЛ-1 ассоциирован с ПТ у курящей части кавказского населения. M.L. Laine и соавт. [25] сообщили, что высокая встречаемость R-аллели ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1RN наблюдается среди некурящих лиц, у которых пародонтопатогены не были определены. Таким образом, полиморфизмы ИЛ-1 могут играть роль в патогенезе ПТ в отсутствие других факторов риска.

Выявлено, что композитный генотип ИЛ-1 встречался в 10-46% случаев (26-46% больные и 10-44% контрольные) у кавказского населения, в 14% - у индийского (14% и 0%), в 3-12% - у бразильского (3% и 12% соответственно), а в 3% и меньше - у азиатского [2, 3, 12, 13, 19, 25, 27, 28, 35, 36]. В двух исследованиях наблюдалась связь между данным генотипом и восприимчивостью к ПТ у кавказцев [26, 27] и в одном - у индийцев [2].

В.Н. Царев, Е.Н. Николаева [1] показали, что у жителей России сочетание генотипов ИЛ-1 $\alpha$ -889/ИЛ-1 $\beta$ +3953 встречается в 46,3% случаев. Предполагается, что клинические проявления ПТ у лиц молодого возраста с агрессивными формами могут быть связаны с ПФ в локусах ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Для людей старшей возрастной группы ХПТ не ассоциировался с данным ПФ [1].

## **2. Полиморфизмы в гене фактор некроза опухолей (ФНО $\alpha$ )**

Ген ФНО $\alpha$  располагается на хромосоме бр21.3 внутри большого комплекса гистосов-

местимости кластера гена [24]. В основном исследуются ПФ ФНО $\alpha$  в промоторе в локусах -1031, -863, -857, -376, -308 и -238, а также в первом интроне +489.

Установлено, что частота встречаемости мутантной аллели ФНО $\alpha$  (G308A) среди кавказских больных ПТ составляет 16-36%, а среди контрольных - 18-35%, и в большинстве случаев R-аллель не ассоциирована с ПТ [7, 9, 11, 36, 38, 42]. Носительство R-аллели ФНО $\alpha$  (G308A) составило 2-3% у японцев [40].

Выявлено, что частота мутантной аллели ФНО $\alpha$ -238 у кавказцев (больные - 6-9%, контрольные - 6-15%) выше, чем у японцев (0% и 3% соответственно) [11, 38, 40]. Имеются сообщения об ассоциации генов ФНО $\alpha$ -1031, -863, -857 и ХПТ у японского населения [40].

На сегодняшний день приводится небольшое число исследований, подтверждающих связь между полиморфными вариантами гена ФНО $\alpha$  и восприимчивостью к ХПТ.

## **3. Полиморфизмы в гене интерлейкин-4 (ИЛ-4)**

Ген, кодирующий ИЛ-4, располагается на хромосоме 5q31.1 [24]. ПФ ИЛ-4 влияют на продукцию цитокина ИЛ-4 и связаны с ВЗП. Самыми изученными мутациями являются ПФ ИЛ-4 в локусах -590 и -33.

Наиболее высокая частота встречаемости мутантной аллели ИЛ-4 (С33Т) обнаружена у афро-американцев (87% больные и 81% контрольные), по сравнению с бразильцами (68% и 57% соответственно) и кавказцами (32% и 25% соответственно) [15, 33, 37].

Соотношение носителей R-аллели ИЛ-4 (С590Т) также преобладало среди афро-американцев (67% больные и 57% здоровые), в отличие от иранцев (33% и 52% соответственно) и кавказцев (32% и 25% соответственно) [15, 16, 33]. При этом не обнаружено какой-либо связи между ПФ гена ИЛ-4 и восприимчивостью к ХПТ в нескольких популяциях. Однако гаплотип Т ПФ ИЛ-4 -590, -33, VNTR, ассоциированный с ХПТ, выявлен у кавказцев [15]. Показано, что у данной этнической группы частота встречаемости ПФ ИЛ-4RA (Q55IR) составила у больных 45%, а у здоровых - 39% [7].

#### **4. Полиморфизмы в гене интерлейкин-6 (ИЛ-6)**

ПФ ИЛ-6 воздействует на активность участка промотора ИЛ-6, который в свою очередь изменяет продукцию данного цитокина [31].

Обнаружено, что ПФ ИЛ-6-174 влияет на экспрессию и продукцию ИЛ-6. Лица, несущие R-аллель ИЛ-6-174, имеют пониженные уровни плазменного ИЛ-6 и низкую активность транскрипции гена ИЛ-6 по сравнению с лицами, несущими N-аллель [8]. Следовательно, генетически детерминированная низкая ответная реакция ИЛ-6 может препятствовать защите организма от пародонтопатогенов.

Наиболее изученным является ПФ ИЛ-6 в локусе -174. Выявлено, что соотношение носителей R-аллели ИЛ-6-174 выше у кавказского населения (42-78% больные и 28-84% контрольные), чем у бразильского (37-44% и 37-67%), афро-американского (10% и 16% соответственно) [4, 15, 30, 31, 42, 43]. Частота R-аллели гена ИЛ-6-572 составила у кавказцев среди больных ПТ 6-10% и среди здоровых - 8-20%, у японцев - 37% и 47%, афро-американцев - 21% и 13% соответственно [15, 20, 31]. L.I. Holla и соавт. [15] предполагают, что ПФ ИЛ-6-572 может быть одним из защитных факторов, связанных с низкой восприимчивостью к ХПТ. Наоборот, китайские ученые обнаружили, что данный генотип является возможным фактором риска развития ПТ [39]. Среди японского населения не выявлено полиморфизма локусов -174, -190, -597 гена ИЛ-6 [20].

Предполагается, что комплексное взаимодействие между микрофлорой полости рта и геномом хозяина лежит в основе восприимчивости к ПТ. Полиморфизмы ИЛ-6-6106, -174 ассоциированы с присутствием *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* [31].

#### **5. Полиморфизмы в гене интерлейкин-10 (ИЛ-10)**

Ген, кодирующий ИЛ-10 локализован на хромосоме 1q31-q32, в кластере, связанном с генами ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-24 [24]. В гене ИЛ-10 описаны несколько полиморфизмов на участках: -1087 (-1082), -819 (-824), -627, -592 (-597) и -590.

Показано, что R-аллель ИЛ-10-592

связана с пониженным синтезом ИЛ-10 *in vitro* и *in vivo* [23].

Известно, что ИЛ-10 ослабляет разрушение тканей через индукцию тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMPs) и ингибиторов остеокластогенеза (OPG). ПФ ИЛ-10 (-592) связан с экспрессией низкого уровня м-РНК ИЛ-10 и повышает выработку TIMPs и OPG в пораженных тканях, которые влияют на исходы заболевания [6]. Следовательно, носители R-аллели ИЛ-10 -592 могут быть менее защищены от бактериального воздействия.

По данным S. Reichert и соавт. [34] ПФ промотора ИЛ-10 связан с нарушением экспрессии ИЛ-10. Гаплотип АТА промотора ИЛ-10, известный как продуцент низкого уровня ИЛ-10, является индикатором возможного риска для генерализованного агрессивного пародонтита [34].

Установлено, что частота встречаемости мутаций ИЛ-10 (G1087A) (-1082) у кавказского населения составила 49-81% среди больных и 61-74% среди контрольных [4, 5, 34, 37, 42]. Локус -1087(-1082) не связан с восприимчивостью к ХПТ у большинства кавказцев. Однако N-аллель ассоциирована с данным заболеванием у шведских кавказцев [5].

В японской популяции не показано значительных различий в распределении гаплотипов ИЛ-10-1087, -819, -592 между группой больных и контрольных [45]. При этом полностью отсутствовала N-аллель в позиции -1087 у японцев по сравнению с кавказцами [45].

Соотношение носителей R-аллели ИЛ-10 (C819T) оказалось выше среди бразильцев (76% больные и 51% контрольные), чем среди турков (56% и 45%) и кавказцев (26% и 32% соответственно). ПФ ИЛ-10-819 кореллировал с ХПТ только в бразильской популяции [34, 37, 41].

Обнаружено, что частота R-аллели ИЛ-10(C592A)(-597) варьировала в различных популяциях от 68% до 72% у больных ХПТ и от 41% до 51% у контрольных, и данный ПФ кореллировал с ХПТ в этих исследованиях [6, 37, 41]. Однако данные M. Folwaczny и соавт. [10] говорят о том, что полиморфизм ИЛ-10(-597) не кореллирует с ВЗП.

Таким образом, анализ вышеизложенных

данных выявляет большую вариацию встречаемости мутантной аллели, даже если исследуемые популяции были одной этнической группы. Однако имеются убедительные данные о том, что полиморфизмы в ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 могут быть связаны с восприимчивостью к ХПТ в определенных популяциях. Дальнейшие исследования должны проводиться со строгим отбором больных и контрольных лиц, включать большее количество испытуемых, учитывать возможные факторы риска к ХПТ и использовать анализ множественных генов и их полиморфизмов. Все это позволит нам получить более достоверные результаты, лучше понять патогенез и, в дальнейшем, разработать раннюю диагностику и лечение заболевания.

### Литература

1. Царев В.Н. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  у больных с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева // Вестник Российской АМН. - 2007. - №3. - С.43-47.
2. Agrawal A.A. Assessment of single nucleotide polymorphism at IL-1A+4845 and IL-1B+3954 as genetic susceptibility test for chronic periodontitis in Maharashtrian ethnicity / A.A. Agrawal, A. Kapley, R.K. Yeltiwar, H.J. Purohit // J. Periodontol. - 2006. - vol. 77(9). - P. 1515-1521.
3. Anusaksathien O. Distribution of interleukin-1 beta (+3954) and IL-1 alpha (-889) genetic variations in a Thai population group / O. Anusaksathien, A. Sukboon, P. Sitthiphong, R. Teanpaisan // J. Periodontol. - 2003. - vol. 74(12). - P. 1796-1802.
4. Babel N. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6 and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis / N. Babel, G. Cherepnev, D. Babel, A. Tropmann, M. Hammer, H.D. Volk, P. Reinke // J. Periodontol. - 2006. - vol. 77(12). - P. 1978-1983.
5. Berglundh T. Association of the -1087 IL 10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians / T. Berglundh, M. Donati, M. Hahn-Zoric, L.A. Hanson, L. Padyukov // J. Clin. Periodontol. - 2003. - vol. 30(3). - P. 249-254.
6. Claudino M. The broad effects of the functional IL-10 promoter-592 polymorphism: modulation of IL-10, TIMP-3, and OPG expression and their association with periodontal disease outcome / M. Claudino, A.P. Trombone, C.R. Cardoso, S.B. Jr. Ferreira, W. Jr. Martins, G.F. Assis, C.F. Santos, P.C. Trevilatto, A.P. Campanelli, J.S. Silva, G.P. Garlet // J. Leukoc. Biol. - 2008. - vol. 84(6). - P. 1565-73.
7. Donati M. Association of the -159 CD14 gene polymorphism and lack of association of the -308 TNFA and Q551R IL-4RA polymorphisms with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians / M. Donati, T. Berglundh, A.M. Hytonen, M. Hahn-Zoric, L.A. Hanson, L. Padyukov // J. Clin. Periodontol. - 2005. - vol. 32(5). - P. 474-479.
8. Fishman D. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis / D. Fishman, G. Faulds, R. Jeffrey, et al. // J. Clin. Investigat. - 1998. - vol. 102(7). - P. 1369-1376.
9. Folwaczny M. Lack of association between the TNF alpha G -308 A promoter polymorphism and periodontal disease / M. Folwaczny, J. Glas, H.P. Torok, M. Mende, C. Folwaczny // J. Clin. Periodontol. - 2004. - vol. 31(6). - P. 449-453.
10. Folwaczny M. Prevalence of the -295 T-to-C promoter polymorphism of the IL-16 gene in periodontitis / M. Folwaczny, J. Glas, H.P. Torok, L. Tonenchi, E. Paschos, O. Malachova, B. Bauer, C. Folwaczny // Clin. Exp. Immunol. - 2005. - vol. 142(1). - P. 188-192.
11. Galbraith G.M. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype / G.M. Galbraith, R.B. Steed, J.J. Sanders, J.P. Pandey // J. Periodontol. - 1998. - vol. 69(4). - P. 428-33.
12. Goncalves L. de S. IL-1 gene polymorphism and periodontal status of HIV Brazilians on highly active antiretroviral therapy / L. de S. Goncalves, S.M.S. Ferreira, C.O. Souza and A.P.V. Colombo // AIDS. - 2006. - vol. 20(13). - P. 1779-81.

13. Gore E.A. Interleukin-1 beta +3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis / E.A. Gore, J.J. Sanders, J.P. Pandey, Y. Palesch, G.M. Galbraith // *J. Clin. Periodontol.* - 1998. - vol. 25(10). - P. 781-785.
14. Holla L.I. Analysis of the interleukin-6 gene promoter polymorphisms in Czech patients with chronic periodontitis / L.I. Holla, A. Fassmann, A. Stejskalov?, V. Znojil, J. Van?k, J. Vacha // *J. Periodontol.* - 2004. - vol. 75(1). - P. 30-36.
15. Holla L.I. The association of interleukin-4 haplotypes with chronic periodontitis in a Czech population / L.I. Holla, A. Fassmann, P. Augustin, T. Halabala, V. Znojil, J. Vanek // *J. Periodontol.* - 2008. - vol. 79(10). - P. 1927-33.
16. Hooshmand B. Interleukin-4 (C-590T) and interferon-gamma (G5644) gene polymorphisms in patients with periodontitis / B. Hooshmand, M. Hajilooi, A. Rafiei, K.H. Mani-Kashani, R. Ghasemi // *J. Periodontal Res.* - 2008. - vol. 43(1). - P. 111-5.
17. Kaarthikeyan G. Analysis of the association between interleukin-1beta (+3954) gene polymorphisms and chronic periodontitis in a sample of the south Indian population / G. Kaarthikeyan, N.D. Jayakumar, O. Padmalatha, V. Sheeja, M. Sankari, B. Anandan // *Indian J. Dent Res.* - 2009. - vol. 20(1). - P. 37-40.
18. Kobayashi T. The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fc? receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults / T. Kobayashi, S. Ito, K. Yasuda // *J. Periodontol.* - 2007. - vol. 78(3). - P. 467-74.
19. Kobayashi T. The interleukin-1 and Fcgamma receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis / T. Kobayashi, S. Ito, T. Kuroda, K. Yamamoto, N. Sugita, I. Narita, T. Sumida, F. Gejyo, H. Yoshie // *J. Periodontol.* - 2007. - vol. 78(12). - P. 2311-8.
20. Komatsu Y. Interleukin-6 (IL-6)-373 A9T11 allele is associated with reduced susceptibility to chronic periodontitis in Japanese subjects and decreased serum IL-6 level / Y. Komatsu, H. Tai, J.C. Galicia, et al. // *Tissue Antigens.* - 2005. - vol. 65(1). - P. 110-114.
21. Kornman K.S. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis / K.S. Kornman, F.S. di Giovine // *Ann. Periodontol.* - 1998. - vol. 3(1). - P. 327-338.
22. Kornman K.S. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease / K.S. Kornman, A. Crane, H.Y. Wang, F.S. di Giovine, M.G. Newman, F.W. Pirk, T.G. Jr. Wilson, F.L. Higginbottom, G.W. Duff // *J. Clin. Periodontol.* - 1997. - vol. 24(1). - P. 72-77.
23. Koss K. Cytokine (TNF $\alpha$ , LT $\alpha$  and IL-10) polymorphisms in inflammatory bowel diseases and normal controls: differential effects on production and allele frequencies / K. Koss, J. Satsangi, G.C. Fanning, K.I. Welsh, and D.P. Jewell // *Genes and Immunity.* - 2000. - vol. 1(3). - P. 185-190.
24. Laine M.L. Gene polymorphisms in chronic periodontitis / M.L. Laine, B.G. Loos, and W. Crielaard // *International Journal of Dentistry.* - 2010. - vol. 20(10). - 22p.
25. Laine M.L. Polymorphisms of the IL-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis / M.L. Laine, M.A. Farr?, G. Gonzalez, L.J. van Dijk, A.J. Ham, E.G. Winkel, J.B. Crusius, J.P. Vandenbroucke, A.J. van Winkelhoff, A.S. Pena // *J. Dent. Res.* - 2001. - vol. 80(8). - P. 1695-1699.
26. Lopez N.J. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease / N.J. Lopez, L. Jara, C.Y. Valenzuela // *J. Periodontol.* - 2005. - vol. 76(2). - P. 234-243.
27. Mc. Devitt M.J. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice / M.J. Mc. Devitt, H.Y. Wang, C. Knobelmann, M.G. Newman, F.S. di Giovine, J. Timms, G.W. Duff, K.S. Kornman // *J. Periodontol.* - 2000. - vol. 71(2). - P. 156-163.
28. Meisel P. The IL-1 polymorphism, smoking, and the risk of periodontal disease in the population-based SHIP study / P. Meisel, A. Siegemund, R. Grimm, F.H. Herrmann, U. John, C. Schwahn, T. Kocher // *J. Dent. Res.* - 2003. - vol. 82(3). - P. 189-193.
29. Michalowicz B.S. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis / B.S. Michalowicz, S.R. Diehl, J.C. Gunsolley

- // J. Periodontol. - 2000. - vol. 71(11). - P. 1699-1707.
30. Moreira P.R. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals / P.R. Moreira, J.E. Costa, R.S. Gomez, K.J. Gollob, W.O. Dutra // J. Periodontol. Res. - 2007. - vol. 42(1). - P. 23-30.
  31. Nibali L. Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene / L. Nibali, F. D'Aiuto, N. Donos, G.S. Griffiths, M.S. Tonetti, S.E. Humphries, P.M. Brett // Cytokine. - 2009. - vol. 45(1). - P. 50-4.
  32. Pociot F. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gene correlates with IL-1 $\beta$  secretion in vitro / F. Pociot, J. Molvig, L. Wogensen, H. Worsaae, and J. Nerup // J. Clin. Investigat. - 1991. - vol. 22(6). - P. 396-402.
  33. Pontes C.C. Interleukin-4 gene polymorphism and its relation to periodontal disease in a Brazilian population of African heritage / C.C. Pontes, J.R. Gonzales, A.B. Jr. Novaes, M. Taba Junior, M.F. Grisi, J. Michel, J. Meyle, S.L. de Souza // J. Dent. - 2004. - vol. 32(3). - P. 241-246.
  34. Reichert S. The interleukin-10 promoter haplotype ATA is a putative risk factor for aggressive periodontitis / S. Reichert, H.K. Machulla, J. Klapproth, U. Zimmermann, Y. Reichert, C.N. Gloser, H.G. Schaller, J. Stein, S. Schulz // J. Periodontal Res. - 2008. - vol. 43(1). - P. 40-7.
  35. Rogers M.A. Do IL-1 polymorphisms predict the development of periodontitis or the success of dental implants? / M.A. Rogers, L. Figliomeni, K. Baluchova, A.E. Tan, G. Davies, P.J. Henry, P. Price // J. Periodontal. Res. - 2002. - vol. 37(1). - P. 37-41.
  36. Sakellary D. No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population / D. Sakellary, V. Katsares, M. Georgiadou, A. Kouvatzi, M. Arsenakis, A. Konstantinidis // J. Clin. Periodontol. - 2006. - vol. 33(11). - P. 765-70.
  37. Scarel-Caminaga R.M. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis / R.M. Scarel-Caminaga, P.C. Trevilatto, A.P. Souza, R.B. Brito, L.E.A. Camargo, and S.R.P. Line // J. Clin. Periodontol. - 2004. - vol. 31(6). - P. 443-48.
  38. Schulz S. Genetic markers of tumor necrosis factor ? in aggressive and chronic periodontitis / S. Schulz, H.K.G. Machulla, W. Altermann, et al. // J. Clin. Periodontol. - 2008. - vol. 35(6). - P. 493-500.
  39. Shao M.Y. Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis / M.Y. Shao, P. Huang, R. Cheng, T. Hu // J. Zhejiang Univ. Sci. B. - 2009. - vol. 10(12). - P. 920-7.
  40. Soga Y. Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese / Y. Soga, F. Nishimura, H. Ohyama, H. Maeda, S. Takashiba, Y. Murayama // J. Clin. Periodontol. - 2003. - vol. 30(6). - P. 524-531.
  41. Sumer A.P. Association of interleukin-10 gene polymorphisms with severe generalized chronic periodontitis / A.P. Sumer, N. Kara, G.S. Keles, S. Gunes, H. Koprulu, H. Bagci // J. Periodontol. - 2007. - vol. 78(3). - P. 493-497.
  42. Tervonen T. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease / T. Tervonen, T. Raunio, M. Knuutila, R. Karttunen // J. Clin. Periodontol. - 2007. - vol. 34(5). - P. 377-383.
  43. Trevilatto P.C. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population / P.C. Trevilatto, R.M. Scarel-Caminaga, R.B. Jr. de Brito, A.P. de Souza, S.R. Line // J. Clin. Periodontol. - 2003. - vol. 30(5). - P. 438-442.
  44. Wagner J. Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis / J. Wagner, W.E. Kaminski, C. Aslanidis, D. Moder, K.A. Hiller, M. Christgau, G. Schmitz, G. Schmalz // J. Clin. Periodontol. - 2007. - vol. 34(10). - P. 823-7.
  45. Yamazaki K. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis / K. Yamazaki, K. Tabeta, T. Nakajima, et al. // J. Clin. Periodontol. - 2001. - vol. 28(9). - P. 828-832.