

*Григорович Э.Ш., Недосеко В.Б., Поморгайло Е.Г.*

## **Прогнозная ценность факторов риска пародонтита и критерии оценки характера течения воспаления в пародонтите на основании молекулярно-генетических тестов**

Кафедра терапевтической стоматологии, кафедра патологической анатомии с курсом клинической патологии ОмГМА, г. Омск

*Grigorovich E.Sh., Nedoseko V.B., Pomorgaylo E.G.*

### **Predictive value of risk factors for periodontitis and assessment criteria of the flow of inflammation in periodontitis on the basis of molecular genetic tests**

#### **Резюме**

В статье проведен анализ прогнозной ценности факторов риска пародонтита, данные получены в результате проспективного наблюдения 150 больных. Оценка характера течения процесса воспаления проводилась по данным морфологического исследования. Сохранение воспалительного инфильтрата на фоне проведенного противомикробного этапа лечения, сопровождавшегося выраженным клиническим эффектом, расценивали как «неблагоприятный» исход терапии. Дискриминантный анализ анамнестических, клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик пациентов позволил рассчитать градацию факторов прогнозирования. Наибольшую прогнозирующую ценность имеет предиктор «носительство аллеля 2R гена IL-1RN, семейства IL-1». Следующими по градации молекулярно-генетическим предиктором является «аллель 3R гена IL-4» и последним - «аллель -308A\* гена TNF $\alpha$ ». Из предикторов, имеющих цифровое выражение, наибольшую прогнозирующую ценность имеют: «возраст» и «давность болезни». Данное сочетание предикторов позволяет обеспечить уровень корректного прогноза в 79,8%.

**Ключевые слова:** факторы риска пародонтита, прогноз пародонтита, полиморфизм генов IL-1RN, IL-4, TNF $\alpha$ .

#### **Summary**

The article analyzes the predictive value of risk factors for periodontitis, the data obtained from a prospective observation of 150 patients. Evaluation of the flow of the process of inflammation was carried out according to morphological study. Saving inflammatory infiltrate in the background of the anti-microbial treatment stage, accompanied by marked clinical effect was regarded as "poor" outcome of therapy. Discriminant analysis of anamnestic, clinical, morphological and molecular genetic characteristics of patients allowed to calculate graduation factors predicting. The greatest predictive value is a predictor of "carrier 2R allele of the gene IL-1RN, IL-1 family". Following graduation in molecular genetics predictor is "3R allele of the gene IL-4 and the last one - " allele-308A \* gene TNF $\alpha$ ". Of the predictors of having a digital expression, the greatest predictive value are: the "age" and "Limitation of the disease". This combination of predictors can provide the level of correct prediction in 79.8%.

**Key words:** risk factors for periodontitis, prognosis of periodontitis, gene polymorphism IL-1RN, IL-4, TNF $\alpha$ .

#### **Введение**

Точное определение индивидуального риска развития пародонтита затруднено наличием большого количества разнообразных факторов, которые могут препятствовать или способствовать возникновению этого заболевания, ограничено отсутствием единых, объективных оценочных критериев, что не всегда позволяет лечащему врачу обосновать, в некоторых случаях, убедить пациента в необходимости осуществления соответствующих профилактических и лечебных мероприятий [1]. Согласно рекомендациям по ведению пациентов с заболеванием

ми тканей пародонта, предложенных American Academy of Periodontology, при диагностике необходима полная характеристика течения заболевания с учетом тяжести, распространенности, активности патологического процесса и оценка факторов риска с учетом их профиля, значимости, управляемости [2, 3, 4, 5]. Ряд исследователей отмечает взаимосвязь формирования и прогрессирования хронических общесоматических заболеваний и заболеваний пародонта как мультифакториальных, в генетической базе которых определяется полиморфизм, приводящий к высокой склонности к цитокинной биологиче-

ской активности и клинически проявляющийся выраженным деструктивным процессом [6, 7]. С данных позиций факторы риска могут быть классифицированы на факторы, которые можно изменить - управлять, и факторы, изменение которых не представляется возможным, например – возраст, индивидуальные генетические характеристики. Среди генетических характеристик особое внимание исследователей обращено к наиболее распространенной форме генетических вариаций – single nucleotide polymorphisms (SNPs), так как однонуклеотидные замены можно использовать в качестве генетических маркеров заболеваний. Одними из первых были исследованы гены цитокинов, так как они участвуют в иммунном ответе, появились данные о связи генетического полиморфизма генов цитокинов с такими заболеваниями человека как пародонтит, туберкулез, менингококковая инфекция, остеопороз и др. [8, 9, 10]. По данным литературы, генетический полиморфизм гена IL-1β у людей европеоидной расы связан с 19-кратно повышенным риском пародонтита, вероятность развития болезни повышается, если человек является курильщиком [11]. IL-1β играет главную роль в инициации и поддержании воспалительного ответа и осуществления всего комплекса защитных реакций человека. В популяции людей наблюдается полиморфизм гена IL-1β, который связан с увеличением продукции интерлейкина в 2-4 раза. Естественным ингибитором действия интерлейкина IL-1β является антагонист рецептора IL-1β - IL-1Ra. В гене антагониста рецептора IL-1RN известен минисателлитный полиморфизм (вариабельность по числу 86-членных tandemных повторов) во 2-м интроне, который предполагает существование пяти аллелей, каждому из которых соответствует определенное число повторов. Наиболее часто встречается аллель с четырьмя повторами (4R) и аллель с двумя повторами (2R), другие аллели встречаются менее чем в 5% случаев. В ряде исследований показано, что увеличение числа tandemных повторов ведет к понижению количества IL-1Ra, а уменьшение - к повышению уровня IL-1Ra в ходе воспаления [11,12]. В иммунной регуляции локальных тканевых реакций и синтезе белков острой фазы воспаления участвует цитокин - TNFα. Для TNFα описаны полиморфизмы, приводящие к повышению его продукции в 2 раза при замене Гуанина на Аденин в промоторной зоне гена [13]. IL-4 - ключевой цитокин адаптивного иммунного ответа, главными клетками-продуцентами которого являются Т-хелперы 2-го типа (Th2). Основными клетками мишенями IL-4 служат В-лимфоциты, для которых он является самым сильным ростовым фактором. Значительное количество исследований свидетельствует, что при гиперпродукции IL-4 у больных выявляются нарушения продукции иммуноглобулинов, лизоцима, показателей окислительного взрыва фагоцитирующих клеток, что наряду с гиперпродукцией IL-1β и TNFα, является патогенетическим механизмом развития дисбаланса цитокинового профиля [14, 15]. Учитывая, что сеть цитокинов является важнейшим инструментом иммунной системы, осуществляющим взаимодействие клеток разного типа при формировании воспалительного инфильтрата, реализа-

ция и характер течения воспаления в тканях может иметь индивидуальные особенности, определяемые наличием или отсутствием полиморфных участков генов ключевых воспалительных цитокинов.

Представляется интересным провести совместную оценку изменяемых и неизменяемых факторов риска пародонтита для определения тех из них, которые вносят наиболее значимый вклад в прогноз развития и определяют характер течения пародонтита. При этом особенно полезной может оказаться оценка неизменяемых факторов (генетических характеристик) на этапе, когда поражение пародонта носит начальный характер.

## Материалы и методы

Нами было проведено обследование и базовое лечение 150 больных пародонтитом разной степени тяжести (27-легкой степени, 63 средней степени и 60 тяжелой степени). Лечение включало обучение и контроль гигиенических навыков, удаление инфекционных агентов с поверхностей зубов и из пародонтальных карманов, устранение зон ретенции микробной биопленки (кариозные полости, некачественные реставрации, ортопедические конструкции), временное и постоянное шинирование, временное протезирование. Оценка клинических и морфологических признаков выраженности воспаления осуществляли в следующие сроки: 1- до лечения, 2-через 1 месяц от начала лечения 3- через 3 месяца от начала лечения (после лечения). Для оценки пародонтологического статуса применяли упрощенный индекс гигиены (ИГР-У) (Green-Vermilion, 1964), пародонтальный индекс Рассела (Russel, 1956), индекс ПМА (ПМА в модификации Parma, 1964), индекс кровоточивости ИК (Saxer-Muhlemann, 1971), оценивали патологическую подвижность зубов, измеряли глубину пародонтальных карманов, рассчитывали костный показатель Фукса (Fuchs, 1946г).

Биоптаты десны фиксировали 14-18 часов в 10%-ном растворе формалина, приготовленном на фосфатном буфере (рН 7,2-7,4). Проводку материала осуществляли по общепринятой методике. Срезы толщиной 4 мкм помещали на стекла обработанные поли-L-лизинном, окрашивали гематоксилином Майера и эозином. В биоптатах оценивали степень воспалительной инфильтрации по субъективным критериям: обострение воспаления, выраженное продуктивное воспаление и минимальное воспаление, с учетом клеточного состава и доминирующей локализации в пределах собственной пластинки слизистой оболочки десны и эпителиального пласта.

Для исследования полиморфизма генов цитокинов использовался ПЦР - метод, исследование проводили в ДНК лаборатории кафедры патологической анатомии с курсом клинической патологии ОмГМА. Исследовали полиморфизм генов цитокинов IL-1β -511 C>T и +3953 C>T, IL-1RN (VNTR во 2 интроне), TNFα-308 G>A, IL-4 (VNTR в 3 интроне) в периферической крови. Проводился забор венозной крови (4-5 мл) с антикоагулянтом и последующим получением взвеси лейкоцитов, из которой выделяли ДНК методом фенол-хлороформной экстракции с этанольным осаждением. Использовали оли-

гонуклеатидные праймеры, синтезированные в институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г.Новосибирск). ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Москва). Анализ рестрикционных смесей проводили с помощью электрофореза в 1,5 и 3%-м агарозном геле с бромистым этидием.

Статистические методы. Для анализа достоверности различий между группами использовали непараметрические критерии: категориальные данные – критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой на непрерывность Йейтса; числовые данные – критерий ранговых сумм Вилкоксона – для 2-х связанных выборок (группа пациентов до и после проведения противомикробной терапии). Оценку факторов риска (предикторов), их значимость для обоснования прогноза использовали дискриминантный анализ. Вычисление порогов отсечения для предикторов, имеющих цифровое выражение (количественные показатели) использовали ROC-анализ [16].

## Результаты и обсуждение

При анализе анамнестических данных нами установлено, что в среднем, в группе обследованных лиц около 11.2% пациентов имели поражение желудочно-кишечного тракта, треть пациентов – хронические заболевания респираторных органов и у 50% больных пародонтитом отмечалось сочетание поражений 2-х, 3-х и более систем организма (табл. 1). Эти данные подтверждают необходимость сотрудничества со специалистами других медицинских профилей для обеспечения управления данными факторами риска пародонтита.

У обследованной группы больных пародонтитом различной степени тяжести нами были проанализированы полиморфизмы генов цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-1RN, TNF $\alpha$ , IL-4. Для данной части исследования группой сравнения послужили 150 условно здоровых доноров – случайной популяционной выборки из банка данных (популяция юга Западной Сибири). При сопоставлении данных установлено, что в группе больных пародонтитом статистически значимо чаще встречались полиморфные аллели -511Т\* и +3953Т\* гена IL-1 $\beta$ , а так же аллель 3R(VNTR интрон-3)генаIL-4, что вместе с данными о довольно высоком проценте сопутствующих заболеваний, поражении двух и более систем организма, подтверждает мнение о наличии полиморфизмов в генетической базе пациентов с мультифакториальными заболеваниями (табл. 2).

При анализе местных изменяемых факторов, влияющих на развитие и течение воспаления в пародонте у больных, установлено, что с повышением тяжести пародонтита, процент пациентов с наличием признаков, усугубляющих течение заболевания, значимо увеличивался (табл. 3). Манипуляции по устранению некоторых из этих факторов проводились в рамках базового курса лечения, остальные входили в план следующих лечебных этапов.

До лечения в биоптатах десны пациентов с разной клинической степенью тяжести пародонтита определялись гистологические признаки различной выраженности воспалительного процесса примерно в одинаковом соотношении (табл. 4). В среднем, на 17.7% больше было случаев с признаками обострения воспаления, чем признаков выраженного продуктивного воспаления.

**Таблица 1. Наличие общих соматических заболеваний и вредных привычек у обследованных пациентов с различной степенью тяжести пародонтита**

Исследуемый признак (в %)	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	В среднем
Заболевание ЖКТ	10,5	12,5	10,5	11,2
Заболевание ССС	5,3	10,4	7,9	7,8
Заболевание респираторной системы	52,6	22,9	13,2	29,6
Сочетание поражений 2-х систем организма	26,3	18,8	36,8	27,3
Заболевание 3-х и более систем организма	-	35,4	31,6	22,3
Не отмечают заболеваний	5,3	-	-	1,8
Всего	100	100	100	100
$\chi^2=80,897; \sqrt{6}; P=0,000$				
Курьльщики	10,5	12,5	10,5	11,2

**Таблица 2. Частота встречаемости полиморфных аллелей генов воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-1RN, TNF $\alpha$ , IL-4 у больных пародонтитом разной степени тяжести и группы условно здоровых доноров**

Аллель	Больные пародонтитом		Группа сравнения		$\chi^2$ , уровень $p$
	хромосомы	%	хромосомы	%	
-511C/IL-1 $\beta$	180	60	230	76,7	$p=0,003^*$
-511T* IL-1 $\beta$	120	40	70	23,3	
+3953C/IL-1 $\beta$	202	67,3	258	86,0	$p=0,0001^*$
+3953T* IL-1 $\beta$	98	32,7	42	14,0	
IL-1RN (VNTR)2R	84	28	58	19,3	$p=0,182$
IL-1RN (VNTR)4R	216	72	242	80,7	
-308G TNF $\alpha$	224	74,7	242	80,7	$p=0,498$
-308A* TNF $\alpha$	76	25,3	58	19,3	
IL-4 (VNTR) 2R	62	20,7	106	35,3	$p=0,041^*$
IL-4 (VNTR) 3R	238	79,3	194	64,7	

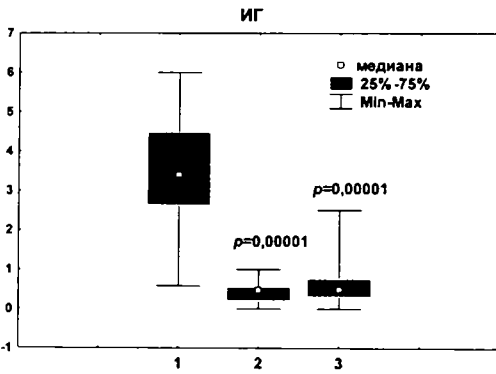
**Таблица 3. Локальные клинические признаки, характеризующие прикус и строение мягких тканей полости рта в группе обследованных больных с различной степенью тяжести пародонтита**

Изучаемый признак (в %)	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	В среднем
Мелкое преддверие полости рта, патология прикрепления уздечек губ, щек	33,9	44,5	53,1	43,8
Зубочелюстные аномалии и деформации (первичные и вторичные)	22,3	38,5	59,4	40,1
Наличие ортопедических конструкций	15,8	39,6	57,9	37,8
Нет признака	28,0	0	0	9,3

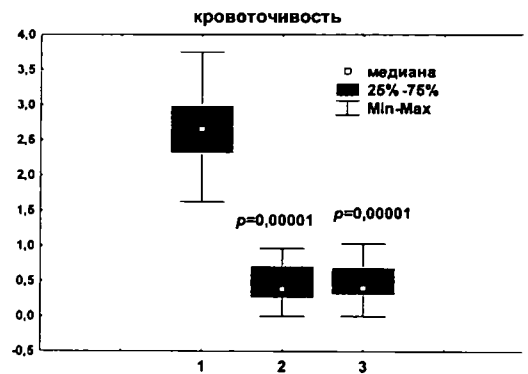
$\chi^2=94.120; \sqrt{v}=9; P=0.000$

**Таблица 4. Гистологические признаки выраженности воспаления в биоптатах десны больных хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести до лечения**

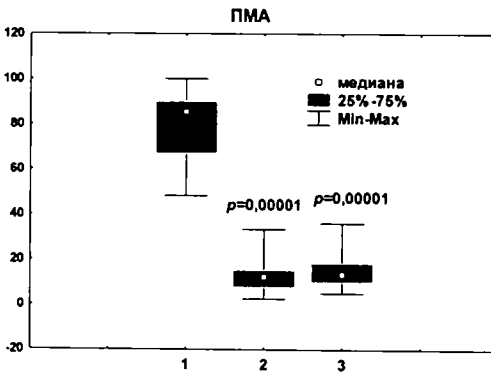
Выраженность воспаления	Легкая		Средняя		Тяжелая		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Обостренное воспаление	15	55,6	37	63,6	32	56,7	84	58,6
Выраженное продуктивное воспаление	12	44,4	26	36,4	28	43,3	66	41,4
Воспаление минимальной выраженности	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего	27	100	63	100	60	100	150	100



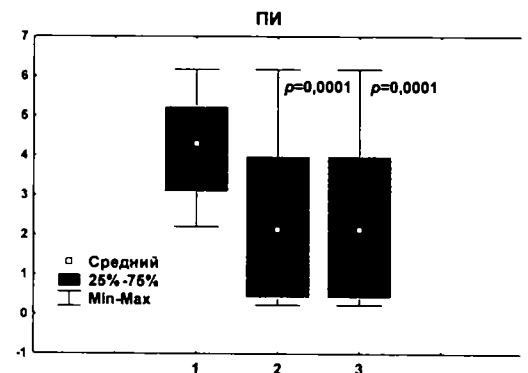
**Рис.1. Динамика гигиенического состояния полости рта пациентов на фоне лечения.**



**Рис.2. Динамика индекса кровооточивости десны пациентов на фоне лечения**



**Рис.3. Динамика индекса ПМА у пациентов на фоне лечения.**



**Рис.4. Динамика пародонтального индекса Расселау пациентов на фоне лечения.**

При проведении базового лечения отмечена позитивная динамика всех клинических критериев, характеризующих выраженность воспаления в десне больных пародонтитом через месяц после начала этапа терапии и сохранение этого уровня до окончания лечения (рис. 1, 2, 3, 4).

Характер редукции гистологических признаков выраженности воспаления по данным биопсийного исследования представлены в таблице (табл. 5). Через 1 месяц в биоптатах 36,7% пациентов определялись признаки минимальной выраженности воспаления, на 32% уменьшилось количество биоптатов с признаками обострения процесса воспаления. К окончанию лечения признаки минимальной выраженности воспаления определялись в биоптатах 102 пациентов, у остальных 48 пациентов на фоне выраженного клинического улучшения в десне сохранялась персистенция воспалительного инфильтрата. Данный вариант течения процесса воспаления, при котором после устранения инфекта в десне сохранялся воспалительный инфильтрат, был расценен нами как «неблагоприятный».

На основании данных молекулярно-генетического, гистологического, клинического обследования, анамнестических данных о давности и характере течения заболевания (частота острых периодов, абсцедирование, общее состояние в период обострения), нами проведена оценка прогностических качеств 28 возможных предикторов развития и характера течения пародонтита. На основании использования одновременно нескольких самых значимых предикторов рассчитаны 2 модели дискриминации. Градация факторов прогнозирования у пациентов (модель 1) представлена в таблице (табл. 6).

Учитывая, что вариант течения воспаления оценивался по результатам гистологического исследования, данный критерий оказался наиболее значимым (мощным  $F=99,14$ ). Для расчета второй модели нами исключен самый мощный предиктор «гистологическая оценка», так как в случае необходимости оценки факторов риска пародонтита для пациентов с начальными признаками заболевания следует предпочесть минимально инвазивные методы. В этом случае градация факторов прогнозирования у пациентов (модель 2) выглядит следующим образом (табл. 7).

**Таблица 5. Изменение степени выраженности воспалительного инфильтрата в биоптатах десны группы обследованных пациентов, больных пародонтитом разной степени тяжести на фоне курса терапии**

Выраженность воспаления	До лечения		Через 1 месяц от начала лечения		Через 3 месяца от начала лечения	
	n	%	n	%	n	%
Обострение воспаления	84	56	36	24	6	4
Выраженное продуктивное воспаление	66	44	59	39,3	42	28
Воспаление минимальной выраженности	0	0	55	36,7	102	68
Всего	150	100	150	100	150	100

$\chi^2=229,062, \sqrt{6}, p=0,000$

**Таблица 6. Градация факторов прогнозирования у больных пародонтитом (модель 1)**

Предикторы	Результаты дискриминантного анализа			
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F	p-уровень
Гистологическая оценка	0,30	0,42	99,14	0,0000
IL-1RN*2R	0,17	0,74	25,34	0,0000
Возраст	0,15	0,85	12,84	0,0000
IL-4*3R	0,15	0,82	15,84	0,0000
Давность болезни	0,14	0,88	10,03	0,0001
TNF $\alpha$ -308*A	0,14	0,91	7,54	0,001

*Примечание. Наибольший вклад в дискриминацию вносят гистологическая оценка и аллель 2R гена IL-1RN. Для модели в целом  $F(12,290)=44,12; p<0,0000$ . Мощность модели 1 ( $n=150$ ) составляет 86,3%.*

**Таблица 6. Градация факторов прогнозирования у больных пародонтитом (модель 1)**

Предикторы	Результаты дискриминантного анализа			
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F	p-уровень
IL-1RN*2R	0,40	0,74	25,05	0,00000
Возраст	0,37	0,80	18,30	0,00000
IL-4*3R	0,40	0,74	25,74	0,00000
TNF $\alpha$ -308*A	0,34	0,87	11,04	0,00003
Давность болезни	0,34	0,87	10,87	0,00004

*Примечание. Наибольший вклад в дискриминацию вносят Аллель 2R гена IL-1RN и аллель 3R гена IL-4. Для модели в целом  $F(10,292)=24,43; p<0,0000$ . Мощность модели 2 ( $n=150$ ) составляет 79,8%.*

На основании проведенного анализа прогнозируются 3 варианта возможного течения процесса воспаления: «неблагоприятное» течение и два варианта течения с различными клиническими проявлениями, сопровождающиеся редукцией воспалительного инфильтрата в десне. Точное разделение проводится по возрасту, костному показателю КП Фукса, давности болезни. Для предикторов, имеющих цифровое выражение, вычислены пороги отсеечения, например, средний возраст у пациентов, имевших «неблагоприятное» течение процесса воспаления составил 38.8±7.8 лет, а в одной из групп пациентов с редукцией процесса воспаления средний возраст составил 50.1±10.3, при этом порогом отсеечения является возраст 42 года (ROC, Z=7.19; p=0.0001). Также рассчитаны пороги отсеечения для КП Фукса и давности болезни.

## Выводы

Таким образом, из молекулярно-генетических тестов наибольшую прогностическую ценность имеет носительство аллеля 2R гена IL-1RN, семейства IL-1. Следующими по градации являются аллель 3R гена IL-4 и аллель -308A\*гена TNFα. По данным исследователей, изучавших воспаление слизистой оболочки желудка, у европейцев носителей IL-1RN\*2R развивается более длительное и выраженное воспаление слизистой оболочки желудка.

Существует гипотеза о том, что гаплотип IL-1β -511T\*/IL-1RN\*2R в европейской популяции определяет раннее начало и длительное выраженное течение гастрита, является риском развития рака желудка [17, 18]. Возможно, и в слизистой оболочке десны носительство короткого аллеля IL-1RN\*2R определяет «неблагоприятный» вариант реализации воспаления. Полученные данные о градации факторов прогноза пародонтита могут быть использованы для создания алгоритма обследования и лечения пациентов с ВЗП. Анализ индивидуальных изменяемых факторов совместно с данными генетических тестов позволит максимально персонализировать терапию больных хроническим генерализованным пародонтитом. ■

*Григорович Э.Ш. к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии, докторант кафедры патологической анатомии с курсом клинической патологии ОмГМА, г. Омск; Недосеко В.Б. д.м.н., профессор; профессор кафедры терапевтической стоматологии ОмГМА, г. Омск; Паморгайло Е.Г. к.б.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом клинической патологии ОмГМА, г. Омск; автор, ответственный за ведение переписки - Григорович Эльмира Шадиловна, г. Омск, 644099, Волочаевская, 21-а, тел: 8 (381-2) 23 32 28 служебный, e-mail: 09061966@inbox.ru*

## Литература:

1. Michel H. О проблемах определения риска возникновения пародонтита. Факторы риска, критерии оценки и необходимость привлечения специалистов в других областях медицины. Новое в стоматологии. - 2002. - №8(108). - С.6-9.
2. American Academy of Periodontology. Guidelines for the management of patients with periodontal diseases // J. Periodontol. - 2006; 77: 1607-1611.
3. Douglass C.W. Risk assessment and management of periodontal disease. J. Am. Dent. Assoc. - 2006; 137: 27S-32 S.
4. Page R.C., Martin J., Krall E.A. et al. Longitudinal validation of a risk calculator for periodontal disease. J. Clin. Periodontol. - 2003; 30: 819-827.
5. Van Dyke T.E. Risk factors for periodontitis / T.E. Van Dyke, D. Sheilesh // J. Int. Acad. Periodontol. - 2005; 7: 3-7.
6. Tanner A.C., Kent R., Dyke T.V. et al. Clinical and other risk indicators for early periodontitis in adults. J. Periodontol. - 2005. - №4 (76). - P.573-581.
7. Wilson Ji F., Weale M. E., Smith A. G. et al. Population genetic structure of variable drug response. Nat. Genet. - 2001. - № 3 (29). - P.265-269.
8. Почтаренко В.А., Янушевич О.О., Приор К. Генетический статус человека как фактор развития воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология. - 2005. — № 4. — С. 8-11.
9. Li H., Cuartas E., Cui W. IL-1 receptor-associated kinase M is central regulator of osteoclast differentiation and activation. JEM. - 2005. - Vol.201, №7. - P. 1169-1177.
10. Newman M.G. Genetic, environmental and behavioral influences on periodontal infections. Special Issue Compendium. Periodontal aspects of systemic health - 2000. - Vol.19, №1. - P.25-31.
11. Nicklin M.J., Weith A., Duff G.W. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. Genomics. - 1994. - №19. - P.382-384.
12. Perrier S., Coussediere C., Dubost J.J. et al. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. Clin. Immunol. Immunopathol., 2000, 87:309-313. (s)
13. Collins A., Lonjou C., Morton N.E. Genetic epidemiology of single-nucleotide polymorphisms. Proc.Natl.Acad. Sci.U.S.A.-2004.-№ 26 (96)-P.15173-15177.
14. Michel J., Gonzales J., Wunderlich D. et al. Interleukin - 4 polymorphisms in early onset periodontitis. Clin. Periodontol. - 2001; 28:5:483-488.
15. Smythies L.E., Waites K.B., Lindsey J.R. et al. Helicobacter pylori-Induced Mucosal Inflammation Is Th1 Mediated and Exacerbated in IL-4, But Not IFN-(gamma), Gene-Deficient Mice. J. Immunol. - 2000, 165: 1022-1029.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998; 123-159
17. Machado J.C., Pharoah P, Sousa S. et al. Interleukin-1b and interleukin-1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. Gastroenterology -2001; 121:823-9.
18. Santtila S., Savinainen K., Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN\*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro.Scand. J Immunol., 1998, 47: 195-199.