

ЦИТОКИНСКАТА ЕКСПРЕСИЈА И ПАРОДОНТАЛЕН СТАТУС

Стефановска Е.

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Катедра за болести на устата и пародонтот

Солубилните протеини кои служат како медијатори на клеточните функции и се регулирани од најразлични клеточни типови, како што се, стромалинските и инфламаторните клетки, заеднички се наречени цитокини. Многубројни студии потврдуваат дека цитокините имаат важна улога не само во имуната хомеостаза, туку и во имуногенезата на повеќе инфективни заболувања. Досегашните истражувања на биолошките активности во здрав пародонт и имуногенезата на пародонталната болест ја потврдуваат involviranosata на различни цитокини во експресијата на опсервираното заболување. Цитокините играат круцијална улога во одржувањето на имуната хомеостаза, процес кој изнудува деликатен баланс меѓу анаболните и катаболните процеси. Постои многу мало сомневање дека експресијата или конституцијата на цитокини во инфламаторно пародонтално ткиво е одговорна за пародонтално-имуната дисрегулација. Вообичено, инфламаторните цитокини, како што се: интерлеукин 1- α , интерлеукин 1- β , интерлеукин-6, интерлеукин-8 се присутни во заболено пародонтално ткиво и нивната нерестриктивна продукција ја се изгледа ја игра клучната улога во хроничната леукоцитна регулација и имуната дисрегулација.

Можно е мониторингот на цитокинската продукција или неговите профили да овозможат дијагностицирање на индивидуалниот пародонтален статус или, пак, суспектноста кон заболувањето. Иако хипотезите се уште се контироверзни, се препорачува дека дискрет-

ните Т клеточни субсети (Th1 и Th2) со различен цитокински профил играат специфични улоги во имуногенезата на пародонталната афекција. Трудот презентира ревизија на досегашните сознанија за улогата на инфламаторните цитокини и нивната асоцијација со имуногенетските механизми на пародонталната афекција.

Клучни зборови: цитокини, пародонтално ткиво, хомеостаза, пародонтална афекција

Многу биолошки настани се стриктно регулирани од клеточно-клеточни интеракции кои се категоризирани во две форми: адхезивни интеракции, поддржани од меѓусебно препознавање на клеточно-мембрански молекули и цитокин посредувани интеракции. Цитокините се мали солубилни протеини, кои се продуцираат од клетки, кои го алтерираат однесувањето или можностите на други клетки, било локално или системски. Во групата цитокински молекули се вбројуваат: интерлеукини, интерферони, growth фактори, цитотоксични фактори, активирачки или инхибирачки фактори и интеркрини. Цитокините се одговорни за одржувањето на комуникациската мрежа меѓу хомологни и хетерологни клеточни типови. На тој начин тие играат важна улога во бројни биолошки активности, вклучувајќи ги пролиферацијата, развојот, диференцијација-

та, хомеостазата, репарацијата, регенерацијата и инфламацијата.

По правило, синтезата на цитокините е индуцирана, иако е познато дека стимулот за продукција на некои фактори е вроден. Соодветно активираните клетки обично синтетизираат повеќе различни цитокини истовремено. Повеќето од овие клетки, исто така, пројавуваат специфични рецептори, било индуцирано или конститутивно, кои можат да реагираат со широк спектар на цитокини. Некои цитокини се оригинално класифицирани врз основа на нивното целуларно потекло или, пак, врз основа на нивните функции. Како и да е, познато е дека цитокините вообичаено се мултифункционални и се продуцираат од повеќе клеточни типови, чии биолошки активности се делумно покриени. Механизмот преку кој тие делуваат на target клетките се класифицирани во 4 типови: автокрин, интракрин, јукстакрин и паракрин (Idelgaufis, 1995). Примарната улога во одржувањето на ткивната хомеостаза се должи на цитокините, кои конститутивно се секретираат од резидентните клетки, кои го сочинуваат ткивото. Од друга страна, пак, во случај на болест, цитокините можат да се секретираат не само од резидентните клетки, туку и од локално инфилтрираните имунокомпетентни клетки.

Цитокинска експресија во здрав пародонт

Ткивната хомеостаза претставува деликатен баланс меѓу анаболичните и катаболичните активности. Регулирањето на миграцијата, пролиферацијата и диференцијацијата на резидентните клетки и продукцијата на ткивниот матрикс во здрава состојба се главни аспекти на пародонтално-ткивната хомеостаза.

Интересен е податокот дека mRNA на т.н. инфламаторни цитокини (како што се, IL- 1, IL- 6 и TNF- α), исто така, се детектирани во клинички здрави гингивални ткива, и покрај тоа што нивните концентрации

биле релативно пониски во однос на оние компарирани со инфламираните регии. Ова укажува на претпоставката дека ослободените цитокини можат да бидат инволвирани во одржувањето на пародонтално-ткивниот интегритет или turnover (T. Nozaki).

Цитокинска експресија при пародонтална болест

Екстензивните истражувања спроведени во текот на изминатава деценија ја потврдуваат важната улога на цитокините во одржувањето на ткивната хомеостаза. Потврдено е дека зголемената продукција на цитокини доведува до болест или до ткивно оштетување (Idelgaufis, 1995). На пример, зголемени нивоа на цитокини се откриени во синовијален флуид кај пациенти со ревматоиден артритис и остеоартритис (Bomford Hederson, 1989; Dinarello and Worff, 1993). Потврдена е асоцираноста на аберантната експресија на IL-2 и IL-2 рецепторите кај Hodgkins болеста, мултипла склероза, системски lupus eritematosus (Blaise et al., 1991; Waxman and Balkwill, 1992; Waldman et al., 1993; Idelgaufis, 1995). Прекумерната продукција на IL-6 е потврдена во многу патолошки случувања како: ревматоидниот артритис, мултиплиот миелом, Lenert синдром, Castleman's болест, хроничен полиартритис (Yoshizaki et al., 1989; Kishimoto, 1990; Bauer and Herman, 1991; Hsu et al., 1993). Веројатно, IL-8 игра улога во патогенезата на хроничниот полиартритис, откако големи количества од овој фактор се откриени во синовијалниот флуид (Peichi et al., 1991).

Улогата на инфламаторните цитокини кај пародонталната афекција

Пародонталното заболување претставува хронично инфламаторно заболување, кое се карактеризира со деструктивен инфламаторен процес, кој го афектира забно-потпорниот апарат, вршејќи ресорпција на

алвеоларната коска, што може да резултира со евентуална загуба на забно-потпорните структури (Williams, 1990). Хистолошки гледано, пак, пародонталната болест се карактеризира со инфламаторно клеточна акумулација во екстравакуларното гингивално сврзно ткиво (Mackler et al., 1977; Okada et al., 1983; Taubman et al., 1984; Seymour, 1987; Williams, 1990). Бројни бактериски специенси кои биле изолирани од субгингивалниот плак тесно се поврзани со појавата и со прогресијата на заболувањето (AAP, 1996). И покрај тоа што многу периопатогени бактерии опстојуваат во пародонталниот џеб и не го инвадираат пародонталното ткиво, имуниот систем не може секогаш ефикасно да ги елиминира микроорганизмите. Оваа ситуација доведува до хронична инфламација и до континуиран одговор на домаќинот, кој резултира со ткивна деструкција. Локалниот одговор на домаќинот кон овие бактерии вклучува регрутирање на леукоцитите и субсеквентно ослободување на инфламаторните медијатори и цитокини, за кои се смета дека имаат круцијална улога во патогенезата на пародонталната болест.

Инфламаторните цитокини се дефинирани како цитокини, кои се индуцираат за време на инфламаторниот одговор и кои тесно се асоцирани со нападот и прогресијата на заболувањето. Како такви се наброени: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , кои генерално се класифицирани како инфламаторни цитокини.

Со оглед дека проминентна карактеристика на пародонталната афекција претставува ресорпцијата на алвеоларната коска, особено внимание им е посветено на улогата на IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α во патогенетските процеси, заради нивното засилено влијание на коскената ресорпција. Драгоцен податок е фактот дека цитокините кои имаат важна улога во инфламаторните одговори се проминентни регулатори на нормалната ткивна хомеостаза.

Всушност, mRNA експресијата на цитокините, кои се асоцирани со пародонталната афекција е генетски детерминирана, до

одреден степен, во клинички здраво гингивално ткиво (Okada et al., 1996). На пример, во здраво пародонтално ткиво IL-1 ја стимулира пролиферацијата на кератиноцитите, фибробластите и ендотелните клетки (Hefti, 1993). Како дополнување, IL-1 ја зголемува и фибробластната синтеза од тип 1 проколаген, колагеназата, хијалуронидазата и фибронектинот.

И покрај тоа што цитокините се продуцираат од локално инфилтрираните имунокомпетентни клетки (Т клетките и моноцитите) во афектираните регии, клеточните типови кои нормално го сочинуваат ткивото (фибробласти, епителни клетки и ендотелни клетки), исто така, се инволвирани во цитокинската продукција за време на инфламаторниот одговор.

Биолошки активности на инфламаторните цитокини

Интерлеукин 1

Интерлеукин 1 е полипептид со голем број различни активности и соодветна улога во имунитетот, инфламацијата, ткивната деструкција и ткивната хомеостаза (Mizel et al., 1989; Gowen et al., 1986; Stashenko et al., 1987a, b; Dinarello, 1988; Mizel, 1989; Nguyen et al., 1991; Tatakis, 1993; Havemose-Poulsen and Holmstrup, 1997).

Следејќи ја нивната активност, цитокините се синтетизираат од различни клеточни типови, вклучувајќи ги макрофагите, моноцитите, лимфоцитите, васкуларните клетки, мозочните клетки, клетките на кожата и фибробластите.

IL-1 α и IL-1 β се само 27% хомологни, на ниво на аминокиселини, но имаат слични биолошки функции. Потврдено е дека IL-1 α е повеќеклеточно асоциран, додека IL-1 β се ослободува од клетките (Hazuda et al., 1988).

Двете клеточни форми се врзани за ист рецептор, кој е откриен на повеќе клеточни типови со различна густина.

Познато е дека IL-1 ја стимулира пролиферацијата на кератиноцитите, фиброб-

ластите и ендотелните клетки и ја зголемува синтезата на фибробластите од тип 1 проколаген, колагеназа, хијалуронидаза, фибронектин и простагландин E2. На тој начин IL-1 претставува критична компонента во хомеостазата на пародонталните ткива. Како и да е, неговата нерестриктивна продукција може да доведе до ткивно оштетување. Локалната ексцесивна продукција на IL-1 од клетките, кои го сочинуваат периодонциумот, се очекува да биде способна за стимулирање на гингивалните и периодонталните фибробласти, по автокрин или паракрин начин, да индуцира продукција на останати цитокини, матрикс деградирачки ензими и простагландин E2. Овие медијатори може да бидат одговорни за ефектуирање на сврзно-ткивната деструкција, која доведува до загуба на атачментот. На тој начин се претпоставува дека IL-1 има клучна улога во патогенезата на различни коскени заболувања, вклучувајќи ја и пародонталната.

IL-1 α , IL-1 β и TNF- α ја стимулираат коскената ресорпција, а го инхибираат коскено-то создавање (Stashenko et al., 1987b; Nguyen et al., 1991; Tatakis, 1993).

Исто така, IL-1 има синергистична улога заедно со TNF во коскено-ресорптивната активност (Bertolini et al., 1986; Van der Pluijm et al., 1991). Многу *in vitro* студии откриле дека IL-1 β е сигнификантно повеќе потентен отколку IL-1 α или TNF- α во посредувањето врз ефектите на коската (Alexander and Damoulis, 1994). Друга важна активност на IL-1 во патолошките случувања во пародонтот е индуцирање на продукцијата на матриксметалопротеиназите (Havemose-Poulsen and Holmstrup, 1997). IL-1 овозможува зголемување на елевираниите нивоа на проколагеназите во гингивалните фибробласти и клетките на периодонталниот лигамент (Meikle et al., 1989; Lark et al., 1990; Richards and Rutherford, 1990; Tewari et al., 1994). IL-1 го стимулира плазмино-генскиот активатор на гингивалните фибробласти, што резултира во генерирање на плазмин, кој е активатор на повеќе матриксметалопротеинази (Mochan et al., 1988).

Како и да е, Stashenko и сор. ја потврдуваат позитивната корелација меѓу нивоата на IL-1 β во гингивалните ткива и загубата на атачментот (Stashenko et al., 1991).

Тумор некротизирачки фактор (TNF)

TNF- α претставува проинфламаторен цитокин, кој се секретира првенствено од моноцитите и макрофагите. Тој ја индуцира секрецијата на колагеназата од фибробластите, ресорпцијата на рскавиците и коската, на тој начин имплицирајќи се во деструкцијата на пародонтално-ткивните структури (Ellias et al., 1987; Meikle et al., 1989; Chadhary et al., 1992; Alexander and Damoulis, 1994). Кај преостанатите макрофаги, TNF- α индуцира синтеза на IL-1 и простагландин E2. Исто така, TNF- α ги активира остеокластите, поттикнувајќи ја на тој начин коскената ресорпција (Van der Pluijm et al., 1991; Bertolini et al., 1986; Johnson et al., 1989). И покрај тоа што двете форми на IL-1 најмалку 10 пати повеќе се потентни во однос на TNF- α во индукцијата на коскената деминерализација, TNF- α има синергистички ефекти со коскено-ресорптивните активности на IL-1 (Bertolini et al., 1986; Johnson et al., 1989; Mundy, 1989; Van der Pluijm et al., 1991). Липополисахаридите (LPS) ослободени од грам негативните бактерии од пародонтот можат да иницираат продукција на TNF- α од периферните крвни моноцити (Van Duke et al., 1993), кој доведува не само до алвеоларно-коскена ресорпција, туку и до зголемување на синтезата на колагеназата од хуманите гингивални фибробласти. Всушност, претходните истражувања го потврдуваат фактот дека гингивалните фибробласти стимулирани *in vitro* со TNF- α се способни да го разградат колагенот (Meikle et al., 1989).

Цитокинска експресија и пародонтален статус

Кога се генерираат инфламаторните одговори во кое било ткиво, експресијата на различни цитокини е вообичаено зголемена

и тогаш настанува дисрегулација на локалниот имун одговор. Како што е и спомнато, многу истражувања потврдуваат дека нерестриktivната продукција на цитокини доведува до одредено заболување и до евентуална негова прогресија. Тоа ја зголемува можноста да може објективно да се дијагностицира тежината на инфламацијата преку мониторинг на цитокинските нивоа или следење на профилот на инфламирите регии.

Со цел да се дијагностицира активноста на заболувањето во пародонталните ткива, научниците откриле можна асоцираност меѓу нивоата на различните цитокини во гингивалниот флуид и пародонталниот статус или состојба.

Од страна на многу истражувачи е потврдено дека IL-1- α , IL-6, IL-8, и TNF- α можат да се детектираат во гингивалниот флуид (Rossomondo et al., 1990; Geivelis et al., 1993; Payne et al., 1993). Некои од нив ја истакнуваат претпоставката дека цитокинските нивоа во гингивалниот флуид се тесно асоцирани со тежината на инфламаторниот одговор и пародонтално-твивната деструкција (Masada et al., 1990; Stashenko et al., 1991).

Masada и сор. (1990) потврдуваат дека нивоата на IL-1 во гингивалниот флуид се зголемуваат во региите зафатени со пародонтална деструкција, а маркантна редукција на IL-1 нивоата се забележува следејќи ги ефектите по третманот на заболувањето. Тие, исто така, коментираат дека IL-1 β се детектира почесто отколку IL-1 α во гингивалниот флуид кај нетретирани пациенти со пародонтална афекција.

Reinhardt и колегите (1993) укажуваат на зголемени нивоа на IL-1 α , IL-1 β и IL-6 кај пациентите со рефракторна пародонтопатија. Детектираните повисоки нивоа на IL-6 во гингивалниот флуид во однос на IL-1 упатуваат на претпоставката дека IL-6 може да игра значајна улога во идентификацијата на пациентите, кои се склони кон рефракторна пародонтална афекција и нивните потчинети механизми.

Исто така, детектирани се повисоки нивоа на IL-8 во гингивалниот флуид кај

пациентите со пародонтопатија и истите сигнификантно корелираат со нивоата на IL-1 β (Payne et al., 1993). Други автори, пак, укажуваат дека нивоата на IL-1 β концентрациите не корелираат со клиничката проценка на плак индексот, индексот на крвавење или со длабочината на пародонталниот џеб (Wilton et al., 1993).

TNF- α исто бил детектиран во гингивалниот флуид, но не корелирал со гингивалниот индекс, плак индексот или со длабочината на пародонталниот џеб (Rossomondo et al., 1990). Се претпоставува дека TNF- α може да претставува маркер на рана инфламаторна активност, заради недостатокот на корелација на клиничката инфламација со TNF- α флуидните нивоа.

Како што досега е елаборирано, инфламаторните одговорности во пародонталното ткиво се регулирани од оркестрирана цитокинска мрежа. Мониторингот на мултипната цитокинска експресија во инфламираното пародонтално ткиво би можело да биде објективен начин за евалуација на активноста на пародонталното заболување.

Заклучоци

Сумирајќи ги изнесените информации се донесува заклучок за можната асоцираност на цитокинската експресија во пародонтално-твивниот комплекс со твивната хомеостаза. Знаењата за физиолошките, биохемиските и молекуларните биолошки можности и акции на цитокините и нивните рецептори последнава деценија секако се на многу повисоко ниво. Како и да е, почитувајќи го прогресот кој може да настане, сè уште целосно не е разјаснет патогенетскиот механизам на пародонталното заболување на молекуларно ниво. Објаснувањата како различните цитокини партиципираат во проблемот на пародонталната афекција, што во иднина би можело да овозможи дијагноза и третман на заболувањето на молекуларно и на целуларно ниво, секако претставува голем предизвик за научно-истражувачката дејност.

CYTOKYNE EXPRESSION AND PERIODONTAL STATUS

Stefanovska E.

Summary

Soluble proteins that serve as mediators of cell function and are produced by various cell types, such as structural and inflammatory cells, are collectively called cytokines. Several lines of evidence have revealed that cytokines play important roles not only in tissue homeostasis but also in the pathogenesis of many infectious diseases. Recent research on biological activities in normal periodontium and the pathogenesis of periodontal diseases has clarified the involvement of various

cytokines in the biological activities observed in the sites. Cytokines play crucial roles in the maintenance of tissue homeostasis, a process which requires a delicate balance between anabolic and catabolic activities. On the other hand, there is little doubt that excessive and/or continuous production of cytokines in inflamed periodontal tissues is responsible for the progress of periodontitis and periodontal tissue destruction. Particularly, inflammatory cytokines—such as IL-1 α IL-1 β , IL-6, and IL-8—are present in the diseased periodontal tissues, and their unrestricted production seems to play a role in chronic leukocyte recruitment and tissue destruction. It is possible that monitoring cytokine production or its profile may allow us to diagnose an individual's periodontal disease status and/or susceptibility to the disease. In addition, although the hypothesis is still controversial, it has been suggested that discrete T-cell subsets (Th-1 and Th-2) with different cytokine profiles play specific roles in the immunopathogenesis of periodontal disease. This paper is a review of current knowledge for the role of inflammatory cytokines and their association in pathogenesis of periodontal disease.

Key words: Cytokine, periodontal tissue, homeostasis, periodontitis

Литература

1. AAP (1996). The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. *J Periodontol* 67:545-553.
2. Alexander MB, Damoulis PD (1994). The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. *Curr Opin Periodontol* 1:39-53.
3. Bauer J, Herrmann F (1991). Interleukin-6 in clinical medicine. *Ann Hematol* 62:203-210.
4. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR (1986). Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 319:516-518.
5. Blaise D, Olive D, Hirn M, Viens P, Lafage M, Attal M, et al. (1991). Prevention of acute GVHD by in vivo use of anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody (33B3.1): a feasibility trial in 15 patients. *Bone Marrow Transplant* 8:105-111.
6. Bomford R, Henderson BE (1989). Interleukin-1, inflammation and disease. New York: Elsevier.
7. Chaudhary LR, Spelsberg TC, Riggs BL (1992). Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1 α and tumor necrosis factor- α : lack of regulation by 17 β -estradiol. *Endocrinology* 130:2528-2534.
8. Dinarello CA and Worff SM (1993). The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 328: 106-113.
9. Elias JA, Gustilo K, Baeder W, Freundlich B (1987). Synergistic stimulation of fibroblast prostaglandin production by recombinant interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Immunol* 138:3812-3816.
10. Geivellis M, Turner DW, Peterson ED, Lamberts BL (1993). Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *J Periodontol* 64: 980-983.
11. Gowen M, Nedwin GE, Mundy GR (1986). Preferential inhibition of cytokine-stimulated bone resorption by recombinant interferon gamma. *J Bone Miner Res* 1:469-474.
12. Havemose-Poulsen A, Holmstrup P (1997). Factors affecting IL-1-mediated collagen metabolism by fibroblasts and the pathogenesis of periodontal disease: a review of the literature. *Crit Rev Oral Biol Med* 8:217-236.
13. Hazuda DI, Lee IC, Young PR (1988). The kinetics of interleukin-1 secretion from activated monocytes. Differences between interleukin-1 α and interleukin-1 β . *J Biol Chem* 263:8473-8479.
14. Hefti A (1993). Aspects of cell biology of the normal periodontium. *Periodontology* 2000 3:64-75.
15. Hsu SM, Waldron JA, Xie SS, Barlogie B (1993). Expression of interleukin-6 in Castleman's disease. *Hum Pathol* 24:833-839.

16. Idelgauf H (1995). Dictionary of cytokine. 1st ed. Weinheim, Germany: VCH.
17. Johnson RA, Boyce BF, Mundy GR, Roodman GD (1989). Tumors producing human tumor necrosis factor induce hypercalcemia and osteoclastic bone resorption in nude mice. *Endocrinology* 124:1424-1427.
18. Kishimoto T (1990). The biology of interleukin-6. *Blood* 74: 1:10.
19. Lark MW, Walakovits LA, Shah TK, Vanmiddlesworth J, Cameron PM, Lin T-Y (1990). Production and purification of prostromelysin and procollagenase from IL-1 beta-stimulated human gingival fibroblasts. *Connect Tissue Res* 25:49-65.
20. Mackler BF, Frostad KB, Robertson PB, Levy B (1977). Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. *J Periodont Res* 12:37-45.
21. Masada MP, Persson R, Kenny IS, Lee SW, Page RC, Allison AC (1990). Measurement of interleukin-1 α and -1 β in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res* 25:156-163.
22. Meikle MC, Atkinson SJ, Ward RV, Murphy G, Reynolds JJ (1989). Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases. *J Periodont Res* 24:207-213.
23. Mizel SB (1989). The interleukins. *FASEB J* 3:2379-2388.
24. Mochan E, Armor L, Sporer R (1988). Interleukin 1 stimulation of plasminogen activator production in cultured gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 23:28-32.
25. Mundy GR (1989). Local factors in bone remodeling. *Rec Progr Horm Res* 45:507-531
26. Nguyen I, Dewhirst FE, Hauschka PV, Stashenko P (1991). Interleukin-1 α stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo. *Lymphokine Cytokine Res* 10:15-21.
27. Nozaki T, Kusumoto Y, Kitamura M, Murakami S, Okada H (1997). Differential mRNA expression of inflammatory cytokines in inflamed gingival tissues (abstract). *J Dent Res* 76:301.
28. Okada H, Murakami S, Kitamura M, Nozaki T, Kusumoto Y, Hirano H, et al. (1996). Diagnostic strategies of periodontitis based on the molecular mechanisms of periodontal tissue destruction. *Oral Diseases* 2:87-95.
29. Payne JB, Reinhardt RA, Masada MP, DuBois LM, Allison AC (1993). Gingival crevicular fluid IL-8: correlation with local IL-13 levels and patient estrogen status. *Periodont Res* 28:451-453.
30. Peichl P, Ceska M, Effenberger F, Haberhauer G, Broell H, Lindley IJ (1991). Presence of NAP-1/IL-8 in synovial fluids indicates a possible pathogenic role in rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 34:333-339
31. Richards D, Rutherford RB (1990). Interleukin-I regulation of procollagenase mRNA and protein in periodontal fibroblasts in vitro. *J Periodont Res* 25:222-229
32. Rossomando EF, Kennedy IE, Hadjimichael I (1990). Tumor necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol* 35:431-434.
33. Seymour GJ (1987). Possible mechanisms involved in the immunoregulation of chronic inflammatory periodontal disease. *J Dent Res* 66:2-9.
34. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Age IM (1987a). Synergistic interactions between interleukin-1, tumor necrosis factor and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol* 138:1464-1468.
35. Stashenko P, Dewhirst FE, Rooney ML, Desiardins LA, Heeley ID (1987b). Interleukin-1 α is a potent inhibitor of bone formation in vitro. *J Bone Miner Res* 2:559-565.
36. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Probst L, Haffajee AD, Socransky SS (1991). Levels of interleukin 13 in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* 18:548-554.
37. Tatakis DN (1993). Interleukin-1 bone metabolism: A review. *J Periodontol* 64:416-431.
38. Taubman M, Eastcott JW, Shimauchi H, Takeichi O, Smith DI (1994). Modulatory role of T lymphocytes in periodontal inflammation. In: Molecular pathogenesis of periodontal diseases. Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S, editors. Washington, DC: ASM Press, pp. 147-157.
39. Tewari DS, Qian Y, Tewari M, Pieringer I (1994). Mechanistic features associated with induction of metalloproteinases in human gingival fibroblasts by interleukin-1. *Arch Oral Biol* 39:657-664.
40. van der Pluijm G, Most W, van der Wee-Pals L, De Groot H, Papapoulos S, Lowic C (1991). Two distinct effects of recombinant human tumor necrosis factor- α on osteoclast development and subsequent resorption of mineralized matrix. *Endocrinology* 129:1596-1604

41. Waldmann TA, Goldman C, Top L, Grant A, Burton J, Bamford R, et al. (1993). The interleukin-2 receptor: a target for immunotherapy. *Ann NY Acad Sci* 685:603-61
42. Waxman J, Balkwill F, editors (1992). *Interleukin 2*. Oxford: Blackwell Scientific Publ.
43. Williams RC (1990). Periodontal disease. *N Engl J Med* 322:373-376.
44. Wilton JMA, Bampton JLM, Hurst Ti, Caves I, Powell JR (1993). Interleukin-143 and IgG subclass concentrations in gingival crevicular fluid from patients with adult periodontitis. *Arch Oral Biol* 38:55-60.
45. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. (1989). Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 74:1360-1367.