

საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თეა გაბუნია

**პაროდონტის ქსოვილების ლაზერით მკურნალობის ზოგიერთი
იმუნოლოგიურ-მოლეკულური ასპექტი**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარდგენილი

ავტორეფერატი

თბილისი

2018

შესავალი

თემის აქტუალობა: პაროდონტის ანთებითი დაავადებები სტომატოლოგიის აქტუალური პრობლემაა, რაც განპირობებულია არა მარტო მათი ფართო გავრცელებით, ზოგიერთი მათგანის მძიმე მიმდინარეობით და ორგანიზმზე მათი უარყოფითი გავლენით, არამედ ამ დაავადებების პათოგენეზის დადგენის და ეფექტური, პათოგენეზურად დასაბუთებული თერაპიული სქემების აუცილებლობით.

პაროდონტის ქსოვილებზე სხვადასხვა ფაქტორების (თერმული, ქიმიური, მექანიკური, ტოქსიკური, ბაქტერიული და სხვ.) ზემოქმედების შედეგად შესაძლებელია ანთებითი პროცესების განვითარების ინიციაცია, რაც ლოკალურად ვლინდება ლიმფოციტებისა და მაკროფაგების დაგროვებით, პროანთებითი ციტოკინების, ზრდის ფაქტორებისა და ჟანგბადის რეაქციული ნერთების გაძლიერებული წარმოქმნით, უჯრედული და სუბუჯრედული მემბრანების დარღვევით, ფერმენტული კომპლექსების და სისტემების ფუნქციათა მოშლით, და, საბოლოოდ, პირის ღრუს ქსოვილების დაზიანებას იწვევს (Джемилева Т., 1999, Барер Г.М., 2000, Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000 г., Stazka M., 2000, Боровский Е.В. 2003, Орехова Д.Ю., 2004, Ерохин И., Акулович А.В., 2009.).

პაროდონტის ანთებითი დაავადებების პათოგენეზის მრავალრიცხოვან ფაქტორს შორის აღსანიშნავია ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაცია და იმუნური სისტემის შემადგენელი კომპონენტებისა და იმუნოკომპეტენტური უჯრედების აქტივაცია, რომელსაც ლორწოვანი გარსის ნორმალური ჰომეოსტაზის შენარჩუნების პროცესში წამყვანი მასტიმულირებელი და მარეგულირებელი როლი ეკუთვნის. პაროდონტის ანთებითი დაავადებების საწყის ეტაპზე ანტიგენრეაქციული ლიმფოციტების მიერ მიკრობების საერთო ანტიგენის – ლიპოპოლისაქარიდების ამოცნობის (Бондаренко А.Н., 1999, Блашкова С.Л., Макарова Н.А., 2010) საპასუხოდ განვითარებული ქემოტაქსისის შედეგად ინიცირდება დაგროვილი ნეიტროფილების და მაკროფაგების მიერ მიკროორგანიზმების ფაგოციტოზი, მათი გადამუშავება და ანტიგენური ინფორმაციის გადაცემა იმუნოკომპეტენტური უჯრედებისათვის (Иванов В.С., 1998, Модина Т.Н., 1998, Безрукова И.В., 2000, Gentler R.H., Pabst K.M., 2000, Seymour G.Y., Gemmell E.O. 2001, Шмагель К.В., Беряева О.В., Черешнев

V.A., 2003, Боровский Е.В. 2003, Орехова Д.Ю., 2004, Цепов Л.М., 2006, Барер Г.М, 2009, Ерохин И., Акулович А.В., 2009). იმუნური პასუხის ეს ფაზა წარმოადგენს შემდეგში განვითარებული სპეციფიკური იმუნური პასუხის საფუძველს, მისთვის დამახასიათებელი მიკროორგანიზმების ინტენსიური ფაგოციტოზისათვის თანმხლები კოლონომასტიმულირებელი ფაქტორის, ადჰეზიური რეცეპტორების და სხვადასხვა ფუნქციონალური აქტივობის მქონე ციტოკინების (IL1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 IL-12, TNF α , INF α , INF γ და სხვ.) წარმოქმნის ინტენსიფიკაციით (Цепов Л. М., 1999, Ковальчук А.В., Ганковская А.В., Рогова М.А., 2000, Lappin D. E., Macleod C.P., Kerr A. et al., 2001, Seymour G.Y., Gemmell E.O. , 2001, Булгакова А.И., 2002, Цепов Л.М., Орехова Л.Ю. и др., 2005, Копельян Н.М.. 2010).

პაროდონტიტის მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდი არსებობს, მაგრამ სამწუხაროდ, არც ერთი მათგანი არ არის სრულყოფილი, არ აღწევს ამ დაავადების სრულ განკურნებას, რაც განაპირობებს ახალი სამკურნალო გზების ძიების აუცილებლობას.

ლაზერი ფართოდ გამოიყენება მედიცინის სხვადასხვა სფეროში – ქირურგიაში, დერმატოლოგიაში, გინეკოლოგიაში, კარდიოლოგიაში, ოფთალმოლოგიაში, სტომატოლოგიაში და ა. შ. ლაზერის სამედიცინო გამოყენების უსაფრთხოება როგორც წესი დამოკიდებულია ოპერატორზე, პაციენტსა და ლაზერის აპარატზე. რა განაპირობებს ლაზერის ასეთ ფართო გამოყენებას მედიცინაში?

დაბალი ინტენსივობის ლაზერული გამოსხივება ხელს უწყობს მრავალი ტიპის უჯრედების (ფიბრობლასტების, კერატინოციტების, ადამიანის ოსტეობლასტების, ლიმფოციტების და ა. შ.) პროლიფერაციის ინტენსიფიკაციას, მაგრამ ამ მასტიმულირებელი მოქმედების მექანიზმები ბოლომდე დადგენილი არ არის. მიიჩნევა, რომ ლაზერის მიტოგენური ეფექტის მექანიზმი დაკავშირებულია სპეციფიკური ლიგანდდამოუკიდებელი რეცეპტორების, ლაზერის ენერგია-ინდუცირებული დიმერიზაციასთან და აქტივაციასთან, რაც იწვევს მათ შემდგომ აუტოფოსფორილირებას და რეაქციათა კასკადის ინიცირებას (Karu T., 1998, Xuejuan Gao and Da Xing, 2009), კალციუმის არხების აქტივაციას, უჯრედშიგა კალციუმის კონცენტრაციის ზრდას და უჯრედების პროლიფერაციას (Breitbart H, Levinshal T, Cohen N, Friedmann H, Lubart R, 1996, Duan R, Liu TC-Y, Li Y, Guo H, Yao L-B, 2001, Lubart R, Friedmann H, Sinykov M,

Cohen N, Breitbart H, 1997, Cohen N, Lubart R, Rubinstein S, Breitbart H, 1998, Kokoska ER, Wolff AB, Smith GS, Miller TA, 2000, Krizaj D, Copenhagen DR, 2002, Lavi R, Shainberg A, Friedmann H, Shneyvays V, Rickover O, Eichler M, Kaplan D, Lubart R, 2003.). მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის მიერ წითელი და ინფრაწითელი სიხშირეების გამოსხივების შთანთქმის შედეგად იზრდება ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების და ATF/cATP-ს წარმოქმნის ინტენსივობა, რაც ხელს უწყობს უჯრედების პროლიფერაციისა და დაცვითი რეაქციების მაინდუცირებელი სასიგნალო კასკადის ინიციაციას (Grossman N, Schneid N, Reuveni H, Halevy S, Lubart R., 1998, Karu T, 1999, Stadler I, Evans R, Kolb B, Naim JO, Narayan V, Buehner N, Lanzafame RJ, 2000, Kokoska ER, Wolff AB, Smith GS, Miller TA., 2000, Wong-Riley MTT, Bai X, Buchmann E, Whelan HT, 2001, Das DK, 2001, Hawkins D, Abrahamse H, 2006). ATP-ის და ცილების სინთეზის ინტენსიფიკაცია, ზრდის ფაქტორებისა და ციტოკინების ექსპრესია აინდუცირებს უჯრედების პროლიფერაციას (Alexandratou E, Yova D, Handris P, Kletsas D, Loukas S. 2002, Hu W-P, Wang J-J, Yu C-L, Lan C-CE, Chen G-S, Yu H-S, 2007). კვლევები მოწმობენ აგრეთვე იმის შესახებ, რომ წითელი ლაზერის ზემოქმედებით შესაძლებელია უჯრედული ჰომეოსტაზის ისეთი პარამეტრების მოდიფიკაცია, როგორცაა pH, რედოქს-სტატუსი, რედოქს-მგრძობიარე დაქტორების ექსპრესია (NFkB), რომელიც თავის მხრივ ხელს უწყობს პროლიფერაციის ინტენსიფიკაციას. (Stadler I, Evans R, Kolb B, Naim JO, Narayan V, Buehner N, Lanzafame RJ, 2000, Lubart R, Breitbart H., 2000, Alexandratou E, Yova D, Handris P, Kletsas D, Loukas S, 2002, Karu TI. 2008). P

კვლევის მიზანი: ჩვენ მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა, პაროდონტიტის პათოგენეზში იმუნური სტატუსის ცვლილებების როლის გათვალისწინებით, ლაზერის სამკურნალო ეფექტი იმუნური უჯრედების (T-ლიმფოციტების) აქტივობაზე (პროლიფერაციის და აპოპტოზის ინტენსივობაზე, ციტოკინების ექსპრესიაზე, მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობაზე).

ნაშრომის ამოცანები:

1. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის იმუნური სტატუსის შესწავლა (ლაზერით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ) პრო- და ანტიანთებითი ციტოკინების ექსპრესიის მიხედვით.
2. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის ანტიოქსიდანტური სტატუსის განსაზღვრა (ლაზერით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ) კატალაზასა და სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის მიხედვით.
3. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობის შესწავლა (ლაზერით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ).
4. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის ერითროციტული მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობის კვლევა (ლაზერით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ).
5. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის ერითროციტული მემბრანების ცილების ძვრადობის კვლევა (ლაზერით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ).
6. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის ერითროციტულ მასაში NO-ს შემცველობის განსაზღვრა (ლაზერით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ).
7. *in vitro* Jurkat და MDCK უჯრედების მოდელოვანი სისტემაში ლაზერის თერაპიული რეჟიმის ზემოქმედების გავლენა (უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შეფასება).
8. ღრძილების მდგომარეობის (ანთების არსებობა, მისი ინტენსივობა, ფერი, შეშუპება, ჰიპერტროფია, ღრძილებიდან სისხლდენა, წყლულების არსებობა, რეაქცია ტკივილზე და სხვ.), კბილების მორყევის ხარისხის, ყელის გაშიშვლების, სისხლდენის ხარისხის განსაზღვრა. კლინიკური მაჩვენებლების: ჰიგიენურ (ჰი), გინგივიტის (PMA) და პაროდონტული ინდექსების (პი) განსაზღვრა, ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური მორჩების ობიექტური შეფასების მიზნით რენტგენოლოგიურ გამოკვლევების (პირშიგნითა, პანორამული, ორთოპანტომოგრამა) ჩატარება.

ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე:

1. პირველად ნაჩვენებია, რომ ლაზერი უზრუნველ-ყოფს პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლში რედოქს-სისტემის აქტივობას (კატალაზას აქტივობის შემცირებას და ლიპოპეროქსიდების შემცველობის ზრდას).

2. პირველად გამოვლენილია სტატისტიკურად სარწმუნო დამოკიდებულება პაციენტების სისხლში ანთების მარკერების, IL10, TNF α , შემცველობასა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის. IL10, TNF α ციტოკინების შემცველობა პაროდონტიტის სიმძიმის მარკერად.

3. ნაჩვენებია, რომ ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის ფონზე პერიფერიულ სისხლში IL2, IL10, TNF α -ს შემცველობა უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს, რაც მეტყველებს ლაზერის ანტიანთებითი მოქმედების შესახებ.

4. პირველად ნაჩვენებია, რომ საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს ერთროციტული მემბრანების რეაქციული ლიზისის მაინჰიბირებელი MIRL (ერთროციტების ანტიგენის CD59) ცილის, ციტოჩონჩხის ცილების (4.1R ზოლის, მე-3 ზოლის ცილების და ანკირინის და აქტინის) შემცველობის შემცირება, მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის დაქვეითება, რაც ერთროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმებლობისა და ელასტიურობის დაქვეითების ადჰეზიურობის ზრდის შესახებ მეტყველებს. გამოვლენილია უარყოფითი კორელაცია მემბრანული ცილების ელექტროფორეზულ მობილობასა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის.

5. პირველად გამოვლენილია ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის ეფექტის თავისებურებანი: ლაზერი ერთროციტული მემბრანის ციტოჩონჩხის სტრუქტურის აღდგენას (აქტინის, 4.9 ზოლის ცილოვანი კომპლექსის შემცველობის ნორმალიზაციას), უწყობს ხელს, მაგრამ ვერ უზრუნველყოფს დეფორმებლობის უნარიანობის ნორმალიზაციას და ლიზისის დაქვეითებას (მემბრანული MIRL ცილების შემცველობა და ელექტროფორეზული მობილობა დაქვეითებული რჩება).

6. პირველად გამოვლენილია უარყოფითი კორელაცია პაციენტების სისხლში ერთროციტების დეფორმებლობასა და NO-ს შემცველობას შორის. ლაზერით მკურნალობის ფონზე NO-ს მაჩვენებელი არ იცვლებოდა საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით.

7. პირველად გაკეთებულია დასკვნა, რომ საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის შედეგად მცირდება ანთებითი პროცესების ინტენსივობა მაგრამ არ სწორდება მიკროცირკულაციის დარღვევები.

8. Jurkat და MDCK უჯრედების მოდელურ სისტემებზე პირველად იქნა შესწავლილი რომ ლაზეროთერაპიის ეფექტი დამოკიდებულია უჯრედების პროლიფერაციაზე, უჯრედების ტიპზე და ინკუბაციის პირობებზე:

- ლაზერული სხივები დროდამოკიდებულად ხელს უწყობენ ინტაქტური Jurkat და MDCK უჯრედების პროლიფერაციის ინტენსიფიკაციას და სიცოცხლისუნარიანობის ზრდას;

- ლაზეროთერაპია მხოლოდ უმნიშვნელოდ ზრდის საშუალო ინტენსივობას ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებული Jurkat უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობას და არაეფექტურია ამ უჯრედების ძლიერი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბაციის დროს.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე დადგენილია ციტოკინებისა და ოქსიდაციური სტრესის პარამეტრების, როგორც სისტემური ანთების მედიატორების, როლი პაროდონტიტის პათოგენეზში.

კლინიკო-ლაბორატორიული კვლევის შედეგები ადასტურებს ლაზეროთერაპიის მოქმედების ეფექტურობას ეპითელურ უჯრედებზე და გვაძლევს საშუალებას პრაქტიკული რეკომენდაცია გავუწიოთ მის გამოყენებას თერაპიულ სტომატოლოგიაში პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პირის ღრუს ეპითელიუმის აღდგენის, მიკროცირკულაციის სტიმულაციის, ანთებისა და შეშუპების საწინააღმდეგო და იმუნური მეტაბოლიზმის მოდულაციის მიზნით.

რეკომენდაციას ვაძლევთ ლაზეროთერაპიის გამოყენებას დაბალი ინტენსივობის ლაზერით საშუალო სიმძიმის გენერალიზებული პაროდონტიტის კომპლექსურ მკურნალობაში. ეს მეთოდი მიზანმიმართული და ეფექტურია, რადგან საშუალებას გვაძლევს კომპლექსური მკურნალობის ფონზე მივაღწიოთ რემისიას მოკლე დროში.

ლაზეროთერაპია ასევე წარმოადგენს ეფექტურ მეთოდს ალერგიული სტატუსის და სომატური დაავადებების მქონე პაციენტებში, რომლებშიც უკუნაჩვენებია ქირურგიული ჩარევა.

პუბლიკაცია: დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო ნაშრომი.

ნაშრომის მოცულობა და სტრუქტურა: დისერტაცია მოიცავს შემდეგ თავებს: შესავალი, 3 თავი (ლიტერატურის მიმოხილვა, მასალა და კვლევის მეთოდები, საკუთარი გამოკვლევის შედეგები), შედეგების განხილვა, დასკვნა, პრაქტიკული რეკომენდაციები და ლიტერატურა.

გადმოცემულია ნაბეჭდ 139 გვერდზე. ნაშრომი ილუსტრირებულია 12 ცხრილით, 8 სურათით, 16 დიაგრამით, ციტირებული სამედიცინო ლიტერატურის ნუსხა შეიცავს 246 დასახელების წყაროს.

მასალა და მეთოდები

კლინიკური მასალის დახასიათება

გამოკვლეული იყო საშუალო სიმძიმის ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით დაავადებული 45 ავადმყოფი (24 მამაკაცი, 21 ქალი) რაიმე თანდართული დაავადებების გარეშე (სტომატოლოგიური კლინიკა „ჯანმრთელი ღიმილი“ (თბილისი, საქართველო). საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა ინტაქტური პაროდონტის მქონე 30 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი. როგორც დაკვირვების, ისე საკონტროლო ჯგუფში შემავალი პირების ასაკი მერყეობდა 20-დან 45 წლამდე. გამოკითხვით ვარკვევდით პაციენტების ჩივილებს და მათ ხასიათს, დაავადების ხანგრძლივობას, ადრე ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობას, ავადმყოფების პროფესიას, მათ მემკვიდრულ დატვირთვას. დათვალიერებით ვადგენდით ღრძილების მდგომარეობას (ანთების არსებობა, მისი ინტენსივობა, ფერი, შეშუპება, ჰიპერტროფია, ღრძილებიდან სისხლდენა, წყლულების არსებობა, რეაქცია ტკივილზე და სხვ.), კბილების მორყევის ხარისხს, ყელის გაშიშვლებას.

კლინიკური მაჩვენებლების ობიექტური შეფასებისას ვიყენებდით ჰიგიენურ (HI), გინგივიტის (PMA) და პაროდონტულ ინდექსებს (PI) (Боровский Е. В. 2003).

პირის ღრუს ჰიგიენისა და პაროდონტის მდგომარეობის შეფასებას ვახდენდით შემდეგი კლინიკური ჰიგიენის, პაროდონტული, პაპილარულ-მარგინალურ-ალვეოლური და გინგივიტის ინდექსებით (Фёдоров Ю. А. და Володкин В. В. 1976, Russel A.L. 1956, PMA, 1960).

ვსაზღვრავდით სისხლდენის ხარისხს. ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური მორჩების ობიექტური შეფასების მიზნით ვატარებდით რენტგენოლოგიურ გამოკვლევებს (პირშიგნითა, პანორამული, ორთოპანტომოგრამა). პირები, რომლებიც ხშირად მოიხმარენ ალკოჰოლს, ორსული ქალები და პაციენტები სხვადასხვა ქრონიკული დაავადებით გამოთიშული იყვნენ კვლევებიდან.

კვლევის პროტოკოლი დამტკიცებული იყო საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტის ეთიკური კომიტეტის მიერ.

პაციენტების ლაზერით მკურნალობის სქემა

ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის მკურნალობის მიზნით პაციენტებს 7 დღის განმავლობაში უტარდებოდათ ლაზეროთერაპია აპარატით „ОПТОДАН“ – АЛСТ-01 (პირველი 4 დღე – 4 წუთის განმავლობაში დღეში ერთხელ, ხოლო შემდეგი 3 დღე – 3 წუთი დღეში ერთხელ).

პაციენტებს ლაზერით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ვუღებდით 5 მლ ვენურ სისხლს სტომატოლოგიური კლინიკის „ჯანმრთელი ღიმილის“ ბაზაზე. ჯანმრთელი მოხალისის სისხლს ვიღებდით ჰემატოლოგისა და ტრანსფუზიოლოგის ინსტიტუტის სისხლის ბანკის ბაზაზე (საქართველო, თბილისი).

სისხლში ვსაზღვრავდით ერითროციტული მემბრანების ცილოვან სპექტრს და ცილების ძვრადობას (ელექტროფორეზის მეთოდით), ერითროციტული მემბრანის დეფორმაბელობას, ოქსიდაციური სტრესის პარამეტრების (ერითროციტების კატალაზას აქტივობა, ლიპოპეროქსიდების

და თავისუფალი NO-ს შემცველობა), სისხლში პრო- და ანტიანთებითი ციტოკინების შემცველობა.

სისხლის ერითროციტების მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობას ვსწავლობდით Novgorodseva-ს T. P. (2002), მეთოდით.

ცილების მობილობის სიჩქარეს ვსაზღვრავდით SDS-PAGE მეთოდით (Laemmli U.K., 1970) 15% გელის გამოყენებით.

ოქსიდაციური სტრესის პარამეტრების განსაზღვრის მიზნით ანტიოქსიდანტურ ფერმენტ კატალაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით Aebi-ის მეთოდით (1984), რომელიც მოდიფიცირებულ იქნა M. A. Королюк, Л. И. Иванова-ს და სხვების მიერ (1988) სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით, ერითროციტულ მასაში NO-ს შემცველობას ვსაზღვრავდით გრისის მეთოდით.

ერითროციტების დეფორმაბელობას ვსაზღვრავდით კომპიუტერულ ფილტერ-ფოტომეტრული მეთოდით.

სისხლის შრატში ციტოკინების TNF α , IL 2, IL 10-ს რაოდენობრივი განსაზღვრას ვახდენდით იმუნოფერმენტული (ELISA) მეთოდით იმუნოფერმენტულ ანალიზატორზე „Awarne“ WIKI რეაგენტების საშუალებით.

ექსპერიმენტული კვლევების მოდელირება

ჩვენს სამეცნიერო ნაშრომში დასახული მიზნის, პაროდონტიტის ლაზერით მკურნალობის ეფექტურობისა და მოქმედების მექანიზმების დადგენისათვის, გამოვიყენეთ სხვადასხვა უჯრედის – Jurkat და MDCK მოდელური სისტემები.

კვლევაში გამოყენებულია Jurkat (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germania)) და MDCK (ლუგარის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო). უჯრედები (ლუგარის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო).

Jurkat და MDCK უჯრედები სხივდებოდა ლაზერის გენერატორის „ОПТОДАН“- АЛСТ-01 (სიმძლავრე 5 ვტ) 3 -7 დღის განმავლობაში (4 წუთი დღეში).

ოქსიდაციური სტრესის მოდელირების მიზნით 30% წყალბადის ზეჟანგს (H_2O_2) (Sigma) ვუმატებდით Jurkat უჯრედების (დოზით 25 და $50\mu M$) (Stadler I, et al., 2000 Enukidze MG, et al., 2009 Chkhikvishvili I, et al., 2013 Chkhikvishvili I, et al., 2016;) და MDCK უჯრედების (დოზით 400 და $800\mu M$) საინკუბაციო არეში და ვახდენდით ინკუბაციას 24, 48 და 72 საათის განმავლობაში. საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილი იყო ინტაქტური Jurkat და MDCK უჯრედებით.

უჯრედების პროლიფერაციულ აქტიურობას (სიცოცხლისუნარიანობის) ვსაზღვრავდით MTT ტესტით.

სტატისტიკურ ანალიზს ვაწარმოებდით „Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (SPSS version 11.0)“ პაკეტის გამოყენებით. შედეგები გამოისახებოდა $\pm SD$ მნიშვნელობების სახით. სტატისტიკური სარწმუნოებისათვის შერჩეული იქნა სტატისტიკური სარწმუნოების ზღვარი 0.05 ($P < 0.05$).

შედეგები და მათი განხილვა

პაროდონტის ანთებითი დაავადებები სტომატოლოგიის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს, რაც განპირობებულია მათი ფართო გავრცელებით, მძიმე მიმდინარეობით და ორგანიზმზე მათი უარყოფითი გავლენით.

ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა ლაზერის სამკურნალო ეფექტის დადგენა სისხლის ფორმიან უჯრედებზე (ერითროციტებსა და ლიმფოციტებზე).

ამ მიზნით ჩვენ შევისწავლეთ საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის რედოქს-ბალანსის მაჩვენებლები, სისხლში პრო და ანტიანთებითი ციტოკინების (IL-2, IL-10, TNF α) შემცველობა. მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზის საფუძველზე გამოვლინდა კორელაციები ღრძილის ქსოვილში ანთებითი პროცესების ინტენსივობას, სისხლში შესწავლილ პარამეტრების მნიშვნელობასა და პაროდონტიტის მიმდინარეობას შორის.

ადგილობრივი სტატუსის მაჩვენებლების კლინიკური გამოკვლევების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში ჰიგიენური ინდექსი შეადგენდა 0-დან 1- მდე, ხოლო პაროდონტული და გინგივიტის ინდექსი (PMA) 0-დან – 0,1-მდე. საშუალო სიმძიმის ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის დროს ავადმყოფები უჩიოდნენ კბილების წმენდისა და მკვრივი საკვების მიღების დროს მკვეთრად გამოხატულ სისხლდენას, უსიამოვნო სუნს პირის ღრუდან, კბილებზე ტემპერატურული და ქიმიური ზემოქმედების დროს მომატებულ მგრძობელობას, ღრძილების ფერისა და კონტურების შეცვლას, კბილის ყელის გაშიშვლებას და კბილების მორყევას.

ობიექტურად ვლინდებოდა კბილთაშუა დვრილების მკვეთრად გამოხატული ციანოზი, ღრძილის დვრილების შეშუპება, მათი ინფილტრაცია და გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა. აღინიშნებოდა კბილის ნადებები, ღრძილზედა და ღრძილქვეშა ქვები, ღრძილის დვრილისა და ღრძილის კიდის კონტურების მოშლა (სურ. 5,7) ღრძილი შეხებისას იყო სისხლმდენი, პაროდონტული ჯიბის სიღრმე 5 მმ-მდე აღწევდა, კბილების მორყევა გამოხატული იყო I და II ხარისხით.

ორთოპანტომოგრამაზე ვლინდებოდა ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური ნაწილის არათანაბარი დესტრუქცია, კბილთაშუა ძგიდეების შემცირება ფესვის სიგრძის 1/3-1/2-ზე და ოსტეოპოროზის უბნები, აქტიურ ფაზაში კი – ძგიდეების არამკვეთრი კონტურები.

ადგილობრივი სტატუსის მაჩვენებლების კლინიკური გამოკვლევების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში ჰიგიენური ინდექსი შეადგენდა 2.1-დან 3.5-მდე, ხოლო პაროდონტის ქსოვილით პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში ჰიგიენური ინდექსი შეადგენდა 0-დან 1-მდე. საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში კლინიკური ინდექსები (პმა, პი და პი) მკურნალობამდე აღემატებოდა ნორმის ზღვარს, რაც ადასტურებდა ანთებითი პროცესის არსებობას. ლაზეროთერაპიის ჩატარების შემდეგ კლინიკური ინდექსების კლებამ (პი-40%, პი-11%, პმა-50%) დაადასტურა ლაზეროთერაპიის ანტიანთებითი ეფექტურობა.

ჩვენ ჩავატარეთ კორელაციური ანალიზი პაციენტებში პაროდონტიტის სიმძიმესა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის, რომლის თანახმად პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში ვლინდება

დადებითი კორელაცია პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმესა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის.

ჩვენ შევისწავლეთ სისხლში ანთების მაჩვენებლების (ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა, ციტოკინების TNF α , IL-2 და IL-10 ბალანსი) პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში. დადგინდა, რომ პაროდონტიტის დროს პერიფერიული სისხლის ერითროციტების კატალაზას აქტივობა სტატისტიკურად მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით, იზრდება ლიპოპეროქსიდრადიკალების შემცველობა. ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის შემდეგ კატალაზას აქტივობა იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონემდე, ქვეითდება ლიპოპეროქსიდრადიკალების შემცველობა. აღნიშნული შედეგები მიუთითებს ლაზერით მკურნალობის ფონზე საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის მქონე პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობის დაქვეითების შესახებ.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ პაროდონტიტის დროს სისხლში მკვეთრად იზრდება IL-2-ის შემცველობა, რაც ზოგადად ანთების განვითარებაზე მიუთითებს. IL-10-ისა და TNF α -ს დონე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების სისხლში იყო ძალიან დაბალი. პაროდონტიტის დროს სისხლში ვლინდება IL-10-ის და TNF α -ს შემცველობის მკვეთრი მომატება. აღნიშნული გვაძლევს საშუალებას განვიხილოთ სისხლში IL-10-ის და TNF α -ს შემცველობა პაროდონტიტის განვითარების სიმძიმის ამსახველი მარკერის როლში.

ჩატარებული კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე პაციენტების სისხლში კატალაზას აქტივობისა და IL2-ის შემცველობის ცვლილებები შეგვიძლია არასპეციფიკური, ხოლო IL10, TNF α -ს შემცველობის ცვლილებები პაროდონტიტის სიმძიმის ამსახველი სპეციფიკური მარკერების რიგს მივაკუთვნოთ.

აღნიშნულის საფუძველზე შეგვიძლია გავუწიოთ რეკომენდაცია პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში ციტოკინების, როგორც სისტემური ანთების მედიატორების, პროფილის ანალიზს ამ დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკისა და დამძიმების რისკის დადგენის მიზნით.

ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის ფონზე პერიფერიულ სისხლში IL2, IL10, TNF α -ს შემცველობა უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლებს.

ბის დონეს, რაც მეტყველებს ლაზერის ანტიანთებითი მოქმედების შესახებ.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პაროდონტიტის პათოგენეზში ორგანიზმის და კერძოდ პირის ღრუს ლოკალურ დაცვით უნარიანობას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება. ამ მხრივ დიდ როლს ასრულებს პირის ღრუს სისხლ-მომარაგების პროცესები, რომელიც განსაზღვრავს ქსოვილების პროლიფერაციის ნორმალური დონის შენარჩუნებას. სწორედ სისხლმარღვების არარეგულარული განაწილება და დეგენერაციული ცვლილებები, ხელს უშლის ჟანგბადის დიფუზიას, ტოქსიკური მეტაბოლიტების ელიმინაციას და პაროდონტის ქსოვილებში ფიზიოლოგიური წონასწორობის დარღვევას, განაპირობებს ადაპტაციურ-კომპენსატორული რეაქციების დაქვეითებას, მიკრობული ინფექციის გენერალიზაციას და პაროდონტის ქსოვილებში დაზიანების გაღრმავებას. სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში ერთროციტებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ერთროციტების მემბრანების შემადგენლობაში შემცირებულია დაბალი (20-45 კდა) და მაღალი (55, 97, 200, 116 კდა) მოლეკულური მასის მქონე ცილების შემცველობა ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელი შესაბამის პარამეტრებთან შედარებით.

პერიფერიული სისხლის ერთროციტების მემბრანების შემადგენლობაში დაბალი მოლეკულური მასის (18-22 კდა) ცილების შემცველობის შემცირება განპირობებული შეიძლება იყოს რეაქციული ლიზისის ცილის (MIRL) მემბრანული ინჰიბიტორის (RBC ერთროციტების ანტიგენის CD59). შემცირებით (Ninomiya H, Stewart BH, Rollins SA, Zhao J, Bothwell AL, Sims PJ., 1992). MIRL ცილა – გლიკოზილ ფოსფოტიდინოზიტოლ-შეკავშირებული მემბრანული გლიკოპროტეინია (ერთროციტების ანტიგენის CD59), რომელიც უჯრედების კომპლემენტ-ინდუცირებული ლიზისის ინჰიბიციას უზრუნველყოფს. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერთროციტულ მემბრანაში MIRL ცილის შემცველობის შემცირება განაპირობებს მათი სტაბილობის დაქვეითებას.

პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერთროციტების მემბრანებში დიდი მოლეკულური მასის მქონე ცილების (55, 97, 116, 200 კდა) შემცველობის შემცირება განპირობებული

უნდა იყოს 4.1R ზოლის (78 კდა), 4.2 ზოლის (72კდა, 100 კდა, 105 კდა), 3 ზოლის (90 - 100 კდა) ცილების და ანკირინის (200-215 კდა) შემცველობის შემცირებით. ყველა ეს ცილა აქტიურად მონაწილეობს ერთროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობისა და ფორმის რეგულაციაში. ამ ცილების შემცველობის დაქვეითება შეიძლება გამოიწვიოს ამ უჯრედების დეფორმაბელობის დაქვეითება და მიკროცირკულაციის მოშლა.

პერიფერიული სისხლის ერთროციტების მემბრანებში დაბალი მოლეკულური მასის (29-45 კდა) ცილები შეიძლება მივაკუთვნოთ ტროპომიოზინს (იზოფორმა მასით 27 და 29 კდა), გლოკოფორინ C-ს (25 კდა), აქტინს (სუბერთეულები მასით 43 კდა) და 4.9 ზოლის ცილა (48 კდა). ციტოჩონჩხის ცილები – სპექტრინი, აქტინი, 4.9 ზოლის ცილა მემბრანული ლიპიდებთან სპეციფიკური ურთიერთქმედების შედეგად ერთროციტული მემბრანის მაღალ დეფორმაბელობის უნარიანობას და მექანიკური სტრესის პირობებში მის სტაბილობას განსაზღვრავს.

მიღებული შედეგებიდან ჩანს, რომ პაროდონტიტის დროს ერთროციტულ მემბრანაში ქვეითდება ერთროციტების ანტიგენის CD59, რაც მათ მდგრადობის დაქვეითებას და ლიზისისადმი მიდრეკილებას განაპირობებს. პაროდონტიტის დროს ერთროციტულ მემბრანაში დამატებით მცირდება დიდი მოლეკულური მასის მქონე ციტოჩონჩხის ცილების (4.1R ზოლის, მე-3 ზოლის ცილების და ანკირინის) შემცველობა, რაც ერთროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობისა და ელასტიურობის დაქვეითებას განაპირობებს.

ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის ფონზე ერთროციტულ მემბრანაში ცილების მოლეკულური მასით 29, 34, 45 კდა შემცველობის მომატება საკონტროლო მაჩვენებლების დონემდე და ცილის მოლეკულური მასით 24 კდა შემცველობის მნიშვნელოვანი ზრდა აქტინის, ტროპომიოზინის (იზოფორმების 27 და 29 კდა) და 4.9 ზოლის ცილოვანი კომპლექსის სტრუქტურისა და ერთროციტული მემბრანის ციტოჩონჩხის სტრუქტურის აღდგენაზე, ერთროციტების დეფორმაბელობის ზრდასა და მიკროცირკულაციის აღდგენაზეა დამოკიდებული (Luna, EJ and AL Hitt, , 1991).

მაღალი მოლეკულური მასის ცილების ფრაქციის (200, 116, 97, 55კდა) შემცველობის შემცირება ვლინდება სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში. 4.1 ზოლის ცილა (78 კდა), ზოლის ცი-

ლა 4.2 (72 კდა), ადუცინი (იზოფორმები 100 და 105 კდა), განპირობებული შეიძლება იყოს მე-3 ზოლის ცილის (90 – 100კდა) და ანკირინის (200-215 კდა) შემცველობის შემცირებით. ყველა ეს ცილა აქტიურად მონაწილეობს ერთროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობის და ერთროციტის ფორმის რეგულაციაში. მათი შემცველობის დაქვეითებამ შეიძლება გამოიწვიოს ერთროციტების დეფორმაბელობის დარღვევა.

მაშასადამე, პაროდონტიტით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ერთროციტების მემბრანებში ვლინდება რეაქციული ლიზისის MIRL ცილის, ერთროციტების ანტიგენის CD59 შემცველობის შემცირება და დიდი მოლეკულური მასის მქონე 4.1R ზოლის, მე-3 ზოლის ცილების და ანკირინის შემცველობის შემცირება, რაც ერთროციტების ციტოჩონჩხის მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობისა და ელასტიურობის დაქვეითებას და მიკროცირკულაციის მოშლას განაპირობებს.

საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის შემდეგ პერიფერიული სისხლის ერთროციტების მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობა მნიშვნელოვნად იცვლება. კერძოდ იზრდება ცილების კონცენტრაცია მოლეკულური მასით 36-45 კდა (აქტინის (სუბერთეულები მასით 43 კდა) და 4.9 ზოლის ცილა (48 კდა). ციტოჩონჩხის ცილები – სპექტრინი, აქტინი, 4.9 ზოლის ცილა მემბრანულ ლიპიდებთან სპეციფიკური ურთიერთქმედების შედეგად ერთროციტული მემბრანის მაღალი დეფორმაბელობის უნარიანობას და მექანიკური სტრესის პირობებში მის სტაბილობას განსაზღვრავს), მაშინ როდესაც ცილების შემცველობა მოლეკულური მასით 20 კდა (რეაქციული ლიზისის ცილის (MIRL) მემბრანული ინჰიბიტორის (RBC ერთროციტების ანტიგენის CD59)) და დიდი მოლეკულური მასის მქონე ცილების (55, 97, 116, 200 კდა – 4.1R ზოლის (78 კდა), 4.2 ზოლის (72კდა, 100 კდა, 105 კდა), 3 ზოლის (90 - 100 კდა) ცილების და ანკირინის (200-215 კდა) (ყველა ეს ცილა აქტიურად მონაწილეობს ერთროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობისა და ფორმის რეგულაციაში)) შემცველობა მნიშვნელოვნად მცირდება.

ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის ფონზე ადგილი აქვს ერთროციტულ მემბრანაში აქტინის და 4.9 ზოლის ცილოვანი კომპლექსის შემცველობის მომატებას, რაც მიუთითებს ერთროციტული მემბრანის ციტო-

ჩონჩხის სტრუქტურის აღდგენაზე. ამავე დროს ლაზერის ზემოქმედების ფონზე მცირდება IR, 4.2, 3 ზოლის ცილების, ანკირინისა და რეაქციული ლიზისის ცილის (MIRL) შემცველობა, რაც ერთროციტების მექანიკური სტაბილობის და დეფორმაბელობის დაქვეითებას და მათი ლიზისის ინტენსიფიკაციას განაპირობებს, ანუ შეიძლება დავასკვნათ, რომ ლაზეროთერაპია, თუმცა ხელს უწყობს ერთროციტების ციტოჩონჩხის სტრუქტურის მოწესრიგებას, მაგრამ ვერ უზრუნველყოფს მათი სტაბილობის და დეფორმაბელობის აღდგენას.

ჩვენ შევისწავლეთ პერიფერიული სისხლის ერთროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში და ლაზეროთერაპიის შემდეგ. მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს, საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს ელექტროფორეზული ერთროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა 15%-ით მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერთროციტული მემბრანების ელექტროფორეზული მობილობის დაქვეითება შეიძლება განპირობებული იყოს გლიკოფორინის შემცველობის დაქვეითებით. ცილების ელექტროფორეზული მობილობა, როგორც წესი, იზრდება ცილების მუხტის ზრდასთან ერთად, რომელიც დამოკიდებულია ამ ცილების ამინომჟავურ შემადგენლობაზე (ფიზიოლოგიურ პირობებში არგინინი, ლიზინი დადებითადაა დამუხტული, ხოლო ასპარტატი, გლუტამატი – უარყოფითი მუხტის მატარებლები არიან) (Taniguchi N. 2010). მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის ცვლილებები პირდაპირ კავშირშია მისი მემბრანის სტრუქტურულ ცვლილებებთან – სასიგნალო ცილების კონფორმაციის, ორიენტაციის შეცვლასთან, უჯრედების პროლიფერაციის, სიცოცხლისუნარიანობის მოდიფიკაციასთან.

საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს ლაზერით მკურნალობა არ ახდენს ზეგავლენას ელექტროფორეზული ერთროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის მნიშვნელობაზე.

საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს გამოვლენილია ერთროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის დაქვეითება, რაც თუმცა არ ახდენს მნიშვნელოვან ზემოქმედებას ერთროციტების დეფორმაბელობასა და ფორმის ცვლილებებზე, მაგრამ მნიშვნე-

ლოვანია ერთროციტების ადჰეზიისა და თრომბების ფორმირების მექანიზმში.

პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში ჩვენ მიერ გამოვლენილია კორელაცია მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის დაქვეითებასა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს გლიკოფორინის შემცველობის შემცირებით და შეიძლება გამოიწვიოს ერთროციტების ადჰეზია ენდოთელიუმთან და მიკროცირკულაციის დარღვევა. ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობა არ ახდენს ზემოქმედებას ერთროციტების მემბრანული ცილების მობილობაზე.

დადგენილია, რომ პერიფერიული სისხლის ერთროციტების დეფორმებლობა საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს მნიშვნელოვნად მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პაროდონტიტის დროს ერთროციტულ მემბრანაში გამოვლენილია ცილოვანი შემადგენლობის დარღვევები: CD59, 4.1R ზოლის, მე-3 ზოლის ცილების და ანკირინის შემცველობის შემცირების გარდა გამოვლენილია სპექტრინის, ტროპომიოზინის შემცველობის შემცირება. აღნიშნული ცვლილებები ხელს უწყობს ერთროციტული მემბრანების მდგრადობის დაქვეითებას, მათი ციტოჩონჩხის სტრუქტურების დესტაბილიზაციას. შესაბამისად, ამ პირობებში ერთროციტების ლიზისისადმი მიდრეკილების ზრდასთან ერთად მცირდება მათი დეფორმებლობის უნარი, რაც მათ დაზიანების ალბათობას ზრდის, იზრდება სისხლის სხვა უჯრედების, ან ენდოთელიუმის ადჰეზიურობის უნარი, რაც კოლტების წარმოქმნას და მიკროცირკულაციის მოშლას უწყობს ხელს. ლაზეროთერაპია ვერ ახდენს ზემოქმედებას ერთროციტების დეფორმებლობაზე.

ერთროციტების დეფორმებლობის რეგულაციაში თავისუფალი აზოტის ჟანგს (NO) მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება. NO-ს ძირითადი წყარო – ენდოთელური უჯრედებია, სისხლის უჯრედებსაც (თრომბოციტებს, მონოციტებს და ერთროციტებს) გააჩნია NO-ს წარმოქმნის უნარი. Stamler-ის (1996) მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ ერთროციტებს შეუძლია ენდოთელური უჯრედების მიერ სინთეზირებული NO-ს შთანთქვა, ისინი ახორციელებენ ნიტროზილირებული ჰემოგლობინის ფორმების ტრანსპორტს და მონაწილეობენ მისი ბიოაქტივობის რეგულაციაში (Jia L,

Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler , 1996, Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler JS., 1996; Doctor A, et al., 2005).

NO ასრულებს აუტოკრინული მედიატორის როლს, მონაწილეობს, ამ უჯრედების მემბრანის ელასტიკურობის რეგულაციაში, აუცილებელია ამ უჯრედების ვიწრო კაპილარებში მოძრაობისათვის. NO-ს ერთროციტების დეფორმებლობაზე ზემოქმედების მექანიზმი ბოლომდე დადგენილი არ არის. ერთროციტული NO აუტოკრინული მედიატორის როლში მონაწილეობს ერთროციტების დეფორმებლობის რეგულაციაში, აუცილებელია ამ უჯრედების ვიწრო კაპილარებში მოძრაობისათვის (Bor-Kucukatay M, et al. , 2006, Ulker P, Gunduz F, Meiselman HJ, Baskurt OK, 2012).

ჩვენ შევისწავლეთ NO-ს შემცველობა პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტებში პერიფერიული სისხლის ერთროციტებში. თავისუფალი NO-ს შემცველობა საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. კვლევაში არ გამოვლინდა NO-ს შემცველობის მაჩვენებლების ასაკ- და სქეს-დამოკიდებული ცვლილებები; ლაზერით მკურნალობის ფონზე NO-ს მაჩვენებელი არ იცვლებოდა საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით.

კორელაციური ანალიზის შედეგად გამოვლენილია სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია ერთროციტების დეფორმებლობასა და NO-ს შემცველობას შორის ($r = 0,6470$; $p = 0,168$) პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლში.

კვლევის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიულ სისხლში არსებობს დადებითი კორელაცია ერთროციტების დეფორმებლობასა და NO-ს შემცველობას შორის.

ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის ფონზე პერიფერიულ სისხლში ვლინდება კატალაზას აქტივობის ნორმალიზაცია და ლიპოპეროქსიდების შემცველობის დაქვეითება, IL2, IL10, TNF α -ს შემცველობა უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს, რაც მეტყველებს ლაზერის ანტიანთებითი მოქმედების შესახებ.

ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის ფონზე ერთროციტულ მემბრანაში აღდგება აქტინის, 4.9 ზოლის ცილოვანი კომპლექსის შემცველობა, რაც ერთროციტული მემბრანის ციტოჩონჩხის სტრუქტურის აღდგენას

განაპირობებს; მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა დაქვეითებული რჩება, რაც ერთროციტების დეფორმაბელობის უნარიანობის დაქვეითებაზე მიუთითებს.

შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის შედეგად მცირდება ანთებითი პროცესების ინტენსივობა, მაგრამ არ სწორდება მიკროცირკულაციის დარღვევები.

ლაზერით მკურნალობის ანტიანთებითი ეფექტის მექანიზმების დასადგენად ჩვენ შევისწავლეთ ლაზერის ზემოქმედების ეფექტები ინტაქტურ და ინკუბირებულ ოქსიდაციური სტრესის პირობებში MDCK (ეპითელური უჯრედების მოდელი) და Jurkat უჯრედების კულტურაზე.

კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ლაზეროთერაპიის ეფექტი დამოკიდებულია უჯრედების პროლიფერაციაზე, უჯრედების ტიპზე და ინკუბაციის პირობებზე. ლაზერული სხივები დროდამოკიდებულად ხელს უწყობენ ინტაქტური Jurkat და MDCK უჯრედების პროლიფერაციის ინტენსიფიკაციას და სიცოცხლისუნარიანობის ზრდას. განსხვავებულია Jurkat და MDCK უჯრედების მდგრადობა ოქსიდაციური სტრესის მიმართ. Jurkat უჯრედები უფრო მგრძობიარეა ოქსიდაციური სტრესის მიმართ. ლაზეროთერაპია მხოლოდ უმნიშვნელოდ ზრდის საშუალო ინტენსივობის ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებული Jurkat უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობას და არაეფექტურია ამ უჯრედების ძლიერი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბაციის დროს.

ეპითელური MDCK უჯრედები უფრო მდგრადი აღმოჩნდა ოქსიდაციური სტრესის მიმართ; ამ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა საგრძნობლად დაქვეითდა მხოლოდ ძლიერი ოქსიდაციური სტრესის (წყალბადის ზეჟანგის მაღალი დოზები) პირობებში. ლაზეროთერაპიის პოზიტიური ეფექტი გამოვლინდა ამ უჯრედების წყალბადის ზეჟანგის როგორც საშუალო, ასევე მაღალ დოზებთან ინკუბაციის დროსაც.

ჩვენი ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები ადასტურებს ლაზეროთერაპიის ეფექტურობას პაროდონტიტის მკურნალობის დროს (სურ. 6, 8) პირის ღრუს ეპითელური შრის აღდგენისა და იმუნური მეტაბოლიზმის მოდულაციის მიზნით.

ლაზეროთერაპიის გამოყენება (დაბალი ინტენსივობის ლაზერით) საშუალო სიმძიმის გენერალიზებული პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტების კომპლექსური მკურნალობისას მიზანმიმართული და ეფექტურია, რადგან საშუალებას გვაძლევს კონსერვატიული მკურნალობის ეტაპზე მივაღწიოთ რემისიას მოკლე დროში, რასაც ადასტურებს კლინიკური და იმუნოლოგიური კვლევის შედეგები (კლინიკური ინდექსები: პი-40%, პი-11%, პმა-50%).

ლაზეროთერაპია ასევე ეფექტური მკურნალობის მეთოდია ალერგიული სტატუსის და სომატური დაავადებების მქონე პაციენტებში, რომლებთანაც უკუნაჩვენებია რადიკალური ქირურგიული ჩარევა..

დასკვნები

1. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლში გამოვლენილია რედოქს-სისტემის აქტივობის ცვლილებები (კატალაზას აქტივობის შემცირება და ლიპოპეროქსიდების შემცველობის ზრდა), რაც ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის განვითარების შესახებ მეტყველებს; ლაზერით მკურნალობის ფონზე ადგილი აქვს რედოქს-მაჩვენებლების ნორმალიზაციას.

2. საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს სისხლში გამოვლენილია IL2-ის IL10-ის და TNF α -ს შემცველობის ზრდა, რაც ანთებითი პროცესის გენერალიზაციის შესახებ მეტყველებს. გამოვლენილია სტატისტიკურად სარწმუნო დამოკიდებულება პაციენტების სისხლში ანთების მარკერების, IL10, TNF α შემცველობასა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის.

IL10, TNF α ციტოკინების შემცველობა მიჩნეულია პაროდონტიტის სიმძიმის მარკერად.

3. ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის ფონზე პერიფერიულ სისხლში IL2, IL10, TNF α -ს შემცველობა უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს, რაც მეტყველებს ლაზერის ანტიანთებითი მოქმედების შესახებ.

4. საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს ერთროციტული მემბრანების რეექციული ლიზისის მაინჰიბირებელი MIRC (ერთროციტების ანტიგენის CD59) ცილის, ციტოჩონჩხის ცილების (4.1R ზოლის, მე-3

ზოლის ცილების და ანკირინის და აქტინის) შემცველობის შემცირება ერთროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმებლობისა და ელასტიურობის დაქვეითების შესახებ მეტყველებს. საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში გამოვლენილია პერიფერიული სისხლის ერთროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის დაქვეითება, რაც ერთროციტების ადჰეზიურობის ზრდას განაპირობებს. გამოვლენილია უარყოფითი კორელაცია მემბრანული ცილების ელექტროფორეზულ მობილობასა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის.

5. ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის ფონზე ერთროციტულ მემბრანაში აღდგება აქტინის, 4.9 ზოლის ცილოვანი კომპლექსის შემცველობა, რაც ერთროციტული მემბრანის ციტოჩონჩხის სტრუქტურის აღდგენის შესახებ მეტყველებს; მემბრანული MIRL ცილების შემცველობა და ელექტროფორეზული მობილობა დაქვეითებული რჩება, რაც ერთროციტების დეფორმებლობის უნარიანობის დაქვეითებაზე და გაძლიერებულ ლიზისზე მიუთითებს.

6. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერთროციტებში მცირდება თავისუფალი NO-ს შემცველობა; გამოვლენილია უარყოფითი კორელაცია პაციენტების სისხლში ერთროციტების დეფორმებლობასა და NO-ს შემცველობას შორის. ლაზერით მკურნალობის ფონზე NO-ს მაჩვენებელი არ იცვლებოდა საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით.

7. საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების ლაზერით 7 დღიანი მკურნალობის შედეგად მცირდება ანთებითი პროცესების ინტენსივობა, მაგრამ არ სწორდება მიკროცირკულაციის დარღვევები.

8. იმუნური Jurkat და ეპითელური MDCK უჯრედებს ახასიათებს განსხვავებული მდგრადობა (Jurkat უჯრედები გაცილებით უფრო მგრძობიარეა) ოქიდაციური სტრესის მიმართ.

9. ლაზეროთერაპიის ეფექტი დამოკიდებულია უჯრედების პროლიფერაციაზე, უჯრედების ტიპსა და ინკუბაციის პირობებზე:

- ლაზერული სხივები დროდამოკიდებულად ხელს უწყობენ ინტაქტურ Jurkat და MDCK უჯრედების პროლიფერაციის ინტენსიფიკაციას და სიცოცხლისუნარიანობის ზრდას;

- ლაზეროთერაპია მნიშვნელოვნად ზრდის საშუალო ინტენსივობის ოქიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებული Jurkat უჯრედების

სიცოცხლისუნარიანობას და არაეფექტურია ამ უჯრედების ძლიერი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბაციის დროს.

- ლაზეროთერაპიის გამოყენება (დაბალი ინტენსივობის ლაზერი) საშუალო სიმძიმის გენერალიზებული პაროდონტიტის კომპლექსური მკურნალობისას საშუალებას იძლევა კონსერვატიული მკურნალობის ეტაპზე მივაღწიოთ რემისიას მოკლე დროში, რასაც ადასტურებს კლინიკური და იმუნოლოგიური კვლევის შედეგები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე შეგვიძლია გავუწიოთ რეკომენდაცია საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში ციტოკინების, როგორც სისტემური ანთების მედიატორების, პროფილის ანალიზს ამ დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკისა და დამძიმების რისკის დადგენის მიზნით.

კლინიკო-ლაბორატორიული კვლევის შედეგები ადასტურებს ლაზეროთერაპიის მოქმედების ეფექტურობას ეპითელიურ უჯრედებზე და გვაძლევს საშუალებას პრაქტიკული რეკომენდაცია გავუწიოთ მის გამოყენებას თერაპიულ სტომატოლოგიაში საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პირის ღრუს ეპითელიუმის აღდგენის, მიკროცირკულაციის სტიმულაციის, ანთებისა და შეშუპების საწინააღმდეგო და იმუნური მეტაბოლიზმის მოდულაციის მიზნით.

რეკომენდაციას ვაძლევთ ლაზეროთერაპიის გამოყენებას (დაბალი ინტენსივობის ლაზერით) საშუალო სიმძიმის გენერალიზებული პაროდონტიტის კომპლექსურ მკურნალობაში. ეს მეთოდი მიზანმიმართული და ეფექტურია, რადგან საშუალებას გვაძლევს კომპლექსური მკურნალობის ეტაპზე მივაღწიოთ რემისიას მოკლე დროში.

ლაზეროთერაპია ასევე წარმოადგენს ეფექტურ მეთოდს ალერგიული სტატუსის და სომატური დაავადებების მქონე პაციენტებში, რომლებშიც უკუნაჩვენებია ქირურგიული ჩარევა.

პუბლიკაციები:

1. „ლაზერის ზემოქმედება ერითროციტების დეფორმაბელობაზე პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში“.
თ. გაბუნია, მ. მაჭავარიანი, მ. ენუქიძე. თ. სანიკიძე, ნ. ომანაძე.
ჟურ. „ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა“ N5. 2015 წ.
2. „Impact of laser treatment on the rheological properties of red blood cells in patients with periodontitis“.
Gabunia T.T., Turabelidze S.D., Gogebashvili N.N., Kipiani N.V., Sanikidze T.V.
ჟურ. „ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა“ N1. 2016 წ.
3. „Impact of laser therapy on the proliferation of various cultured cells“.
Gabunia T.T., Turabelidze S.D., Gogebashvili N.N., Kipiani N.V., Sanikidze T.V.
Journal: „Georgian Medical news“ 2016.
4. „ლაზერის ზემოქმედება ციტოკინების ბალანსზე პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში“.
თ. გაბუნია, მ. მაჭავარიანი, მ. ენუქიძე. თ. სანიკიძე, ნ. ომანაძე
ჟურ. „ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა“ N1. 2016 წ.

დისერტაციის შინაარსი ასახულია 4 მაღალრეიტინგულ ჟურნალში.

David Agmashenebeli University of Georgia

Faculty of Medicine

With the rights of the manuscript

Tea Gabunia

**Some Immunological - Molecular Aspects of Lazer Treatment of
Gingival Tissues**

Nominated for the academic degree of Doctor of Medicine

Dissertation

Tbilisi

2018

24

INTRODUCTION

The relevance of the topic. Inflammatory diseases of the parodontium appear to be an actual problem of dentistry. It is due not only to their wide spread, severity of some forms of this disease and their negative impact on the organism, but also to the necessity of the establishment of these diseases pathogenesis and the development of effective, pathogenetically proved therapeutic schemes.

As a result of the impact of various factors (thermal, chemical, mechanical, toxic, bacterial, etc.) on the parodontium tissues, it becomes possible to initiate the development of inflammatory processes. It is logically revealed in the accumulation of the lymphocytes and macrophages, as well is in an enhanced formation of pro-inflammatory cytokines, the growth factors and reactive compounds of oxygen, the violation of cellular and sub-cellular membranes, the disorder of enzyme complexes and the functions of the systems, and, finally it evokes the damage to oral cavity tissues (T. Jemileva, 1999; G.M. Barrer, 2000; N.F. Danilevskiy, A.V. Borisenko, 2000; M. Stazka, 2000; E.V. Borovskiy, 2003; D.Yu. Orekhova, 2004; I. Erokhin, A.V. Akulovich, 2009).

Among the numerous factors of the parodontium pathogenesis inflamematory diseases, it should be noted the intensification of oxidative stress and the activation of components, composing the immune system, and immunocompetent cells, which, in conditions of the maintenance of normal homeostasis of mucosa, has a leading stimulating and regulatory role.

At the initial stage of parodontium inflammatory diseases, the chemotaxis, developed as a result of the recognition of lipopolysaccharides – which are a general antigen of microbes - by antigen reactive lymphocytes, the phagocytosis of micro-organisms is initiated by means of accumulated neutrophils and macrophages. Then their processing and transfer of antigen information to the immunocompetent cells take place (V.S. Ivanov, 1998; T.N. Modina, 1998; I.V. Bezrukova, 2000; R.H. Gentler, K.M. Pabst, 2000; G.Y. Seymour, E.O. Gemmell, 2001; K.V. Shmagel, O.V. Beryaeva, V.A. Chereshev, 2003; E.V. Borovskiy, 2003; D.Yu. Orekhova, 2004; L.M. Tsepov, 2006; G.M. Barrer, 2009; I. Erokhin, A.V. Akulovich, 2009).

This phase of immune response appears to be a ground for later developed specific immune response, characteristic of an intensive phagocytosis of the microorganisms by the intensification of the formation of concomitant colonostimulating factor, adhesive receptors and cytokines (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , INF- β , INF- γ , etc.), which have various functional activities (L.M. Tsepov, 1999; A.V. Kovalchuk, A.V. Gankovskaya, M.A. Rogova, 2000; D.E. Lappin, C.P. Macleod, E. Kerr et al., 2001; G.Y. Seymour, E.O. Gemmell, 2001; A.I. Bulgakova, 2002; L.M. Tsepov, L.Yu. Orekhova et al., 2005; N.M. Kopelyan, 2010).

There are various methods for the treatment of parodontitis, but, unfortunately, none of them is perfect, and does not lead to the complete cure of this disease, which conditions the necessity of finding new ways for the treatment. Laser is widely used in various spheres of medicine – surgery, dermatology, gynecology, cardiology, ophthalmology, dentistry, etc. The safety of laser medical use, as a rule, depends on the skills of operator, a patient and laser apparatus. The question has arisen - what does condition such a wide use of laser in medicine?

Low intensity laser radiation promotes the intensification of proliferation of many types of cells (fibroblasts, keratinocytes, human osteoblasts, lymphocytes, etc.), but the mechanisms stimulating this action are not yet fully established. It is considered that the mechanism of laser mitogenic mechanism is related to specific ligand independent receptors, the dimerisation and activation, induced by laser energy, which leads to their further autophosphorylation and the initiation of reactions' cascade (T. Karu, 1998; Xuejuan Gao and Da Xing, 2009). It also induces the activation of calcium channels and the increase of intracellular calcium concentration (H. Breitbart, T. Levinshal, N. Cohen et al., 1996; R. Duan et al., 2001; R. Lubart, H. Friedman, M. Sinykov et al., 1997; H. Cohen et al., 1998; E.R. Kokoska et al., 2000; D. Krizaj, D.R. Copenhagen, 2002; R. Lavi et al., 2003).

As a result of the absorption of red and infrared frequencies radiation by the mitochondrial respiratory chain, the intensity of oxygen reactive compounds and the formation of ATP/cATP increases, which promotes the initiation of cell proliferation and the signal cascade, inducing protective reactions (N. Grossman et al., 1998; T. Karu, 1999; I. Stadler et al., 2000; E.R. Kokoska et al., 2000; M.T.T. Wong-Riley et al., 2001; D.K. Das, 2001; D. Hawkins, H. Abrahamse,

2006). The intensification of ATP and proteins synthesis, the expression of growth factors and cytokines induces the proliferation of cells (E. Alexandratou et al., 2002; W.P. Hu et al., 2007). The researches have also shown that under the action of red laser it is possible the modification of those parameters of cellular homeostasis, such are pH, redox-status, the expression of redox-sensitive factors (NFkB), which, in its turn, promotes the intensification of proliferation (I. Stadler et al., 2000; R. Lubart, H. Breitbart, 2000; E. Alexandratou et al., 2002; T.I. Karu, 2008).

The goal of the research. Our goal was to study a therapeutic effect of laser on the activity of immune cells (T-lymphocytes), the intensity of proliferation and apoptosis, the expression of cytokines, the intensity of mitochondrial respiration, taking into account the changes in immune status of the parodontitis pathogenesis.

The tasks of the study

1. The study of blood immune status of the patients suffering from parodontitis (before and after laser treatment), according to the expression of pro- anti-inflammatory cytokines.
2. The determination of anti-oxidant status in the blood of the patients suffering from parodontitis (before and after laser treatment), according to the activity of catalase and superoxide dismutase.
3. The study of blood erythrocyte deformability in the patients suffering from parodontitis (before and after laser treatment).
4. The study of protein content of blood erythrocyte membranes in the patients suffering from parodontitis (before and after laser treatment).
5. The study of protein mobility of blood erythrocyte membranes in the patients suffering from parodontitis (before and after laser treatment).
6. The determination of NO content in erythrocyte mass in the blood of patients suffering from parodontitis (before and after laser treatment).
7. The study of impact of laser therapeutic regimen in model system of *in vitro* Jurkat and MDCK cells (the assessment of cell viability).

8. The determination of the gums condition (existence of inflammation, its intensity, color, swelling, hypertrophy, gingival bleeding, the existence of ulcers, reaction to pain, etc.), as well as the determination of a degree of loosened teeth, denudation of tooth neck, and a degree of bleeding; also the determination of the following clinical indices: hygienic (HI), gingivitis (PMA) and periodontal (PI); the conduction of X-ray investigations (oral, panoramic, ortho-pantomogram) for objective assessment of the alveolar processes of upper and lower jaws.

The scientific novelty of research

1. For the first time it has been shown that laser treatment provides the activity of redox-system in the blood of patients suffering from parodontitis (the decrease in catalase activity and the increase of lipoperoxides content).
2. For the first time a statistically reliable dependence between the content of blood inflammatory markers IL-10, TNF- α and the depth of periodontal gap has been revealed. The content of IL-10, TNF- α cytokines is considered to be as the marker of parodontitis severity.
3. It has been shown that against the background of 7-day laser treatment, the content of IL-2, IL-10 and TNF- α in peripheral blood approaches the level of control data, which speaks about the anti-inflammatory action of laser.
4. At a moderate parodontitis, a decrease in the content of MIRC protein (CD59 of erythrocyte antigen), which inhibits the reactive lysis of erythrocyte membranes, a decrease in the content of cytoskeleton proteins (4.1 R, 3rd lines proteins, ankyrin and actin) have been shown for the first time, as well as the reduction of electrophoretic mobility of membrane proteins, which speaks about a decrease in the mechanical stability, deformability and elasticity of the erythrocytes and the increase of adhesiveness.
5. The peculiarities of the effect of 7-day laser treatment have been revealed for the first time: laser promotes the recovery of the structure of cytoskeleton in erythrocyte membranes (normalization of the content of actin and protein complexes of 4 R line), but is unable to provide the

normalization of deformability ability and lysis decrease (the content of membrane MIRL proteins and electrophoretic mobility remains decreased).

6. The negative correlation between erythrocyte deformability and NO content in the blood of patients has been revealed for the first time. Against the background of laser treatment NO index was not changed, as compared to the initial indicators.
7. For the first time, a conclusion was made that after 7-day laser treatment of the patients suffering from parodontitis, the intensity of inflammatory processes decreased, but microcirculation disturbances were not corrected.
8. On the model systems of Jurkat and MDCK cells, for the first time it has been studied that laser therapeutic effect depends on the cell proliferation, cell types and incubation conditions:
 - time-dependently the laser beams promote the intensification of intact Jurkat and MDCK cells proliferation and the growth of viability;
 - Laser therapy only insignificantly increases the viability of incubated Jurkat cells in condition of oxidative stress of moderate intensity and is ineffective during incubation in conditions of a strong stress of these cells.

The practical value of the work

Based on the conducted researches, the role of the parameters of cytokines and oxidative stress, as the mediators of systemic inflammation has been established in the pathogenesis of parodontitis.

The results of clinical-laboratory research confirm the effectiveness of laser therapy on epithelial cells and give us the opportunity to render a practical recommendation for its use in therapeutic dentistry of the patients suffering from parodontitis for the recovery of oral cavity epithelium, the stimulation of microcirculation, the modulation of anti-inflammation and anti-swelling and immune metabolism.

At a moderate generalized parodontitis it is recommended to use low intensity laser therapy in complex treatment. This method appears to be purposeful and effective, as against the background of a complex treatment it allows us to achieve a remission in a short-time. Laser therapy is also effective in the treatment of patients with allergic status and somatic diseases, where a surgical intervention is contraindicated.

Publications. Total of 4 scientific articles have been published on the thesis theme.

The volume and structure of the work. The presented dissertation consists of the following chapters: Introduction, 3 chapters (literary survey, the material and methods of the research, the results of own research), discussion of the results, conclusions, practical recommendations and the list of literature. The work is presented on 139 pages, is illustrated by 12 tables, 8 figures, and 16 diagrams. The list of medical literature consists of 246 literary sources.

The material and methods

The characterization of clinical material

Total of 45 patients (24 men and 21 women) with moderate chronic parodontitis without any concomitant diseases have been examined (Dentistry clinic “Healthy Smile”, Tbilisi Georgia). The control group consisted of 30 practically healthy people with the intact parodontium. The age of the individuals both in observation and control groups varied from 20 to 45. By the use of questioning of the patients the complaints and their nature, the duration of disease, the efficacy of previously conducted treatment, the professions of patients, their hereditary loading were established. By the observation the gums condition (the existence of inflammation, its intensity, color, swelling, hypertrophy, gingival bleeding, the existence of ulcers, a reaction to pain, etc.), the degree of loosened teeth, denudation of tooth neck were also established.

At the objective evaluation of clinical data the hygienic (HI), gingival (PMA) and periodontal (PI) indices were used (E.V. Borovsky, 2003). The

evaluation of the condition of oral cavity hygiene and the parodontium was carried out by means of clinical hygiene, parodontal, papillar-marginal-alveolar and gingival indices (Yu. Fiodorov, V.V. Volodkin, 1976; A.L. Russel, 1956; PMA, 1960).

The degree of bleeding was determined. The X-ray investigation was conducted for the objective evaluation of upper and lower jaws alveolar processes (oral, panoramic, ortho-pantomogram). The individuals, who often consume alcohol, pregnant women and patients with various chronic diseases, were excluded from the research.

The research protocol was confirmed by the Ethic Committee of Georgian David Aghmashenebeli State University.

The scheme of laser treatment of patients

At the treatment of a chronic generalized parodontitis, during 7 days the patients were subjected to laser therapy using the apparatus “Optodan” – ALST (the first 4 days – for 4 minutes once a day, and then the following 3 days – 3 minutes daily).

Before and after the laser treatment, 5 ml of venous blood was taken from the patients at the base of Dentistry clinic “Healthy smile”. The blood of healthy volunteers was taken at the base of Blood Bank of the Institute of Hematology and Transfusiology (Tbilisi, Georgia).

The protein spectrum of erythrocyte membranes and protein mobility (by the use of electrophoretic method), the deformability of erythrocytes, the parameters of oxidative stress (the activity of erythrocyte catalase) were determined, as well as the content of lipoperoxides, free NO and pro- and anti-inflammatory cytokines.

Protein content of blood erythrocyte membranes was studied using T.P. Novgorodova method (2002).

The speed of protein mobility was determined by the use of SDS-PAGE method and 15% gel (U.K. Laemmli, 1970).

For the determination of **the parameters of oxidative stress** the activity of an antioxidant enzyme catalase was defined by the use of Aebi method (1984), modified by M.A. Koroliuk et al. (1988) by means of spectrophotometer. The content of NO in erythrocyte mass was determined by Griss method.

The deformability of erythrocytes was determined by the use of computer filter-photometry.

A quantitative determination of cytokines TNF- α , IL-2 and IL-10 in blood serum was done by the use of immune enzyme (ELISA) method on the immune enzyme analyzer "Awarnes" by means of reagents.

The modeling of experimental researches

For the achievement of the goal set out in our scientific work, establishment of the mechanisms of laser treatment effectiveness and action, the modeling systems of various cells – Jurkat and MDCK were used.

Jurkat (DSMZ-DEUTSCHE Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Germany) and MDCK cells (Lugar laboratory, Tbilisi, Georgia) were used in the research.

Jurkat and MDCK cells were irradiated by laser generator "Optodan"-ALst-01 (power 5 Watt) during 3-7 days (4 min. daily).

For the modeling of oxidative stress, 30% hydrogen peroxide (H₂O₂) (Sigma) in the dose of 25 and 50 μ M was added to the incubation medium of Jurkat (I. Stadler et al., 2000; M.G. Enukidze et al., 2009; I. Chkhikvishvili et al., 2013; I. Chkhikvishvili et al., 2016) and MDCK cells (in the dose of 400 and 800 μ M) and the incubation was carried out for 24, 48 and 72 hours. The control group was presented by intact Jurkat and MDCK cells.

The proliferative activity (viability) of the cells was determined by MTT test.

The statistical analysis was performed by the use of "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (SPSS version 11.0). The results were expressed as \pm SD values. The statistical reliability limit of 0.05 (P<0.05) was selected for statistical confidence.

THE RESULTS AND THEIR DISCUSSION

Inflammatory diseases of the parodontium appear to be a current problem in dentistry, which is due to their wide spread, severity and a negative impact on the organism.

The goal of our study was to establish laser therapeutic effect of blood form cells (erythrocytes and lymphocytes).

For this aim, the indicators of redox-balance in the blood of patients with a moderate parodontitis and the content of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-2, IL-10, TNF- α) were studied. Based on the statistical analysis, the correlations between the intensity of inflammatory processes in gingival tissue and the significance of studied blood parameters and the duration of parodontitis were revealed.

The analysis of the clinical investigation of local status indicators has shown that a hygienic index made up from 0 to 1 in healthy people, and periodontal and gingival indices (PMA) – from 0 to 0.1. At chronic generalized moderate parodontitis, while taking solid meals and teeth cleaning the patients complained of much pronounced bleeding, an unpleasant smell from oral cavity, an increased sensitivity during temperature and chemical impact on teeth, the changing color and contours of gums, denudation of dental cervix and teeth loosening.

A sharply pronounced cyanosis of interdental papilla, swelling of gingival papilla, their infiltration and the creation of granulation tissues were revealed objectively. Dental deposit, supra gingival and sub gingival dental calculus, the violation of the contours of gingival papilla and gingival margin were observed (Figs 5, 7). At touching the gum was bleeding, the depth of periodontal pocket was about 5 mm; tooth loosening was expressed by the I and II degrees.

Uneven destruction of alveolar part of upper and lower jaws, the reduction of interdental septum at 1/3-1/2 of tooth root length and the osteoporosis sites were revealed on ortho-pantomogram, in the active phase the smoother contours of septum were noted.

The analysis of clinical researches of local status indicators showed that a hygienic index was from 2.1 to 3.5 mm in the patients with moderate parodontitis, while this index made up from 0 to 1 in people, practically having a healthy parodontium tissue. Before the treatment the clinical indices (PMA, PI and HI) exceeded the norm limit in the patients suffering from moderate parodontitis that confirmed the existence of the inflammatory process. After conducted laser therapy the decrease in clinical indices (HI – 40%, PI – 11%, PMA – 50%) confirmed the anti-inflammatory effectiveness of laser therapy.

The correlation analysis between parodontitis severity and the depth of periodontal gap was performed, according to which a positive correlation between the depth of periodontal gap and parodontitis severity was shown in the patients suffering from parodontitis.

The indicators of inflammation in the blood (the activity of antioxidant system, the balance between the cytokines TNF- α , IL-2 and IL-10) were studied in the patients suffering from parodontitis. It has been established that during parodontitis the activity of erythrocyte catalase in peripheral blood statistically decreases, as compared to the control data. The content of lipoperoxide radicals increases. After 7-day laser therapy, the activity of catalase increases up to the level of control indicators and the content of lipoperoxide radicals decreases. Against the background of laser treatment the above results indicate the decrease in the intensity of oxidative stress in the erythrocytes of peripheral blood in the patients suffering from a moderate parodontitis.

As a result of the research it has been established that the content of IL-2 in the blood sharply increases, which generally indicates the development of inflammation. In the blood of control group patients a level of IL-10 and TNF- α was very low. At parodontitis a sharp increase of IL-10 and TNF- α content has been revealed. This gives us the opportunity to consider the content of IL-10 and TNF- α in the blood, as a marker expressing the severity of parodontitis development.

Based on the analysis of research results, the changes in the activity of catalase and the content of IL-2 in the blood of patients can be attributed to a number of nonspecific markers, while the changes in IL-10 and TNF- α – to specific markers, showing parodontitis severity.

Based on the above-said, we can recommend the analysis of cytokines profile, as the mediators of systemic inflammation in the patients suffering from parodontitis for an earlier diagnostics and establishment of severity risk of this disease.

At the background of 7-day laser treatment the content of IL-2, IL-10 and TNF- α in peripheral blood approaches a level of control indicators, which speaks about an anti-inflammatory action of laser.

As already mentioned a local defensive ability of the organism and particularly of oral cavity has an important role in parodontitis pathogenesis. Regarding this, blood supply processes play an important role, which determines the maintenance of a normal level of tissue proliferation. Mainly, the irregular distribution of blood vessels and degenerative changes prevent oxygen diffusion, the elimination of toxic metabolites and the violation of physiological balance in the parodontium tissue, conditions the reduction of adaptive-compensatory reactions, as well as the generalization of microbial infections and the deepening of the damage to the parodontium tissues. The erythrocytes have a significant role in blood circulation.

As a result of the research, it has been established that the content of the proteins with low (20-45 kDa) and high (55, 97, 200, 116 kDa) molecular mass decreases in the membranes of peripheral blood erythrocytes in the patients with a moderate parodontitis, as compared to relevant parameters of healthy people.

The decrease in the content of proteins with a low molecular mass (18-22 kDa) in the erythrocyte membranes of peripheral blood may be due to the reduction of a membrane inhibitor (RBC of erythrocyte antigen CD59) of MIRL protein of reactive lysis (H. Ninomiya et al., 1992). MIRL protein appears to be a glycosyl-phosphatidyl inositol-binding membrane glycoprotein (antigen CD59 of erythrocytes), which provides the inhibition of cell complement-induced lysis. The decrease in the content of MIRL protein in the erythrocyte membrane of peripheral blood conditions the reduction of their stability in the patients suffering from parodontitis.

The decrease in the content of proteins with a high molecular mass (55, 97, 116, 200 kDa) in the membranes of peripheral blood erythrocytes should be conditioned by the reduction of the content of 4.1 R (78 kDa), 4.2 (72 kDa), 100

kDa, 103 kDa), the 3rd (90-100 kDa) line proteins and ankyrin (200-215 kDa). All these proteins actively participate in the regulation of mechanical stability, deformability and form of the erythrocytes. The decrease in the content of these proteins can induce the reduction of deformability of these cells and the disorder of microcirculation.

The proteins with a low molecular mass (29-45 kDa) in erythrocyte membranes of peripheral blood can be attributed to tropomyosin (isoform with 27 and 29 kDa mass), as well as to glycophorin-C (25 kDa), actin (subunits with mass of 43 kDa) and 4.9 line protein (48 kDa). The proteins of cytoskeleton – spectrin, actin and 4.9 line, as a result of specific interaction with membrane lipids, determine a high deformability of erythrocyte membrane and its stability in conditions of a mechanical stress.

As seen from the obtained data, during parodontitis, erythrocyte antigen CD59 decreases in erythrocyte membrane, which leads to the reduction of their sustainability and prone to lysis. At parodontitis in erythrocyte membrane the content of a high molecular mass proteins of the cytoskeleton (4.1 R, the 3rd lines proteins and ankyrin) additionally decreases, which conditions the decrease in the mechanical stability, deformability and elasticity of the erythrocytes.

Against the background of 7-day laser treatment, the increase of the content of proteins with molecular mass 29, 34, 45 kDa up to the control level, a significant increase of the content of proteins with a molecular mass 24 kDa depend on the recovery of actin, tropomyosin (isoforms 27 and 29 kDa), the recovery of the structure of protein complex of 4.9 line, as well as on the recovery of the structure of erythrocyte membrane cytoskeleton, the increase of erythrocyte deformability and the microcirculation (E.J. Luna, A.L. Hitt, 1991).

The decrease in the fraction of high molecular proteins (200, 116, 97, 55 kDa) is revealed at parodontitis of various severities. The decrease in 4.1 (78 kDa) and 4.2 (72 kDa) and aducin (isoforms 100 and 105 kDa) content may be conditioned by the decrease in the content of the 3rd line protein (90-100 kDa) and ankyrin (200-215 kDa). All these proteins actively participate in the regulation of mechanical stability, deformability and the form of erythrocytes. The decrease in their content can induce the disturbance of erythrocyte deformability. Therefore, the decrease in the content of MIRC protein of

reactive lysis, erythrocyte antigen CD59, as well as the decrease in 4.1 R and the 3rd lines proteins with a high molecular mass and ankyrin was revealed in erythrocyte membranes of peripheral blood in the patients suffering from parodontitis. All this promotes the decrease in the mechanical stability, deformability and elasticity of erythrocyte cytoskeleton, as well as microcirculation disorder.

As a result of 7-day laser treatment of the patients with moderate parodontitis, a protein content of erythrocyte membranes in peripheral blood significantly changes. Particularly, the concentration of proteins (molecular mass 35-45 kDa) increases. The proteins of the cytoskeleton – spectrin, actin and 4.9 line protein after a specific interaction with membrane lipids, determine a high ability of erythrocyte membrane and its stability in conditions of mechanical stress, while the content of proteins with 20 kDa molecular mass (MIRL protein of reactive lysis, membrane inhibitor RBG and erythrocyte antigen CD59), as well as the content of proteins with a high molecular mass (55, 97, 116, 200 kDa), 4.1. 4.2 lines proteins (72, 100 kDa), the 3rd line proteins and ankyrin (200-215 kDa) significantly decrease. All these proteins are actively involved in the regulation of mechanical stability, deformability and form of the erythrocytes.

Against the background of 7-day laser treatment, the increase of the content of actin and 4.9 line protein complex in erythrocyte membrane takes place, which indicates the recovery of cytoskeleton structure of erythrocyte membrane. At the same time, against the background of laser action, the content of 1R, 4.2, 3rd line proteins, ankyrin and MIRL protein of reactive lysis decreases, which conditions the decrease in mechanical stability and deformability of the erythrocytes and the intensification of their lysis. So we can conclude that despite laser therapy promotes the regulation of erythrocyte cytoskeleton structure, it does not provide the recovery of their stability and deformability.

Electrophoretic mobility of erythrocyte membrane proteins in peripheral blood was studied in the patients suffering from parodontitis before and after laser therapy. Based on the given results, at moderate parodontitis the electrophoretic mobility of membrane proteins of electrophoretic erythrocyte decreases by 15%, as compared to the control data.

The decrease in electrophoretic mobility of erythrocyte membrane proteins in peripheral blood of the patients with moderate parodontitis may be due to the decrease in glycophorin content. As a rule, an electrophoretic mobility of proteins increases along with charge increase, which depends on amino acid content of these proteins (in physiological conditions arginine and lysine are positively charged, while aspartate, glutamate – negatively (N. Taniguchi, 2010). The changes in electrophoretic mobility of membrane proteins are directly related to the changes in its membrane structure – the conformation of signal proteins, the change in orientation, cell proliferation, the modification of viability.

At moderate parodontitis, laser treatment has no impact on the importance of electrophoretic mobility of membrane proteins of electrophoretic erythrocytes.

At moderate parodontitis the decrease in electrophoretic mobility of erythrocyte membrane proteins has been revealed, which is important in the formation of mechanism of erythrocyte adhesion and thrombosis, is revealed, despite the fact that it does not significantly impact on erythrocyte deformability and changes in their forms.

The correlation between the decrease in electrophoretic mobility of membrane proteins and parodontitis severity has been studied in the patients suffering from parodontitis, which may be due to the decrease in the content of glycophorin and can induce erythrocyte adhesion and microcirculation disorder. 7-day laser therapy has no impact on the mobility of proteins of erythrocytes.

It has been established that at moderate parodontitis the deformability of peripheral blood erythrocytes significantly decreases, as compared to control parameters.

As was mentioned, at parodontitis the disorders of protein content in erythrocyte membrane was revealed: besides the decrease in the content of CD59, proteins of 4.1 R and 3rd lines and ankyrin, the decrease in the content of spectrin, tropomyosin was also revealed. The mentioned changes promote the decrease in the sustainability of erythrocyte membranes and the destabilization of their cytoskeleton. Respectively, in these conditions along with the prone of erythrocytes to lysis, their ability to deformability decreases, the latter

increases the probability of their damage; also the ability to adhesion of blood other cells or the endothelium increases, which promotes the formation of blood clots and microcirculation disorder. Laser therapy has no impact on erythrocyte deformability.

Free nitrogen oxide (NO) plays an important role in the regulation of erythrocyte deformability. The endothelial cells appear to be a primary source for the creation of NO. The blood cells (thrombocytes, monocytes and erythrocytes) also have the ability to NO creation. Stamler (1996) has shown that erythrocytes can absorb NO, synthesized by endothelial cells. They perform the transport of forms of nitrosylated hemoglobin forms and participate in the regulation of its bioactivity (L. Jia, C. Bonaventura et al., 1996; L. Jia, C. Bonaventura et al., 1996; A. Doctor et al., 2005).

NO has a role of autocrine mediator, participates in the regulation of the elasticity of the membranes of these cells, and is necessary for the movement of these cells in the narrow capillaries. The mechanism of NO impact on erythrocyte deformability is not yet fully established. As an autocrine mediator, NO of the erythrocyte participates in the regulation of erythrocyte deformability (M. Bor-Kucukatay et al., 2006; P. Ulker et al., 2012).

The content of NO in the erythrocytes of peripheral blood was studied in the patients suffering from parodontitis. The content of NO decreases in the patients with moderate parodontitis, as compared to the control data. The age- and gender-dependent changes in NO content indicators were not revealed. At the background of laser therapy NO index did not change, as compared to the initial indices.

As a result of correlation analysis a statistically reliable correlation between erythrocyte deformability and NO content was revealed ($r=0.6470$, $p=0.168$ in the blood of patients with parodontitis).

Based on the research we can conclude that there is a positive correlation between erythrocyte deformability and NO content of the patients with parodontitis.

Against the background of 7-day laser therapy, the normalization of catalase activity and decrease in the content of lipoperoxides was revealed in peripheral blood. The content of IL-2, IL-10 and TNF- α approaches the level of control indices that speaks about an anti-inflammatory action of laser.

Against the background of 7-day laser therapy, the content of actin, 4.9 line protein complex has been recovered in the erythrocyte membrane, which promotes the recovery of cytoskeleton structure of the erythrocyte membrane. The electrophoretic mobility of membrane proteins remains reduced, indicating the decrease in the ability to erythrocyte deformability.

So, we can conclude that after 7-day laser therapy, the intensity of inflammatory processes decreases in the patients suffering from parodontitis, but the microcirculation disorders are not corrected.

The effects of laser impact on MDCK (epithelial cells model) and Jurkat cells culture were studied in conditions of intact and incubated oxidative stress for the establishment of anti-inflammatory effect of laser treatment.

Proceeding from the results of our research, the effect of laser therapy depends on cell proliferation, cell type and incubation conditions. Time-dependently laser beams promote the intensification of intact Jurkat and MDCK proliferation and the growth of viability. The sustainability of Jurkat and MDCK cells to oxidative stress is different. Jurkat cells are more sensitive to oxidative stress. Laser therapy only insignificantly changes the viability of incubated Jurkat cells in conditions of oxidative stress of moderate intensity and is ineffective during incubation at a strong oxidative stress of these cells.

The epithelial MDCK cells appear to be more sustainable to oxidative stress; the viability of these cells significantly decreases only in conditions of a strong oxidative stress (high doses of hydrogen peroxide). The positive effect of laser therapy has been revealed at the incubation of these cells with moderate and high doses of hydrogen peroxide.

The results of our experimental study confirm the effectiveness of laser therapy at the treatment of parodontitis (Figs 6, 8) for the recovery of oral cavity epithelial layer and the modulation of immune metabolism.

The use of laser therapy (with low intensity laser) appears to be purposeful and effective in complex treatment of the patients suffering from moderate generalized parodontitis, as it gives us the opportunity to achieve the remission in a short time at the stage of conservative treatment. This is confirmed by the results of clinical and immunological researches (clinical indices: HI – 40%, PI – 11%, PMA – 50%).

Laser therapy appears also to be an effective method for the treatment of patients with allergic status and somatic diseases, where the radical surgical intervention is contraindicated.

CONCLUSIONS

1. The changes in the activity of redox-system in the blood of patients suffering from parodontitis have been revealed (the decrease in catalase activity and the increase of lipoperoxide content), which speaks about the development of oxidative stress in the organism; against the background of laser treatment the normalization of redox-indices takes place.
2. At moderate parodontitis the increase of IL-2, IL-10 and TNF- α content has been revealed in the blood, which speaks about the generalization of inflammatory process. At a moderate parodontitis, a statistically reliable dependence between the content of inflammatory markers, IL-10, TNF- α in the blood of the patients and the depth of periodontal gap. The content of IL-10, TNF- α is considered to be a marker of parodontitis severity.
3. Against the background of 7-day laser treatment the content of IL-2, IL-10, and TNF- α in peripheral blood approaches the control indices, which speaks about an anti-inflammatory action of laser.
4. At a moderate parodontitis the decrease in the content of MIRC protein (antigen CD59 of erythrocytes), inhibiting a reactive lysis of erythrocyte membranes, and cytoskeleton proteins (proteins of R.1 R and 3rd lines, ankyrin and actin) indicates the reduction of mechanical stability, deformability and elasticity of erythrocytes. The decrease in electrophoretic mobility of membrane proteins of erythrocytes in peripheral blood are revealed in the patients with a moderate parodontitis, which conditions the increase of erythrocyte adhesion. A negative correlation between the electrophoretic mobility of membrane proteins and the severity of parodontitis has been revealed.

5. Against the background of 7-day laser treatment, the content of actin and 4.9 line protein complex in erythrocyte membrane recovers, which indicates the recovery of cytoskeleton structure of erythrocyte membrane; the content of membrane MIRC proteins and electrophoretic mobility remains decreased, which indicates the decrease in the ability to erythrocyte deformability and enhanced lysis.
6. The content of free NO in the erythrocytes of peripheral blood of the patients with parodontitis decreases; a negative correlation between erythrocyte deformability and NO content in the blood of patients with parodontitis has been revealed. Against the background of laser treatment NO index did not change, as compared to the initial indices.
7. As a result of 7-day laser treatment the intensity of inflammatory processes decreases in the patients with moderate parodontitis, but the microcirculation disorders are not corrected.
8. Immune Jurkat and epithelial MDCK cells are characterized by a different sustainability (Jurkat cells are more sensitive) to oxidative stress.
9. The effect of laser therapy depends on cell proliferation, cell type and incubation conditions:
 - time-dependently laser beams promote the intensification of proliferation of intact Jurkat and MDCK cells and the growth of their viability;
 - Laser therapy significantly increases the viability of Jurkat cells incubated in the conditions of oxidative stress of moderate intensity;
 - The use of laser therapy (low intensity laser) during complex treatment of moderate generalized parodontitis gives us the opportunity to reach a remission in a short time, which is confirmed by the results of clinical and immunological researches.

Practical recommendations

Based on the conducted researches, the analysis of cytokines profile - as the mediators of systemic inflammation - is recommended for the establishment of an earlier diagnostics and the risk of aggravating this disease.

The results of clinical-laboratory research corroborate the effectiveness of laser therapy action on the epithelial cells and give us the opportunity to recommend it in therapeutic dentistry for the recovery of oral cavity epithelium, the stimulation of microcirculation in the patients suffering from a moderate parodontitis for anti-inflammation and swelling, as well as for the modulation of immune metabolism.

The recommendation is given to the use of laser therapy (with low intensity laser) for a complex treatment of moderate generalized parodontitis. This method appears to be purposeful and effective, as it gives us the opportunity to reach a remission in a short time at the stage of complex treatment. Laser therapy is also an effective method for the treatment of patients with allergic status and somatic diseases, when a surgical intervention is contraindicated.

Published Articles:

1. „Impact of lazer on the deformity of eritrocitis in patients with periodontitis“.
Gabunia T. Machavariani M. Enuqidze M. Sanikidze T. Omanadze N.
Journal „Experimental and Clinical Medicine“ N5. 2015y.
2. „Impact of laser treatment on the rheological properties of red blood cells in patients with periodontitis“.
Gabunia T.T., Turabelidze S.D., Gogebashvili N.N., Kipiani N.V., Sanikidze T.V.
Journal „Experimental and Clinical Medicine“ N1. 2016y.
3. „Impact of laser therapy on the proliferation of various cultured cells“.
Gabunia T.T., Turabelidze S.D., Gogebashvili N.N., Kipiani N.V., Sanikidze T.V.
Journal „Georgian Medical news“ 2016.
4. „Impact of lazer on cytokines balance in patients with periodontitis “.
Gabunia T. Machavariani M. Enuqidze M. Sanikidze T. Omanadze N.
Journal „Experimental and Clinical Medicine“ N1. 2016y.