

**ФОМЕНКО ЕЛЕНА ВАДИМОВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
КОМБИНАЦИИ МУРАМИЛПЕПТИДОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
АГРЕССИВНОГО ПАРОДОНТИТА**

**3.1.7. Стоматология**

**3.2.7. Иммунология**

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

**Москва - 2026**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Грудянов Александр Иванович**  
**Калюжин Олег Витальевич**

**Официальные оппоненты:**

**Шумский Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Общества с ограниченной ответственностью Академии стоматологии Медицинского университета «Реавиз»,

**Ревазова Залина Эльбрусовна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики терапевтической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

**Саркисян Наринэ Гришаевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 23 апреля 2026 года в 10-00 на заседании Диссертационного совета (21.1.079.02) Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д.16 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.cniis.ru](http://www.cniis.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» марта 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Гусева Ирина Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Среди основных воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта наиболее тяжелым является агрессивный пародонтит. Его особенностями являются преимущественный дебют в молодом возрасте, высокая скорость прогрессирования и резистентность к лечебным воздействиям (Брусницына Е.В., 2015, Bouziane, A., 2020). Термин «агрессивный пародонтит» впервые предложен Американской академией пародонтологии в 1999 году для выделения группы деструктивных заболеваний пародонта с быстрым прогрессированием патологического процесса (Catunda, R.Q., 2018). Агрессивный пародонтит характеризуется выраженной потерей кости альвеолярного отростка (части) челюстей при относительно невысокой интенсивности воспаления мягких тканей пародонта (B. Rescala, 2010). Одной из возможных причин такого течения является дисбаланс иммунореактивности, в частности неадекватная функция образраспознающих рецепторов эпителиоцитов и клеток лимфоидного и миелоидного ряда, через которые иницируется врожденный иммунный ответ на внедрение микроорганизмов в ткани пародонта (Лебедев К.А., 2017).

Механизмы врожденного иммунитета, играющие ключевую роль в патогенезе пародонтита, в настоящее время активно изучаются (Ганковская Л.В., 2022, Wu Q, Zhang W, 2024). Уточняются механизмы иммунной защиты и иммунной толерантности в тканях пародонта, в том числе участие в этих процессах сигнальных образраспознающих рецепторов, в том числе NOD-подобных рецепторов (NLR), являющихся сенсорами высококонсервативных молекул бактерий.

Вместе с тем вопросы, касающиеся особенностей экспрессии и функционального значения NLR в пародонтальных тканях как генераторов врожденного иммунного ответа и толерогенных реакций на пародонтопатогены, остаются во многих аспектах открытыми.

Характер врожденного ответа на патоген определяет дальнейшие реакции иммунной системы, прогноз течения и успешность лечения многих воспалительных заболеваний человека. В этой связи иммуномодуляция рассматривается как перспективная составляющая правильно спланированного лечения хронических инфекционных болезней, в том числе в контексте «прогностической, профилактической и персонализированной» пародонтологии (Нестерова, И.В., 2019, Bascones-Martínez A., 2009).

Применение в комплексном лечении агрессивного пародонтита иммуномодуляторов-агонистов NLR, представляется перспективным направлением поиска путей оптимизации иммунного ответа макроорганизма на агрессию пародонтопатогенных бактерий, который может привести к разработке и внедрению в

практику эффективного метода таргетной терапии агрессивной формы пародонтита. Такой метод востребован как в рамках комплексной консервативной терапии этого заболевания, так и в предоперационной подготовке больных, так как повышение эффективности противoinфекционной иммунной защиты и восстановление механизмов иммунной толерантности в тканях пародонта может в дальнейшем обеспечить лучшие послеоперационные исходы у пародонтологических пациентов.

### **Степень разработанности темы исследования**

В последние 2-3 десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении расстройств иммунной системы при пародонтите, в том числе связанных с функцией образраспознающих рецепторов (Козлов И.Г., 2011).

Раскрыт потенциал регуляции экспрессии и функции Toll-подобных рецепторов (TLR) – TLR2 и TLR4 – в комплексном лечении пародонтита (Л.В. Ганковская, Н.М. Хелминская, 2015).

Доказано, что рецепторы NOD1 и NOD2 экспрессируются в эпителиальных и мезотелиальных клетках тканей полости рта, в том числе в пародонте (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 2017). Этот факт позволил по-новому интерпретировать функцию тканей пародонта не только как поддерживающей и амортизационной структуры, но и как продуцента медиаторов иммунного ответа и толерантности, которые активируются через указанные рецепторы.

Установлено, что стимуляция NOD1 и NOD2 может повышать эффективность антимикробного ответа в отношении самых разнообразных патогенов/патобионтов (Абатуров А. Е., 2015).

А. Uehara, Y. Fujimoto в 2007 году обнаружили, что в фибробласты десны пациентов с пародонтитом экспрессируют NOD1 и NOD2, и их агонисты (например, мурамилпептиды) могут усилить противoinфекционную защиту, не вызывая чрезмерной воспалительной реакции (Uehara A., Fujimoto Y., 2007). Поэтому препараты, ориентированные на NOD1, NOD2 и другие NLR, могут оказаться перспективными инструментами лечения пародонтита (Li D., Wu M., 2021).

Проблема поиска оптимальных мишеней среди образраспознающих рецепторов для таргетного воздействия с целью повышения эффективности терапии агрессивной формы пародонтита, а также поиска оптимальных лигандов этих рецепторов в указанном контексте не решена.

В этой связи выявление особенностей экспрессии NOD1, NOD2 и других NLR в тканях пародонта в норме и на разных стадиях воспалительного процесса при агрессивном пародонтите представляется весьма актуальным.

Успешный опыт применения композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (препарата Полимурамил) — агониста рецепторов NOD1

и NOD2 – в лечении целого ряда воспалительных заболеваний (Калюжин О.В., 2019, Алексеева, Н.Ю. 2021) делает изучение клинко-иммунологической эффективности этого лекарственного средства при агрессивном пародонтите весьма перспективным.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита за счет применения иммуномодулятора – агониста рецепторов NOD1 и NOD2, представляющего собой композицию трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий.

### **Задачи исследования**

1. Определить влияние композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (иммуномодулятора Полимурамил) как компонента комплексной консервативной терапии пациентов с агрессивным течением пародонтита на динамику клинических показателей через 1 и 3 недели от начала лечения.

2. Проанализировать отдаленные результаты курсового применения композиции мурамилпептидов у пациентов с агрессивным пародонтитом по динамике клинических индексов через 3, 6 и 9 месяцев от начала комплексного консервативного лечения, а также определить влияние этого иммуномодулятора на эффективность повторного курса консервативной терапии, проведенного через 9 месяцев.

3. По данным иммуногистохимического исследования выявить экспрессию NOD-подобных рецепторов (NOD1, NOD2, NLRC3, NLRP3, NLRP7, NLRP12, NAIP) в образцах тканей пародонта пациентов с агрессивным течением пародонтита в период обострения и через 21 день от начала стандартного консервативного лечения, а также в эпителиоцитах образцов слизистой оболочки десны пациентов с фибромами десны без признаков воспаления.

4. По данным ПЦР-диагностики изучить влияние комплексного лечения с применением композиции мурамилпептидов на выявляемость пародонтопатогенов.

5. Определить влияние композиции мурамилпептидов, использованной в комплексной терапии агрессивного пародонтита, на динамику уровня  $\alpha$ -дефензинов (HNP<sub>1-3</sub>) и  $\beta$ -дефензина-2 в сыворотке крови и пародонтальных карманах во взаимосвязи с выявлением пародонтопатогенов (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*) в течение 1 года.

6. По данным иммуноферментного анализа оценить влияние комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением композиции мурамилпептидов на содержание цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в пародонтальных карманах и сыворотке крови.

7. По данным иммуноферментного анализа выявить влияние комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением композиции

мурамилпептидов на динамику содержания TGF- $\beta$  в пародонтальных карманах и сыворотке крови.

8. На основании данных лазерной проточной цитофлюориметрии оценить воздействие комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением композиции мурамилпептидов на динамику числа лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови.

9. Выявить влияние комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением композиции мурамилпептидов на содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

10. Оценить влияние комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением композиции мурамилпептидов на концентрацию компонентов комплемента С3 и С4 в сыворотке крови.

11. Оценить действие комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением композиции мурамилпептидов на динамику содержания основных изотипов иммуноглобулинов в сыворотке крови и в пародонтальных карманах.

12. Определить влияние комплексного лечения пациентов с агрессивной формой пародонтита с применением композиции мурамилпептидов на динамику фагоцитарного показателя нейтрофильных гранулоцитов периферической крови.

### **Научная новизна исследования**

Впервые получены фундаментальные сведения об особенностях экспрессии рецепторов NOD1, NOD2, NLRC3, NLRP3, NLRP7, NLRP12 и NAIP в эпителиоцитах тканей пародонта, а также в клетках субэпителиального воспалительного инфильтрата у пациентов с агрессивным течением пародонтита.

Впервые установлено, что применение иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (агониста рецепторов NOD1/NOD2) в комплексном лечении пациентов с агрессивным течением пародонтита уменьшает интенсивность воспалительных явлений в тканях пародонта и индуцирует стойкую (до 9 месяцев) клиническую ремиссию этого заболевания.

Впервые показано, что при обострении воспалительного процесса в тканях пародонта экспрессия NLR выше, чем в период ремиссии, тогда как эпителиоциты слизистой оболочки десны пациентов с фибромами десны без признаков воспаления не экспрессируют NLR.

Модернизированы представления о роли NLR в защитных и флогогенных процессах при пародонтите и значении этих рецепторов как потенциальных мишеней фармакологических воздействий.

Впервые изучена динамика выявляемости ДНК *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans* в пародонтальных карманах у пациентов на фоне комплексного лечения, включающего композицию мурамилпептидов, и установлена ее связь с содержанием антимикробных пептидов в пародонтальных карманах и сыворотке крови пациентов с агрессивным течением пародонтита.

Впервые выявлено стойкое (до 12 месяцев) повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в результате короткого курса внутримышечных инъекций композиции лигандов NOD1 и NOD2, что свидетельствует о том, что костномозговые предшественники этих клеток, помимо предшественников моноцитов/макрофагов и NK-клеток, могут быть объектами репрограммирующего действия мурамилпептидов.

Впервые установлено, что использование композиции мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в комплексном лечении агрессивного пародонтита индуцирует ряд стойких сдвигов локальных и системных показателей врожденного и адаптивного иммунитета, которые можно трактовать как стимуляцию противoinфекционной иммунной защиты и снижение интенсивности воспаления в тканях пародонта.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявление особенностей экспрессии целого ряда NLR в тканях пародонта у пациентов с агрессивным пародонтитом расширяет представление о механизмах развития этого заболевания и уточняет функциональную значимость сигналов, передаваемых через эти рецепторы, и, таким образом, имеет высокую теоретическую ценность. Кроме того, эти данные обладают высоким практическим потенциалом, так как указывают на молекулы – кандидатные мишени фармакологических воздействий при воспалительных заболеваниях пародонта.

Измерение уровня экспрессии определенных NLR в тканях полости рта может использоваться для ранней диагностики агрессивной формы пародонтита, задолго до первых клинических и рентгенологических признаков заболевания.

Уровень экспрессии NLR в тканях пародонта может являться маркером не только тяжести заболевания, но и эффективности лечения агрессивного пародонтита.

Установленные взаимосвязи динамики клинических проявлений агрессивного пародонтита с изменениями локальных и системных иммунологических показателей, в том числе содержания про- и противовоспалительных цитокинов в пародонтальном кармане и сыворотке крови, уровня компонентов клеточного и гуморального иммунитета в крови и показателей фагоцитоза, а также выявляемости пародонтопатогенов, имеют теоретическое значение для уточнения и раскрытия

общебиологических механизмов развития воспалительных процессов в тканях пародонта.

Изменения показателей врожденного иммунитета, цитокинового статуса на системном и местном уровнях при прогрессировании или ремиссии агрессивного пародонтита могут служить индикаторами выраженности воспаления и имеют большое значение для определения функционального состояния иммунной системы у пациентов с этим заболеванием.

Практической ценностью обладают данные о клинической эффективности комбинации мурамилпептидов грамотрицательных бактерий, что важно для широкого внедрения в комплекс лечения агрессивного пародонтита в качестве консервативной терапии и в рамках предоперационной подготовки пациентов.

Данные о стойкости клинических эффектов комбинации мурамилпептидов, а также иммунологических сдвигов, отражающих стимуляцию врожденных звеньев противоинфекционной защиты, вносят вклад в развитие концепции тренированного иммунитета. В частности, впервые выявленное стойкое (до 12 месяцев) повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в результате курса внутримышечных инъекций композиции лигандов NOD1 и NOD2, говорит о том, что костномозговые предшественники этих клеток, помимо предшественников моноцитов/макрофагов и NK-клеток, могут быть объектами репрограммирующего действия мурамилпептидов, что ранее не было известно. Это, в свою очередь, предопределяет новое направление разработки методов лечения заболеваний человека, патогенез которых связан со стойкими дефектами функционирования нейтрофилов.

В процессе комплексного лечения пациентов с применением иммуномодулятора Полимурамил происходит повышение концентрации антимикробных пептидов в пародонтальных карманах и в сыворотке крови, что ведет к значительному снижению количества пародонтопатогенной микробиоты и отменяет необходимость использования системных антибактериальных препаратов.

Разработан оптимальный комплекс диагностических и лечебных мер консервативного лечения пациентов с агрессивной формой пародонтита, который включает в себя обучение правилам гигиены рта, местную антимикробную терапию, снятие зубных отложений, полирование корней зубов («Scaling and root planning») и иммунотропное лечение с применением бактериального иммуномодулятора на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Этот комплекс позволяет продлить период ремиссии заболевания до 9 месяцев.

Подходы, разработанные для достижений цели настоящего исследования, могут быть использованы для изучения патогенеза других заболеваний, связанных с



недостаточностью противоинфекционного ответа и дефектами иммунорегуляторных механизмов, и поиска таргетных средств их лечения.

### **Методология и методы исследования**

Объектом изучения были 76 пациентов в возрасте от 20 до 36 лет, с диагнозом «Хронический генерализованный пародонтит, агрессивное течение» в соответствии с МКБ-10: (K.05.31). Предмет исследования — комплексное лечение пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением препарата на основе трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий (иммуномодулятора Полимурамил), NLR, ткани пародонта, цитокины, антимикробные пептиды, врожденный иммунитет.

В настоящей работе с помощью иммуногистохимического анализа у пациентов с агрессивной формой пародонтита выявляли экспрессию образ-распознающих рецепторов NOD1, NOD2, NLRC3, NLRP3, NLRP7, NLRP12, NAIP в тканях пародонта, осуществили клиническую оценку эффективности применения иммуностропного препарата микробного происхождения и параллельно проводили микробиологическое и иммунологическое исследования.

Для выявления ДНК пародонтопатогенов в пародонтальных карманах использовали ПЦР.

С помощью иммуноферментного анализа определяли концентрацию в пародонтальных карманах и сыворотке крови интерлейкинов IL-1, IL-6, антимикробных пептидов HNP<sub>1-3</sub>, HBD<sub>2</sub>, трансформирующего фактора роста бета TGFβ, иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. С помощью метода лазерной проточной цитофлюориметрии проводили оценку клеточного иммунитета: определение содержания лейкоцитов и основных субпопуляций лимфоцитов. С помощью метода нефелометрии изучали концентрацию С-реактивного белка и активность факторов С3 и С4 системы комплемента. Методом оценки фагоцитоза бактерий с флуоресцентной меткой определяли долю нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе.

Все числовые данные, полученные в ходе исследований, обрабатывали с помощью непараметрических методов статистики.

### **Научные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с агрессивным течением пародонтита характерным признаком является выраженная экспрессия рецепторов NOD1, NLRP3, NLRP12 и NAIP в эпителиоцитах тканей пародонта, а также экспрессия рецепторов NOD1, NOD2, NLRC3, NLRP3, NLRP7, NLRP12, NAIP — в клетках воспалительного инфильтрата субэпителиальных тканей. При этом в период обострения пародонтита экспрессия NOD-рецепторов выше, чем при ремиссии заболевания.

2. Композиция мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий (иммуномодулятор Полимурамил), включенная в состав комплексной терапии, повышает эффективность комплексного лечения пародонтита с агрессивным течением по клиническим критериям и увеличивает срок ремиссии заболевания.

3. Применение композиции мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в комплексном лечении хронического пародонтита с агрессивным течением приводит к снижению пародонтопатогенной флоры в содержимом пародонтальных карманов в течение 6 месяцев наблюдения и одновременным увеличением выработки  $\alpha$ -дефензинов (HNP<sub>1-3</sub>) в тканях пародонта.

4. Применение композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита вызывает ряд стойких сдвигов локальных и системных показателей врожденного и адаптивного иммунитета, совокупность которых указывает на повышение эффективности противoinфекционной иммунной защиты и снижение выраженности воспаления в тканях пародонта.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности научной работы определяется достаточным объемом исследования, применением современных методов обследования, соответствующих поставленным задачам, надлежащим статистическим анализом.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на:

— научно-практической конференции ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России 26 февраля 2021 года;

— международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики и диагностики болезней пародонта, современные подходы к лечению и реабилитации больных», г. Рязань, 20-21 мая 2021 г.;

— XLVI Всероссийской научно-практической конференции Стоматологической Ассоциации России (СтАР) «Актуальные проблемы стоматологии» в рамках 51-го Московского международного стоматологического Форума «Дентал-Салон 2022» 25 апреля 2022 года, Москва;

— международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», г. Рязань, 19-20 мая 2022;

— международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова «Достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Наука и практика», г. Рязань, 18-19 мая 2023;

— научно-практической конференции ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России 22 сентября 2023 года;

— международной научно-практической конференции «Подходы к диагностике и стоматологическому лечению пациентов с болезнями органов и тканей рта при различных соматических заболеваниях», г. Рязань, 23-24 мая 2024;

— заседании ученого совета ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России 18 апреля 2024 года;

— международной научно-практической конференции «Болезни слизистой оболочки рта. Профилактика, диагностика, лечение. Онконастороженность», г. Рязань, 23.05.2025;

— научно-практической конференции ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России 23 января 2026 года.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании сотрудников структурных подразделений ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России: пародонтологии, отделения кариесологии и эндодонтии с группой заболеваний слизистой оболочки рта, междисциплинарного многопрофильного стоматологического отделения, отделения хирургической стоматологии, отделения терапевтической и профилактической стоматологии, отделения современных технологий комплексного стоматологического протезирования, отделения госпитальной детской стоматологии, координационно-консультативного отделения, отделения лучевых методов диагностики, управления научных и лабораторных исследований ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России 05 июня 2025 г. (протокол № 216).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенного исследования внедрены в лечебную и педагогическую практику отдела инновационной терапевтической стоматологии и заболеваний слизистой оболочки рта, отделения хирургической стоматологии и пародонтологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, а также в лекционные курсы для ординаторов и аспирантов Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личный вклад автора в выполнение работы**

Автор лично участвовал в планировании настоящего исследования, поиске методов верификации, в анализе отечественной и зарубежной научной литературы по выбранной теме, в разработке алгоритма обследования и лечения пациентов.

Автором осуществлен набор и осмотр пациентов, проведен забор материала для всех видов исследования.

Автор лично проводил лечение пациентов, а также на основании данных проведенных исследований осуществлял оценку полученных результатов.

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России в соответствии с планом научной работы по проблеме — «терапевтическая стоматология» в отделении пародонтологии.

Написание и оформление статей, тезисов, патентов, докладов, диссертации и автореферата в полном объеме выполнено автором.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 16 научных статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России. Является соавтором 3 монографий, глав в 3 Национальных руководствах. Получено 2 патента на изобретение.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 232 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, списка сокращений и списка литературы, включающего в себя 256 источников, из которых 146 отечественных и 210 иностранных. Работа содержит 13 таблиц и 67 рисунков.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование исходно рекрутировали 86 пациентов с диагнозом «Хронический генерализованный пародонтит с агрессивным течением» (K.05.31), из которых 76 завершили участие в настоящем исследовании.

Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от вида лечения: основную и контрольную.

*1 группа (основная)* — пациенты с агрессивной формой пародонтита – 40 человек (36 из них завершили исследование), которым применяли комплексное консервативное лечение с применением иммуномодулирующего препарата на основе композиции мурамилпептидов. Средний возраст пациентов основной группы составил  $32,0 \pm 3,2$  года.

*2 группа (контрольная)* — пациенты с агрессивной формой пародонтита – 46 человек (40 из них завершили исследование), которым применяли комплексное консервативное лечение без применения иммунотропной терапии. Средний возраст пациентов контрольной группы составил  $31,0 \pm 4,5$  года.

Клиническое обследование включало опрос и осмотр пациента, инструментальное обследование с определением пародонтальных индексов.

Оценивали общее состояние здоровья пациентов; фиксировали стоматологический и пародонтологический статус по общепринятым критериям.

Диагноз воспалительных заболеваний пародонта выставляли на основании клинико-рентгенологического обследования пациентов в соответствии с классификацией МКБ-10.

*Критерии включения пациентов в исследование:* агрессивный пародонтит средней степени тяжести (пародонтальные карманы 4-6 мм); возраст пациентов от 18 до 36 лет.

*Критерии невключения:* отягощенный аллергологический анамнез; хронические соматические заболевания; наличие острых или находящихся в стадии обострения хронических инфекционных заболеваний (включая СПИД, гепатит В и С, сифилис, туберкулез); сахарный диабет; аутоиммунные, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания; заболевания крови и кроветворных органов; длительная гормональная терапия кортикостероидами; беременность и период лактации у женщин; психические заболевания.

*Критерии исключения:* показания к применению системной антибиотикотерапии; показания к неотложному хирургическому лечению; беременность; тяжелые формы острых инфекционных заболеваний; неудовлетворительная гигиена рта (Индекс Sillness-Loe  $> 2,0$ ), требующая профессиональной гигиенической обработки рта ранее чем через 9 месяцев от старта лечения; развитие серьезных нежелательных реакций на исследуемый препарат.

В комплексной терапии пародонтита применяют консервативное (немедикаментозное и медикаментозное), хирургическое, ортодонтическое и ортопедическое лечение, направленное на ликвидацию воспаления в тканях пародонта, устранение пародонтального кармана, стимуляцию репаративного остеогенеза, восстановление функции зубочелюстной системы. В рамках настоящего исследования пациентам с агрессивным течением пародонтита средней степени тяжести (глубина пародонтальных карманов 4-6 мм) проводили комплексное консервативное лечение.

Пациентам обеих групп осуществляли санацию полости рта, устранение факторов, способствующих поддержанию воспалительных процессов в пародонте: нависающих краев пломб, кариозных полостей, клиновидных дефектов; проводили местную антисептическую и антибактериальную терапию с применением препаратов, содержащих хлоргексидин и метронидазол. В обеих группах проводили профессиональную гигиеническую обработку рта с помощью ультразвукового аппарата Piezon-Master-250, полировали поверхности корней зубов с применением кюрет и пародонтальных боров, по показаниям проводили кюретаж пародонтальных карманов. Всех пациентов обучали правилам индивидуальной гигиены рта с последующим

трехкратным контролем. В течение первой недели контроль гигиены осуществляли 1 раз в 3 дня, затем – 1 раз в неделю. В случаях недостаточно эффективного ухода за полостью рта обучение и контроль гигиены продлевали на протяжении следующей недели — до достижения идеального уровня гигиены рта (индекс Silness-Loe = 0).

Пациентам основной группы, кроме проведения указанных процедур, назначали внутримышечные инъекции препарата Полимурамил по схеме: 5 внутримышечных инъекций в дозе 200 мкг ежедневно в течение 5 дней.

Через 9 месяцев от старта лечения всем пациентам обеих групп повторяли профессиональную гигиеническую обработку рта.

По истечении 12-месячного консервативного лечения по клиническим показаниям пациентам обеих групп проводили хирургическое, ортодонтическое, ортопедическое лечение пародонтита.

Пациентов, которым в течение 12 месяцев исследования потребовалось назначение системной антибиотикотерапии и/или хирургическое лечение пародонтита, исключали из исследования. По этим причинам исключили из работы 9 пациентов: в основной группе — 3, в контрольной группе — 6. Еще 1 пациент из основной группы перенес тяжелую ОРВИ и также был исключен из исследования.

Пациентам контрольной группы в соответствии с поставленными задачами провели иммуногистохимический анализ образцов тканей пародонта с целью выявления экспрессии образ-распознающих рецепторов NOD1, NOD2, NLRC3, NLRP3, NLRP7, NLRP12, NAIP в иммунных клетках тканей пародонта: в ядрах и цитоплазме эпителиальных клеток слизистой оболочки и в воспалительном инфильтрате собственной пластинки слизистой оболочки. Иммуногистохимическое исследование осуществили дважды: до лечения и через 21 день после начала лечения.

Клиническое и лабораторное иммунологическое исследование осуществили в течение 7 сроков наблюдения: до лечения, через 1 неделю, через 3 недели, через 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев.

Клинические исследования и лечение пациентов проводили в отделении пародонтологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России в период с 2019 по 2024 гг.

В качестве клинических методов применяли **комплексные пародонтологические индексы**, позволяющие определить наличие воспаления в мягких тканях пародонта.

Поскольку кровоточивость десен является одним из ранних признаков воспаления, то индекс **Mühlemann** представляет собой аргументированную информацию как при поражении пародонта легкой степени, так и при выраженной клинической картине пародонтита. По индексу кровоточивости десны

Mühlemann (Mühlemann H.R., 1971) в модификации Коуэлл (Cowell I., 1975) определяли степень кровоточивости десны при зондировании зубодесневой борозды.

Для оценки наличия или степени выраженности воспалительных изменений в тканях пародонта (в данном случае изучали воспаление именно в тканях десны) применяли **индекс РМА** в модификации Parma (1960 г.) Этот индекс очень показателен при пародонтите как один из составляющих, так как он наглядно отражает выраженность воспалительной реакции в мягких тканях пародонта и позволяет оценить эффективность противовоспалительного лечения.

Уровень гигиены полости рта определяли с помощью **индекса Silness-Löe** (Silness I., Löe H., 1962).

**Пародонтальный индекс Рассела** (1956) отражает воспаление десны, образование карманов с последующей резорбцией альвеолярной кости.

Провели **иммуногистохимические исследования** образцов грануляционной ткани, удаленной из пародонтальных карманов у 15 пациентов в возрасте от 20 до 36 лет с агрессивным течением пародонтита до и через 21 день после стандартного консервативного лечения, включающего местную антисептическую и антибактериальную обработку, проведение профессиональной гигиены рта и кюретаж пародонтальных карманов.

Контролем в иммуногистохимических исследованиях служили 15 пациентов с фибромами десны без признаков воспаления в слизистой оболочке. Средний возраст пациентов составил  $32 \pm 3,2$  лет.

Иммуногистохимические исследования проводили в отделении патологической анатомии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России.

Экспрессию NLR – NOD1, NOD2, NLRC3 (NOD3), NLRP3, NLRP7, NLRP12, NAIP – изучали в клетках эпителия пародонтального кармана (у больных пародонтитом) или слизистой оболочки десны (у пациентов с фибромами десны), а также в клетках субэпителиального воспалительного инфильтрата пародонтальных тканей больных пародонтитом с использованием кроличьих и мышинных антител к этим рецепторам. Для иммуногистохимического исследования биопсийного материала из блоков, приготовленных для гистологического исследования, на микротоме нарезали серийные срезы толщиной 5 мкм и монтировали на стекла, покрытые поли-L-лизинном. Депарафинизацию и высокотемпературную демаскировку антител осуществляли с помощью РТ-модуля (Thermo Scientific, Великобритания) в течение 20 мин при температуре  $+98^{\circ}\text{C}$ . Для выявления антигенов при депарафинизации и демаскирования применяли буферный раствор Thermo Scientific HIER Buffer H (Великобритания) с pH 9,0. Процедуру иммуногистохимического окрашивания осуществляли в автоматическом

режиме на автостейнере Autostainer 360 (Thermo Scientific, Великобритания) (Рисунок 1) с использованием системы визуализации «ПраймБиоМед» (Россия).

Экспрессию NLR оценивали по степени интенсивности окрашивания тканей в баллах (от 0 до 3), и выявляли распределение этих рецепторов в ядрах и цитоплазме многослойного плоского эпителия и клетках воспалительного инфильтрата субэпителиальных тканей пародонтального кармана.

Критерием оценки экспрессии NLR являлось окрашивание ядер, цитоплазмы клеток многослойного плоского эпителия и цитоплазмы клеток воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки. Интенсивность окрашивания оценивали в баллах: 0 – при отсутствии окрашивания; 1 – слабое окрашивание; 2 – среднее; 3 – интенсивное окрашивание.

У пациентов обеих групп проводили **микробиологические исследования** содержимого пародонтальных карманов на базе ООО «Научно-производственной фирмы (НПФ) «Литех». Амплификацию видоспецифических фрагментов ДНК *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием готовых специфических праймеров в многоканальном амплификаторе «Терцик МС2» (НПФ «ДНК-Технология», Россия)

Сроки наблюдения пациентов и взятие биологических образцов для исследований: до лечения, через 7 дней после лечения, через 3 недели, через 3, 6, 9, 12 месяцев.

С помощью **иммуноферментного анализа (ИФА)** на автоматическом микропланшетном анализаторе Immunomat<sup>TM</sup>, используя наборы Вектор-Бест (Россия), определяли концентрацию в пародонтальных карманах интерлейкинов IL-1 (единицы измерения – пг/мл), IL-6 (единицы измерения – пг/мл), HNP<sub>1-3</sub> (единицы измерения – пг/мл), HBD<sub>2</sub> (единицы измерения – пг/мл), трансформирующего фактора роста бета (TGFβ) (единицы измерения – нг/мл), иммуноглобулинов sIgA, IgM, IgG; в сыворотке крови — иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG (единицы измерения - г/л).

Биообразцы из пародонтального кармана получали, погружая в него на 2-3 секунды одноразовый зубной ершик в области зубов Рамфьорда (зубы 1.6, 2.1, 2.4, 3.6, 4.1, 4.4), который затем помещали в пробирку типа Эппендорф (F.L. Medical, Италия) с 0,5 мл 0,9% раствора NaCl. Содержимое пародонтальных карманов в пробирках замораживали при -20°C до момента исследования.

Взятие крови для лабораторного исследования иммуноглобулинов методом ИФА производили утром, натощак, т.е. через 8-12 часов после последнего приема пищи, венепункцией локтевой вены в специальную коммерческую вакуумную систему, без антикоагулянта, не менее 9-10 мл. Пробирку с сывороткой крови в день взятия крови доставляли в лабораторию ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и



сывороток им. И. И. Мечникова», до исследования хранили в холодильнике при температуре от +4°C до +8°C.

**Иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов** периферической крови приводили методом лазерной проточной цитофлуориметрии на цитометре "FacsCanto II" ("Becton Dickinson") (Канада), имеющем клиническое программное обеспечение, в лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Использовали моноклональные антитела CD45-PerCP, CD3-FITC, CD4-APC, CD8-PE, CD16+56-PE, CD19-APC "IO Test" ("Beckman Coulter").

**Нефелометрическое определение** С-реактивного белка (единицы измерения: мг/л) и компонентов С3 и С4 системы комплемента (единицы измерения: г/л) осуществляли в лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» на аппарате Atellica NEPH 630 (Siemens (SRS), Германия).

В лаборатории ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России исследовали **фагоцитарную активность** лейкоцитов, определяя долю нейтрофилов периферической крови, фагоцитировавших бактерии с флуоресцентной меткой, – фагоцитарный показатель (в норме он составляет 65-95%).

**Статистический анализ** данных в настоящем исследовании проводили с использованием программных продуктов XLSTAT и STATISTICA версии 12.0.

Количественные данные описывали через медиану (Me) и квартильные интервалы — нижний (Q1) и верхний (Q3) квартиль – и представляли в формате Me (Q1; Q3).

Для оценки различий между контрольной и основной группами применяли критерий Манна-Уитни. При выявлении различий на разных этапах лечения использовали критерий Уилкоксона для парных сравнений. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Влияние комбинации мурамилпептидов на динамику клинических показателей пациентов с агрессивным пародонтитом

Клиническую эффективность комплексного лечения пациентов с агрессивным пародонтитом с применением композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (иммуномодулятора Полимурамил) оценивали по динамике индексов Mühlemann, РМА, Silness-Löe и Russel. При этом фокусировали внимание на степень регрессии клинических проявлений заболевания, сокращение периода обострения и продление фазы ремиссии.

Исходно группы больных, в которых пациенты получали либо только стандартное консервативное лечение (контроль), либо в дополнение к таковому еще 5-дневный курс неспецифической иммунотерапии комбинацией мурамилпептидов (основная группа), не различались существенно по индексам Mühlemann и Silness-Löe (Таблица 1). Вместе с тем в основной группе до лечения индексы РМА и Russel были существенно выше. Это

указывает на то, что терапия в этой группе началась на фоне более тяжелой клинической ситуации.

На протяжении всех сроков наблюдения за динамикой основных клинических индексов выявлено более значимое снижение клинических проявлений агрессивного пародонтита у пациентов, получавших комбинацию мурамилпептидов (Таблица 1).

Наибольшая разница в интенсивности снижения явлений воспаления в тканях пародонта между группами пациентов видна в ранний период после лечения – в течение первых 7 дней наблюдения, что свидетельствует об активации механизмов врождённого иммунитета у пациентов основной группы, а также в периоды 6 и 9 месяцев после лечения, что доказывает стойкость терапевтического эффекта композиции мурамилпептидов.

Через 9 месяцев произошло увеличение клинических индексов в обеих группах, но в контрольной группе это увеличение было более значимым. Это явилось сигналом для проведения повторного комплекса лечения у пациентов обеих групп.

Обращает на себя внимание то, что композиция мурамилпептидов не только увеличивала срок клинической ремиссии заболевания, но и повышала эффективность повторного цикла стандартной консервативной терапии, проведенного через 9 месяцев от старта лечения.

Столь стойкое последствие короткого лечебного курса иммунотерапии с использованием исследуемого иммуномодулятора говорит о его способности индуцировать состояние тренированного иммунитета, что в целом укладывается в текущие иммунологические парадигмы, в рамках которых агонисты NLR рассматриваются как потенциальные индукторы стойкой сопротивляемости разным инфекционным агентам (Калюжин О.В., 2015, 2021).

Более выраженные и стойкие клинические результаты лечения пациентов основной группы свидетельствуют не только о способности композиция мурамилпептидов стимулировать противoinфекционную защиту, но и о наличии у этого препарата пролонгированного противовоспалительного действия, что предположительно связано с репрограммированием клеток-продуцентов про- и противовоспалительных медиаторов и костномозговых предшественников этих клеток.

Таблица 1 — Влияние композиции мурамилпептидов на динамику пародонтологических индексов у больных агрессивным пародонтитом

Показатель	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p)
		Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n=36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n=40)		
		Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	
Индекс Mühlemann, баллы	до лечения	2,8 (2,4; 3,0)	—	3,0 (2,4; 3,0)	—	0,428
	7 суток	0,3 (0,0; 0,5)	<0,001	1,0 (0,8; 1,3)	<0,001	<0,001
	21 день	0,2 (0,0; 0,3)	<0,001	0,8 (0,5; 1,0)	<0,001	<0,001
	3 мес.	0,1 (0,0; 0,2)	<0,001	1,0 (0,8; 1,1)	<0,001	<0,001
	6 мес.	0,0 (0,0; 0,0)	<0,001	1,0 (1,0; 1,4)	<0,001	<0,001
	9 мес.	1,0 (0,7; 1,7)	<0,001	2,0 (1,5; 2,1)	<0,001	<0,001
	12 мес.	0,3 (0,0; 0,6)	<0,001	1,0 (0,6; 1,1)	<0,001	<0,001
Индекс РМА, %	до лечения	55,0 (45,0; 60,0)	—	45,5 (44,0; 55,0)	—	0,023
	7 суток	10,0 (6,5; 13,5)	<0,001	15,0 (10,0; 16,0)	<0,001	0,001
	21 день	0,0 (0,0; 10,0)	<0,001	10,0 (9,0; 10,0)	<0,001	<0,001
	3 мес.	0,0 (0,0; 9,0)	<0,001	10,0 (8,0; 11,0)	<0,001	<0,001
	6 мес.	0,0 (0,0; 0,0)	<0,001	12,0 (5,0; 15,0)	<0,001	<0,001
	9 мес.	24,0 (16,5; 25,0)	<0,001	31,5 (28,0; 5,0)	<0,001	<0,001
	12 мес.	0,0 (0,0; 0,0)	<0,001	10,0 (7,5; 10,0)	<0,001	<0,001
Индекс Silness-Löe, баллы	до лечения	2,8 (2,4; 3,0)	—	2,8 (2,4; 3,0)	—	0,900
	7 суток	0,4 (0,0; 0,8)	<0,001	1,0 (1,0; 1,3)	<0,001	<0,001
	21 день	0,2 (0,0; 0,5)	<0,001	1,0 (0,8; 1,2)	<0,001	<0,001
	3 мес.	0,2 (0,0; 0,5)	<0,001	1,0 (1,0; 1,2)	<0,001	<0,001
	6 мес.	0,2 (0,0; 0,5)	<0,001	1,0 (1,0; 1,3)	<0,001	<0,001
	9 мес.	1,3 (1,0; 1,5)	<0,001	2,0 (1,5; 2,3)	<0,001	<0,001
	12 мес.	0,0 (0,0; 0,3)	<0,001	1,0 (0,8; 1,1)	<0,001	<0,001
Индекс Russel, баллы	до лечения	3,28 (2,84; 3,75)	—	2,78 (2,15; 3,28)	—	0,007
	7 суток	2,49 (2,01; 2,75)	<0,001	2,40 (1,76; 3,05)	<0,001	0,376
	21 день	2,43 (1,80; 2,65)	<0,001	2,38 (1,74; 3,00)	<0,001	0,200
	3 мес.	2,51 (1,82; 2,68)	<0,001	2,42 (1,76; 3,14)	<0,001	0,093
	6 мес.	2,55 (1,83; 2,73)	<0,001	2,56 (1,77; 3,23)	<0,001	0,046
	9 мес.	2,66 (1,91; 2,84)	<0,001	2,75 (2,01; 3,33)	0,005	0,049
	12 мес.	2,35 (1,85; 2,60)	<0,001	2,38 (1,76; 3,00)	<0,001	0,059

## Особенности экспрессии NOD-подобных рецепторов в тканях пародонта больных агрессивным пародонтитом по данным иммуногистохимических исследований

Среди образраспознающих рецепторов особого внимания в контексте агрессивного пародонтита заслуживает семейство NLR. В зависимости от структурной организации эффекторных N-терминальных доменов NLR подразделяют на четыре подсемейства: NLRP, NLRC, NLRB (NAIP), и NLRA. Настоящее исследование было сфокусировано на экспрессии представителей первых трех подсемейств в пародонтальных тканях пациентов с агрессивным пародонтитом.

В многослойном плоском ороговевающем эпителии образцов слизистой оболочки десны пациентов с фибромами этой локализации без признаков воспаления, служивших контрольной группой, не удалось выявить экспрессию ни одного из изученных NLR (Таблица 2, Рисунок 1).

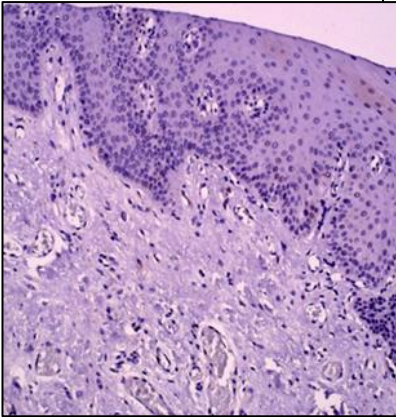
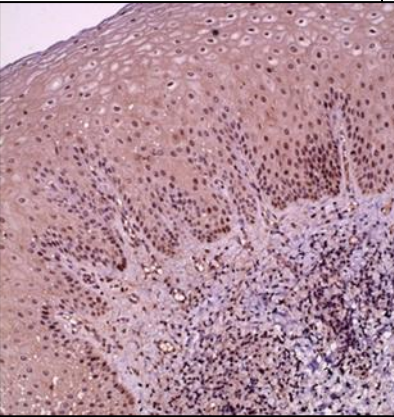
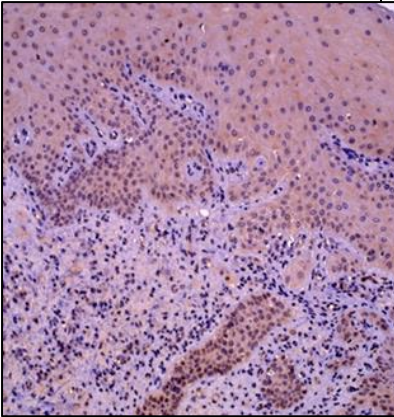
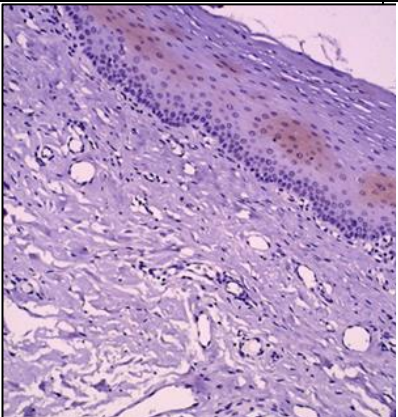
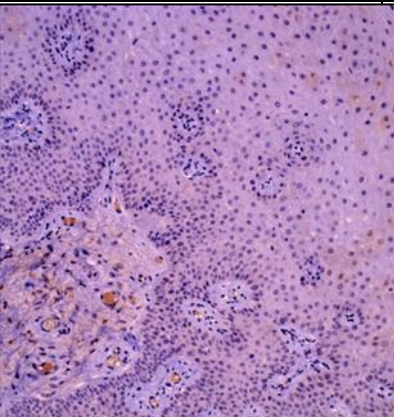
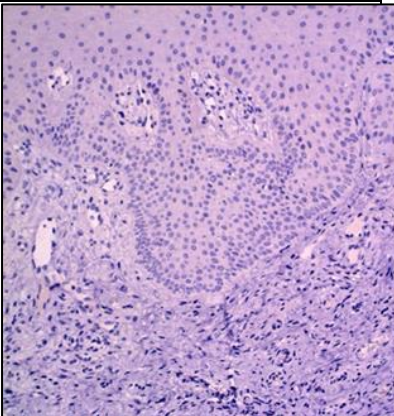
Рецептор	Контроль (слизистая оболочка десны пациентов с фибромой без признаков воспаления)	Ткани пародонтального кармана пациентов с агрессивной формой пародонтита	
		До лечения	После лечения
NOD1			
NOD2			

Рисунок 1 – Экспрессия NOD1 и NOD2 в слизистой оболочке десны больных фибромой и тканях пародонта пациентов с агрессивным пародонтитом (иммуногистохимический анализ)

Таблица 2 – Интенсивность экспрессии NOD-подобных рецепторов в тканях пародонта пациентов с агрессивным пародонтитом до и после комплексного лечения, а также в слизистой оболочке десны больных фибромой без признаков воспаления

	Экспрессия NLR в баллах (0-3), Me (Q1-Q3; min-max)							
Рецептор	Эпителиоциты слизистой оболочки десны больных фибромой (контроль) или пародонтального кармана пациентов с пародонтитом (до и после лечения)						Клетки воспалительного инфильтрата	
	Ядра			Цитоплазма				
	Контроль	До лечения	После лечения	Контроль	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
NOD1	0 (0-0; 0-0)	2 (2-3; 1-3)*	2 (2-2; 1-3)*#	0 (0-0; 0-0)	1 (1-2; 1-2)*	2 (1-2; 1-2)*	2 (1-3; 1-3)	1 (1-1; 1-2)##
NOD2	0 (0-0; 0-0)	0 (0-0; 0-0)	0 (0-0; 0-0)	0 (0-0; 0-0)	0 (0-0; 0-0)	0 (0-0; 0-0)	1 (0-2; 0-3)	0 (0-0; 0-1)##
NLRC3	0 (0-0; 0-0)	0 (0-2; 0-2)	0 (0-0; 0-1)#	0 (0-0; 0-0)	0 (0-1; 0-1)	0 (0-0; 0-0)#	2 (2-3; 0-4)	2 (1-3; 1-4)
NLRP3	0 (0-0; 0-0)	3 (3-3; 2-3)*	3 (2-3; 2-3)*##	0 (0-0; 0-0)	2 (2-2; 1-2)*	2 (1-2; 0-2)*##	3 (3-3; 3-3)	3 (2-3; 1-3)##
NLRP7	0 (0-0; 0-0)	0 (0-0; 0-2)	0 (0-0; 0-0)###	0 (0-0; 0-0)	0 (0-0; 0-1)	0 (0-0; 0-0)	1 (1-2; 1-2)	0 (0-1; 0-1)###
NLRP12	0 (0-0; 0-0)	2 (2-2; 2-2)*	2 (2-2; 1-2)*	0 (0-0; 0-0)	1 (1-1; 1-1)*	1 (0-1; 0-1)*##	3 (2-3; 2-3)	1 (1-2; 0-2)###
NAIP	0 (0-0; 0-0)	2 (2-3; 2-3)*	1 (1-2; 0-2)*##	0 (0-0; 0-0)	2 (1-2; 1-2)*	1 (1-1; 0-1)*##	3 (3-3; 2-3)	1 (1-2; 1-2)###

Значимость различий с контролем: \* –  $p < 0,05$ .

Значимость различий с показателями до лечения: # –  $0,1 > p \geq 0,05$  (математически подтверждённая тенденция); ## –  $0,05 > p \geq 0,01$ ; ### –  $p < 0,01$ .

Выраженная экспрессия NOD1, NLRP3, NLRP12 и NAIP обнаружена в ядрах и цитоплазме клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия пародонтального кармана у всех пациентов с обострением агрессивной формы пародонтита. Установлена высокая степень внутриядерной локализации указанных NLR в эпителиоцитах пародонтальных тканей. Высокая плотность этих рецепторов выявлена и в клетках хронического воспалительного инфильтрата субэпителиальных тканей пародонтального кармана. NLRP3 был наиболее интенсивно экспрессируемым из изученных рецепторов (Таблица 2, Рисунок 1).

Кроме того, у всех пациентов в клетках воспалительного инфильтрата выявлена экспрессия NLRP7, тогда как в ядрах и цитоплазме эпителия пародонтального кармана этот рецептор обнаружили лишь у единичных (у 2 из 15) пациентов.

В клетках воспалительного инфильтрата иммуногистохимически выявляли NLRC3 у подавляющего большинства (у 13 из 15) больных, а в ядрах и цитоплазме эпителиоцитов – меньше чем у половины пациентов с обострением пародонтита (у 6 из 15 или 4 из 15 соответственно). Экспрессия NOD2 выявлена у 9 из 15 пациентов в острую фазу заболевания в клетках воспалительного инфильтрата, и ни у одного из больных в эпителиоцитах пародонтального кармана (Таблица 2, Рисунок 1).

В результате комплексного лечения пациентов с агрессивной формой пародонтита через 3 недели происходило статистически значимое снижение экспрессии всех NLR в клетках воспалительного инфильтрата, за исключением NLRC3, экспрессия которого оставалась на прежнем уровне.

Лечение приводило к существенному уменьшению экспрессии NLRP3, NLRP7 и NAIP в ядрах эпителиоцитов пародонтального кармана. Также выявлена тенденция к снижению внутриядерного содержания NOD1 и NLRC3, а экспрессия NLRP12 в ядрах эпителиальных клеток практически не изменялась.

На фоне терапии статистически значимо уменьшалась экспрессия NLRP3, NLRP12 и NAIP в цитоплазме эпителиоцитов пародонтального кармана. Кроме того, обнаружено полное исчезновение цитоплазматически локализованного NLRC3 у всех пациентов, у которых этот рецептор был исходно выявлен в этом компартменте эпителиальных клеток, что позволило констатировать математически подтверждённую тенденцию к снижению экспрессии NLRC3 в выборке в целом. Экспрессия NOD1 в цитоплазме эпителиоцитов существенно не отличалась от таковой до лечения.

Максимальную активность NLR проявляют в период запуска иммунного ответа на внедрение бактериальных агентов. Представители этого семейства рецепторов оказывают многогранное влияние на иммунные и воспалительные реакции: от стимулирования выработки цитокинов (NOD1, NOD2, NLRP3, NLRC3) до регуляции/торможения воспаления (NOD1, NOD2, NLRC3, NLRP7, NLRP12) и противодействия процессу апоптоза (NAIP). Избирательная активность рецепторов, очевидно, не столько



интенсифицирует воспалительную реакцию при пародонтите, но и правильно ее организует. NOD1 и NOD2 – содержащие CARD-домен представители NLR подсемейства NLRC (NOD) – являются «центральными игроками» в инициации и одновременно контроле иммунных реакций и воспаления в ответ на компоненты клеточной стенки бактерий (Jeon D.I., Park S.R., 2012). Оба рецептора проводят как про-, так и противовоспалительные сигналы в зависимости от исходного функционального состояния клеток и их микроокружения.

Обращает на себя факт того, что достигнутое в результате лечения пациентов с агрессивным пародонтитом снижение экспрессии всех NLR в клетках воспалительного инфильтрата особенно ярко проявлялось в отношении NOD1.

На модели пародонтита у мышей установлено защитное значение NOD1-сигналов в контексте воспаления пародонтальных тканей и потери альвеолярной кости (J.A. Chaves de Souza, 2016). Обнаруженная нами высокая и достаточно стойкая экспрессия этого рецептора в тканях пародонта пациентов с агрессивным пародонтитом свидетельствует о потенциале таргетных воздействий на NOD1 в отношении регуляции ответных реакций организма на пародонтопатогены.

NOD2 выделялся среди других изученных рецепторов подсемейства NLRC тем, что его экспрессия в эпителиоцитах пародонтального кармана была ниже уровня детекции использованного метода иммуногистохимического анализа у всех обследованных пациентов с пародонтитом.

Ранее на модели пародонтита *in vivo* установлено неоднозначное действие NOD2-сигналов в тканях пародонта: с одной стороны, такие сигналы подавляли резорбцию кости альвеолярного отростка, с другой – потенцировали выработку провоспалительных медиаторов (Prates T.P., 2014, T. Sudo, Y. Okada, K., 2017). Вероятно, выявленная нами недостаточная экспрессия NOD2 в эпителиоцитах пародонтального кармана объясняет неэффективность врожденного иммунного ответа на пародонтопатогены и создает условия для прогрессирования резорбции кости при агрессивном пародонтите. Экспрессия NOD2 выявлена у 9 из 15 пациентов в острой фазе заболевания в клетках воспалительного инфильтрата, и ни у одного из пациентов в эпителиоцитах пародонтального кармана. Данный факт объясняет нетипичное и затяжное течение процесса с беспрепятственным развитием микробной биопленки и повреждением тканей пародонта токсинами пародонтопатогенных микроорганизмов по причине «запаздывания» генерации процесса воспаления, без адекватного воспалительного ответа, за который должен отвечать NOD2. Эти данные согласуются с немногочисленными исследованиями полиморфизма генов, ответственных за экспрессию NOD2 (Mizuno N., Kume K., 2020).

Для NLRC3 – третьего представителя NLRC-подсемейства – установлены в целом те же закономерности экспрессии в пародонтальных тканях, что и для NOD2.

Интересные данные получены в отношении экспрессии рецепторов NLRP-подсемейства, содержащих пириновый (PYR) домен. Нами установлена самая высокая экспрессия NLRP3 среди всех изученных NLR в тканях пародонта пациентов с пародонтитом и ее прямая зависимость от выраженности клинических проявлений заболевания, что согласуется с данными других научных групп. Недавно было установлено, что не только уровень экспрессии этого рецептора в пораженных тканях, но и его концентрация в слюне и сыворотке может отражать наличие/тяжесть пародонтита (Isaza-Guzmán, D.M., 2017). Известно, что NLRP3 как основной компонент NLRP3-инфламмасом участвует в активации каспаз, обеспечивающих внутриклеточный процессинг и образование зрелых форм провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1) и ИЛ-18. Экспрессия NLRP3 и других белков NLRP3-инфламмасом усиливается под влиянием сигналов, опосредованных MAMP и молекулярными паттернами, связанными с повреждением (DAMP – damage-associated molecular patterns).

В этой связи NLRP3-инфламмосомы привлекают пристальное внимание ученых как потенциальная мишень таргетных воздействий с использованием низкомолекулярных соединений и биологических препаратов для лечения целого ряда воспалительных заболеваний. Полученные нами данные говорят о том, что этот ряд может быть пополнен пародонтитом.

В эпителиальных клетках пародонтального кармана нами выявлена лишь следовая экспрессия другого представителя NLRP-подсемейства, NLRP7, через который проводятся не только провоспалительные, но и толерогенные (противовоспалительные) сигналы, в том числе регулирующие (подавляющие) NLRP3-опосредованные реакции. Низкая экспрессия NLRP7 в пародонтальных тканях может быть одним из факторов избыточности NLRP3-зависимых (и других?) флогогенных каскадов при агрессивном пародонтите.

Выявлены и особенности экспрессии еще одного рецептора, NLRP12, участвующего в подавлении воспалительных реакций. Вероятно, его выраженная экспрессия и в эпителии, и в клетках воспалительного инфильтрата пародонтальных тканей при обострении пародонтита отражает защитно-приспособительные (толерогенные) реакции организма. Вместе с тем, сохранение высокого внутриядерного содержания NLRP12 после проведенного лечения может обуславливать недостаточность противомикробной защиты, связанную в том числе с подавлением адаптивного иммунного ответа.

В значительной степени пионерскими представляются данные о высокой экспрессии NAIP – содержащего BIR-домен представителя NLRB-подсемейства NLR – в ядрах и цитоплазме эпителиоцитов и клетках субэпителиального воспалительного инфильтрата пародонтального кармана. Известно, что этот многофункциональный



рецептор, через который проводятся как провоспалительные, так и анти-апоптотические сигналы, экспрессируется в разных тканях, таких как печень, лёгкие и селезёнка, что скорее всего связано с инфильтрацией макрофагами. Однако его экспрессия в воспаленных тканях пародонта ранее не была описана и обнаружена нами впервые.

Снижение содержания NAIP и ряда других изученных NLR в результате проведенного лечения говорит о том, что уровень их экспрессии в пародонтальных тканях может являться маркером не только тяжести заболевания, но и эффективности лечебных воздействий при агрессивном пародонтите.

Для окончательного прояснения биологического (флогогенного или саногенетического) значения установленных изменений экспрессии NLR при обострении агрессивного пародонтита и в ходе лечения этого заболевания требуются дополнительные исследования. Вместе с тем, полученные нами данные о высокой экспрессии NLR именно в тканях пародонта у пациентов с пародонтитом, но не в слизистой оболочке десны без признаков воспаления, явились фундаментом для выбора системно действующего иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов – препарата Полимурамил, являющегося агонистом рецепторов NOD1 и NOD2, – как кандидатного средства коррекции иммунных расстройств при агрессивном пародонтите на этапе консервативного лечения этого заболевания. В пользу такого выбора говорят и ранее опубликованные данные о его способности усиливать противомикробную защиту и подавлять избыточное воспаление при инфекциях кожи и мягких тканей (О.В. Киршина, 2020).

#### **Влияние комбинации мурамилпептидов на выявляемость пародонтопатогенов у пациентов с агрессивным пародонтитом**

Группа пациентов с агрессивным пародонтитом, получавшая стандартное лечение, и таковая, в которой пациенты, кроме того, были подвержены 5-дневному курсу ежедневных внутримышечных инъекций комбинации мурамилпептидов, исходно не различались по ПЦР-выявляемости пародонтопатогенов в пародонтальном кармане (Рисунки 2-5).

Так, доля пациентов основной группы, у которых до лечения было выявлено наличие ДНК *Porphyromonas gingivalis* в пародонтальном кармане, составляла 44,4%, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — 41,7%, *Tannerella forsythia* — 47,2%, *Treponema denticola* — 27,8%. Таким образом, при агрессивном пародонтите у пациентов были выявлены представители так называемого Красного комплекса микробиоты. Эти бактерии (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*) отличаются особым агрессивным воздействием на ткани пародонта, избегают иммунного надзора, выводят из строя первую линию защиты в тканях пародонта, блокируя бактерицидную активность макрофагов. Клинически их

активность проявляется выраженным воспалением, явлениями кровоточивости десны и быстрым течением деструктивных процессов в пародонте.

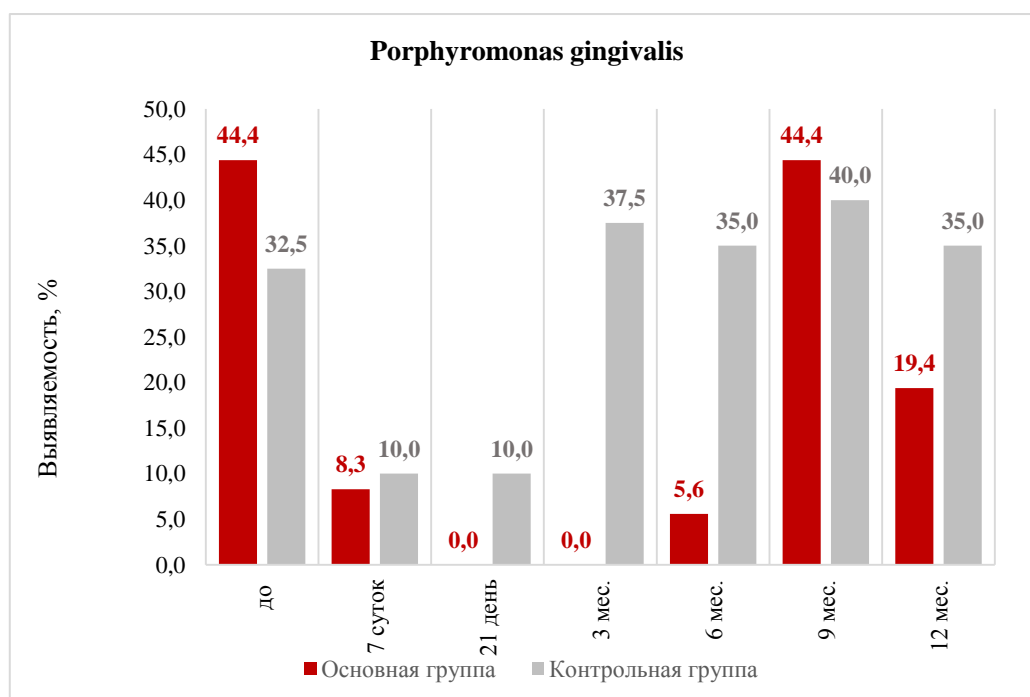


Рисунок 2 — Доля пациентов основной и контрольной групп с выявлением *Porphyromonas gingivalis* в пародонтальных карманах  
\* –  $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой

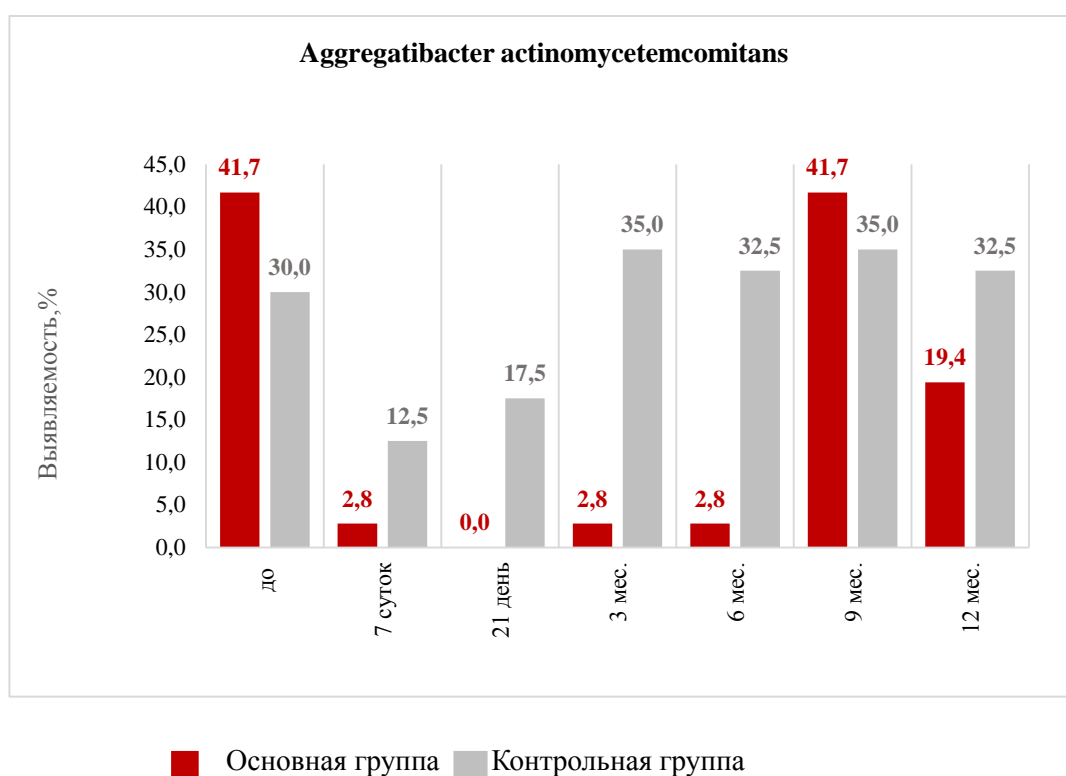
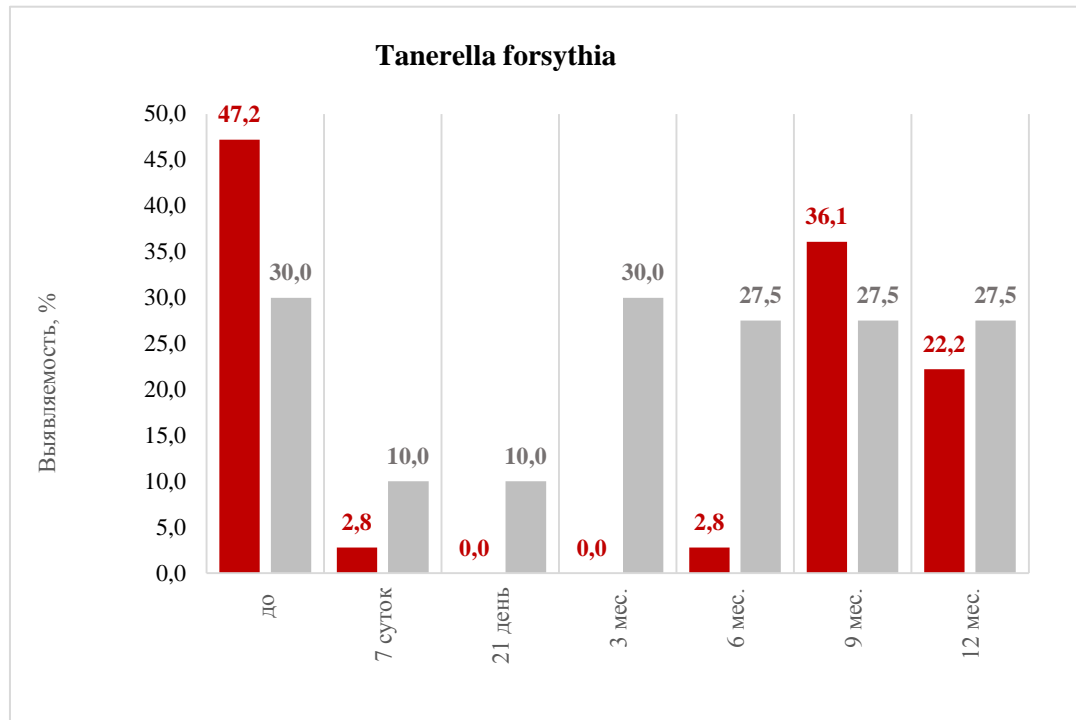
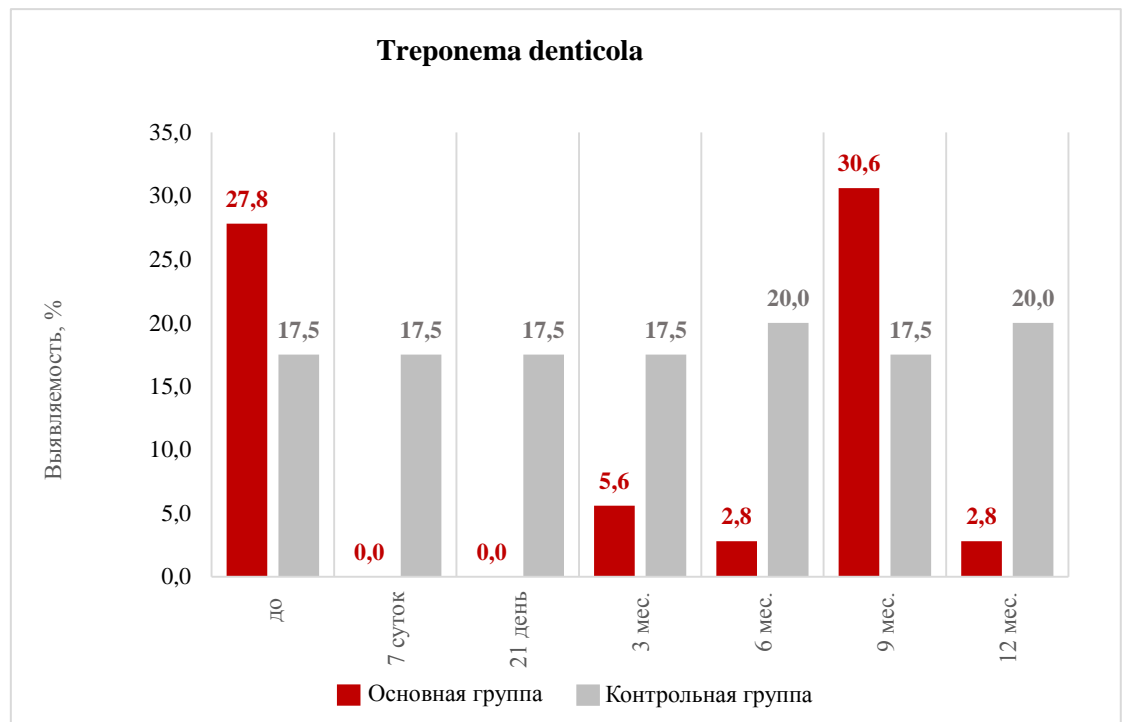


Рисунок 3 — Доля пациентов основной и контрольной групп с выявлением *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в пародонтальных карманах  
\* –  $p = 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой



■ Основная группа ■ Контрольная группа

Рисунок 4 — Доля пациентов основной и контрольной групп с выявлением *Tanerella forsythia* в пародонтальных карманах  
\* –  $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой



■ Основная группа ■ Контрольная группа

Рисунок 5 — Доля пациентов основной и контрольной групп с выявлением *Tanerella forsythia* в пародонтальных карманах  
\* –  $p = 0,02$ ; \*\* –  $p = 0,01$  в сравнении с контрольной группой

Кроме того, *A. actinomycetemcomitans* посредством взаимодействия с нейтрофилами и NK-клетками способствует усилению остеокластогенеза при агрессивном пародонтите (Hajishengallis, G., 2021).

Комплексное лечение с применением препарата на основе композиции мурамилпептидов способствовало существенному снижению доли пациентов с выявленными пародонтопатогенными микроорганизмами *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *T. denticola* в содержимом пародонтальных карманов в течение 6 месяцев (Рисунки 2-5). Затем рост микробной биопленки постепенно приводил к нарастанию воспалительных явлений в тканях пародонта и увеличению клинических индексов, которое наблюдали через 9 месяцев после лечения.

Традиционное лечение пациентов в контрольной группе приводило к снижению выявления *P. gingivalis* и *T. forsythia* на значительно более короткий срок – 21 день. Терапевтический эффект традиционного лечения в отношении *A. actinomycetemcomitans* и *T. denticola* отсутствовал.

Вирулентность пародонтопатогенной микрофлоры – многофакторное явление, которое определяется не только потенциалом самой бактерии, но также характером взаимодействия с макроорганизмом. Деструктивные процессы в тканях пародонтального комплекса зависят не столько от литических возможностей бактерии, сколько от механизмов иммунного ответа, который помимо защитной роли обладает и разрушительным потенциалом. Эти механизмы иницируются и управляются бактериальными компонентами, запускающими каскадные воспалительные реакции хозяина в ответ на внедрение микроорганизмов зубного налета.

Выявлена закономерность изменения частоты выявления *P. gingivalis* под влиянием иммуномодулирующей терапии. Применение иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов способствует существенному снижению бактериальной нагрузки в течение 6 месяцев.

Особенностью многих бактериальных патогенов является их способность избегать иммунного ответа. Их стратегия направлена на камуфляж собственной поверхности, чтобы воспрепятствовать распознаванию их рецепторами системы врожденного иммунитета. Решающим в судьбе микроорганизмов, попавших в организм, является наличие или отсутствие в их составе тех или иных микроб-ассоциированных молекулярных паттернов (MAMPs), а также степень экспрессии PRR в зоне проникновения микробов. Большинство пародонтопатогенных микроорганизмов, в том числе *P. gingivalis*, манипулируют иммунным ответом хозяина таким образом, что процесс воспаления при попадании их в макроорганизм не иницируется. Дендритные клетки захватывают такой материал, но при этом не активируются в должной степени. Они приобретают толерогенный фенотип, что проявляется отсутствием ответа на эти молекулы. Когда же через слизистые оболочки поступают патогены, несущие MAMP или

свободные МАМР-содержащие молекулы, они распознаются PRR, что служит сигналом для развития врожденного иммунного ответа.

Таким образом, иммуномодулирующая терапия может быть наиболее успешной одновременно с удалением микробной биопленки, с механической обработкой пародонтальных карманов, то есть на фоне комплексного лечения пародонтита. Это убеждение созвучно с публикациями о том, что лечение вторичного иммунодефицита на фоне хронических инфекций начинают с санации очагов хронического воспаления (А.И. Шульженко, 2019).

В группе с применением изучаемого препарата происходило существенное уменьшение ПЦР-выявляемости пародонтопатогенной микробиоты в пародонтальных карманах. Такой эффект подтверждает способность иммуномодулятора бактериального происхождения мобилизовать природные антимикробные механизмы по отношению к основным пародонтопатогенным микроорганизмам.

### **Влияние комбинации мурамилпептидов на динамику уровня $\alpha$ -дефензинов (HNP<sub>1-3</sub>) и $\beta$ -дефензина (HBD2) в пародонтальных карманах и сыворотке крови пациентов с агрессивным пародонтитом**

Синтез антимикробных пептидов (АМП) также активнее индуцируется в основной группе пациентов. В группе с применением мурамилпептидов уровень  $\alpha$ -дефензинов (HNP<sub>1-3</sub>) в пародонтальных карманах увеличился в 2,7 раза на 7-е сутки, затем постепенно снижался, оставаясь выше исходного уровня на протяжении всего периода наблюдения.

Инвазия патогенов и некоторые другие триггеры приводят к синтезу *de novo* и локальному высвобождению HNP из гранул нейтрофилов, а затем к появлению этих молекул в системной циркуляции. По данным литературы, HNP<sub>1-3</sub> обнаружены в слюне, в протоках слюнных желез, в десневой жидкости и в соединительном эпителии (Fruitwala S., 2019).

Таким образом, HNP<sub>1-3</sub> взаимодействуют с обширной и разнообразной группой как комменсальных, так и патогенных микробных антигенов. Выраженный синтез антимикробных пептидов сопровождает процесс фагоцитоза инфекционных агентов.

Основная группа демонстрировала выраженный и быстрый рост концентраций  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензинов в пародонтальных карманах и в сыворотке крови на ранних этапах лечения: на 7-21-е сутки (Таблица 3). В последующие сроки в основной группе наблюдалось постепенное снижение уровня дефензинов, но он оставался выше исходного. В контрольной группе уровень дефензинов практически не изменялся.

Установлено, что концентрация  $\alpha$ -дефензинов в пародонтальных карманах у пациентов с наличием микроорганизмов *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*

и *T. denticola* снижена по сравнению с пациентами, у которых микроорганизмы в пародонтальных карманах отсутствуют.

Таблица 3 – Влияние композиции мурамилпептидов на динамику уровня  $\alpha$ -дефензинов (HNP<sub>1-3</sub>) и  $\beta$ -дефензина (HBD<sub>2</sub>) в пародонтальных карманах и сыворотке крови больных агрессивным пародонтитом

Показатель	Этап лечения	Значение Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]				Значимость различий между группами**
		Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	p*	
$\alpha$ -дефензины (HNP <sub>1-3</sub> ) в пародонтальных карманах, пг/мл	до	245 [77; 459]	–	283 [119; 565]	–	p=0,341
	7 суток	659 [470; 901]	p<0,001	223 [148; 508]	p=0,053	p<0,001
	21 день	637 [502; 978]	p<0,001	252 [102; 456]	p<0,001	p<0,001
	3 мес.	612 [447; 878]	p<0,001	242 [107; 453]	p<0,001	p<0,001
	6 мес.	567 [348; 836]	p<0,001	317 [101; 488]	p=0,034	p=0,001
	9 мес.	444 [189; 688]	p<0,001	316 [99; 482]	p=0,002	p=0,037
	12 мес.	507 [333; 702]	p<0,001	334 [111; 511]	p=0,300	p=0,011
$\alpha$ -дефензины (HNP <sub>1-3</sub> ) в сыворотке крови, пг/мл	до	396 [301; 550]	–	415 [254; 588]	–	p=0,913
	7 суток	506 [366; 751]	p=0,002	422 [252; 590]	p=0,016	p=0,051
	21 день	617 [393; 884]	p<0,001	421 [234; 566]	p=0,001	p=0,008
	3 мес.	522 [322; 706]	p=0,048	401 [245; 597]	p=0,468	p=0,073
	6 мес.	525 [343; 685]	p=0,004	410 [226; 591]	p=0,313	p=0,073
	9 мес.	451 [342; 660]	p=0,109	420 [249; 587]	p=0,667	p=0,291
	12 мес.	473 [346; 657]	p=0,003	413 [238; 587]	p=0,757	p=0,242
$\beta$ -дефензины (HBD <sub>2</sub> ) в пародонтальных карманах, пг/мл	до	44 [24; 83]	–	120 [60; 227]	–	p=0,001
	7 суток	183 [115; 331]	p<0,001	110 [59; 213]	p<0,001	p=0,014
	21 день	183 [102; 381]	p<0,001	111 [58; 189]	p<0,001	p=0,024
	3 мес.	170 [94; 217]	p<0,001	108 [54; 193]	p=0,005	p=0,114
	6 мес.	151 [90; 214]	p<0,001	108 [58; 212]	p=0,005	p=0,374
	9 мес.	106 [60; 130]	p<0,001	115 [59; 221]	p=0,242	p=0,681
	12 мес.	114 [58; 155]	p<0,001	117 [55; 213]	p=0,221	p=0,571
$\beta$ -дефензины (HBD <sub>2</sub> ) в сыворотке крови, пг/мл	до	124 [98; 186]	–	128 [95; 196]	–	p=0,662
	7 суток	203 [165; 284]	p<0,001	118 [90; 195]	p=0,030	p=0,004
	21 день	193 [152; 282]	p<0,001	118 [88; 184]	p=0,002	p=0,004
	3 мес.	185 [123; 232]	p<0,001	116 [81; 182]	p=0,002	p=0,013
	6 мес.	171 [119; 208]	p<0,001	120 [82; 188]	p<0,001	p=0,045
	9 мес.	125 [100; 813]	p=0,838	108 [89; 191]	p=0,001	p=0,435
	12 мес.	147 [115; 179]	p<0,001	123 [93; 182]	p<0,001	p=0,341

\*–уровень значимости различий по сравнению с показателем до лечения на основе теста Уилкоксона

\*\* –уровень значимости различий между основной и контрольной группами на основе теста Манна-Уитни

Такая закономерность сохраняется на всех этапах лечения, что свидетельствует о стойкой взаимосвязи между снижением уровня  $\alpha$ -дефензинов и выявляемостью патогенов. В то же время зависимости между выявляемостью микроорганизмов и концентрацией  $\beta$ -дефензина не обнаружили.

**Влияние комбинации мурамилпептидов на динамику содержания  
провоспалительных (IL-1 $\beta$  и IL-6) и противовоспалительного (TGF- $\beta$ ) цитокинов в  
пародонтальных карманах и сыворотке крови пациентов с агрессивным  
пародонтитом**

После активации NLR в развитии важнейших иммунных реакций в клетках врожденного и адаптивного иммунитета ключевую роль играют цитокины (Лебедев К.А., 2017).

Статистически значимых различий между группами по уровню провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в пародонтальных карманах и сыворотке крови до начала лечения не выявили (Таблица 4).

Комплексное лечение с применением композиции мурамилпептидов в основной группе приводило через 7 суток к увеличению концентрации IL-1 $\beta$  в пародонтальном кармане в 4,9 раза. Несколько повышенный уровень IL-1 $\beta$  сохранялся в течение 3 месяцев исследования, тогда как в группе стандартного лечения в первые 3 недели наблюдали снижение этого показателя.

Вызванное иммуномодулятором повышение содержания IL-1 $\beta$  в пародонтальном кармане на ранних этапах лечения обусловлено усилением врожденного ответа и мобилизацией клеточных механизмов защиты. Данные нашего исследования отличаются от данных Uehara A., Fujimoto Y., Fukase K., Takada H., которые констатировали положительный эффект лечения пациентов с помощью бактериальных иммуномодуляторов, но при этом авторы не обнаружили увеличения провоспалительных цитокинов на ранних сроках наблюдения (Uehara A., Fujimoto Y., 2021). Эпителиальные клетки, постоянно взаимодействующие с нормальной флорой, могут реагировать на компоненты бактериальных клеток усиленной продукцией антибактериальных молекул, чтобы ограничить бактериальную инвазию клеток хозяина без избыточной продукции провоспалительных цитокинов для предотвращения возможного разрушения тканей вследствие чрезмерной воспалительной реакции (Uehara A., Fujimoto Y., 2021).

Применение иммуномодулятора поддерживало в пародонтальном кармане адекватную выработку другого важнейшего цитокина — IL-6, обладающего плеiotропными биологическими эффектами. Так, через 7 суток и 3 недели после начала лечения у больных, получавших композицию мурамилпептидов, наблюдалось увеличение содержания этого цитокина в 7 и 3 раза соответственно. Вероятно, это обеспечивает своевременный запуск защитных реакций в тканях пародонта и таким образом осуществляет регуляцию воспалительного процесса в пародонте. В группе стандартного лечения в течение первых 3 недель уровень IL-6, наоборот, снижался.

Через 6, 9 и 12 месяцев межгрупповых различий по уровню IL-1 $\beta$  и IL-6 в пародонтальном кармане не выявили.

Таблица 4 — Влияние композиции мурамилпептидов на динамику содержания IL-1 $\beta$  и IL-6 в пародонтальных карманах и сыворотке крови у больных агрессивным пародонтитом

Показатель	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами ( <i>p</i> )
		Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n=36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n=40)		
		Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения ( <i>p</i> )	Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения ( <i>p</i> )	
IL-1β в пародонтальных карманах, пг/мл	до	4,9 (2,6; 8,3)	—	5,2 (2,1; 16,0)	—	0,959
	7 суток	24,3 (9,5; 64,7)	<b>&lt;0,001</b>	4,8 (1,5; 12,7)	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,001</b>
	21 день	11,8 (5,4; 36,6)	<b>&lt;0,001</b>	4,3 (2,0; 11,0)	<b>0,016</b>	<b>0,001</b>
	3 мес.	8,7 (4,8; 21,6)	<b>0,010</b>	4,9 (1,4; 16,0)	0,103	<b>0,046</b>
	6 мес.	6,7 (4,8; 12,7)	0,066	5,3 (2,1; 18,1)	0,321	0,162
	9 мес.	6,1 (4,6; 11,4)	0,058	5,2 (1,9; 15,7)	0,372	0,162
	12 мес.	6,6 (4,3; 11,0)	0,278	5,3 (2,1; 18,1)	0,802	0,328
IL-1β в сыворотке крови, пг/мл	до	6,3 (2,3; 12,5)	—	7,1 (0,5; 13,7)	—	0,625
	7 суток	6,4 (2,9; 13,1)	0,700	5,6 (1,0; 13,3)	0,280	0,546
	21 день	6,4 (2,4; 12,1)	0,871	5,4 (0,3; 14,5)	0,155	0,426
	3 мес.	5,5 (2,7; 12,5)	0,360	5,9 (0,7; 13,5)	0,545	0,564
	6 мес.	5,4 (4,3; 11,0)	0,831	5,6 (0,7; 13,3)	0,247	0,391
	9 мес.	6,0 (3,2; 14,4)	0,688	7,5 (0,7; 13,9)	0,550	0,743
	12 мес.	5,4 (3,5; 14,6)	0,831	7,1 (0,7; 14,4)	0,460	0,643
IL-6, в пародонтальных карманах, пг/мл	до	0,1 (0,0; 0,4)	—	0,2 (0,0; 0,9)	—	0,142
	7 суток	0,7 (0,2; 2,2)	<b>&lt;0,001</b>	0,1 (0,0; 0,8)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
	21 день	0,3 (0,1; 1,8)	<b>&lt;0,001</b>	0,0 (0,0; 0,2)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	3 мес.	0,1 (0,0; 0,4)	0,900	0,0 (0,0; 0,3)	<b>0,012</b>	0,116
	6 мес.	0,1 (0,0; 0,3)	0,857	0,2 (0,0; 0,7)	0,420	0,261
	9 мес.	0,1 (0,0; 0,3)	0,578	0,2 (0,0; 0,7)	0,326	0,252
	12 мес.	0,1 (0,0; 0,3)	0,266	0,2 (0,0; 0,7)	0,420	0,318
IL-6, в сыворотке крови, пг/мл	до	0,8 (0,5; 1,6)	—	1,2 (0,8; 2,3)	—	0,055
	7 суток	0,8 (0,4; 1,8)	0,540	1,1 (0,5; 2,6)	0,361	0,152
	21 день	0,8 (0,4; 1,4)	0,209	1,0 (0,8; 2,5)	0,258	0,063
	3 мес.	0,9 (0,3; 1,6)	0,258	1,0 (0,7; 2,4)	0,329	0,107
	6 мес.	0,8 (0,5; 1,5)	0,600	1,4 (1,0; 2,5)	0,055	<b>0,010</b>
	9 мес.	0,8 (0,6; 1,5)	0,502	1,6 (1,0; 2,5)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>
	12 мес.	0,6 (0,4; 1,4)	<b>&lt;0,001</b>	1,2 (1,0; 2,4)	0,607	<b>0,006</b>



Композиция мурамилпептидов существенно не изменяла концентрацию IL-1 $\beta$  и IL-6 в сыворотке крови в сравнении с исходными значениями, однако через 6, 9 и 12 месяцев у пациентов, получавших иммуномодулятор, уровень IL-6 был ниже, чем в группе стандартного лечения (Таблица 4).

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) — это противовоспалительный цитокин, который контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку, может активно влиять на процесс регенерации кости, способствует росту соединительной ткани в месте воспаления.

В результате применения композиции мурамилпептидов в основной группе произошёл рост уровня TGF- $\beta$  в 2,28 раза к 7-му дню, с последующим постепенным снижением с 21-го дня до 12 месяцев, при этом уровень TGF- $\beta$  оставался значительно выше исходного значения на протяжении всего периода наблюдения (Таблица 5). Таким образом, лечение в основной группе способствует более быстрому и выраженному восстановлению регуляторной функции TGF- $\beta$  в пародонтальных карманах, что потенциально может положительно влиять на процессы заживления и ремоделирования тканей пародонта.

Таблица 5 — Влияние композиции мурамилпептидов на динамику содержания TGF- $\beta$  в пародонтальных карманах и сыворотке крови у больных агрессивным пародонтитом

Показатель	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами ( <i>p</i> )
		Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n=36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n=40)		
		Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателям и до лечения ( <i>p</i> )	Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателям и до лечения ( <i>p</i> )	
TGF-β в пародонтальных карманах, нг/мл	до	3,5 (1,9; 4,9)	—	4,8 (2,0; 9,3)	—	0,093
	7 суток	8,0 (5,7; 9,9)	<b>&lt;0,001</b>	5,4 (2,1; 8,5)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>
	21 день	5,4 (4,1; 8,4)	<b>&lt;0,001</b>	4,6 (3,0; 8,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,101
	3 мес.	4,9 (3,3; 6,5)	<b>&lt;0,001</b>	5,9 (1,8; 8,6)	0,259	0,470
	6 мес.	4,1 (2,8; 5,9)	<b>&lt;0,001</b>	6,7 (2,1; 8,4)	0,628	0,079
	9 мес.	3,7 (2,6; 5,1)	0,078	6,1 (2,1; 8,6)	0,882	<b>0,046</b>
	12 мес.	3,9 (2,7; 5,3)	<b>&lt;0,001</b>	7,0 (2,1; 8,8)	0,957	0,079
TGF-β в сыворотке крови, нг/мл	до	13,5 (8,9; 20,2)	—	16,7 (10,6; 25,6)	—	0,145
	7 суток	14,9 (9,5; 21,1)	<b>0,030</b>	16,2 (9,0; 22,9)	0,098	0,557
	21 день	15,3 (8,8; 21,5)	<b>0,034</b>	14,9 (9,0; 24,7)	<b>0,006</b>	0,470
	3 мес.	14,6 (9,3; 20,5)	0,405	15,7 (10,6; 3,2)	0,216	0,131
	6 мес.	14,3 (8,4; 20,2)	0,572	16,9 (9,6; 24,4)	0,872	0,074
	9 мес.	13,4 (8,8; 20,1)	0,741	17,0 (9,5; 24,5)	0,180	0,117
	12 мес.	13,5 (8,7; 20,2)	0,106	16,6 (9,7; 24,8)	<b>0,001</b>	0,151

### Влияние комбинации мурамилпептидов на динамику содержания С-реактивного белка и компонентов комплемента в сыворотке крови пациентов с агрессивным пародонтитом

С-реактивный белок (СРБ) играет одну из главных ролей в системе врождённого иммунитета, распознавая патогены и изменённые собственные антигены. Активация комплемента и взаимодействие СРБ с Fcγ-рецепторами иммуноглобулинов обеспечивают связь между врождённым и адаптивным иммунитетом.

Полученные результаты указывают на значимую и устойчивую редукцию уровня СРБ в основной группе (Таблица 6). Выявлены межгрупповые различия, начиная с 21-го дня, которые сохранялись и увеличивались в последующие сроки наблюдения (3, 6, 9 и 12 месяцев), подтверждая способность композиции мурамилпептидов снижать выраженность системного воспаления.

Таблица 6 — Влияние композиции мурамилпептидов на динамику содержания С-реактивного белка в сыворотке крови больных агрессивным пародонтитом

Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p)
	Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n=36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n=40)		
	Содержание СРБ в сыворотке крови, мг/л	Значимость различий с показателями до лечения (p)	Содержание СРБ в сыворотке крови, мг/л	Значимость различий с показателями до лечения (p)	
до	0,992 (0,578; 5,790)	—	2,734 (1,104; 3,896)	—	0,097
7 суток	1,382 (0,607; 3,215)	<b>0,001</b>	2,650 (0,969; 3,881)	<b>0,003</b>	0,060
21 день	0,851 (0,544; 2,838)	<b>0,001</b>	2,236 (0,901; 3,573)	<b>0,001</b>	<b>0,012</b>
3 мес.	0,721 (0,420; 1,974)	<b>&lt;0,001</b>	2,750 (0,998; 3,645)	0,109	<b>&lt;0,001</b>
6 мес.	0,744 (0,398; 1,760)	<b>&lt;0,001</b>	2,750 (1,100; 3,252)	0,069	<b>&lt;0,001</b>
9 мес.	0,787 (0,347; 1,982)	<b>&lt;0,001</b>	2,850 (1,026; 4,368)	0,302	<b>&lt;0,001</b>
12 мес.	0,760 (0,350; 1,810)	<b>&lt;0,001</b>	2,509 (0,950; 3,172)	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

Компоненты системы комплемента C3 и C4 измеряют для диагностики рецидивирующих бактериальных инфекций, для оценки иммунного статуса при инфекционных заболеваниях и контроля за эффективностью иммуотропной терапии. Применение композиции мурамилпептидов немного, но статистически значимо

увеличивала содержание компонентов комплемента С3 и С4 в сыворотке крови пациентов с агрессивным пародонтитом через 1 и 3 недели после комплексной терапии; уровень С3 был также выше исходного через 6 месяцев, а С4 – через 9 месяцев (Таблица 7). Существенных межгрупповых различий во все сроки исследования по этим показателям практически не было.

Таблица 7 — Влияние композиции мурамилпептидов на динамику содержания компонентов комплемента С3 и С4 в сыворотке крови больных агрессивным пародонтитом

Показатель	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p)
		Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n=36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n=40)		
		Me(Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	
С3, г/л	до	1,020 (0,900; 1,200)	—	1,100(0,940;1,325)	—	0,063
	7 суток	1,025 (0,900; 1,200)	<b>0,037</b>	1,075(0,900;1,400)	0,748	0,289
	21 день	1,020 (0,900; 1,250)	<b>&lt;0,001</b>	1,100 (0,900; 1,300)	<b>0,002</b>	<b>0,023</b>
	3 мес.	1,000 (0,900; 1,200)	<b>0,032</b>	1,075 (0,900; 1,400)	0,139	0,819
	6 мес.	1,000 (0,900; 1,200)	0,059	1,075 (0,900; 1,300)	0,060	0,496
	9 мес.	1,020 (0,900; 1,250)	<b>0,006</b>	1,100 (0,900; 1,300)	<b>0,026</b>	0,291
	12 мес.	1,000 (0,900; 1,200)	0,112	1,075 (0,900; 1,300)	<b>0,027</b>	0,144
С4, г/л	до	0,200 (0,100; 0,260)	—	0,200 (0,100; 0,265)	—	0,787
	7 суток	0,220 (0,150; 0,255)	<b>0,033</b>	0,220 (0,100; 0,300)	0,752	0,296
	21 день	0,200 (0,100; 0,300)	<b>0,001</b>	0,200 (0,100; 0,300)	0,236	0,607
	3 мес.	0,205 (0,100; 0,250)	0,147	0,215 (0,100; 0,250)	0,697	0,341
	6 мес.	0,210 (0,100; 0,260)	<b>0,038</b>	0,215 (0,100; 0,250)	0,160	0,872
	9 мес.	0,200 (0,100; 0,300)	0,053	0,200 (0,100; 0,300)	<b>0,045</b>	0,892
	12 мес.	0,200 (0,100; 0,250)	0,314	0,210 (0,100; 0,250)	<b>0,012</b>	0,892

**Влияние композиции мурамилпептидов на динамику содержания иммуноглобулинов, лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови пациентов с агрессивным пародонтитом**

Специфическая гуморальная защита полости рта обеспечивается иммуноглобулинами разных классов.

Статистические различия выявлены в основной и контрольной группе по уровню sIgA в пародонтальном кармане на сроке 3 недели. Через 3 недели после начала применения бактериального иммуностимулятора содержание sIgA в основной группе значительно увеличилось, а в контрольной группе осталось без изменений. Повышенные значения этого показателя в основной группе сохранялись до 3 месяцев наблюдения. Полученные нами данные свидетельствуют об усилении синтеза димерного IgA и последующей выработки sIgA в пародонтальных карманах под действием композиции мурамилпептидов.

Статистически значимое повышение концентрации IgG в пародонтальных карманах в основной группе также отмечалось на 21-й день после старта лечения, и повышенные значения сохранялись в течение 3 месяцев. В дальнейшем наблюдалось постепенное снижение концентрации IgG, однако уровень IgG оставался статистически значимо выше исходного на всем протяжении наблюдения (до 12 месяцев).

До лечения мы не обнаружили существенных отклонений от нормы в содержании лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, а также в субпопуляционном составе лимфоцитов (Т-лимфоциты,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ ,  $CD3^-CD16^+CD56^+$ ) в основной и контрольной группах (Таблица 8). Наши результаты показали, что местная воспалительная реакция в пародонте пациентов с агрессивным течением пародонтита до лечения не отличается очевидными изменениями числа основных субпопуляций иммунных клеток крови. Эти данные созвучны работам авторов Cheng, W.-C., Saleh, F., Karim, B. A., Hughes, F. J., & Taams, L. S. (2018).

Вместе с тем динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови пациентов основной и контрольной групп на разных этапах лечения различалась.

Абсолютное количество лимфоцитов в основной группе варьировало в пределах референсных значений и возросло через 21 день на 8%, не изменяясь в течение 1 года. Относительное содержание лимфоцитов в основной группе увеличилось через 7 суток на 3%, после чего вернулось к исходному уровню и оставалось таким 12 месяцев. В контрольной группе значимых колебаний относительного содержания лимфоцитов не зафиксировали.

Абсолютное число  $CD3^+$ -лимфоцитов статистически значимо увеличивалось в основной группе во все сроки наблюдения, тогда как в контрольной группе в течение года отмечалось постепенное снижение количества этих клеток.

Таблица 8 – Влияние композиции мурамилпептидов на динамику содержания лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови пациентов с агрессивной формой пародонтита

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p)
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n=36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n=40)		
			Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	
Лейкоциты. ×10 <sup>9</sup> клеток/л	4-10	до лечения	8,100 (6,900; 8,790)	—	8,100 (5,935; 8,885)	—	0,681
		7 суток	7,950 (7,030; 8,800)	0,050	8,100 (5,850; 8,940)	0,101	0,444
		21 день	7,995 (7,150; 9,000)	<b>0,022</b>	8,000 (6,005; 8,965)	0,411	0,489
		3 мес.	8,125 (7,050; 8,765)	0,067	8,200 (5,995; 9,045)	0,987	0,689
		6 мес.	8,050 (7,000; 8,800)	<b>0,019</b>	8,200 (6,000; 9,000)	0,521	0,700
		9 мес.	8,100 (7,000; 8,725)	0,138	8,250 (6,150; 9,000)	0,222	0,860
		12 мес.	8,000 (7,000; 8,750)	0,094	8,200 (6,100; 9,300)	0,638	0,731
Лимфоциты, %	20-40	до лечения	32,950 (26,450; 37,650)	—	31,500 (25,450; 36,300)	—	0,417
		7 суток	34,000 (29,400; 37,500)	<b>0,005</b>	31,500 (24,000; 35,800)	0,422	0,090
		21 день	34,000 (27,300; 37,900)	0,063	32,350 (24,750; 35,000)	0,175	0,060
		3 мес.	33,000 (25,800; 35,800)	0,736	32,900 (25,250; 35,250)	0,766	0,708
		6 мес.	33,000 (25,650; 35,800)	0,682	32,650 (24,650; 35,250)	0,900	0,651
		9 мес.	33,000 (26,300; 35,750)	0,864	32,500 (24,750; 35,600)	0,701	0,643
		12 мес.	33,000 (25,500; 35,250)	0,274	32,500 (24,650; 35,300)	0,248	0,791
Лимфоциты. ×10 <sup>9</sup> клеток/л	1,0–4,8	до лечения	2,206 (1,950; 2,473)	—	2,202 (1,624; 2,490)	—	0,905
		7 суток	2,372 (2,186; 2,643)	<b>&lt;0,001</b>	2,184 (1,600; 2,486)	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>
		21 день	2,400 (2,200; 2,700)	<b>&lt;0,001</b>	2,091 (1,620; 2,431)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
		3 мес.	2,400 (2,200; 2,555)	<b>&lt;0,001</b>	2,125 (1,620; 2,391)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
		6 мес.	2,400 (2,200; 2,650)	<b>&lt;0,001</b>	2,200 (1,650; 2,450)	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>
		9 мес.	2,400 (2,180; 2,596)	<b>&lt;0,001</b>	2,194 (1,646; 2,474)	<b>0,006</b>	<b>0,014</b>
		12 мес.	2,400 (2,200; 2,600)	<b>&lt;0,001</b>	2,200 (1,650; 2,400)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,011</b>
CD3 <sup>+</sup> -клетки (Т-лимфоциты), %	66-75	до лечения	64,000 (61,500; 65,050)	—	66,450 (64,400; 70,000)	—	<b>0,001</b>
		7 суток	65,050 (63,000; 67,000)	<b>0,001</b>	65,950 (63,250; 70,000)	<b>0,002</b>	0,422
		21 день	65,000 (63,500; 67,000)	<b>0,001</b>	65,700 (62,500; 70,000)	<b>0,001</b>	0,613
		3 мес.	65,000 (63,750; 66,400)	<b>0,001</b>	65,200 (62,300; 69,500)	<b>0,001</b>	0,731
		6 мес.	65,000 (63,500; 66,000)	<b>0,001</b>	65,000 (62,750; 69,500)	<b>0,001</b>	0,746
		9 мес.	65,000 (64,000; 66,000)	<b>0,002</b>	65,000 (62,700; 69,500)	<b>0,001</b>	0,782
		12 мес.	65,000 (63,250; 66,000)	<b>0,006</b>	65,000 (63,450; 70,000)	<b>0,001</b>	0,452
CD3 <sup>+</sup> -клетки (Т-лимфоциты), ×10 <sup>9</sup> клеток/л	1,0–1,67	до	1,445 (1,270; 1,573)	—	1,511 (1,107; 1,686)	—	0,357
		7 суток	1,556 (1,423; 1,710)	<b>&lt;0,001</b>	1,443 (1,070; 1,635)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,045</b>
		21 день	1,594 (1,419; 1,732)	<b>&lt;0,001</b>	1,393 (1,081; 1,629)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
		3 мес.	1,577 (1,463; 1,703)	<b>&lt;0,001</b>	1,404 (1,084; 1,611)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>
		6 мес.	1,570 (1,390; 1,700)	<b>&lt;0,001</b>	1,405 (1,145; 1,635)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,013</b>
		9 мес.	1,572 (1,383; 1,687)	<b>&lt;0,001</b>	1,423 (1,077; 1,615)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,019</b>

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p)
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n=36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n=40)		
			Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	
		12 мес.	1,560 (1,370; 1,675)	<0,001	1,410 (1,080; 1,590)	<0,001	0,017
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> -клетки (Т-хелперы/регуляторы), %	35,4– 36,6	до лечения	32,550 (27,700; 37,500)	—	34,000 (27,650; 42,500)	—	0,349
		7 суток	35,900 (29,700; 41,000)	<0,001	34,000 (26,050; 43,000)	0,035	0,254
		21 день	36,900 (31,450; 42,500)	<0,001	34,000 (25,750; 42,000)	0,002	0,109
		3 мес.	35,750 (31,850; 42,500)	<0,001	33,400 (24,850; 42,000)	0,004	0,166
		6 мес.	34,900 (30,900; 42,550)	<0,001	33,500 (24,800; 42,000)	0,019	0,325
		9 мес.	34,900 (30,900; 42,550)	<0,001	33,600 (24,750; 42,500)	0,040	0,371
		12 мес.	34,900 (30,950; 42,600)	<0,001	33,400 (24,700; 42,050)	0,018	0,331
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> -клетки (Т-хелперы/регуляторы), ×10 <sup>9</sup> клеток/л	0,4–1,1	до лечения	0,688 (0,518; 0,868)	—	0,732 (0,444; 0,989)	—	0,522
		7 суток	0,825 (0,733; 0,998)	<0,001	0,686 (0,409; 0,930)	0,002	0,025
		21 день	0,851 (0,765; 1,028)	<0,001	0,693 (0,417; 0,873)	0,001	0,003
		3 мес.	0,856 (0,744; 1,007)	<0,001	0,659 (0,394; 0,880)	0,001	0,005
		6 мес.	0,836 (0,751; 0,970)	<0,001	0,684 (0,398; 0,919)	0,001	0,022
		9 мес.	0,831 (0,737; 0,970)	<0,001	0,684 (0,405; 0,916)	0,002	0,038
		12 мес.	0,818 (0,722; 0,968)	<0,001	0,680 (0,405; 0,929)	0,001	0,031
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> -клетки (цитотоксические Т-лимфоциты), %	20,8– 26,8	до лечения	22,000 (20,000; 25,900)	—	24,000 (20,350; 27,000)	—	0,336
		7 суток	22,300 (20,000; 24,350)	0,446	23,300 (20,200; 26,500)	0,003	0,438
		21 день	21,500 (19,350; 23,850)	0,074	22,850 (20,700; 28,000)	0,149	0,120
		3 мес.	21,550 (19,000; 22,500)	0,009	22,600 (21,000; 27,150)	0,056	0,059
		6 мес.	22,000 (20,500; 24,850)	0,583	23,000 (21,000; 28,750)	0,427	0,212
		9 мес.	22,250 (20,650; 24,950)	0,727	23,000 (21,050; 28,250)	0,476	0,208
		12 мес.	22,200 (20,500; 24,750)	0,775	23,050 (21,000; 28,150)	0,296	0,193
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> -клетки (цитотоксические Т-лимфоциты), ×10 <sup>9</sup> клеток/л	0,109–0,897	до лечения	0,498 (0,396; 0,606)	—	0,512 (0,362; 0,640)	—	0,847
		7 суток	0,521 (0,432; 0,621)	0,057	0,475 (0,342; 0,615)	0,001	0,163
		21 день	0,521 (0,431; 0,618)	0,232	0,475 (0,329; 0,598)	0,004	0,145
		3 мес.	0,495 (0,449; 0,588)	0,706	0,461 (0,352; 0,598)	0,003	0,275
		6 мес.	0,519 (0,443; 0,623)	0,077	0,479 (0,366; 0,604)	0,073	0,250
		9 мес.	0,517 (0,432; 0,607)	0,158	0,480 (0,352; 0,604)	0,058	0,320
		12 мес.	0,515 (0,437; 0,600)	0,235	0,479 (0,365; 0,596)	0,019	0,326
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> -клетки (NK-клетки), %	8,8– 17,1	до лечения	10,950 (8,700; 12,900)	—	11,000 (8,000; 12,900)	—	0,669
		7 суток	12,650 (10,900; 15,200)	<0,001	10,500 (6,800; 12,950)	0,112	0,004
		21 день	12,250 (11,000; 15,500)	<0,001	11,000 (6,900; 12,450)	0,174	0,002
		3 мес.	10,850 (8,800; 12,500)	0,596	11,000 (7,550; 13,000)	0,448	0,492
		6 мес.	10,850 (8,600; 13,150)	0,512	11,000 (8,550; 12,200)	0,307	0,466
		9 мес.	10,800 (8,650; 13,050)	0,812	11,000 (8,000; 12,800)	0,243	0,596
		12 мес.	10,850 (8,600; 13,200)	0,738	11,100 (8,400; 12,100)	0,350	0,536

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p)
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n=36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n=40)		
			Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	Me (Q1; Q3)	Значимость различий с показателями до лечения (p)	
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> -клетки (NK-клетки), ×10 <sup>9</sup> клеток/л	0,024–0,406	до лечения	0,213 (0,180; 0,256)	—	0,244 (0,129; 0,288)	—	0,946
		7 суток	0,281 (0,251; 0,340)	<b>&lt;0,001</b>	0,215 (0,122; 0,311)	0,074	<b>0,001</b>
		21 день	0,282 (0,264; 0,347)	<b>&lt;0,001</b>	0,212 (0,126; 0,282)	<b>0,046</b>	<b>0,001</b>
		3 мес.	0,247 (0,220; 0,298)	<b>&lt;0,001</b>	0,213 (0,134; 0,297)	<b>0,048</b>	<b>0,014</b>
		6 мес.	0,177 (0,140; 0,206)	<b>0,001</b>	0,158 (0,102; 0,197)	<b>&lt;0,001</b>	0,113
		9 мес.	0,212 (0,180; 0,256)	0,144	0,244 (0,127; 0,288)	0,965	0,996
		12 мес.	0,279 (0,244; 0,322)	<b>&lt;0,001</b>	0,215 (0,111; 0,311)	0,056	<b>0,004</b>
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8	1,4–2,1	до лечения	1,396 (0,992; 1,631)	—	1,362 (1,071; 1,809)	—	0,603
		7 суток	1,590 (1,212; 1,871)	<b>&lt;0,001</b>	1,405 (1,002; 1,769)	0,525	0,113
		21 день	1,615 (1,355; 1,970)	<b>&lt;0,001</b>	1,336 (1,087; 1,720)	0,336	<b>0,032</b>
		3 мес.	1,652 (1,281; 2,050)	<b>&lt;0,001</b>	1,346 (1,055; 1,784)	0,276	0,023
		6 мес.	1,600 (1,275; 2,000)	<b>&lt;0,001</b>	1,300 (1,000; 1,800)	0,368	0,084
		9 мес.	1,519 (1,241; 2,000)	<b>&lt;0,001</b>	1,319 (1,031; 1,615)	0,074	0,074
		12 мес.	1,534 (1,230; 1,998)	<b>&lt;0,001</b>	1,300 (1,000; 1,700)	0,060	0,038
CD19 <sup>+</sup> -клетки (В-лимфоциты), %	20-40	до лечения	11,900 (10,000; 12,750)	—	11,650 (9,000; 15,550)	—	0,839
		7 суток	12,700 (11,300; 14,700)	<b>&lt;0,001</b>	11,000 (8,050; 15,000)	<b>&lt;0,001</b>	0,053
		21 день	14,600 (13,000; 15,850)	<b>&lt;0,001</b>	10,100 (8,750; 15,800)	<b>0,014</b>	<b>&lt;0,001</b>
		3 мес.	13,600 (12,000; 15,250)	<b>&lt;0,001</b>	10,650 (9,000; 14,150)	0,124	<b>0,002</b>
		6 мес.	12,450 (11,900; 14,350)	<b>&lt;0,001</b>	10,900 (9,050; 15,150)	0,674	<b>0,035</b>
		9 мес.	12,500 (11,600; 13,900)	<b>&lt;0,001</b>	10,900 (9,000; 15,200)	0,974	<b>0,028</b>
		12 мес.	12,050 (11,050; 13,950)	<b>&lt;0,001</b>	10,900 (9,000; 15,200)	0,964	0,090
CD19 <sup>+</sup> -клетки (В-лимфоциты), ×10 <sup>9</sup> клеток/л	0,15–0,24	до лечения	0,252 (0,203; 0,300)	—	0,230 (0,192; 0,320)	—	0,592
		7 суток	0,298 (0,265; 0,349)	<b>&lt;0,001</b>	0,213 (0,174; 0,282)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
		21 день	0,352 (0,307; 0,406)	<b>&lt;0,001</b>	0,208 (0,170; 0,298)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
		3 мес.	0,324 (0,267; 0,387)	<b>&lt;0,001</b>	0,219 (0,178; 0,285)	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>
		6 мес.	0,312 (0,264; 0,354)	<b>&lt;0,001</b>	0,227 (0,195; 0,304)	0,074	<b>0,001</b>
		9 мес.	0,307 (0,263; 0,357)	<b>&lt;0,001</b>	0,228 (0,194; 0,288)	0,149	<b>0,002</b>
		12 мес.	0,289 (0,255; 0,353)	<b>&lt;0,001</b>	0,232 (0,191; 0,298)	0,199	<b>0,003</b>

В основной группе абсолютное число Т-хелперов/регуляторов ( $CD3^+CD4^+$ -клеток) возрастало на 7-й день на 16% и сохранялось на этом уровне на протяжении 12 месяцев (Таблица 8). В основной группе наблюдалось также увеличение относительного количества  $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов на 7-е сутки на 3,35% с сохранением повышенного уровня в течение 1 года. В контрольной группе, наоборот, происходило стойкое снижение абсолютного и относительного количества этих клеток.

Таким образом, выявленное в основной группе значительное увеличение содержания и поддержание на высоком уровне популяции  $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов, которая представлена главным образом Т-хелперами, можно трактовать как стойкую активизацию адаптивных иммунных реакций под влиянием композиции мурамилпептидов.

В основной группе пациентов (в отличие от контрольной группы) наблюдалось статистически значимое и стойкое повышение иммунорегуляторного индекса (отношение  $CD4^+/CD8^+$ -субпопуляций лимфоцитов), что отражает повышение активности и преобладание Т-хелперного звена иммунитета.

Естественные киллеры (NK) ( $CD3^-CD16^+CD56^+$ -клетки) являются важным компонентом врожденной иммунной защиты. Их абсолютное число в основной группе увеличивалось на 7-й день с сохранением повышенных значений до 21-го дня. Через 3 месяца число NK-клеток возвращалось к исходному уровню. У пациентов контрольной группы количество NK-клеток существенно не изменялось в течение всего исследования.

Абсолютное количество В-лимфоцитов в основной группе возрастало на 21-й день в 1,18 раза и оставалось повышенным в течение 6 месяцев. В контрольной группе изменений практически не было выявлено.

Устойчивое повышение уровня  $CD19^+$ -клеток в основной группе отражает активацию адаптивного иммунного ответа, в то время как в контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению или сохранению более низких значений этого показателя.

Таким образом, применение бактериального иммуностимулятора в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита вызывало стойкое увеличение в периферической крови абсолютного и относительного содержания целого ряда клеток: лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ -клеток), Т-хелперов/регуляторов ( $CD3^+CD4^+$ -клеток), В-лимфоцитов ( $CD19^+$ -клеток) и временное увеличение NK-клеток ( $CD3^-CD16^+CD56^+$ -клеток).

Обращает на себя внимание стойкость клинического эффекта и иммунологических сдвигов, вызванных бактериальным иммуномодулятором, которую можно объяснить репрограммированием костномозговых лимфоидных клеток-предшественников в рамках концепции тренированного иммунитета (J. Ochando, 2023).



### Влияние композиции мурамилпептидов на фагоцитарную функцию нейтрофилов периферической крови пациентов с агрессивным пародонтитом

Поскольку в основе протекционной функции моноцитов и лейкоцитов лежит фагоцитарный процесс, анализ фагоцитарной активности лейкоцитов позволяет определить резервные способности клеток крови к поглощению и перевариванию инфекционных агентов, то есть готовность организма противостоять развитию заболевания.

Полученные нами результаты показали, что применение композиции мурамилпептидов способствует увеличению фагоцитарного показателя – доли нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, – и сохранению его на высоком уровне по сравнению с контрольной группой в течение всех 12 месяцев наблюдения (Таблица 9).

Таблица 9 — Динамика фагоцитарного показателя у основной и контрольной групп пациентов с агрессивным пародонтитом на разных этапах лечения

Показатель	Этап лечения	Значение Me ( $Q_1$ ; $Q_3$ )				Значимость различий между группами**
		Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	p*	
Фагоцитарный показатель, %	до	76,0 (74,5; 78,0)	–	77,0 (75,0; 78,5)	–	p=0,387
	7 суток	81,0 (78,5; 84,0)	<b>p=0,001</b>	77,0 (74,0; 79,0)	p=0,770	<b>p&lt;0,001</b>
	21 день	81,0 (78,0; 83,0)	<b>p&lt;0,001</b>	77,0 (74,5; 80,5)	p=0,574	<b>p&lt;0,001</b>
	6 мес.	81,0 (77,5; 82,0)	<b>p=0,001</b>	77,0 (75,0; 79,0)	p=0,855	<b>p=0,001</b>
	12 мес.	80,0 (76,5; 82,5)	<b>p&lt;0,001</b>	76,0 (74,0; 78,5)	p=0,647	<b>p=0,001</b>

\* – значимость различий по сравнению с показателем до лечения на основе теста Уилкоксона

\*\* – значимость различий между основной и контрольной группами на основе теста Манна-Уитни

Этот факт также подтверждает способность изученного агониста NOD1 и NOD2 индуцировать состояние тренированного иммунитета (Ziogas A., 2022), при этом существенно развивает концепцию памяти в рамках врожденного иммунитета. Стойкое повышение функциональной активности нейтрофилов, вызванное коротким курсом внутримышечных инъекций композиции мурамилпептидов, говорит о том, что костномозговые предшественники этих клеток, могут быть объектами репрограммирующего действия компонентов клеточной стенки бактерий. Ранее это было описано только в отношении предшественников моноцитов/макрофагов и NK-клеток. Кроме того, можно предположить участие не только NOD2 (что уже известно), но и NOD1 в проведении сигналов, ведущих к индукции состояния тренированного иммунитета. Эти данные и гипотезы важны в контексте разработки методов лечения заболеваний человека,

патогенез которых связан со стойкими дефектами функционирования нейтрофилов и некоторых других компонентов врожденного иммунитета.

Таким образом, стимулирование NLR с помощью агониста NOD1/NOD2 играет важную роль в формировании и регуляции иммунного воспалительного ответа при пародонтите, причем изменения иммунологических показателей в основной группе показывают, что во все сроки наблюдения ответственность за борьбу с пародонтопатогенами берут на себя факторы как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение в комплексном лечении пациентов с агрессивным пародонтитом иммуномодулирующего препарата на основе композиции мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий за счет стимулирования рецепторов NOD и NOD2 оптимизирует иммунные механизмы: увеличивает концентрацию в пародонтальных карманах и периферической крови интерлейкинов IL-1, IL-6, TFG- $\beta$ , стимулирует выработку  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензинов, sIgA и IgG, повышает абсолютное и относительное количество Т-хелперов/регуляторов, В-лимфоцитов, NK-клеток в крови, индуцирует стойкое повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов. Это способствует эрадикации пародонтопатогенных микроорганизмов, в том числе *P. gingivalis*, ускоряет регрессию клинических проявлений обострения агрессивного пародонтита и позволяет удлинить срок ремиссии этого заболевания до 9 месяцев.

В ходе проведенных исследований нами получены новые данные о комплексном характере влияния локальных и системных иммунных реакций, в том числе индуцированных/стимулированных через образраспознающие рецепторы, на течение агрессивной формы пародонтита за счет подавления патогенной микрофлоры пародонтального кармана и регуляции воспалительного ответа. Полученные результаты будут способствовать совершенствованию персонализированной терапии пациентов с агрессивным пародонтитом, направленной, наряду с традиционными подходами, на модуляцию иммуновоспалительных процессов при этом заболевании.

Уточнены представления о характере экспрессии NLR в тканях пародонта у пациентов с агрессивным пародонтитом, что, в свою очередь, открывает новые возможности для совершенствования диагностики, прогноза течения и таргетной терапии этого заболевания. Материалы изучения экспрессии NLR в тканях пародонта послужат фундаментом для дальнейшего изучения иммунных механизмов запуска и контроле воспалительной реакции при агрессивном пародонтите, а также изучения молекулярных взаимодействий, лежащих в основе активации эффекторных механизмов в системе врожденного иммунитета. Методология проведенного исследования, в частности фокус на NLR как ключевые сенсоры микробных молекул, может быть использована при

разработке новых эффективных подходов к лечению других заболеваний человека, связанных с недостаточностью противомикробной защиты и дисбалансом воспалительных реакций.

Динамика клинических, микробиологических и иммунологических показателей при использовании бактериального иммуномодулятора на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий в комплексном лечении пациентов с агрессивным пародонтитом демонстрирует, что применение этого препарата вызывает ряд стойких изменений локальных и системных показателей врожденного и адаптивного иммунитета, совокупность которых указывает на повышение эффективности противомикробной иммунной защиты, подавление избыточности системных воспалительных реакций и снижение выраженности воспаления в тканях пародонта.

Применение композиции мурамилпептидов представляется рациональным как в рамках консервативной терапии, так и на этапах предоперационной подготовки и послеоперационного лечения пациентов с агрессивным пародонтитом.

## **ВЫВОДЫ**

1. Курсовое применение композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (иммуномодулятора Полимурамил) повышает клиническую эффективность консервативного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита и обеспечивает более выраженное, чем в контрольной группе, прогрессивное снижение клинических пародонтальных индексов воспаления в тканях пародонта в ранние сроки наблюдения: через 1 и 3 недели от начала лечения.

2. Через 3, 6 и 9 месяцев от начала консервативной терапии агрессивного пародонтита у пациентов, получавших композицию мурамилпептидов, выявлено более выраженное и стойкое снижение клинических индексов, чем у пациентов группы стандартного лечения. Композиция мурамилпептидов увеличивает срок клинической ремиссии заболевания, а также эффективность повторного курса консервативной терапии, проведенного через 9 месяцев от начала лечения.

3. В тканях пародонта пациентов в период обострения агрессивного пародонтита иммуногистохимически выявлена выраженная экспрессия всех изученных NOD-подобных рецепторов (NLR) – NOD1, NOD2, NLRC3, NLRP3, NLRP7, NLRP12, NAIP — в клетках субэпителиального воспалительного инфильтрата, а также рецепторов NOD1, NLRP3, NLRP12 и NAIP — в ядрах и цитоплазме эпителиальных клеток тканей пародонта. В фазе ремиссии уровень экспрессии всех NOD-рецепторов в эпителиоцитах слизистой оболочки десны и в клетках субэпителиального воспалительного инфильтрата снижается.

4. Применение композиции мурамилпептидов обеспечивает более выраженное, чем в контрольной группе, снижение частоты выявления микроорганизмов *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* в содержимом пародонтальных карманов в срок от 7 суток до 6 месяцев наблюдения. У пациентов, получавших композицию мурамилпептидов, повторный курс консервативной терапии, проведенный через 9 месяцев, снижает частоту обнаружения всех указанных бактерий через 12 месяцев от начала лечения.

5. На фоне комплексного лечения пациентов с агрессивным пародонтитом с применением композиции мурамилпептидов происходит стойкое (до 12 месяцев) повышение уровня  $\alpha$ -дефензинов (HNP<sub>1-3</sub>) и  $\beta$ -дефензина-2 (HBD2) в сыворотке крови и пародонтальных карманах с максимальными значениями в сроки 1 и 3 недели. Содержание  $\alpha$ -дефензинов в пародонтальных карманах коррелирует с выявляемостью пародонтопатогенов *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*. Существенной зависимости между выявляемостью микроорганизмов и уровнем HBD2 в пародонтальных карманах не обнаружено.

6. Применение композиции мурамилпептидов в 5 раз увеличивает содержание IL-1 $\beta$  в пародонтальных карманах через 1 неделю, а уровень IL-6 – в 7 раз после проведения комплексного лечения в сравнении с показателями в группе со стандартным лечением. Композиция мурамилпептидов существенно не изменяет концентрацию IL-1  $\beta$  и IL-6 в сыворотке крови, однако через 6, 9 и 12 месяцев в группе пациентов с применением мурамилпептидов уровень IL-6 в сыворотке крови ниже, чем при традиционном лечении.

7. Уровень TGF- $\beta$  в пародонтальных карманах пациентов через 1 неделю после консервативной терапии в большей степени возрастает в группе пациентов с применением мурамилпептидов. В течение 1 года содержание TGF- $\beta$  в пародонтальных карманах в обеих группах сохраняется на более высоком уровне в сравнении с исходными значениями, вместе с тем через 3 недели после лечения у пациентов, получавших иммуномодулятор, возникает стойкая тенденция к снижению TGF- $\beta$ . Межгрупповых различий по концентрации TGF- $\beta$  в сыворотке крови в течение 12 месяцев не выявлено.

8. У пациентов с агрессивным течением пародонтита число лейкоцитов, лимфоцитов, CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-клеток, CD3<sup>+</sup>-клеток, а также CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-субпопуляций в периферической крови до лечения и в течение 1 года после него находится в пределах референсных значений условной нормы. При этом в группе пациентов с применением композиции мурамилпептидов абсолютное количество лимфоцитов и их CD3<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>- и CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-субпопуляций стойко возрастает, а в группе стандартного лечения – снижается. Различий между группами по числу CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-клеток в течение 1 года не выявлено. Увеличение абсолютного количества

CD19<sup>+</sup>-клеток после лечения с использованием композиции мурамилпептидов сохраняется 12 месяцев.

9. Концентрация С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови пациентов с агрессивным пародонтитом на фоне применения композиции мурамилпептидов в составе комплексной терапии через 7 дней после лечения повышается в 1,4 раза, затем устойчиво снижается в течение 12 месяцев. В отдаленные сроки наблюдения концентрация СРБ ниже в сравнении с контрольной группой.

10. Применение композиции мурамилпептидов статистически значимо увеличивает содержание компонентов комплемента С3 и С4 в сыворотке крови пациентов с агрессивным пародонтитом через 1 и 3 недели после комплексной терапии; уровень С3 выше исходного через 6 месяцев, а С4 – через 9 месяцев. Межгрупповых различий во все сроки исследования по этим показателям не обнаружено.

11. Применение композиции мурамилпептидов обеспечивает стойкое повышение (до 9 и 12 месяцев соответственно) содержания уровня sIgA и IgG в пародонтальных карманах, а также концентрацию уровня IgA и IgG в сыворотке крови без значительных изменений содержания IgM.

12. На фоне применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении агрессивной формы пародонтита происходит стойкое (до 12 месяцев) повышение фагоцитарного показателя нейтрофилов в сравнении с исходными значениями.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В состав комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита рекомендуется включить иммуномодулятор на основе композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий по следующей схеме: ежедневно внутримышечно в дозе 200 мкг в течение 5 суток после предварительного местного лечения.

2. Процедуры профессиональной гигиены пациентам с агрессивным течением пародонтита следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца, курс иммунотерапии рекомендовано повторить через 9 месяцев. Такая кратность определяется выявленной динамикой повторного заселения пародонтальных карманов пародонтопатогенной микрофлорой, а также изменением клинических и иммунологических показателей.

3. Изучение степени экспрессии рецепторов NLRP3, NLRP7, NLRP12, NAIP в тканях пародонта может быть использовано для оценки тяжести пародонтита и эффективности проводимого лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита. Представляется востребованной разработка экспресс-методов для определения содержания этих рецепторов в пародонтальных тканях, которые могли бы повысить эффективность прогноза течения и контроля лечения указанных пациентов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИФА — иммуноферментный анализ  
 ПЦР — полимеразная цепная реакция  
 СРБ — С-реактивный белок  
 CARD (caspase-recruiting domain) – домен, рекрутирующий каспазу  
 Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин  
 IgA (G, M, D, E) — иммуноглобулины класса А (G, M, D, E)  
 IL-1 $\beta$  — интерлейкин 1 $\beta$   
 IL-6 — интерлейкин 6  
 HNP<sub>1-3</sub> (англ. Human Neutrophilic Peptide) — нейтрофильный пептид человека  
 HBD-2 (Human beta-defensin-2) —  $\beta$ -дефензин 2 человека  
 NAIP (англ. neuronal apoptosis inhibitor protein) – белок, ингибирующий апоптоз нейронов, рецептор семейства NLR  
 NF- $\kappa$ B (англ. nuclear factor kappa-B) — фактор ядерной транскрипции  $\kappa$ B  
 NK (англ. natural killer) cells — клетки натуральные (естественные) киллеры  
 NLRs (англ. NOD-Like Receptors) — NOD-подобные рецепторы, семейство образраспознающих рецепторов  
 NLRP3 (cryopyrin) — рецептор семейства NLR  
 NOD (англ. nucleotide-binding oligomerization domain) — домен олигомеризации, связывающий нуклеотид  
 PAMP (англ. pathogen associated molecular patterns) — молекулярная структура, характерная для патогена  
 PRR (англ. pattern recognition receptor) — образраспознающий рецептор  
 sIgA — секреторный иммуноглобулин А  
 TGF- $\beta$  (англ. transforming growth factor  $\beta$ ) — трансформирующий фактор роста бета

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фоменко Е.В. Влияние композиции мурамилпептидов на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с агрессивным пародонтитом/ Е.В. Фоменко, Грудянов А.И., О.В. Калюжин, С.А. Солонин, Е.А. Кашолкина, Годков М.А.//Клиническая лабораторная диагностика. - 2025. - Т. 70. - № 12. - С. 869-875.
2. Фоменко, Е.В. Динамика экспрессии NOD-подобных рецепторов клеток тканей пародонта пациентов с агрессивной формой пародонтита/ Е.В. Фоменко, А.И. Грудянов, О.В. Калюжин, И.И. Бабиченко // Стоматология. - 2024. - Т. 103, № 6-2. - С. 10-14.
3. Грудянов А.И. Изучение клинической эффективности местного иммуномодулирующего препарата суперлимф при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени/А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, И.С. Беркутова //Клиническая стоматология. - 2022. - Т. 25, № 1. - С. 44-47.
4. Грудянов А.И. Изучение роли композиции мурамилпептидов при лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита/ А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, Е.П.

Быстрицкая, С.Д. Ахмад Эль-Абед, О.А. Свитич, О.В. Калюжин //Стоматология. - 2022. - № 3. - С. 22-26.

5. Грудянов А.И. Изучение клинической эффективности местного применения препарата на основе комплекса антимикробных пептидов и цитокинов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта/ А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, А.А. Лепихова, О.А. Фролова //Стоматология для всех. - 2022. - № 4 (101). - С. 12-17.

6. Грудянов А.И. Клиническая эффективность нового стоматологического геля на основе дигидрокверцетина при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта/ А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, А.А. Лепихова, В.Ф. Прикулс // Стоматология для всех. - 2022. - № 3 (100). - С. 46-52.

7. Грудянов А.И. Антибактериальный эффект иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов при хроническом генерализованном пародонтите/ А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, О.В. Калюжин // Стоматология. - 2021. - Т. 100, № 4. - С. 16-19.

8. Грудянов А.И. Классификация заболеваний пародонта и периимплантатных тканей (евро-перио, 2018). достоинства и недостатки / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Стоматология. - 2021. - Т. 100, № 2. - С. 76-85.

9. Грудянов А.И. Изучение клинической эффективности комплекса природных цитокинов и антимикробных пептидов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта/ А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, О.В. Калюжин, И.С. Беркутова // Стоматология для всех. - 2021. - № 4 (97). - С. 16-20.

10. Грудянов А.И. Клиническая эффективность иммуномодулирующего препарата на основе композиции мурамилпептидов при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом/ А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, О.В. Калюжин // Стоматология. - 2020. - Т. 99, № 6. - С. 24-27.

11. Грудянов А.И. Клинико-лабораторная эффективность композиции мурамилпептидов при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, О.В. Калюжин // Стоматология для всех. - 2020. - № 2 (91). - С. 24-29.

12. Грудянов А.И. Новая международная классификация заболеваний пародонта и периимплантатных тканей. Критический обзор. Часть 2 / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Стоматология для всех. - 2020. - № 4 (93). - С. 4-11.

13. Грудянов А.И. Новая международная классификация заболеваний пародонта и периимплантатных тканей. Критический обзор. Часть 1 / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Стоматология для всех. - 2020. - № 3 (92). - С. 46-51.

14. Грудянов А.И. Применение адгезивного крема "афтофикс" для слизистой оболочки рта в стоматологии / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Медицинский алфавит. - 2019. -Т. 3, № 23 (398). - С. 40-42.

15. Грудянов А.И. Применение различных препаратов на основе растительных компонентов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Медицинский алфавит. - 2019. - Т. 3, № 23 (398). - С. 5-7.

16. Арсенина О.И. Применение пленок "диплен-дента", содержащих хлоргексидин и метронидазол, в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта у

пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении / О.И. Арсенина, А.И. Грудянов, А.С. Карпанова, Е.В. Фоменко, Е.В. Хазина // Клиническая стоматология. - 2017. - № 3 (83). - С. 40-43.

17. Грудянов А.И. Изучение эффективности геля на основе эфирных масел в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Пародонтология. - 2016. - Т. 21, № 3 (80). - С. 38-42.

18. Грудянов А.И. Изучение эффективности отечественного препарата на основе метронидазола и хлоргексидина в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 2 (75). - С. 38-41.

Другие публикации по теме диссертационного исследования:

#### **Патенты на изобретение:**

1. Фоменко Е.В., Попилук С.Ф., Грудянов А.И., Калюжин О.В. Способ лечения хронического генерализованного пародонтита. Патент на изобретение RU 2742341 С1, 04.02.2021. Заявка № 2020123441 от 15.07.2020.

2. Фоменко Е.В., Попилук С.Ф., Свитич О.А., Грудянов А.И., Калюжин О.В. Способ лечения хронического генерализованного пародонтита. Патент на изобретение RU 2752713 С1, 30.07.2021. Заявка № 2020133759 от 14.10.2020.

#### **Национальные руководства:**

1. Пародонтология: национальное руководство / под ред. О.О. Янушевича, Л.А. Дмитриевой. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 752 с. – (Серия «Национальные руководства»). – ISBN 978-5-9704-4365-1.

2. Челюстно-лицевая хирургия: национальное руководство / под ред. А.А. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – (Серия «Национальные руководства»).

3. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / под ред. О.О. Янушевича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 – (Серия «Национальные руководства», 3-е издание, переработанное и дополненное).

#### **Монографии:**

1. Грудянов А.И., Фоменко Е.В. Методы консервативного лечения воспалительных заболеваний пародонта. – М.: Московское информационное агентство, 2013. – 87 с.

2. Грудянов А.И., Фоменко Е.В. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта. – М.: Московское информационное агентство, 2010. – 90 с.

3. Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Фоменко Е.В. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. – М.: Московское информационное агентство, 2006. - 111 с.