

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный
медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский
институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Фоменко Елена Вадимовна

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

3.1.7. Стоматология

3.2.7. Иммунология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

д.м.н., профессор

Грудянов Александр Иванович;

д.м.н., профессор

Калюжин Олег Витальевич

Москва — 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Агрессивный пародонтит – одно из наиболее тяжелых заболеваний пародонта	17
1.2. Значение иммунных реакций в патогенезе агрессивного пародонтита...	18
1.3. Объединяющая система образ-распознающих рецепторов: регуляция всех этапов иммунной реакции.....	19
1.4. Влияние биопленки на иммунные реакции хозяина. <i>Porphyromonas gingivalis</i> : влияние на иммунный ответ человека.....	29
1.5. Роль цитокинов в иммунологических реакциях при воспалительных заболеваниях пародонта.....	36
1.6. Антимикробные пептиды - многофункциональная защита тканей пародонта.....	41
1.7. Изменения формулы крови при агрессивном течении пародонтита.....	44
1.8. Изменение фагоцитоза при агрессивном течении пародонтита.....	46
1.9. С-реактивный белок – показатель эффективности лечения воспалительных заболеваний	47
1.10. Агрессивный пародонтит: иммуноглобулины в сыворотке крови и пародонтальном кармане.....	48
1.11. Иммуотропная терапия при заболеваниях пародонта. Значимость консервативного этапа пародонтологического лечения.....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1. Материал исследования	58
2.2. Клинические методы исследования	61
2.3. Лабораторные методы исследования.....	64
2.3.1. Иммуногистохимические исследования.....	64
2.3.2. Микробиологические методы обследования	68
2.3.3. Иммуноферментный анализ (ИФА).....	69

2.3.4. Метод лазерной проточной цитофлюориметрии.....	70
2.3.5. Метод нефелометрии.....	71
2.3.6. Флуоресцентный метод оценки фагоцитоза бактерий.....	72
2.4. Статистический анализ.....	73
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ МУРАМИЛПЕПТИДОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	75
3.1. Влияние применения комбинации мурамилпептидов на динамику клинических показателей пациентов с агрессивным течением пародонтита..	75
3.2. Клинические примеры лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением комбинации мурамилпептидов.....	81
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ NOD-РЕЦЕПТОРОВ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА ПО ДАННЫМ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	112
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ МУРАМИЛПЕПТИДОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	124
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ МУРАМИЛПЕПТИДОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	131
6.1. Динамика уровня α -дефензинов (HNP ₁₋₃) и β -дефензинов (HBD2) в пародонтальных карманах и сыворотке крови.....	131
6.2. Динамика содержания цитокинов IL-1 β и IL-6 в пародонтальных карманах и сыворотке крови	138
6.3. Динамика содержания цитокина TGF- β в пародонтальных карманах и сыворотке крови.....	141
6.4. Динамика содержания С-реактивного белка в сыворотке крови.....	143
6.5. Динамика содержания лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови.....	145

6.6. Динамика содержания компонентов комплемента C3 и C4 в сыворотке крови.....	153
6.7. Динамика основных изотипов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) в сыворотке крови и в пародонтальных карманах.....	156
6.8. Динамика фагоцитарного показателя нейтрофильных гранулоцитов.....	162
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	165
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	186
ВЫВОДЫ.....	188
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	191
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	192
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	194

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Среди основных форм воспалительно-деструктивных поражений пародонта наиболее тяжелой является агрессивный пародонтит. Его особенностями являются преимущественный дебют в молодом возрасте, высокая скорость прогрессирования и резистентность к лечебным воздействиям [8, 11, 14, 154, 167, 200]. Термин «агрессивный пародонтит» впервые в 1999 году представила Американская академия пародонтологии, чтобы выделить группу деструктивных заболеваний тканей пародонта с быстрым прогрессированием патологического процесса [8, 33]. Агрессивный пародонтит характеризуется выраженной потерей кости альвеолярного отростка (части) челюстей при относительно невысокой интенсивности воспаления мягких тканей пародонта [165, 170, 171]. Одной из возможных причин такого течения, по мнению ряда исследователей, является дисбаланс иммунореактивности, в частности неадекватная функция образраспознающих рецепторов эпителиоцитов и клеток лимфоидного и миелоидного ряда, через которые инициируется врожденный иммунный ответ на внедрение микроорганизмов в ткани пародонта [41, 208, 210, 213, 282].

Механизмы врожденного иммунитета, играющие ключевую роль в патогенезе пародонтита, в настоящее время активно изучаются [217, 230, 276, 285, 286]. 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 – паттернов, или образов [20, 75, 111, 213, 228, 280].

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, особенно в контексте

«прогностической, профилактической и персонализированной» пародонтологии [19, 25, 44, 81, 86, 230].

Особенности экспрессии и функциональное значение NLR в тканях пародонта как генераторов врожденного иммунного ответа и толерогенных реакций на пародонтопатогены являются сегодня недостаточно изученными.

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 пациентов, 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 раскрытии расстройств механизмов иммунной защиты при пародонтите, в том числе связанных с функцией образраспознающих рецепторов [20, 21, 22, 26, 27, 67, 68, 204].

Ж.Хоффман (J. Hoffmann) и Б. Бётлер (B. Beutler) в 1992-2005 годах открыли 10 Toll-подобных рецепторов (TLR), каждый из которых распознает микробный паттерн, характерный для определенной (в большинстве случаев широкой) группы микроорганизмов. Мутации в генах TLR и NLR, которые ведут либо к снижению функции этих микробных сенсоров, либо к избыточному проведению сигналов через них, увеличивают вероятность хронических воспалительных заболеваний. Открытие биологической роли образраспознающих рецепторов в поддержании

здоровья и патогенезе многих болезней создало фундамент для разработки новых методов лечения воспалительных заболеваний.

Ганковская Л.В. и Иванюшко Т.И. в 2017 году выявили, что регуляция экспрессии рецепторов TLR2 и TLR4 может быть рассмотрена как один из методов лечения пародонтита [46, 113, 135].

Образраспознающие NOD1- и NOD2-рецепторы экспрессируются в эпителиальных и мезотелиальных клетках тканей полости рта и, в том числе, в тканях пародонта [75, 111]. 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 [1, 249].

А. Uehara, Y. Fujimoto в 2007 году обнаружили, что фибробласты десны пациентов с пародонтитом экспрессируют NOD1 и NOD2, и их агонисты (например, мурамилпептиды) могут усилить противомикробную защиту [109, 110], не вызывая чрезмерной воспалительной реакции [351]. Поэтому препараты, ориентированные на NOD1, NOD2 и другие NLR, могут оказаться перспективными инструментами лечения пародонтита [213, 251, 323, 325].

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 [3, 59, 60,

61, 69, 70] делает изучение клинико-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 α -дефензинов (HNP₁₋₃) и β -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. Оценить воздействие комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением композиции мурамилпептидов на содержание цитокинов IL-1 β и IL-6 в пародонтальных карманах и сыворотке крови.

7. Выявить влияние комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением композиции мурамилпептидов на динамику содержания TGF- β в пародонтальных карманах и сыворотке крови.

8. На основании данных лазерной проточной цитофлюориметрии оценить действие 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 C3 и C4 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

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 изучены результаты изучения динамики выявляемости ДНК *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans* в пародонтальных карманах у пациентов на фоне комплексного лечения, включающего композицию мурамилпептидов, и ее связи с содержанием антимикробных пептидов в содержимом пародонтальных карманов 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 противоинфекционной иммунной защиты и снижение интенсивности воспаления в тканях пародонта.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявление особенностей экспрессии целого ряда NOD-рецепторов в тканях пародонта у пациентов с агрессивным течением пародонтита 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 лечебных воздействий при агрессивном течении 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 в прогрессировании или ремиссии агрессивной формы пародонтита могут быть использованы в качестве индикаторов 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 противoinфекционной 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 иммуностропное 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 противомикробного 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), NOD-рецепторы, ткани пародонта, цитокины, антимикробные пептиды, врожденный иммунитет.

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

Изучали содержимое пародонтальных карманов пациентов и проводили культуральное исследование, включающее выявление ДНК условно-патогенных

микроорганизмов с их идентификацией, использовали ПЦР-диагностику содержимого пародонтальных карманов.

С помощью иммуноферментного анализа определяли концентрацию в пародонтальных карманах и сыворотке крови интерлейкинов IL-1, IL-6, антимикробных пептидов HNP₁₋₃, HBD₂, трансформирующего фактора роста бета TFGβ, 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 фагоцитарный показатель – процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе.

Все числовые данные, полученные в ходе исследований, оценивали с помощью статистического анализа.

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 α -дефензинов (HNP_{1-3}) 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 результатов исследования

Степень достоверности научной работы определяется проведением проспективного комплексного обследования с достаточным количеством наблюдений 76 пациентов с агрессивной формой пародонтита, использованием адекватных и современных методов исследования (клинических – 1596 иссл., микробиологических (ПЦР-диагностика) – 2128 иссл., иммуногистохимических – 315 иссл., ИФА – 3600 иссл., проточной цитофлюориметрии – 4680 иссл., метода нефелометрии – 1064 иссл., метода определения фагоцитирующих клеток с флуоресцентной меткой - 140), надлежащим статистическим анализом.

Для проведения исследования применяли современные методики, а лабораторные исследования проводили по рекомендациям производителей на сертифицированном, откалиброванном оборудовании, которое применяется в практике лаборатории патологической анатомии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России, лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» и Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, а также лаборатории «ЛИТЕХ».

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в лечебную и педагогическую практику отдела инновационной терапевтической стоматологии и

заболеваний слизистой оболочки рта ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России.

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.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Агрессивный пародонтит – одно из наиболее тяжелых заболеваний пародонта

Высокая распространенность воспалительных заболеваний пародонта среди населения во всех странах мира, тяжесть их последствий для состояния жевательного аппарата пациентов и недостаточная эффективность лечебных вмешательств объясняет постоянно поддерживаемый интерес к данной проблеме со стороны и практических врачей, и исследователей.

Особой группой заболеваний пародонта является агрессивная форма пародонтита (K.05.31) – прогрессирующая деструкция связочного аппарата периодонта и альвеолярной кости, начавшаяся в возрасте до 36 лет [8, 11, 188, 200, 333].

Агрессивному пародонтиту свойственны четыре клинических признака: молодой возраст начала заболевания, отсутствие связи между местными повреждающими факторами и существенной деструкцией альвеолярной кости, отсутствие у пациента внутренних заболеваний,отягощенный семейный анамнез [156, 165, 223, 276]. Агрессивная форма пародонтита характеризуется течением с частыми обострениями (1 раз в 3 месяца и чаще), стремительной деструкцией кости альвеолярного отростка, определенным микробным сообществом [32, 40, 41, 43, 50, 188]. Это заболевание отличается крайне неблагоприятным прогнозом [165, 200, 207, 208, 210].

Диагностических методов для этого заболевания, основанных на определенном микробиологическом, иммунологическом или генетическом профиле, сегодня не существует [156, 214, 215, 216, 307, 319].

В большинстве случаев диагноз агрессивной формы пародонтита устанавливается через длительное время после начала разрушения альвеолярной кости. Поэтому необходимы научные разработки в направлении изучения особенностей агрессивных форм пародонтита в целях обнаружения

развивающегося патологического процесса на *ранней* стадии его возникновения [179].

1.2. Значение иммунных реакций в патогенезе агрессивного пародонтита

Все больше исследователей указывает на определяющую роль иммунологического компонента в патогенезе агрессивного пародонтита [4, 11, 14, 20, 40, 240]. Бактериальная инфекция является необходимым, но не достаточным фактором в этиологии пародонтита для его начала и последующего развития [112, 132, 149]. Повреждение тканей пародонта происходит в том случае, когда патогенное воздействие бактерий и других этиологических факторов превосходит его защитные механизмы, что приводит к формированию местного тканевого ответа [113]. Местные и системные иммунологические реакции организма человека предопределяют выраженность и особенности клинических проявлений, а также влияют на эффективность лечебных вмешательств [123, 167, 169].

Около 70 лет назад выдающийся отечественный патолог И.В. Давыдовский в своих фундаментальных трудах подчеркивал: «воспаление по существу является приспособительной реакцией, следовательно, биологически целесообразной. Правильнее говорить не о нарушении функции, а об особой деятельности поврежденной части организма, основанной на законах противодействия и самосохранения. С биологической точки зрения воспаление является нормальным отправлением организма, и неспособность последнего отреагировать воспалением грозит ему гибелью [134].

И.В. Давыдовский аргументировал свою позицию, утверждая, «что воспаление — это не беспорядок, это — особый порядок».

Лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников в «Лекциях по сравнительной патологии воспаления» (1892) писал о процессе воспаления как о главной эффекторной функции иммунной системы, как о «спасительной» реакции.

Запуск многогранного, сложно организованного воспалительного процесса в пародонте начинается с момента распознавания пародонтопатогенных микроорганизмов иммунными клетками человека.

Эта функция иммунной системы осуществляется с помощью факторов врождённого и адаптивного иммунитета. К клеткам врожденного иммунитета относятся эндотелиоциты, эпителиоциты, десневые фибробласты, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, NK-клетки [62]. Врождённый иммунитет — способность организма обезвреживать чужеродный и потенциально опасный биоматериал (микроорганизмы, токсины, опухолевые клетки, клетки, инфицированные вирусом), существующая изначально, до первого попадания этого материала в организм. Кроме того, врожденный иммунитет играет главную роль в реконструировании поврежденных тканей.

1.3. Объединяющая система образ-распознающих рецепторов: регуляция всех этапов иммунной реакции

Система врождённого иммунитета эволюционно намного более древняя, чем система приобретённого иммунитета, и присутствует у всех видов растений и животных. По сравнению с системой адаптивного иммунитета она распознаёт патоген с меньшей точностью, но активируется при первом появлении патогена быстрее. Она реагирует не на конкретные специфические антигены, а на определённые классы антигенов, характерные для патогенных организмов (полисахариды клеточной стенки бактерий, РНК некоторых вирусов и т. п.). Врожденная иммунная система – это система быстрого ответа на внедрение чужеродного, запуск ее реакции начинается в течение 1-3 часов после внедрения антигена [75]. Способность образ-распознающих рецепторов к запуску продукции хемокинов решает проблему быстрой инициации реакций врожденного иммунитета на внедрение патогена.

В научных исследованиях постоянно подтверждается исключительная важность системы врожденного иммунитета и в реализации начальных стадий реакций адаптивного иммунитета [223, 230, 261].

Система врождённого иммунитета основана на клеточной системе быстрого распознавания патогенных микробов как инородных тел и их уничтожения. В 2011 году ученые Б.Бётлер и Ж.Хоффман получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие механизма действия образраспознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRR). Эти достижения не только дали понимание того, как слаженная работа врожденного и адаптивного иммунитета защищает организм, но и открыли новые перспективы в лечении инфекций, онкологических и воспалительных заболеваний [130, 287].

Распознавание патогенной инфекции осуществляется с помощью нескольких групп малоспецифичных рецепторов. Рецепторы могут быть следующих типов:

1. toll-рецепторы (англ. toll-like receptors, TLRs),
2. лектиновые рецепторы С-типа,
3. мембранные «рецепторы-мусорщики»,
4. NOD-подобные рецепторы (англ. nucleotide-binding oligomerization domaine, NOD-like receptors, NLRs).

NOD-подобные рецепторы, как и другие образ-распознающие рецепторы, функционируют для распознавания сигналов опасности - молекулярных паттернов, связанных с патогенами (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) или молекулярных паттернов, связанных с сигналами опасности (Danger-associated molecular patterns, DAMP), которые присутствуют при повреждении тканей или в состоянии стресса. Образ-распознающие рецепторы воспринимают РАРМ микроорганизмов, попавшие в клетку и «оценивают» их с точки зрения «опасности» [20, 21, 286].

В последние годы особый интерес к семейству NOD-подобных рецепторов основан на их существенной роли в системе врожденного иммунитета [68].

Данное семейство включает 23 типа рецепторов, объединенных общей структурой NOD (nucleotide-binding oligomerization domain). NOD-рецепторы (англ. NOD-like receptors, NLRs) обнаружены в моноцитах/макрофагах и дендритных клетках, а также в эпителиальных клетках, лимфатических узлах, селезенке, тимусе [100].

По данным Didilescu AC, Chinthamani S, (2024), Blevins HM, Xu Y, Biby S, Zhang S. (2022), экспрессия образ-распознающих рецепторов (PRR) выявлена не только во всех клетках врожденного иммунитета (моноцитах/макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, тучных клетках, естественных киллерах), но и в различных популяциях Т-лимфоцитов, фибробластах, остеобластах и многослойном плоском эпителии, что свидетельствует о существенной роли этих рецепторов в регуляции иммунных реакций организма [75, 198].

NOD-like рецепторы относятся к семейству цитоплазматических образ-распознающих рецепторов (PRR). Располагаясь в цитозоле, рецепторы являются своеобразными сенсорами: они воспринимают проникшие в клетку микроб-ассоциированные молекулярные паттерны (МAMP) – консервативные структуры патогенов и комменсалов.

Данное семейство рецепторов объединено общей структурой NOD (nucleotid-binding oligomerization domain). Стимуляция NLR микробными паттернами запускает продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, α - и β -дефензинов, оказывающих противомикробное действие, и хемокинов, привлекающих клетки иммунной системы в очаг вторжения микроорганизмов, а также потенцирует адаптивные иммунные реакции [155].

При воспалительных процессах в тканях пародонта через эти сенсоры а priori могут передаваться как флогогенные, так и саногенетические сигналы, интенсивность и баланс которых определяются не только цитоплазматическими концентрациями лигандов этих рецепторов, но и степенью экспрессии последних [269, 313].

Вместе с тем информация об особенностях экспрессии NLR при пародонтите весьма противоречива и сфокусирована главным образом на одном из них – NLRP3 [168, 176, 229, 240, 250]. Уточнение закономерностей изменения

экспрессии этого и других NLR в тканях пародонта при прогрессировании заболевания и на фоне проводимого лечения могло бы послужить основой для разработки методов ранней диагностики/прогноза развития агрессивных форм пародонтита, а также таргетной терапии этого заболевания [126, 141].

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 экспрессию представителей первых трех подсемейств в пародонтальных тканях пациентов с агрессивным пародонтитом [141]:

1. Подсемейство NOD (NLRC) — рецепторы, содержащие CARD-домен (домен, рекрутирующий каспазу). К ним относятся NOD1-, NOD2-, NOD3- (NLRC3)-рецепторы— цитозольные белки, которые индуцируют активность транскрипционного фактора NF- κ B, они являются внутриклеточными рецепторами, связывающими бактериальный мурамилдипептид (МДП).

NOD1- и NOD2-рецепторы экспрессируются преимущественно лейкоцитами периферической крови.

Особое внимание в настоящем исследовании было уделено рецептору NOD1, поскольку именно в отношении него в значительной степени действует используемый нами иммуномодулятор. Белки NOD стимулируют образование про- и противовоспалительных цитокинов, а также индуцируют антимикробные механизмы в виде оксида азота и дефензинов. Рецепторы NOD1 играют решающую роль в формировании адаптивного иммунного ответа на компоненты бактериального происхождения [143, 151, 153, 195, 204, 239, 279, 327]. Дефицит рецептора NOD1 значительно увеличивает количество остеокластов и резорбцию кости, индуцированные грамотрицательными бактериями [152, 280, 281, 282, 285]. Вместе NOD1 и NOD2 представляют собой центральных игроков в контроле иммунных реакций за бактериальными инфекциями и воспалением [143, 151, 153, 158, 284, 313, 314, 327].

Мутации гена NOD2 приводят к болезни Крона (хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся

трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений) и синдрому Блау (аутосомно-доминантное генетическое воспалительное заболевание, поражающее кожу, глаза и суставы) [76, 100]. Рецептор NOD2 обнаруживает большое разнообразие микроорганизмов. Потеря функции NOD2 может привести к сбою в контроле микробной инфекции [153, 180, 314, 325, 337].

Рецептор NLRC3 (или NOD3) экспрессируется Т-, В-лимфоцитами, NK-клетками. Его доказанные функции — это предотвращение активации иммунной системы, подавление воспалительной реакции, ослабление пролиферации клеток и содействие апоптозу [271].

2. Подсемейство NLRP (англ. NOD-like receptors, NLRs) — рецепторы, содержащие пириновый домен - (PYR): NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP7, NLRP12 и т.д. Их функция заключается в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, таких как мурамилдипептида (muramyl-di-peptide, MDP) и бактериальной РНК, кристаллов мочевой кислоты, холестерина, β -амилоида. Они воспринимают сигналы опасности, связанные с микробными продуктами, инициируя процессы, связанные с активацией воспаления, включают отток K^+ и активацию каспазы-1. Рецепторы NLRP регулируют активацию транскрипционного фактора NF- κ B, которая приводит к выработке различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 (IL-1) и фактор некроза опухоли α (TNF- α). Подсемейство NLRP насчитывает всего около 18 рецепторов. В процессе воспаления NLRP играют ключевую роль.

Рецептор NLRP3, или криопирин (англ. Cryopyrin или NOD 12) — цитозольный белок, основной компонент одноимённого типа инфламмасом (NLRP3-инфламмасом), участвует в активации каспазы-1 и каспазы-5, которая приводит к внутриклеточному процессингу и образованию зрелой активной формы Интерлейкина-1 β и Интерлейкина-18. NLRP3 экспрессируются преимущественно в макрофагах, кератиноцитах или клетках, продуцирующих кератин, в эпидермисе [168, 176, 178, 229, 250].

Патологией рецептора NLRP3 обусловлены многие заболевания. Например, синдром Макла-Уэллса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS) и хронический детский неврологический кожно-суставной синдром (CINCA) являются последствиями мутаций в гене NLRP3. В процессе этих заболеваний происходит увеличение выброса IL-1, что приводит к гиперпродукции провоспалительных факторов [168].

NLRP3 – ключевая фигура системного воспаления. Постоянное наличие активированного рецептора NLRP3 в тканях пародонта провоцирует усиление таких заболеваний, как атеросклероз, подагра, артрит, воспалительные заболевания кишечника [176, 178, 193, 198, 296].

Рецептор NLRP3 играет роль в нейродегенерации. Агрегация и олигомеризация бета-амилоида, который находится в центре внимания при исследовании болезни Альцгеймера, активирует воспалительные процессы, связанные с повышенной активностью NLRP3 [84, 300]. У пациентов с агрессивным пародонтитом концентрация рецептора NLRP3 в слюне значительно выше, чем у пациентов с хроническим пародонтитом [294].

К подсемейству NLRP относится также рецептор NLRP7 (англ. NLR family, pyrin domain containing 7). Его ген может действовать как регулятор обратной связи каспазо-1-зависимой секреции интерлейкина-1-бета, то есть этот рецептор является противовоспалительным [278, 338].

NLRP12 (англ. NLR family, pyrin domain containing 12) — цитозольный белок, NOD-подобный рецептор семейства NALP, продукт гена NLRP12, также участвует в регуляции воспаления. NLRP12 является отрицательным регулятором воспаления, играет роль в активации каспазы-1, ингибирует активацию фактора транскрипции NF- κ B.

NLRP12 важен в хемокин-опосредованной миграции дендритных клеток и нейтрофилов в лимфатические узлы. NLRP12 экспрессирован в лейкоцитах периферической крови, в основном в эозинофилах и гранулоцитах, в меньшей степени — в моноцитах [338].

Нарушения гена NLRP12 приводят к наследственному холодовому аутовоспалительному синдрому 2-го типа. Заболевание проявляется в приступах покраснения, болей в суставах, лихорадки и конъюнктивита как реакции на холод.

3. Подсемейство NAIP — это рецепторы с BIR доменом.

NAIP - нейрональный ингибирующий апоптоз белок (англ. apoptosis inhibitory protein, NAIP) — цитозольный белок, NOD-подобный рецептор, продукт гена NAIP. NAIP является анти-апоптозным белком, ингибирует каспазы 3, 7 и 9 [274, 277].

NAIP играет роль медиатора выживания нейронных клеток в патологических условиях, предотвращает апоптоз моторных нейронов, вызванный различными сигналами. Различные мутации белка были обнаружены у больных с тяжёлой спинальной мышечной атрофией.

Активация образ-распознающих рецепторов происходит в результате взаимодействия с PAMP (патоген-ассоциированными молекулярными паттернами) или с помощью их стимуляторов (агонистов) – мурамилпептидов (muramyl dipeptide, MDP) [261]. NOD-рецепторы распознают фрагменты пептидогликана большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий. Все образ-распознающие рецепторы состоят из верхней (апикальной) части, которая специфически связывается с той или иной молекулярной структурой лиганда, и нижней (дорзальной) части, имеющий инструктивный домен.

После реакции на PAMP инструктивный домен претерпевает конформационные изменения, что дает ему возможность сформировать молекулярный каскад передачи сигнала к ядру клетки через серию пептидокиназ. Это приводит, в конечном итоге, к активации белков генной транскрипции, наиболее важным из которых является NF- κ B, и переходом их в ядро [75]. Белки генной транскрипции связываются с промоторными участками ряда генов, что приводит к синтезу мРНК, на которых происходит синтез тех или иных цитокинов.

Цитокины через соответствующие рецепторы на данной и соседних клетках активируют различные функции, заложенные в клетке, включая пролиферацию и

конечную дифференцировку. Например, в макрофаге после активации образ-распознающими рецепторами лигандом инициируется кислородный взрыв, синтез NO, продукция антимикробных пептидов и т.д. [75].

Происходит рост продукции про- и противовоспалительных цитокинов, α - и β -дефензинов, оказывающих противомикробное действие, и хемокинов, привлекающих большое число клеток иммунной системы в очаг атаки микроорганизмов, а также активация приобретенного иммунитета. Конечные эффекторные функции клеток, которые активируются в результате специфического взаимодействия рецептора с лигандом, можно условно разделить на 3 основные группы [75].

1. Образование хемокинов – низкомолекулярных цитокинов, которые отвечают за хемотаксис лейкоцитов. Хемокины привлекают к участку внедрения в организм патогенов клетки естественного иммунитета, которые диффузно располагаются в пародонте в различных тканях. Воспалительные хемокины образуются в больших количествах в ходе инфекции или при повреждении тканей и обеспечивают миграцию воспалительных лейкоцитов в поражённую область. Типичным примером воспалительного хемокина может служить CXCL8, который функционирует как хемоаттрактант для нейтрофилов.

2. Активация эффекторных функций врожденного иммунитета. Несомненно, все клетки врожденного иммунитета здорового человека могут и без активации выполнять свои функции. Так, любой макрофаг может не только захватывать микроорганизмы, но и переваривать захваченные частицы в фагосомах. Однако активированные клетки врожденного иммунитета проводят свою работу в десятки и сотни раз быстрее и полнее. Поэтому для эффективной защиты организма необходимо, чтобы все клетки формирующегося воспалительного очага были активированы. В фагоцитирующих клетках (макрофагах и нейтрофилах) активируются процессы кислородного взрыва, повышается активность образования оксида азота. Кроме того, активируется синтез различных антимикробных веществ в клетках – дефензинов, лизоцима, компонентов комплемента. Увеличивается цитотоксическая активность

естественных киллеров (NK-клеток). В эпителиальных клетках активируется образование s-белкового фрагмента, который, соединяясь с двумя молекулами IgA, приводит к получению секреторного иммуноглобулина A (sIgA).

3. Активация адаптивной иммунной системы.

Сигнальные образ-распознающие рецепторы, специфически регулируемые PAMPs (англ. Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), через направленное образование цитокинов обеспечивают активацию функций клеток иммунной системы, адекватную силе и характеру полученного сигнала и зависящую от места его действия на клетки иммунной системы. Благодаря образ-распознающим рецепторам механизм активации иммунного ответа на воздействие PAMP приобретает полную специфичность и направленность своего действия [75].

Сегодня о роли NOD1 и NOD2 во врожденных иммунных реакциях клеток тканей пародонта человека известно немного. Ahn S.G., Park J.H., Yoon J.H. в 2012 году описали эксперимент *in vitro* по изучению функции NOD1 и NOD2 во врожденных иммунных реакциях клеток периодонтальной связки человека. Результаты исследования показывали, что рецепторы NOD1 и NOD2 функционально экспрессируются в клетках периодонтальной связки человека и могут вызывать врожденные иммунные реакции. Основная роль NOD1 заключается в индуцировании набора иммунных клеток. Эти результаты указывают на то, что NOD1 функционирует как молекула распознавания патогенов, чтобы индуцировать экспрессию молекул, участвующих в ранних стадиях врожденного иммунного ответа [156]. В здоровых тканях десны NOD1- и NOD2-рецепторы проявляют более сильную экспрессию, чем toll-подобные рецепторы. Причем, NOD1- может играть более важную роль в иммунном ответе клеток периодонтальной связки, чем NOD2 [337].

В фибробластах десны человека рецепторы NOD1 и NOD2 сильно экспрессированы у пациентов с пародонтитом, и их агонисты (например, мурамилдипептид) могут увеличивать продукцию интерлейкина 1; интерлейкина 6, интерлейкина-8, трансформирующего фактора роста β , а также α - и β -дефензинов, т.е. усилить антимикробный ответ [67].

Sudo T., Okada Y., Ozaki K. полагают, что NOD2 играет решающую роль в течении агрессивной формы пародонтита, и нужны дополнительные исследования, показывающие функцию рецептора NOD2 при этом заболевании [171, 204].

Анализ микрокомпьютерной томографии показал, что удаление рецептора NOD1 у мышей значительно усугубило резорбцию кости, вызванную грамотрицательными бактериями, что проявлялось увеличением числа остеокластов. Экспрессия провоспалительных медиаторов была повышена в клетках с дефицитом NOD1. Эти результаты предполагают роль NOD1 как ограничивающую деятельность остеокластов в этой модели [282].

Кроме того, NOD1 и NOD2 опосредуют продукцию внутриклеточной молекулы адгезии 1 (ICAM-1), индуцированную *P. gingivalis*, в пародонтальных фибробластах. Поэтому NOD1 и NOD2 можно считать потенциальными мишенями для пародонтальной терапии [126, 253].

Полиморфизм гена NOD2 был обнаружен при болезни Крона, что предполагает роль NOD2 в активном иммунном ответе на бактерии. NOD2 экспрессируется не только в антиген-презентирующих клетках, таких как дендритные клетки и макрофаги, но также в клетках периодонтальной связки и эпителиальных клетках полости рта. Кроме того, toll-рецепторы могут работать сообща с рецепторами NOD1 и NOD2 для выработки провоспалительных цитокинов/хемокинов [327].

Zhao Y., Quan Y., Lei T., Fan L. подчеркнули важность инфламماسомы другого NLR-рецептора, NLRP3, как потенциальной терапевтической цели при лечении пародонтита [126, 168, 229, 339]. В эксперименте *in vitro* была установлена повышенная экспрессия инфламмасом NLRP3 в клетках, включая остеокласты, остеобласты, фибробласты периодонтальной связки и лейкоциты. Авторы допустили в интерпретации своей работы, что повышенная активность рецептора NLRP3 способствует клеточной дисфункции и нарушению окружающей среды, что приводит к деструкции пародонтальной связки и альвеолярной кости. Необходимо выяснить статус разработки ингибиторов

инфламмасомы на основе рецептора NLRP3 и разработать их применение для лечения пародонтита [168].

О значимости NLRs-ассоциированных механизмов системы врожденного иммунитета в осуществлении противоинфекционной защиты свидетельствует множественность стратегий иммунного уклонения, используемых бактериальными патогенами [55, 56, 57, 148]. Микробы могут преодолевать NLRs-зависимый барьер врожденных иммунных реакций: снижать уровень экспрессии факторов, выполняющих роль лигандов NLRs или ингибировать детекцию данных PAMPs NOD-подобными рецепторами; ингибировать активацию инфламмасом и блокировать NLRs-зависимой сигнальной трансдукции [48, 53, 54, 56].

1.4. Влияние биопленки на иммунные реакции хозяина.

***Porphyromonas gingivalis*: влияние на иммунный ответ человека**

Взаимосвязь неспецифического клеточного местного иммунитета и микробного состава зубной бляшки в процессе формирования воспалительно-деструктивного процесса в пародонте очень сложна [48, 115, 116, 288]. Бактерии полости рта обладают различными уровнями иммуностимулирующей активности [190, 207, 211, 212, 216]. Пародонтопатогенные микроорганизмы сосредотачиваются в местах, лишенных доступа кислорода: в большой концентрации микробного налета, глубоких пародонтальных карманах [219]. Именно поэтому они часто определяются при пародонтите тяжелой степени.

Микробиота подавляет иммунную защиту человека на всех этапах иммунного ответа [230, 253]. Пародонтопатогены блокируют активацию сигнального пути врожденного иммунитета, в результате чего не происходит передачи сигнала с образ-распознающих рецепторов, не осуществляется выработка провоспалительных цитокинов, затем не происходит образования интерферонов, не завершается фагоцитоз [19, 20, 248, 292, 293]. Высказана гипотеза о способности пародонтопатогенов, проникающих внутрь клеток, влиять на систему макрофагов пародонта с вовлечением их в реализацию системных заболеваний [7, 10, 12].

В целом, ни один из бактериальных видов специфически не определяет поддесневой микробный профиль у пациентов с агрессивной формой пародонтита по сравнению с хроническим пародонтитом [43, 200, 237, 276, 287]. За неимением четких объективных научных критериев дифференциальной диагностики хронического и агрессивного пародонтита нозологию «Агрессивный пародонтит» авторы современной классификации воспалительных заболеваний пародонта в 2017 году исключили из классификации заболеваний пародонта, объединив ее с хроническим пародонтитом [33, 182, 206].

Бактерии, ассоциированные с пародонтитом, манипулируют реакцией хозяина таким образом, чтобы отделить воспаление от бактерицидной активности, примером чего является действия ключевого патогена *P. gingivalis* [94, 183, 242, 302, 303, 304]. *Porphyromonas gingivalis* — это грамотрицательный анаэроб, активно участвующий в патогенезе пародонтита, вид, более других ассоциирующийся с пародонтитом, он обнаруживается в 85% случаях пародонтита тяжелой степени. Присутствие *P. gingivalis* в пародонтальном кармане может предсказать неизбежное прогрессирование заболевания, и между количеством *P. gingivalis* и глубиной кармана обнаруживается значительная положительная корреляция. В рамках своей стратегии выживания в хозяине *P. gingivalis* обладает способностью проникать в клетки и ткани, избегая, таким образом, иммунного надзора [125, 161, 301, 302, 303, 304].

Porphyromonas gingivalis активно проникает в эпителиальные клетки десны, где он поддерживает жизнеспособность и размножается [175, 231].

Присутствие *P. gingivalis* в зубодесневой борозде, даже при низкой численности, превращает комменсальную микробиоту в дисбиотическое сообщество, что приводит к дальнейшей колонизации тканей полости рта патогенной микрофлорой [93, 94]. В этом контексте *P. gingivalis* может принести пользу всему микробному сообществу, снижая бактерицидную активность лейкоцитов и при этом стимулируя их воспалительные реакции. Это двойное подрывное действие способствует развитию пародонтита. Причем благодаря *P.*

gingivalis сам иммунный ответ хозяина играет значительную роль в повреждении тканей пародонта [133, 313].

P. gingivalis экспрессирует молекулы клеточной адгезии, которые активируют toll-подобные рецепторы, и секретирует ферменты гингипаины, которые действуют на компонент комплемента C5, что приводит к продукции высоких локальных концентраций C5A, лиганда рецептора 1 компонента комплемента 5a (C5aR1) [148, 189, 290]. Таким образом, бактерия может совместно активировать C5aR1 и TLR2 в фагоцитарных клетках, таких как нейтрофилы и макрофаги [204, 290, 302].

Эволюционно сформировались изощренные механизмы ускользания бактерий от распознавания их хозяином [1, 6, 124, 125]. Пародонтопатоген *P. gingivalis* способен эффективно препятствовать фагоцитозу и внутриклеточному киллингу; подавлять или усиливать воспалительный ответ; в активизации ингибирующих рецепторов для подавления респираторного взрыва в фагосоме. *P. gingivalis* снижает синтез провоспалительных цитокинов путем воздействия на инфламмасомы, стимулирует продукцию цитокинов, подавляющих врожденный ответ; повреждает ключевые молекулы внутриклеточных сигнальных путей [6, 124, 146]. *P. gingivalis* осуществляет манипуляции с апоптозом с целью выживания и репликации внутри клеток хозяина, блокирования процессинга и презентации бактериальных антигенов [20]. На примере *P. gingivalis* изучение механизмов взаимоотношений хозяин-паразит позволяет раскрыть новые факты, характеризующие «логику живых существ» на уровне патогенов и использовать их механизмы уклоняться от иммунных реакций и фактически управлять системой иммунитета [20, 303, 304].

В настоящее время хорошо известно, что *P. gingivalis* является не агрессором воспалительного ответа, а скорее оппортунистом, который может взаимодействовать с хозяином и разрушать его защитные механизмы. Используя эту стратегию, *P. gingivalis* продлевает свое выживание и закрепляется в пародонтальном кармане. Он пользуется своей способностью отменять регуляцию

врожденного иммунитета, что, в свою очередь, может отключить адаптивный иммунитет [94, 253, 268].

P. gingivalis обладает также способностью как стимулировать выработку интерлейкина эпителиальными клетками, так и ингибировать его выработку, приводя к затрудненному хемотаксису полиморфно-ядерных нейтрофилов, явлению, известному как «паралич хемокинов» [268]

Таким образом, *Porphyromonas gingivalis* выводит из строя первую линию защиты в тканях пародонта [175]. Кроме того, ингибируя продукцию IL-12 макрофагами, он предотвращает активацию цитотоксических Т-клеток и, следовательно, бактериальный клиренс. Соответственно, ингибируя продукцию интерферона (IFN)- γ Т-клетками, он ингибирует бактерицидную активность макрофагов [230].

В контексте субгингивальных сообществ биопленки *P. gingivalis*, вероятно, будет действовать в согласованных действиях с другими видами, к их взаимной выгоде. Например, манипулирование комплементом *P. gingivalis* может обозначать стратегию совместного развития для поддержки других видов, присутствующих в биопленке, которые могут взаимно обеспечивать дополнительные возможности колонизации и доступности питательных веществ для *P. gingivalis*. Даже при низкой численности этот вид качественно и количественно влияет на состав микробиоты пародонтального кармана. По этим причинам *P. gingivalis* в настоящее время считается «краеугольным камнем» в субгингивальных биопленках. Развивается порочный круг, заключающийся в том, что снижение иммунной защиты в полости рта вызывает развитие патогенной микрофлоры, деятельность которой усиливает «местное» иммунодефицитное состояние [125]. У пациентов, у которых в поддесневой микрофлоре присутствует *P. g.*, наблюдается снижение иммунорегуляторного комплекса, сдвиг соотношения CD4/CD8 в сторону CD8, то есть наступает иммунодефицит [220]. Возможно, именно этим в процессе течения пародонтита объясняется частое возникновение рецидивов.

Протеолитические ферменты *P. gingivalis* участвуют в поздних стадиях деградации коллагена, разрушают белки организма-хозяина (фибриноген и белки

плазмы крови), расщепляют или трансформируют цитокины, участвующие в процессе воспаления [10, 102]. Липополисахариды, фимбрии и компоненты наружной мембраны *P. gingivalis* участвуют в нарушении процессов ремоделирования кости альвеолярного отростка челюстей. Активированные под действием этих факторов остеокласты способствуют высвобождению из фибробластов и макрофагов медиаторов костной резорбции - ИЛ-1 β , простагландина E2, ФНО- α [11].

В процессе вторжения микроорганизмы могут все глубже проникать в ткани пародонта и достигать поверхности кости. Было показано, что *P. gingivalis* способен проникать в остеобласты путем интегрирования с белком интегрин $\alpha 5 \beta 1$, вызывая конденсацию актина, активацию сигнального пути JNK и апоптоз остеобластов [20; 304]. Кроме того, *P. gingivalis* способствует экспрессии проостеокластогенерирующего цитокина RANKL в остеобластах, инициирующего таким образом процесс резорбции кости [113, 115, 116].

Porphyromonas gingivalis, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* часто формируют бактериальный консорциум, так называемый «красный» комплекс, который тесно связан с проявлением деструктивных процессов при пародонтите, обуславливает сильную кровоточивость и приводит к образованию глубоких пародонтальных карманов. Увеличение доли красного комплекса бактерий наблюдается при пародонтите всех видов [321, 322].

К «маркерным» микроорганизмам, принимающим участие в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта, относится *T. forsythia* (*B. forsythus*), которая секретирует целый ряд протеолитических ферментов. Определенные штаммы *T. forsythia* способны к адгезии фибробластам, эритроцитам и лейкоцитам путем взаимодействия поверхностных белковых структур [194, 200].

К красному комплексу относится и *T. denticola* - тонкие, спирально извитые бактерии порядка спирохет. Подвижность этих бактерий может обеспечивать проникновение в ткани макроорганизма. Основным фактором вирулентности *T. denticola* считается дентилизин — протеиназный комплекс наружной мембраны, обеспечивающий проникновение в слой эпителиальный клеток путем разрушения

белков межклеточного вещества. Кроме того, дентилизин разрушает мембрану эпителиальной клетки, подавляет адгезию и подвижность мигрирующих макрофагов, способен расщеплять Ig A, Ig G, фибриноген, а 1-антитрипсин [132, 184, 297, 321].

T. denticola прикрепляется к десневым фибробластам человека за счет взаимодействия с рецепторами фибробластов. Установлено, что эти микроорганизмы могут подавлять ответ лимфоцитов на антигены [321].

Одним из самых агрессивных микроорганизмов биопленки при пародонтите являются *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (А.а.) [243, 244, 340]. Главной спецификой действия этого микроорганизма является выделение им эндотоксинов, которые повреждают клетки и межклеточные структуры, в частности, соединительную ткань организма человека. А.а. — неподвижная грамотрицательная анаэробная бактерия, которая относится к облигатным представителям микрофлоры полости рта. А. а. в перечне пародонтопатогенов представляет особый интерес по нескольким причинам: производит целый ассортимент факторов вирулентности, результатом воздействия которых является воспаление, вызывает разрушение тканей пародонта и ингибирует его восстановление [10, 150, 244, 332, 333].

Многочисленные исследования показали наличие высоких концентраций А. а. в образцах микрофлоры полости рта пациентов с агрессивными формами пародонтита по сравнению с лицами, не имеющими заболеваний пародонта. Частота выявления А. а. при агрессивном пародонтите достигает 90%, а у здоровых пациентов - не более 10-20% [42, 43, 207, 237]. После лечения пародонтита количество А. а. снижается, параллельно с клиническим улучшением состояния тканей пародонта.

Начальной зоной колонизации и основным местом обитания А. а. является слизистая оболочка рта, поверхности зубов и зубодесневая борозда. В настоящее время наиболее точно рассматривать А.а. как необходимого партнера патогенного консорциума, который подавляет врожденный иммунитет хозяина, чтобы способствовать чрезмерному росту других микробов [130, 200, 203].

Основным фактором вирулентности *A.a.* является лейкотоксин, который связывается с моноцитами, нейтрофилами и лимфоцитами. В результате его действия в клеточных мембранах образуются поры, нарушается осмотическая стабильность клеток и в итоге происходит их гибель. Более того, лейкотоксин ингибирует хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов и снижает выработку ими антибактериальных веществ, в частности, перекись водорода. Липополисахариды клеточной стенки *A. a.* непосредственно провоцируют резорбцию кости альвеолярного отростка челюсти. В процессах деструкции костной ткани участвуют и связанные с поверхностью клетки *A. a.* субстраты, которые подавляют пролиферацию остеобластов [332].

Токсины, выделяемые *A.a.*, могут модулировать функцию макрофагов в местах инфицирования *A. actinomycetemcomitans*, нарушая фагоцитоз и изменяя баланс провоспалительных/противовоспалительных цитокинов [190, 293, 332, 333].

Микробиологические различия между хронической и агрессивной формами пародонтита являются темой обширных дискуссий [42, 43, 291].

Rescala B. et al. не смогли найти никаких различий в микробном профиле пациентов с хроническим и агрессивным пародонтитом [237].

Пародонтопатогенная микрофлора – это всегда ассоциации нескольких видов микроорганизмов, «расцвет» которых невозможен в условиях монокультуры. Это всегда комплексы, «консорциумы», симбиозы, при которых бактерии перестают действовать поодиночке [71].

Вирулентность пародонтопатогенной микрофлоры – многофакторное явление, которое зависит не только от потенциала самой бактерии, но также от условий окружающей среды и характера взаимодействия с макроорганизмом. Последний фактор крайне важен, поскольку деструктивные процессы в тканях пародонтального комплекса зависят не столько от литических возможностей бактерии, сколько от механизмов иммунной защиты «организма-хозяина», обладающих значительно более выраженным разрушительным потенциалом. Тем не менее, эти механизмы инициируются бактериальными компонентами,

запускающими каскадные воспалительные реакции хозяина в ответ на внедрение микроорганизмов зубного налета. Иммунная недостаточность (врожденная или приобретенная) способствует быстрому размножению пародонтопатогенных, главным образом, грамотрицательных анаэробных микроорганизмов [7, 72, 77].

Способы борьбы человеческого организма с пародонтопатогенной микробиотой могут быть как успешными, так и неэффективными. Так, различают завершённый и незавершённый фагоцитоз. В последнем случае микробы не погибают, а иногда даже размножаются внутри фагоцитов. Выживанию патогенов способствуют как дефекты в работе фагоцитов, так и реализация микробных механизмов, блокирующих фагоцитарную активность. Таким образом, необходимо создание оригинальных вакцин и принципиально новых лекарственных препаратов для коррекции нарушенных функций иммунной системы при инфекционных болезнях, трудно поддающихся профилактике и лечению [13, 26, 49].

1.5. Роль цитокинов в иммунологических реакциях при воспалительных заболеваниях пародонта

При контакте клетки хозяина с микроорганизмами в макрофагах и нейтрофилах образуются особые мультимолекулярные цитоплазматические белковые комплексы - инфламмосомы (англ. inflammasome от англ. inflammation, воспаление), обеспечивающие протеолитическую активацию провоспалительных цитокинов интерлейкина 1β и интерлейкина 18 (IL-18), которая приводит к запуску воспалительной реакции. В инфламмосоме («платформе», в состав которой входят NOD-рецепторы) активируется пироптоз и происходит уничтожение патогена. Формирование инфламмосомы является платформой для активации каспаз, процессирующих важнейшие провоспалительные цитокины в биологически активные формы (IL-1b и IL-18), секреция которых инициирует и регулирует воспалительный процесс [21]. Цитокины — ключевые гуморальные факторы воспаления, необходимые для реализации защитных функций врожденного иммунитета.

Цитокины индуцируют усиление кислородного метаболизма клеток, стимуляцию выработки бактерицидных пептидов, усиление экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках, а также на самих лейкоцитах, что приводит к миграции в очаг воспаления лейкоцитов из кровяного русла [58]. Провоспалительные цитокины оказывают преимущественно местное действие.

Цитокины являются «молекулярными светофорами», регулирующими скорость и степень иммунных реакций [79, 241, 261].

Интерлейкины осуществляют межклеточные взаимодействия между лейкоцитами; после активации NOD-рецепторов клеток иммунной системы интерлейкины играют основополагающую роль в развитии важнейших иммунных реакций в клетках врожденного и адаптивного иммунитета [72, 73, 94, 137, 190]. Процесс активации клеток врожденного иммунитета после контакта PAMP с NOD-рецепторами обычно начинается в промежуток времени от нескольких минут до нескольких часов, а максимум достигается через 24 часа [75]. Провоспалительные цитокины синтезируются и секретируются достаточно быстро, хотя кинетика синтеза различных цитокинов этой группы неодинакова.

В типичных случаях (быстрый вариант) экспрессию их мРНК отмечают через 15–30 мин после индукции, появление белкового продукта в цитоплазме — через 30–60 мин, содержание его во внеклеточной среде достигает максимума через 3–4 ч. Некоторое количество цитокинов экспрессируется на поверхности клетки или содержится в цитоплазматических гранулах. Выброс гранул могут вызывать те же активирующие сигналы, что и продукция цитокинов. Это обеспечивает быстрое поступление цитокинов в очаг поражения при пародонтите [145, 146, 201].

Основная роль провоспалительных цитокинов — «организация» воспалительной реакции. Один из наиболее важных и ранних эффектов провоспалительных цитокинов — усиление экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках, а также на самих лейкоцитах, что приводит к миграции в очаг воспаления лейкоцитов из кровеносного русла. Кроме того, цитокины индуцируют усиление кислородного метаболизма клеток, экспрессии ими

рецепторов для цитокинов и других факторов воспаления, стимуляцию выработки бактерицидных пептидов и т.д.

Важнейший провоспалительный цитокин, Интерлейкин 1α , β (IL- 1α , β), активирует фагоцитирующие клетки, усиливая образование ими супероксидных радикалов и оксида азота, повышая экспрессию на клетках молекул адгезии, стимулируя синтез белков острой фазы. Он усиливает хемотаксис гранулоцитов, Т- и В-лимфоцитов, стимулирует нейтрофильный лейкоцитоз, приводит к расширению сосудов, способствует повышению выброса гистамина тучными клетками [75; 296]. IL-1 стимулирует продукцию противомикробных пептидов в эпителиальных клетках, стимулирует пролиферацию и активацию NK-клеток и фибробластов [296; 316].

IL-1 активирует остеокласты и поэтому подавляет формирование новой кости (однако низкие концентрации IL-1 вызывают новый рост кости) [296; 316].

IL-1 обладает множеством системных эффектов. Он стимулирует выработку гепатоцитами белков острой фазы, участвует в развитии системных проявлений воспалительного процесса. Усиливая экспрессию рецепторов для колониестимулирующих факторов, IL-1 способствует усилению гемопоэза. IL-1 стимулирует выход из костного мозга лейкоцитов, в первую очередь нейтрофилов, в том числе незрелых, что приводит к появлению при воспалении лейкоцитоза и сдвигу лейкоцитарной формулы влево (накопление незрелых форм клеток) [296].

Микроорганизмы стимулируют только те клетки, которые находятся в непосредственной близости от места внедрения, прежде всего локальные макрофаги. Затем тот же эффект многократно воспроизводится молекулами IL- 1β . IL- 1β является ключевым провоспалительным цитокином и пирогеном, который формирует локальный и системный иммунный ответ, активирует лимфоциты и привлекает миелоидные клетки в зону воспаления [81]. Таким образом, IL- 1β контролирует В-клеточный и гуморальный иммунный ответ.

Интерлейкин- 1β является плеiotропным медиатором воспаления [296] и преобладающей формой IL-1. Этот многофункциональный цитокин с широким спектром действия играет ключевую роль в развитии и регуляции

неспецифической защиты и специфического иммунитета, одним из первых включается в ответную защитную реакцию при действии патогенных факторов [72]. Он вырабатывается NK-лимфоцитами, фибробластами, дендритными и эндотелиальными клетками, но основными продуцентами IL-1 β являются макрофаги/моноциты [265]. Мишенью для IL-1 β являются иммунокомпетентные, эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты. Этот цитокин инициирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активируют нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (IL-2, -3, -6, TNF- α), простагландинов, молекул адгезии (Е-селектинов), повышает фагоцитоз, хемотаксис, проницаемость сосудов, продукцию активных форм кислорода [204, 226, 296, 316]. Транскрипция и трансляция IL-1 β стимулируется другими цитокинами (TNF- α , гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и др.), лейкотриенами, супрессируется IL-4, IL-6, трансформирующим фактором бета [296]. В целом IL-1 β играет ведущую роль в формировании цитокиновой сети в ответ на повреждение [98].

В пародонтальном кармане провоспалительные цитокины эффективно оказывают местное иммуномодулирующее действие. Результаты Брусницыной Е.В., Тарасевича Т.Н., Закирова Т.В. (2015) показали связь между локальной экспрессией IL-1 β и тяжестью пародонтита. Концентрация IL-1 β в пародонтальном кармане группы с агрессивным пародонтитом были значительно выше, чем в аналогичной среде у здоровых субъектов ($P < 0,001$) [11, 296].

По другим данным, у пациентов с агрессивным пародонтитом было выявлено малое количество нейтрофилов в десневой ткани, которое, по-видимому, было снижено из-за меньшей концентрации TNF- α [305] и снижен уровень IL-1 β .

По мнению Янушевича О.О., Еварницкой Н.Р., Ермольева С.Н. (2023), в периферической крови уровень всех исследованных интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-11) существенно не различался между исследуемыми группами с хроническим и агрессивным пародонтитом и здоровыми субъектами [144].

Другой провоспалительный цитокин IL-6 также активирует фагоцитирующие клетки, усиливая выработку супероксид-радикалов,

способствует повышению экспрессии молекул адгезии. Он усиливает продукцию белков острой фазы и антимикробных пептидов [222, 316].

IL-6 вырабатывают моноциты и макрофаги, эндотелиальные, эпителиальные, глиальные, гладкомышечные клетки, фибробласты, Т-лимфоциты типа Th2, NK- лимфоциты [247, 259]. Выработка IL-6 миелоидными клетками индуцируется при взаимодействии их toll-подобными рецепторами с микроорганизмами и их продуктами, а также под влиянием IL-1 и TNF α . При этом в течение 2 ч содержание IL-6 в плазме крови может возрасть в 1000 раз.

IL-6 участвует в индукции практически всего комплекса местных проявлений воспаления [67]. Его действие также носит плеiotропный характер [222]. IL-6 стимулирует активацию, пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, вызывает индукцию кислородного взрыва в фагоцитирующих клетках, выработку острофазовых белков. В то же время он подавляет продукцию IL-1 и TNF- α , что определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам показательным провоспалительным цитокином, он оказывает также и противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов. Биологический смысл этого кажущегося парадоксальным явления сводится к тому, что IL-6 способствует завершению формирования воспалительного процесса [145, 146].

Важная роль в подавлении и сдерживании воспалительной реакции. принадлежит трансформирующему фактору роста β (TGF β), IL-10; часто роль противовоспалительного фактора играет IL-4 [2, 52, 59, 201, 333].

Цитокины выполняют огромное разнообразие функций, регулирующих разные процессы в иммунной системе. Один и тот же цитокин в зависимости от типа клетки и ее физиологического состояния может активировать различные ее функции [2, 59].

Различия в концентрации цитокинов между агрессивным и хроническим пародонтитом очевидны, что ставит вопрос о неадекватном балансе между

системным иммунным ответом и бактериальной инфекцией при агрессивном пародонтите [165, 246].

Таким образом, при агрессии патогенов в тканях пародонта происходит развитие воспаления, направленного на ликвидацию патогена, в котором ключевую роль в активации врожденного иммунитета играют образ-распознающие рецепторы, а координирующую роль – цитокины IL1, IL4, IL6, IL10, TGF β и другие [75, 246, 276, 341].

Необходимо отметить, что в любой иммунной реакции важны *количественные* соотношения всех компонентов, относимых как к врожденной (моноциты/макрофаги, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, гистамин и др.), так и к адаптивной иммунной системе (Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины, в том числе IgE) [355]. Именно это и регулирует система образ-распознающих рецепторов иммунных клеток [161, 253].

1.6. Антимикробные пептиды — многофункциональная защита тканей пародонта

Последние научные исследования подтверждают важную роль противомикробных пептидов, и, в частности, α - и β -дефензинов (англ. defense – защита), в поддержании здорового состояния пародонта [232, 233].

Дефензины — катионные пептиды иммунной системы, обычно в составе 18-45 аминокислот, активные в отношении бактерий, грибов и многих вирусов. Противомикробные пептиды филогенетически являются самой древней формой врождённой иммунной защиты [15]. Пациенты, у которых отсутствуют α -дефензины или наблюдается их дефицит, страдают частыми и тяжелыми бактериальными инфекциями.

Дефензины играют ключевую роль в обеспечении первой линии защиты макроорганизма от пародонтопатогенов. Они непосредственно принимают участие в уничтожении широкого спектра микроорганизмов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии [47, 174, 260, 295]. Их

дополнительные функции как ингибиторов протеиназ также являются важными для нормальной физиологии слизистой оболочки [19, 120, 121].

Иммунные клетки используют дефензины для уничтожения бактерий, поглощённых при фагоцитозе. При взаимодействии с микроорганизмами дефензины присоединяются к клеточной мембране микроба и углубляются в неё, формируя порообразные разрывы [15, 120].

Дефензины являются амфипатичными молекулами, то есть гидрофильные и гидрофобные участки молекулы четко отделены друг от друга. Это свойство облегчает связывание и встраивание их в фосфолипидный бислой микроорганизмов [19]. Принцип действия этих антимикробных полипептидов состоит во встраивании в клеточные мембраны бактерий или оболочки сложных вирусов, что приводит к нарушению целостности поверхностных структур атакуемых патогенов [209, 255, 260, 273].

Дефензины оказывают хемотаксические эффекты, индуцируя синтез IL-8, и сами являются хемоаттрактантами, они стимулируют ангиогенез, заживление ран, индуцируют апоптоз [131]. Кроме того, дефензины активируют дифференцировку дендритных клеток, активируют синтез цитокинов; оказывают адьювантный эффект (т.е. усиление иммунного ответа); осуществляют противовоспалительный эффект — ингибирование синтеза TFN- α , что важно на заключительных этапах воспаления. Они также регулируют активацию комплемента [90, 342].

Дефензины разделяют на три семейства - α -, β - и θ -дефензины. В организме человека присутствуют два вида: α - и β -дефензины. Основными источниками альфа-дефензинов (Human Neutrophilic Peptide, HNP₁₋₃) служат гранулы клеток периферической крови (нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов, тучных клеток, NK-клеток) [279]. HNP1 действует как «молекулярный тормоз» воспаления, вызванного макрофагами, обеспечивая как борьбу с патогеном, так и снижение воспаления с минимальным повреждением тканей [334]. Действие дефензинов дополняет активность других противомикробных факторов слюны, таких как лизоцим и секреторные иммуноглобулины, которые выполняют свою специфическую роль во врожденных механизмах защиты

организма от инфекции [31, 131, 132]. Антимикробные пептиды (AMP) считаются новым поколением антибиотиков [26, 27, 159, 260].

А-дефензины присутствуют в слюнных железах и слюне, а также в зубодесневой борозде, куда они попадают вместе с миграцией нейтрофилов даже в состоянии здоровья. Высокий уровень HNP1-3 после лечения пародонтита может быть связан со специфической биологией зубодесневой борозды, которая даже в состоянии здоровья содержит нейтрофилы, мигрирующие из тканей в ответ на микробиоту зубодесневого пространства [160]. Это было подтверждено гистологическими исследованиями, которые демонстрируют, что в десневой соединительной ткани воспалительные клетки присутствуют всегда [15, 27, 28, 29, 224].

В-дефензины - (Human Beta-Defensins – HBD₂) синтезируются эпителиоцитами десневой борозды [298, 312]. Экспрессия генов, кодирующих дефензины, увеличивается в ответ на проникновение в организм патогенов или при повреждении и воспалении в тканях [122, 312].

Активация нейтрофилов при обострении пародонтита приводит к быстрому высвобождению дефензинов, которые затем выявляются в плазме и других жидкостях организма. В плазме здоровых людей обнаруживается очень низкий уровень дефензинов (от неопределяемых величин до 50-100 нг/мл), однако при внедрении инфекционного агента содержание дефензинов может возрасти до 10 мг/мл и выше [112]. Puklo M., Guentsch A., Niemstra PS., Eick S., Potempa J. (2008) показали, что у пациентов с агрессивным пародонтитом уровень HNP₁₋₃ был высоким [26, 159].

Повышение экспрессии β -дефензинов HBD₂ выполняет защитную роль против микроорганизмов при агрессивном пародонтите, и HBD-1 и hBD-2 экспрессируются в тканях пародонта в большой концентрации [224, 298, 312].

В-дефензин конкурентно ингибирует активацию сигнала NF- κ B, вызванную липополисахаридами бактерий, через рецептор TLR4, тем самым ослабляя секрецию воспалительных цитокинов [342]. Все антимикробные пептиды, за

исключением HNP-3, оказали значительное нейтрализующее действие на активность *T. Forsythia* [209].

Эти результаты свидетельствуют о том, что антимикробные пептиды можно рассматривать как профилактические и терапевтические средства при пародонтите [26, 45, 47, 298].

Недостаточная продукция пептидов-антибиотиков приводит к снижению иммунологических показателей слизистых оболочек [112], однако обычно инфекции не претерпевают генерализацию, а характеризуются локальным течением [174, 196, 273].

Вавилова Т.П., Деркачева Н.И., Островская И.Г. (2015) показали, что активация рецептора NOD2 стимулирует производство антимикробных пептидов в слюне [15].

1.7. Изменения формулы крови при агрессивном течении пародонтита

Комплексное иммунологическое исследование периферической крови должно включать изучение субпопуляций лимфоцитов в периферической крови. Т-клетки – разновидность лимфоцитов, основные этапы развития которых проходят в тимусе, что и определило их название (тимусзависимые, или Т-лимфоциты). Большинство Т-лимфоцитов распознаёт комплекс антигенов с молекулами МНС и участвует в реализации иммунного ответа в качестве исполнительных и регуляторных клеток. Т-лимфоциты экспрессируют молекулярный комплекс TCR-CD3+, где TCR – антиген-распознающий димер, а CD3+ – вспомогательный молекулярный комплекс. Выделяют естественные Т-лимфоциты, формирующиеся в процессе нормального развития, независимо от поступления в организм чужеродных антигенов, а также адаптивные Т-лимфоциты, формирующиеся в ходе иммунного ответа. Поступившие из кровотока CD4+Т-клетки задерживаются в подслизистом слое и мигрируют из него в *lamina propria* и, в небольшом количестве, в эпителиальный слой. CD8+Тклетки, напротив, мигрируют преимущественно в эпителиальный слой слизистых оболочек и пополняют пул интраэпителиальных лимфоцитов [140].

По содержанию Т-лимфоцитов в венозной крови пациентов с агрессивным пародонтитом исследователи получили противоположные результаты. При иммунофенотипировании лимфоцитов выявлены различные отклонения, наиболее распространенные — это повышение общего содержания Т-лимфоцитов [238], также у половины больных выявлено снижение CD8+, что приводит к нарастанию общей активности всей популяции лимфоцитов, активации NK-клеток, усилению продукции провоспалительных цитокинов. Около трети больных показали повышенную концентрацию клеток CD4+ по сравнению со здоровыми пациентами, около трети — пониженные. У большинства участников исследования количество NK-клеток оказалось ниже нормы. При этом снижение количества В-лимфоцитов выявлено у 87 (39%) пациентов [12, 157].

Естественные киллеры (natural killers, NK) – крупные лимфоциты с азурофильной зернистостью в цитоплазме (большие гранулярные лимфоциты). Основные компоненты гранул NK-клеток, связанные с их цитолитической активностью, – перфорин, гранзимы и гранулозин. Главное их отличие от других популяций лимфоцитов – отсутствие антиген-специфических рецепторов. Основные маркеры NK-клеток – комбинация молекул CD56 и CD16. NK-клетки распознают сигналы опасности в виде эндогенных стрессорных молекул (опасность-ассоциированных молекулярных паттернов, DAMP), а основная их функция – контактный цитоллиз клеток, несущих сигналы опасности [352]. Таким образом, наиболее важные функции NK-клеток – цитотоксическая активность по отношению изменённых (трансформированных, инфицированных, подвергшихся действию стресса) клеток организма и секреция цитокинов, играющие важную роль в регуляции иммунных процессов. Роль естественных киллеров в патогенезе пародонтита в настоящее время уточняется [22, 212].

По данным Брусницыной Е.В. (2015), у пациентов с агрессивным пародонтитом в периферической венозной крови были выявлены снижение количества Т-лимфоцитов и увеличение В-лимфоцитов и иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, а также достоверное увеличение содержания в сыворотке крови IgM [11, 82, 83]. По мнению J.M. Albandar (2014), для агрессивного течения

пародонтита характерно высокий цитотоксический эффект CD8⁺ клеток, который проявляется на локальном уровне выраженной деструкцией тканей пародонта [156].

Cheng W.C., Saleh F., Karim B.A. в 2018 году опубликовали обширный анализ субпопуляций иммунных клеток в периферической крови пациентов с хроническим или агрессивным пародонтитом по сравнению с пародонтологически здоровыми субъектами контрольной группы. Авторы резюмировали, что результаты иммунологического исследования периферической крови у пациентов с агрессивной формой пародонтита не отличаются от данных, полученных при исследовании пациентов с типичными формами воспалительных заболеваний пародонта. Авторы не обнаружили существенных различий в частотах основных популяций иммунных клеток (Т-клетки, CD4⁺ Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки, CD4⁺ CD45RO⁺ CD25⁺ CD127, низкорегуляторные Т-клетки (Т-рег), CD19⁺ В-клетки, CD14⁺ моноциты, или Т-клеток, продуцирующих цитокины, или фенотипа CD14⁺ моноцитов в периферической крови этих групп пациентов. Кроме того, не наблюдается существенных различий в уровнях сывороточных воспалительных цитокинов. Эти результаты позволяют предположить, что местная воспалительная реакция десен не отражается очевидными изменениями концентрации основных субпопуляций иммунных клеток крови [17, 186, 317].

1.8. Изменение фагоцитоза при агрессивном течении пародонтита

Значительным нарушением в системе защиты организма от патогенной микрофлоры у пациентов с агрессивным пародонтитом является снижение эффективности фагоцитоза [13, 23, 205, 256]. В ряде научных работ уделяется внимание недостаточной фагоцитарной активности мононуклеаров и полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые являются агентами первой линии противомикробной защиты и обеспечивают активацию иммунного ответа [91]. Агрессивная форма пародонтита может быть связана с нарушением строения рецепторов в иммунотропных клетках и эпителии слизистой оболочки, подавлением процессов опсонизации и хемотаксиса лейкоцитов, снижением

активности лизосомальных ферментов. Итогом становится незавершенный фагоцитоз и внутриклеточное размножение патогенных микроорганизмов [38, 41, 45, 46]

При агрессивном течении пародонтита выявлены изменения фагоцитарного звена: показатели спонтанного НСТ-теста, характеризующие функциональную активность фагоцитирующих клеток крови, снижены примерно у 60% пациентов. Более того — у 41,4% пациентов показатели спонтанного НСТ теста не превышали значения в 3% [13, 91, 113].

1.9. С-реактивный белок – показатель эффективности лечения воспалительных заболеваний

С-реактивный белок (СРБ) – белок острой фазы, его концентрация быстро повышается в периферической крови в ответ на инфекцию и воспаление [24]. Недавние исследования показывают, что СРБ играет ключевую роль в системе врождённого иммунитета, распознавая патогены и изменённые собственные антигены [191, 192]. Активация комплемента и взаимодействие СРБ с Fcγ-рецепторами иммуноглобулинов обеспечивают связь между врождённым и адаптивным иммунитетом [189].

Этот протеин синтезируется гепатоцитами преимущественно под влиянием интерлейкина 6 (IL-6), продукта активированных фагоцитов. СРБ является своеобразным прототипом антитела (похож по структуре и функции на IgM). С-реактивный белок имеет высокую связь с различными микробными продуктами, в частности – фосфорилхолином и подобными молекулами. Связавшись с фосфорилхолином, СРБ может выступать в роли опсонина, облегчая распознавание инфекционного агента фагоцитами, или активировать систему комплемента по классическому пути. СРБ способен связывать C1q-компонент комплемента с последующим разрушением клеток микроорганизмов путём осмотического лизиса [147].

Таким образом, СРБ обладает опосредованными микробицидными свойствами, т.е. способностью разрушать клетки микроорганизмов.

Повышение концентрации СРБ наблюдается уже через 4-6 часов после повреждения ткани, максимальный его уровень достигается через 24-96 часов. Пародонтит связан с повышенным уровнем С-реактивного белка. По мере увеличения степени тяжести пародонтита происходит постепенное увеличение уровней СРБ [147].

Диссоциация между выраженным бактериальным поражением и низкой концентрацией СРБ следует рассматривать как неблагоприятный прогностический фактор в связи с недостаточной реактивностью организма из-за дефекта врождённого иммунитета [51, 320].

СРБ осуществляет экранирование наиболее распространенных аутоантигенных детерминант соединительной ткани (фибронектина, ламинина, поликатионных поверхностей коллагена, липопротеинов низкой и очень низкой плотности). Связываясь с этими лигандами, СРБ играет роль своеобразного «пластыря», прикрывающего аутоантигены от распознавания и презентации, или же обеспечивает их дальнейшее разрушение, что приводит к утрате антигенных свойств. Это ограничивает аутоиммунную реакцию против антигенов очага некроза [51].

Пациенты с агрессивным пародонтитом показали в среднем более чем на 50% более высокие уровни СРБ: 1,56, ($p = 0,0039$), чем пациенты с хроническим пародонтитом. Эти результаты дают доказательства того, что пародонтит связан с системным воспалением, измеряемым по уровню сывороточного СРБ [191, 192, 326].

При эффективной терапии концентрация СРБ снижается уже на следующий день, а если этого не происходит, с учетом изменений уровня СРБ решается вопрос о выборе другого метода лечения [202].

1.10. Агрессивный пародонтит: иммуноглобулины в сыворотке крови и пародонтальном кармане

Большое значение в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта играют факторы гуморального иммунитета, прежде всего – антитела –

иммуноглобулины, вырабатываемые плазматическими клетками (активированными В-лимфоцитами), и являющиеся специфическими для конкретного антигена. Наиболее ассоциированы с тканями пародонта иммуноглобулины трех классов: IgA, IgG и IgM [65]. В десневую жидкость иммуноглобулины попадают из кровотока. Таким образом, факторы местного иммунитета, определяемые в десневой жидкости, являются отражением общего гуморального иммунитета, и коррелируют с ним [114]. В свою очередь, десневая борозда может позиционироваться, как своеобразный «представитель» общего иммунитета в пародонтальном комплексе [71].

Антитела класса А (IgA) играют решающую роль в обеспечении местного иммунитета слизистой оболочки рта. Секреторная форма sIgA у здоровых людей продуцируется плазматическими клетками в строме слюнных желез и слизистых оболочек [119].

Секреторный IgA способен образовываться и в результате ассоциации имеющегося «обычного» димера IgA, с особым белком, получившим название секреторного комплекса SC, который синтезируется в эпителиальных клетках. Молекула IgA проникает в эпителиальную клетку, где соединяется с SC и выходит на поверхность эпителиального покрова в виде sIgA. В слюне содержится гораздо больше sIgA, чем других иммуноглобулинов: например, в слюне, выделяемой околоушными железами, соотношение IgA/IgG в 400 раз превышает таковое в сыворотке крови [106, 107].

При измерении концентрации иммуноглобулинов в периферической крови у трети пациентов с агрессивным пародонтитом был выявлен дефицит IgA, у 25% — дефицит IgG. Снижение содержания IgA, особенно при присоединении его секреторного компонента, может свидетельствовать о недостаточности ответа гуморального звена на внедрение патогена на уровне слизистых оболочек, в частности в полости рта [12, 13].

Секреторный и сывороточный IgA является ярким показателем адаптивного иммунитета, IgA определяется в смешанной нестимулированной слюне и в сыворотке крови. IgA — это основной вид иммуноглобулинов, участвующих в

местном иммунитете. Секреторный IgA блокирует присоединение бактерий к слизистой оболочке, активирует процессы фагоцитоза и систему комплемента [12].

Значительное снижение или полное отсутствие секреторного IgA в слюне наблюдается у пациентов с тяжелым пародонтитом и свидетельствует о недостаточности гуморальных и локальных механизмов иммунитета [114].

Иммуноглобулины М — это наиболее "ранние" из всех классов иммуноглобулинов. IgM участвует в антиинфекционной защите. Эти иммуноглобулины способны агглютинировать бактерии, активировать комплемент. IgM играет важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, в активации фагоцитоза. IgM отличается высокой активностью в реакциях связывания эндотоксинов грамотрицательных бактерий.

Антитела класса IgG играют основополагающую роль в гуморальном иммунитете при инфекционных заболеваниях, вызывая гибель возбудителя с участием комплемента и опсонизируя фагоцитарные клетки [16, 95, 110, 114].

Повышение концентрации пародонтопатогенов в пародонтальном кармане обычно вызывают повышение в сыворотке крови уровня иммуноглобулинов всех классов [236].

1.11. Иммуотропная терапия при заболеваниях пародонта. Значимость консервативного этапа пародонтологического лечения

Особенностью агрессивных форм пародонтита нередко является несоответствие между значительной деструкцией кости альвеолярного отростка челюстей и отсутствием в тканях десны признаков активного воспалительного процесса. Повреждение тканей пародонта происходит в том случае, когда защитные механизмы макроорганизма не могут организовать должную защитно-приспособительную воспалительную реакцию и нейтрализовать повреждающий потенциал пародонтопатогенных бактерий [263, 288].

В случае недостаточной экспрессии NOD-подобных рецепторов защитные функции макроорганизма снижаются, что приводит к нарастанию повреждающего

действия пародонтопатогенов и хроническому воспалению в пародонте. Применение иммуномодуляторов, активирующих NOD-рецепторы, сможет оптимизировать иммунный ответ макроорганизма на агрессию пародонтопатогенных бактерий и приведет к разработке и внедрению в практику эффективной таргетной терапии.

Системное иммуномодулирующее лечение продолжает оставаться активно изучаемым подходом в лечении пародонта, особенно в контексте «прогностической, профилактической и персонализированной» пародонтологии [216, 314, 328]. Иммуотропная терапия должна проводиться на фоне первого этапа пародонтологического лечения – комплексной консервативной терапии. Нехирургическая пародонтологическая терапия представляет собой важный начальный этап пародонтологического лечения, и направлена на устранение одного из этиологических факторов болезни – бактериальной биопленки и факторов, обеспечивающих ее аккумуляцию на зубе. За несколько десятилетий было опубликовано множество оригинальных исследований и обзоров, подчеркивающих ее фундаментальную важность в пародонтологическом лечении. Данные научной литературы свидетельствуют о том, что этот этап терапии приводит к уменьшению глубины пародонтальных карманов, что связано с уменьшением воспалительных явлений, повышением уровня клинического прикрепления и улучшением показателей, оцениваемых пациентами, а также к снижению местных и, в некоторой степени, системных маркеров воспаления [275].

Под понятием «иммуотропная терапия» объединены различные методы воздействия на иммунную систему. К иммуотропной терапии могут быть отнесены: иммунопрофилактика, иммунокоррекция, иммунореабилитация и иммуномодуляция. Именно иммуномодуляция вызывает наибольший интерес у исследователей и клиницистов [3, 7, 35, 36, 172]. Иммуномодуляцию можно охарактеризовать как временное повышение или снижение уровня различных факторов иммунологической реактивности [111, 119, 124].

Иммуномодуляторы — это лекарственные средства, в терапевтических дозах восстанавливающие функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Следовательно, иммунологический эффект иммуномодуляторов зависит от исходного состояния иммунитета больного: они снижают повышенные и повышают сниженные показатели иммунитета. Однако, все же иммуномодулирующие препараты — это препараты иммуностимулирующие, т.е. препараты поликлональной стимуляции [13].

При анализе фармакологического действия иммуномодуляторов необходимо учитывать особенность функционирования иммунной системы, а именно, эта система “работает” по системе сообщающихся весов, т.е. наличие груза на одной из чашек приводит в движение всю систему. Поэтому вне зависимости от исходной направленности под влиянием иммуномодулятора в той или иной степени изменяется функциональная активность всей иммунной системы в целом [17, 26, 32, 127, 129]. Иммуномодулятор может обладать избирательным эффектом на соответствующий компонент иммунитета, но конечный эффект его воздействия на иммунную систему всегда будет многогранным.

Любой иммуномодулятор, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет), помимо эффекта на этот компонент иммунитета, в той или иной степени оказывает воздействие и на все другие компоненты иммунной системы [17].

Основными целями иммуномодулирующей терапии при пародонтите являются [51, 52, 89]:

1. купирование клинических проявлений иммунной недостаточности, как местного, так и общего характера.
2. уменьшение частоты рецидивов заболевания, создание резистентности по отношению к пародонтопатогенной микрофлоре;
3. нормализация или тенденция к нормализации измененных показателей иммунитета.

Важной особенностью работы иммуномодуляторов является их способность менять иммунологическую реактивность в зависимости от состояния организма, то есть избирательно повышать или понижать показатели иммунитета.

При использовании иммунокоррекции при лечении пародонтита врачу приходится учитывать множество факторов: механизм действия и путь введения препарата, пол, возраст, индивидуальную иммунореактивность пациента, клинический вариант течения болезни, свойства микробиома, наличие сопутствующих заболеваний и т.д. Но в любом случае, до выбора лечебных средств важно убедиться в том, какие именно нарушения в иммунной системе превалируют, выяснить степень их выраженности [89]. Для этого необходимо провести исследование иммунного статуса организма. Очень важно, чтобы иммунотропная терапия, применяемая в пародонтологии, оказывала комплексное влияние на организм.

Показаниями к иммуномодулирующей терапии с целью устранения иммунологических расстройств является хроническое течение (более 3 мес.) основного патологического процесса, частые рецидивы, сопутствующие осложнения, а также недостаточность эффекта лечения или необходимость снижения дозировки препаратов (антибиотиков) для уменьшения риска развития побочных эффектов [89].

При назначении иммуномодуляторов необходимо учитывать следующие правила [52, 89]:

1. препараты этого ряда не применяются самостоятельно, а дополняют традиционную этиотропную терапию;
2. профильность действия иммуномодулятора сохраняется при различных заболеваниях, но только при наличии однотипных иммунологических расстройств;
3. характер иммунологических нарушений у больного может изменить спектр действия иммуномодулятора;
4. выраженность эффекта иммунокоррекции в остром периоде выше, чем в период ремиссии;

5. продолжительность устранения иммунологических нарушений достигает 1-9 месяцев и зависит от свойств препарата и характера заболевания.

Иммунная недостаточность (врожденная или приобретенная), способствует размножению пародонтопатогенных, главным образом, грамотрицательных анаэробных микроорганизмов. Эти микробы выделяют токсины и ферменты, короткоцепочечные жирные кислоты, прямо или опосредованно действующие на ткани пародонта, значительно разрушают иммунный ответ на пародонтопатогены, что приводит к дальнейшей колонизации тканей полости рта патогенной микрофлорой [335]. Развивается порочный круг, заключающийся в том, что снижение иммунной защиты в полости рта вызывает развитие патогенной микрофлоры, деятельность которой усиливает «местное» иммунодефицитное состояние [4, 259].

Возможно, именно этим объясняется частое возникновение рецидивов в течении агрессивного пародонтита. Для того чтобы разорвать порочный круг в патогенезе пародонтита, необходимо использовать средства, оптимизирующие уровень иммунной защиты организма [7, 34, 36, 37, 228].

Поэтому не вызывает сомнений актуальность поиска действенных и безопасных иммуномодулирующих препаратов, которые способны стимулировать защитный ответ организма на микробную агрессию при лечении агрессивных форм пародонтита [11, 45, 266, 328, 331].

Одним из инструментов управления системой врожденного иммунитета могут быть иммуномодуляторы микробного происхождения, так как они содержат патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), распознавание которых специализированными рецепторами клеток врожденного иммунитета ведет к образованию необходимых цитокинов и противомикробных пептидов [17, 18, 82, 141].

Как потенциальный источник иммуномодулирующих молекул внимание исследователей привлекли пептидогликаны клеточной стенки микроорганизмов. Лиганд для NOD-рецепторов - мурамилдипептид с его иммуномодулирующим действием был известен в течение многих десятилетий [78], это – ключевой

компонент полного адьюванта Фрейнда [75, 104, 105, 109, 317]. В Российской Федерации на основе модификации природных пептидогликанов разработан препарат Полимурамил [108, 109]. Его положительный эффект продемонстрирован при разнообразных заболеваниях и связан со стимуляцией иммунных процессов и корригирующим влиянием на иммунологические показатели. Основная мишень его действия — макрофаги [36, 52, 53]. Полимурамил является природным стимулятором врожденного и адаптивного иммунитета, при сочетанном применении с антибиотиками повышает их эффективность.

Иммуномодулирующий препарат Полимурамил на основе композиции мурамилпептидов способен активировать показатели врожденного иммунитета несколькими путями. Он повышает функциональную активность естественных киллеров, стимулирует образование альфа-дефензинов — антимикробных пептидов нейтрофилов, активирует клеточный и гуморальный иммунитет. Полимурамил реализует свое действие за счет связывания внутриклеточных рецепторов NOD2 и NOD1 моноцитов и макрофагов [155]. При этом препарат не действует непосредственно на микробов, что исключает возможность формирования лекарственной устойчивости [86, 87].

Препарат Полимурамил производится российским предприятием ООО «КОРУС ФАРМ», имеет регистрационный номер: ЛП 002069, торговое наименование: ПОЛИМУРАМИЛ®, группировочное наименование: пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий фрагменты. Лекарственная форма изготавливается в виде раствора для внутримышечного введения.

Врожденные иммунные клетки также могут иметь долгосрочную память, которая обеспечивает повышенную защиту от повторного заражения. Это свойство названо врожденным тренированным иммунитетом (или обученным иммунитетом) [257, 288]. Через NOD-подобные рецепторы передаются не только важнейшие сигналы активации врожденного иммунитета, но и индуцируется стойкое состояние повышенной сопротивляемости инфекционным агентам

(феномен «тренированного иммунитета») [54, 166, 173, 177, 234]. Тренированный иммунитет является функциональным состоянием врожденного иммунного ответа и характеризуется долгосрочным эпигенетическим перепрограммированием врожденных иммунных клеток на уровне костномозговых пространств [315, 345, 346, 347]. Эта концепция возникла в области инфекционных заболеваний - тренировка врожденных иммунных клеток, таких как моноциты, макрофаги и естественные клетки-киллеры, путем инфицирования или вакцинации усиливает иммунные ответы против микробных патогенов после повторной стимуляции [344]. Что касается возможности формирования тренированного иммунитета у пациентов с пародонтитом, то в современной литературе мы не нашли ответа на вопрос. Нам предстоит попытаться это выяснить.

Роль NOD-рецепторов в инфекционных и воспалительных заболеваниях человека продолжает изучаться и приведет к разработке новых терапевтических подходов к их лечению, когда будет возможно предупреждение болезни или диагностика на самых ранних ее стадиях.

В стоматологии и иммунологии, как и вообще в науке, наступила эпоха конкретизации исследований, когда все более тонкие методы позволяют получать детальную информацию не только о клетках, но и о молекулах, участвующих в работе иммунной системы при пародонтите. Широко изучается и используется так называемая таргетная терапия. Прогресс в изучении системы образ-распознающих рецепторов, фенотипов клеток иммунной системы, цитокинов и других молекул, безусловно, впечатляет, и нас ждут еще многочисленные открытия новых регуляторных и эффекторных молекул и химических соединений. Но мы видим также, что новая информация не приносит ожидаемых практических результатов без осознания ее с позиций системного подхода. Понимание законов работы целостной системы позволяет нормализовать ее отдельные механизмы. И здесь интегральная система образ-распознающих клеток организма, обладающая специфичностью реакции на чужеродное, охватывающая все клетки иммунной системы, и, следовательно, регулирующая все этапы иммунной реакции и воспалительного процесса как главной эффекторной функции иммунитета, даст

наибольшие перспективы развития лечебных мероприятий хронических воспалительных заболеваний, включая пародонтит [75].

В процессе поиска данных о регуляционной роли образ-распознающих рецепторов в течении агрессивной формы пародонтита мы не нашли сведений о том, присутствуют ли NOD-рецепторы непосредственно в тканях пародонта, какова активность их действия в период обострения и ремиссии заболевания, насколько велико их влияние в сопротивляемости организма пародонтопатогенной микробиоте и в регуляции процесса воспаления при агрессивном пародонтите. В литературе нет также сведений о том, как стимуляция образ-распознающих рецепторов при лечении локального воспалительно-деструктивного процесса, каким является пародонтит, отражается на общих показателях иммунитета [220]. Кроме того, учитывая успешный опыт применения бактериальных иммуномодуляторов в оториноларингологии, проктологии и в области кожных заболеваний, необходимо тщательное изучение их применения и внедрение использования иммуотропной терапии в лечение агрессивных форм пародонтита.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

В настоящем исследовании принимали участие 76 пациентов с диагнозом «Хронический генерализованный пародонтит с агрессивным течением» (К.05.31). Средний возраст пациентов составил $32,0 \pm 3,2$ года.

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

1 группа (основная) — пациенты с агрессивной формой пародонтита – 36 человек, 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 – 40 человек, которым применяли комплексное консервативное лечение без применения иммуностропной терапии. Средний возраст пациентов контрольной группы составил $32,0 \pm 3,2$ 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.

При опросе учитывали жалобы пациентов: на кровоточивость десен (в том числе – давность ее появления и причины – при чистке зубов, во время приема пищи или самостоятельно), абсцедирование, его частоту, наличие неприятного запаха изо рта. В целях характеристики состояния общего здоровья пациентов учитывали подверженность простудным заболеваниям, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, наследственные и семейные заболевания.

Со слов пациента уточняли характер и результаты лечения, проводимого ранее.

При характеристике местного статуса в зубной формуле отражали: наличие кариеса зубов и его осложнений, некачественных пломб, нарушение межзубных контактных пунктов, некариозные поражения зубов (флюороз, гипоплазию эмали, клиновидные дефекты, эрозию эмали), наличие травматических узлов, степень истирания эмалевых бугров, качество ортопедических конструкций. Учитывали вид окклюзии, наличие трем, диастем, нарушение положения зубов в зубных рядах.

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
- заболевание ОРВИ
- неудовлетворительная гигиена рта (Индекс Silness-Loe $> 2,0$)

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.

По истечении консервативного лечения пациентов в соответствии с клиническими показаниями пациентам обеих групп проводили хирургическое, ортодонтическое, ортопедическое лечение пародонтита.

Пациентов, которым в течение периода исследования по показаниям потребовалось назначение системной антибиотикотерапии и/или хирургическое лечение пародонтита, исключали из исследования, так как применение системной антибиотикотерапии не позволяет учитывать антимикробный эффект, оказываемый бактериальным иммуномодулятором. Исключённых из исследования по этой причине пациентов в данной работе оказалось 10: в основной группе — 3, в контрольной группе — 6, и еще 1 пациент из основной группы перенес ОРВИ, и также был исключен из научной работы.

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.

2.2. Клинические методы исследования

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 на основании оценочной шкалы:

- 0 — если после исследования кровоточивость отсутствует;
- 1 — кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 с;
- 2 — кровоточивость возникает сразу после проведения исследования или в пределах 30 с;
- 3 — кровоточивость возникает самопроизвольно или при приёме твердой пищи либо при чистке зубов.

Индекс выражается в условных единицах (усл. ед). Индекс вычисляли по формуле: сумма баллов/количество исследуемых зубов.

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.

В основе этого индекса лежит проба Шиллера-Писарева. Обследуемый участок десны высушивали ватным валиком, изолировали от слюны и обрабатывали раствором Шиллера-Писарева. Йод, находящийся в составе раствора, не утилизируется при наличии воспаления в поверхностных слоях ороговевающего эпителия за счет нарушения его созревания, и сохраняется в разных количествах в поверхностных слоях десны. Наличие йода и его количество и отражает распространенность воспаления в десне, которую определяют на основании следующих критериев отработанных критериев.

Коды и критерии оценки:

0 – отсутствие воспаления;

1 – воспаление десневого сосочка (Р);

2 – воспаление десневого сосочка и маргинальной десны (М);

3 – воспаление десневого сосочка, маргинальной и альвеолярной десны (А).

Индекс **РМА** рассчитывали по формуле:

$$I = \frac{\sum C_i * 100}{3 * n}, \text{ где}$$

$\sum C_i$ – сумма оценок; n – количество зубов.

Величину индекса выражали в процентном значении.

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

Индекс Silness-Löe (Silness J., Löe H., 1962) основан на определении налета в придесневой области. Количество налета оценивали в области каждого зуба с помощью зонда, которым проводили вокруг шейки зуба, слегка вводя его в десневую бороздку.

Уровень гигиены оценивали по следующей шкале:

0 - на кончике зонда налета нет;

1 - на зонде небольшое количество налета;

2 - визуально определяется тонкий слой налета около шейки зуба, а его количество на зонде значительное;

3 - визуально в придесневой области определяется значительное количество налета и пищевых остатков.

Полученные оценки суммировали и делили на количество обследуемых зубов.

Всего проведено 1596 исследований.

Пародонтальный индекс Рассела (1956) отражает воспаление десны, образование карманов с последующей резорбцией альвеолярной кости. Критерии оценки в баллах оценивают по следующей схеме:

0 — интактный пародонт

1 — легкий гингивит (воспаление десны полностью по окружности не охватывает зуб);

2 — гингивит по всему периметру зуба, без нарушения целостности зубодесневого соединения;

6 — воспаление десны, пародонтальный карман, зуб устойчив, его функция не нарушена; резорбция альвеолярной межзубной перегородки достигает 1/3 длины корня;

8 — выраженная деструкция пародонтальных тканей с потерей жевательной функции (зуб подвижен, возможно его смещение), резорбция превышает длину корня.

При определении индекса осматривают все зубы, кроме зубов мудрости. Оценивают состояние десны вокруг каждого зуба по шкале от 0 до 8. Индекс определяют делением суммы баллов на число обследованных зубов.

Расшифровка индекса:

- 0,1-0,2 — клинически здоровая десна

0,5 — 1,0 — гингивит

1,5 — 4,0 — пародонтит средней степени тяжести

4,0 — 8,0 — пародонтит тяжелой степени.

2.3. Лабораторные методы исследования

2.3.1. Иммуногистохимические исследования

Провели иммуногистохимические исследования образцов тканей пародонта 15 человек в возрасте от 20 до 36 лет с агрессивным течением пародонтита до и после стандартного консервативного лечения, включающего местную антисептическую и антибактериальную обработку, проведение профессиональной гигиены рта и кюретаж пародонтальных карманов. Сроки наблюдения — до лечения и через 21 день после проведения стандартного комплексного лечения.

Контролем в иммуногистохимических исследованиях служили 15 пациентов с фибромами десны без признаков воспаления в слизистой оболочке.

Выбор пациентов с фибромами десны обоснован тем, что при этом заболевании нет процесса воспаления и, соответственно, нет экспрессии NOD-рецепторов.

Средний возраст пациентов составил $32 \pm 3,2$ лет.

Для выявления экспрессии белков NOD-рецепторов в тканях пародонта при агрессивной форме пародонтита из грануляционной ткани, удаленной из пародонтальных карманов, изготавливали гистологические препараты. До лечения и через 21 день после комплексного лечения, включающего местную антисептическую и антибактериальную обработку, проведение профессиональной гигиены рта и кюретаж пародонтальных карманов, проводили иммуногистохимический анализ экспрессии NOD-like-рецепторов (NLR) клеток эпителия (ядра и цитоплазмы) и клеток воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки десны с использованием кроличьих и мышинных антител к этим рецепторам (Таблица 1). Экспрессию белков NOD-рецепторов изучали также в образцах слизистой оболочки десны контрольной группы пациентов (с фибромами десны).

Таблица 1 — Антитела к различным типам NOD-рецепторов в тканях пародонта

Рецептор	Фирма	Клон	Тип	Разведение
NOD1	GeneTex	поликлональные	кроличьи	1:800
NOD2	GeneTex	2D9	мышинные	1:400
NLRC3	HUABIO	поликлональные	кроличьи	1:400
NLRP3	HUABIO	поликлональные	кроличьи	1:800
NLRP7	GeneTex	поликлональные	кроличьи	1:200
NLRP12	GeneTex	поликлональные	кроличьи	1:800
NAIP	HUABIO	поликлональные	кроличьи	1:400

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.

Депарафинизацию и высокотемпературную демаскировку антител осуществляли с помощью РТ-модуля (Thermo Scientific, Великобритания) в течение 20 мин при температуре +98°C. Для выявления антигенов при депарафинизации и демаскирования применяли буферный раствор Thermo Scientific HIER Buffer Н (Великобритания) с рН 9,0. Процедуру иммуногистохимического окрашивания осуществляли в автоматическом режиме на автостейнере Autostainer 360 (Thermo Scientific, Великобритания) (Рисунок 1) с использованием системы визуализации «ПраймБиоМед» (Россия). Протокол для Autostainer включал: 10 минут H_2O_2 (блокировка эндогенной пероксидазной активности), 10 минут – протеиновый блок (для исключения неспецифического фонового окрашивания), 30 минут – первичные антитела, с использованием универсальной системы детекции; Энхансер – 15 минут, Поли-HRP конъюгат – 30 мин, субстрат + хромоген DAB (3,3-диаминобензидин) – 8 мин, что позволяло получить на срезах специфическую коричневую окраску. Промывку срезов во время процедуры окрашивания осуществляли с помощью TRIS-Buffer рН 7,6 с Tween 20. После инкубации срезы отмывали в дистиллированной воде, а затем в течение 3 минут докрашивали гематоксилином Майера. После того, как срезы приобретали голубой оттенок, стекла извлекали, погружали в проточную воду, в которую для получения щелочной среды добавляли несколько капель раствора аммиака. Затем обезвоживали в батарее спиртов восходящей концентрации и заключали в Bio-Mount (Bio Optica Milano S.P.A., Италия). Полученный материал оценивали с помощью микроскопа Axioplan 2 Imaging (Karl Zeiss; Германия); для фотографирования препаратов использовали камеру AxioCam ERc5s (Karl Zeiss; Германия).

Изучали экспрессию белков рецепторов NOD1, NOD2, NLRC3 (NOD3), NLRP3, NLRP7, NLRP12, NAIP.



Рисунок 1 — Автостейнер Autostainer 360 (Thermo Scientific, Великобритания)

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-лизином.

Иммуногистохимическое исследование проводили согласно стандартному протоколу «ПраймБиоМед» (Россия) с использованием универсальной системы детекции: Энхансер, Поли-HRP конъюгат, субстрат + хромоген DAB.

Экспрессию белков NOD-подобных рецепторов 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 тканей пародонта.

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

Иммуногистохимические исследования проводили в отделении патологической анатомии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России. Было проведено 315 иммуногистохимических исследований.

2.3.2. Микробиологические методы обследования

У пациентов обеих групп изучали содержимое пародонтального кармана и проводили культуральное исследование, включающее выявление условно патогенных микроорганизмов с их идентификацией. Проводили ПЦР-диагностику содержимого пародонтальных карманов на базе ООО «Научно-производственной фирмы (НПФ) «Литех» с использованием теста качественного анализа, который позволяет установить наличие патогена и его локализацию в клинически значимом титре. 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) (Рисунок 2).



Рисунок 2 — Многоканальный амплификатор «Терцик МС2»

Сроки наблюдения пациентов составили: до лечения, через 7 дней после лечения, через 3 недели, через 3, 6, 9, 12 месяцев.

Всего проведено 532 микробиологических исследования.

2.3.3. Иммуноферментный анализ (ИФА)

Иммуноферментный анализ (ИФА, англ. Enzyme immunoassay, EIA) – лабораторный метод определения различных соединений (макромолекул, вирусов и пр.), в основе которого лежит реакция антиген-антитело.

С помощью автоматического микропланшетного иммуноферментного анализатора Immunomat™ определяли концентрацию в пародонтальных карманах интерлейкинов IL-1 (единицы измерения – пг/мл), IL-6 (единицы измерения – пг/мл), HNP₁₋₃ (единицы измерения – пг/мл), HBD₂ (единицы измерения – пг/мл), трансформирующего фактора роста бета TFGβ (единицы измерения – нг/мл), иммуноглобулинов sIgA, IgM, IgG; в сыворотке крови — иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG (единицы измерения - г/л). Методика ИФА предполагает два этапа — иммунный и ферментный. Первый этап проводится с образцами и материалом пациента с целью получения иммунных комплексов. Второй позволяет выявить эти комплексы с помощью изменения интенсивности окрашивания среды из-за воздействия определённых ферментов (Рисунок 3).



Рисунок 3 — Автоматический микропланшетный иммуноферментный анализатор Immunomat™

Концентрацию интерлейкинов IL-1, IL-6, антимикробных пептидов HNP₁₋₃ и HBD₂, трансформирующего фактора роста β (TGF β), иммуноглобулинов sIgA, IgM, IgG определяли в содержимом пародонтальных карманов с помощью иммуноферментного анализа, используя наборы Вектор-Бест (Россия). 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, венопункцией 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 плюс 4 С до плюс 8С.

Всего проведено 3600 исследований иммуноферментного анализа.

2.3.4. Метод лазерной проточной цитофлюориметрии

Метод лазерной проточной цитофлюориметрии применяли на цитометре "FacsCanto II" ("Becton Dickinson") (Канада), имеющем клиническое программное обеспечение, в лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМИ. Прибор используется для оценки клеточного иммунитета, количественного определения стволовых клеток и иммунофенотипирования клеток (Рисунок 4).

Взятие крови для лабораторного исследования абсолютного (единицы измерения – 1×10^9) и относительного содержания лимфоцитов в периферической крови производили строго натощак (в период с 8.00 до 11.00) после ночного периода голодания от 8 до 14 часов, венопункцией локтевой вены в специальную коммерческую вакуумную систему, с ЭДТА, не менее 10 мл. Пробирки с

сывороткой крови после взятия немедленно доставляли в лабораторию клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМИ.



Рисунок 4 — Проточный цитометр BD FACS Canto II (Канада)

Накануне исследования пациентам рекомендовали исключить повышенные психоэмоциональные и физические нагрузки (спортивные тренировки), прием алкоголя, а за час до исследования — исключить курение.

Исследования иммунофенотипирования субпопуляций лимфоцитов проводили с использованием моноклональных антител CD45-PerCP, CD3-FITC, CD4-APC, CD8-PE, CD16+56-PE, CD19-APC "IO Test" ("Beckman Coulter"). Использовали готовые протоколы исследований, включающие логическую последовательность графиков для определения субпопуляционного состава лимфоцитов (Т-, В-, NK-лимфоцитов). Всего проведено 4680 исследований.

2.3.5. Метод нефелометрии

Метод нефелометрии — исследование и анализа вещества по интенсивности светового потока, рассеиваемого взвешенными частицами данного вещества.

Исследование С-реактивного белка (единицы измерения: мг/л) и активность факторов С3 и С4 системы комплемента (единицы измерения: г/л) осуществляли в лаборатории клинической иммунологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского на аппарате нефелометр Atellica NEPH 630 (Siemens (SRS), Германия) (Рисунок 5).

Принцип действия аппарата основан на нефелометрии - измерении интенсивности рассеянного света под фиксированным углом.

Для исследования производили взятие крови из локтевой вены. Пациентам рекомендовали исключить интенсивные физические нагрузки за 2-3 дня до сдачи анализа во избежание повреждения мышечной ткани и, соответственно, повышения СРБ, а также не принимать обезболивающие и жаропонижающие средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, так как это снижает реально существующий уровень СРБ за счет уменьшения выраженности воспаления.



Рисунок 5 — Аппарат нефелометр Atellica NEPH 630 (Siemens (SRS), Германия)

Пациентам рекомендовали не употреблять алкоголь и жирную пищу накануне исследования.

Всего проведено 532 исследования С-реактивного белка, 532 исследования системы комплемента.

2.3.6. Флюоресцентный метод оценки фагоцитоза бактерий

Для исследования фагоцитарной активности лейкоцитов использовали флуоресцентный метод оценки фагоцитоза бактерий на основании процента

нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (в норме он составляет 65-95% нейтрофилов).

За день до анализа пациентам запрещали алкоголь, отменяли спортивные тренировки и другие интенсивные физические нагрузки. Процедуру взятия крови производили утром, после ночного периода голодания.

Взятие крови осуществляли из локтевой вены с помощью пункции. Из крови путём центрифугирования и отмывания выделяли моноциты и нейтрофилы — исследуемый материал. Затем в образец вводили культуру люминесцентных бактерий, смесь ресуспендировали и инкубировали. По интенсивности люминесценции (по относительному содержанию клеток, фагоцитировавших бактерии с флуоресцентной меткой) определяли количество лейкоцитов, фагоцитировавших бактерии.

Результат анализа крови на фагоцитарную активность лейкоцитов выражали в процентах фагоцитирующих клеток от их общего количества.

Всего проведено 380 исследования по определению фагоцитарного показателя.

2.4. Статистический анализ

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

Количественные показатели оценивали на соответствия нормальному закону распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. Распределение признавалось отличным от нормального при $p > 0,05$.

В случае отклонения от нормальности количественные данные описывались через медиану и квартильные интервалы — нижний (Q1) и верхний (Q3) квартиль, представленными в формате Me [Q1; Q3].

Сравнение по показателям, форма распределения которых отличалась от нормальной, производили с помощью непараметрических методов. Для оценки различий между контрольной и основной группами применяли критерий Манна-Уитни. При $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась и

принималась альтернативная гипотеза о существовании различий между группами. При выявлении различий на разных этапах лечения использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Доли и частоты представлены с соответствующими 95%-ми доверительными интервалами, обеспечивающими оценку точности и надежности показателей.

Графическая визуализация результатов включала построение столбиковых диаграмм, линейных графиков и спарклайнов, что способствовало наглядному представлению динамики и сравнений исследуемых показателей.

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ МУРАМИЛПЕПТИДОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Влияние применения комбинации мурамилпептидов на динамику клинических показателей пациентов с агрессивным течением пародонтита

На основании динамики клинических показателей (индексов Mühlemann, РМА, Silness-Löe и Russel) на разных этапах наблюдения изучено влияние комплексного лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (иммуномодулятора Полимурамил).

Значения индекса кровоточивости десен Mühlemann до лечения составляли 2,8 [2,4; 3,0] балла в основной группе и 3,0 [2,4; 3,0] балла в контрольной, при этом статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,428$). Уровень гигиены полости рта у пациентов обеих групп был неудовлетворительным. После проведения местной антимикробной и антисептической терапии через 7 суток наблюдалось значительное снижение индекса кровоточивости: в основной группе — до 0,3 [0,0; 0,5] баллов ($p<0,001$), в контрольной — до 1,0 [0,8; 1,3] балла ($p<0,001$) (Таблица 2). Низкие значения индекса сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (до 6 месяцев включительно); к 9-му месяцу отмечено увеличение индекса кровоточивости, однако он не достигал исходных значений. Проведение повторного местного комплексного лечения через 9 месяцев обеспечило снижение индекса, которое и выявили на 12 месяц наблюдения.

На всех этапах лечения динамика снижения индекса кровоточивости в основной группе была более демонстративной, чем в контрольной группе (Рисунок 6). Это указывает на более выраженный терапевтический эффект композиции мурамилпептидов. Более выраженные клинические результаты у пациентов основной группы свидетельствуют о более значимом противовоспалительном воздействии на ткани пародонта: через 12 месяцев индекс

кровоточивости в основной группе составил 0,3 [0,0; 0,6] балла, тогда как в контрольной он равнялся 1,0 [0,6; 1,1] баллу. Максимальными различия между группами были через 3, 6 и 9 месяцев после лечения (Рисунок 6).

Таблица 2 — Динамика клинических показателей пациентов основной и контрольной групп на разных этапах лечения

Показатель	Этап лечения	Значение Ме [Q_1 ; Q_3]				Значимость различий между группами**
		Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	p*	
Индекс Мюллемана, баллы	до лечения	2,8[2,4;3,0]	–	3,0 [2,4; 3,0]	–	p=0,428
	7 суток	0,3[0,0;0,5]	p<0,001	1,0 [0,8; 1,3]	p<0,001	p<0,001
	21 день	0,2[0,0;0,3]	p<0,001	0,8 [0,5; 1,0]	p<0,001	p<0,001
	3 мес.	0,1 [0,0; 0,2]	p<0,001	1,0 [0,8; 1,1]	p<0,001	p<0,001
	6 мес.	0,0 [0,0; 0,0]	p<0,001	1,0 [1,0; 1,4]	p<0,001	p<0,001
	9 мес.	1,0 [0,7; 1,7]	p<0,001	2,0 [1,5; 2,1]	p<0,001	p<0,001
	12 мес.	0,3 [0,0; 0,6]	p<0,001	1,0 [0,6; 1,1]	p<0,001	p<0,001
Индекс РМА, %	до лечения	55,0[45,0;60,0]	–	45,5[44,0;55,0]	–	p=0,023
	7 суток	10,0 [6,5;13,5]	p<0,001	15,0[10,0;16,0]	p<0,001	p=0,001
	21 день	0,0 [0,0; 10,0]	p<0,001	10,0[9,0;10,0]	p<0,001	p<0,001
	3 мес.	0,0 [0,0; 9,0]	p<0,001	10,0[8,0;11,0]	p<0,001	p<0,001
	6 мес.	0,0 [0,0; 0,0]	p<0,001	12,0[5,0;15,0]	p<0,001	p<0,001
	9 мес.	24,0 [16,5; 25,0]	p<0,001	31,5 [28,0;5,0]	p<0,001	p<0,001
	12 мес.	0,0 [0,0; 0,0]	p<0,001	10,0[7,5;10,0]	p<0,001	p<0,001
Индекс Силнесс-Лое, баллы	до лечения	2,8 [2,4; 3,0]	–	2,8 [2,4; 3,0]	–	p=0,900
	7 суток	0,4 [0,0; 0,8]	p<0,001	1,0 [1,0; 1,3]	p<0,001	p<0,001
	21 день	0,2 [0,0; 0,5]	p<0,001	1,0 [0,8; 1,2]	p<0,001	p<0,001
	3 мес.	0,2 [0,0; 0,5]	p<0,001	1,0 [1,0; 1,2]	p<0,001	p<0,001
	6 мес.	0,2 [0,0; 0,5]	p<0,001	1,0 [1,0; 1,3]	p<0,001	p<0,001
	9 мес.	1,3 [1,0; 1,5]	p<0,001	2,0 [1,5; 2,3]	p<0,001	p<0,001
	12 мес.	0,0 [0,0; 0,3]	p<0,001	1,0 [0,8; 1,1]	p<0,001	p<0,001
Пародонтальный индекс Рассела, баллы	до лечения	3,28[2,84;3,75]	–	2,78[2,15;3,28]	–	p=0,007
	7 суток	2,49 [2,01; 2,75]	p<0,001	2,40[1,76;3,05]	p<0,001	p=0,376
	21 день	2,43 [1,80; 2,65]	p<0,001	2,38 [1,74; 3,00]	p<0,001	p=0,200
	3 мес.	2,51 [1,82; 2,68]	p<0,001	2,42 [1,76; 3,14]	p<0,001	p=0,093
	6 мес.	2,55 [1,83; 2,73]	p<0,001	2,56 [1,77; 3,23]	p<0,001	p=0,046
	9 мес.	2,66 [1,91; 2,84]	p<0,001	2,75 [2,01; 3,33]	p=0,005	p=0,049
	12 мес.	2,35 [1,85; 2,60]	p<0,001	2,38 [1,76; 3,00]	p<0,001	p=0,059

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

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

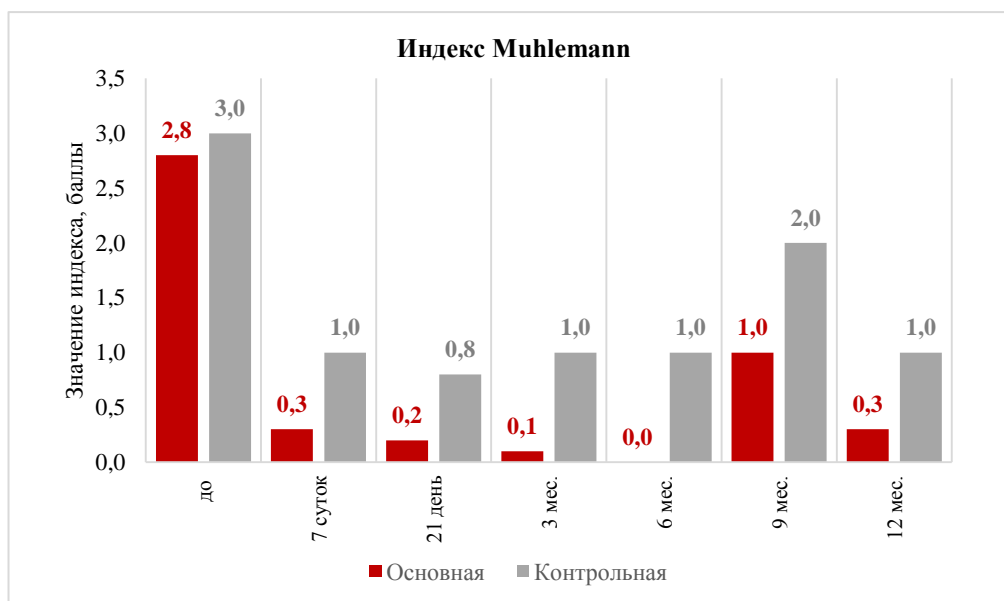


Рисунок 6 — Динамика индекса Mühlemann у пациентов основной и контрольной групп

Значения индекса РМА до лечения в основной группе составили 55,0%, в контрольной группе – 45,5% ($p=0,023$) (Рисунок 7). Через 7 суток после проведения лечения индекс РМА снизился у пациентов основной группы до 10,0% ($p<0,001$), а у пациентов контрольной группы до 15,0% ($p<0,001$).

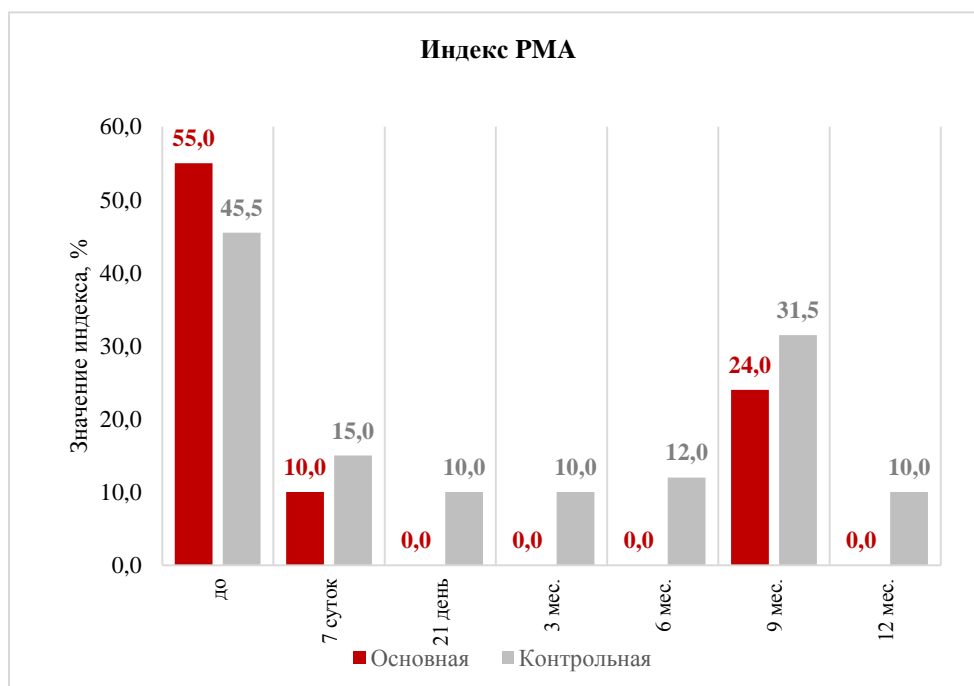


Рисунок 7 — Динамика индекса РМА у пациентов основной и контрольной групп

Увеличение индекса РМА пациентов контрольной группы через 6 месяцев свидетельствовали об обострении воспалительного процесса в тканях пародонта.

Значительно более выраженное снижение индекса РМА у пациентов основной группы во все сроки наблюдения указывает на эффективность лечения с применением иммуномодулирующей терапии.

Значения индекса Silness-Löe до лечения у пациентов основной и контрольной групп были одинаковыми, — 2,8 балла ($p=0,900$), что отражало неудовлетворительный уровень гигиены полости рта (Рисунок 8). В результате лечения наблюдалось значительное снижение индекса Silness-Löe уже через 7 суток: в основной группе значение индекса уменьшалось до 0,4 баллов ($p<0,001$), в контрольной — до 1,0 балла ($p<0,001$). Динамика снижения индекса сохранялась на протяжении всего периода наблюдения до 6 месяцев, при этом к 9-му месяцу отмечалось некоторое увеличение показателя, не достигающее исходных значений. Повторное лечение через 9 месяцев обеспечивало снижение индекса к 12 месяцу до уровня, который был сопоставим с результатом, достигнутым после первого курса терапии.

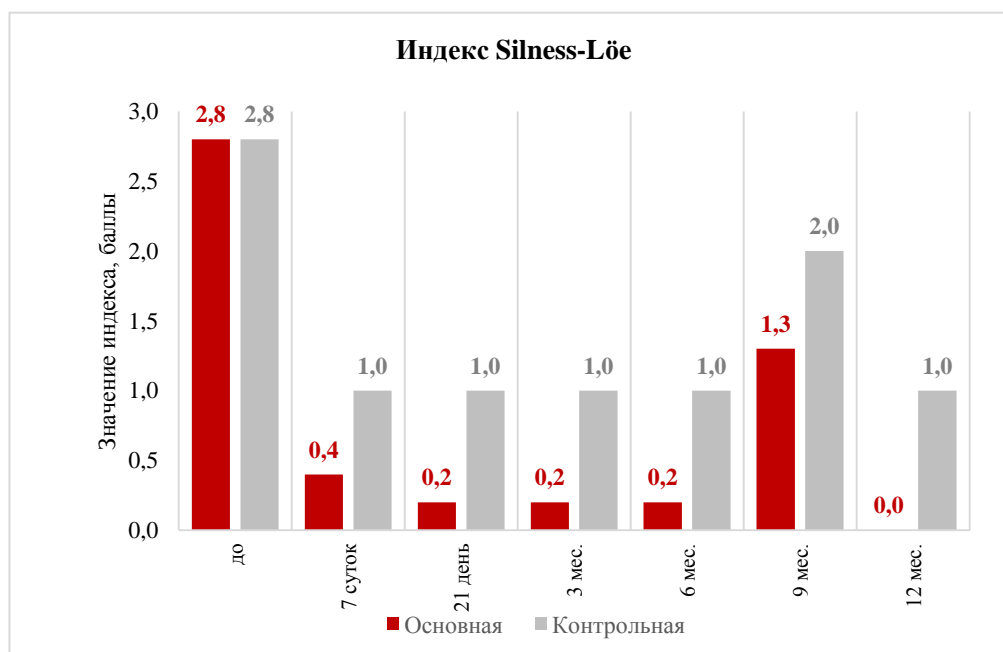


Рисунок 8 — Динамика индекса Silness-Löe у пациентов основной и контрольной групп

На всех этапах наблюдалась более выраженная редукция индекса в основной группе (Рисунок 8). Через 12 месяцев индекс Silness-Löe в основной группе составил 0,0 баллов, а в контрольной — 1,0 балл.

Значение пародонтального индекса Рассела до лечения у пациентов основной и контрольной групп различалось (Рисунок 9). У пациентов основной группы наблюдались более выраженные воспалительно-деструктивные изменения пародонта: медианное значение индекса составило 3,28 [2,84; 3,75] балла против 2,78 [2,15; 3,28] балла в контрольной группе ($p=0,007$). Это указывает на то, что терапия в основной группе началась на фоне более тяжелой клинической ситуации.

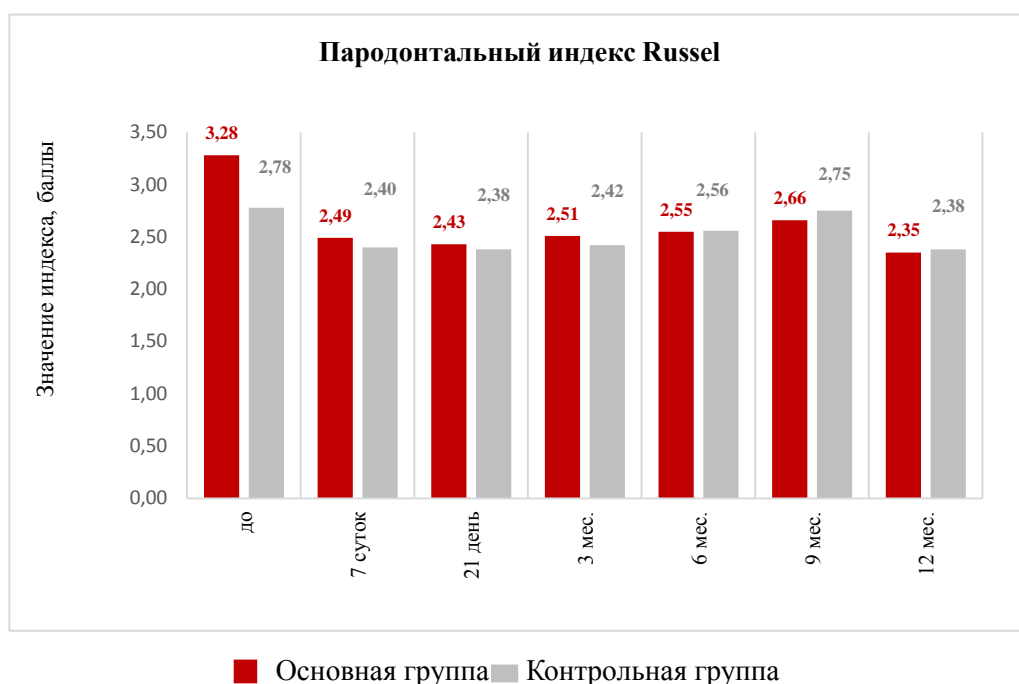


Рисунок 9 — Динамика пародонтального индекса Russel у пациентов основной и контрольной групп

В обеих группах проводимое лечение продемонстрировало высокую клиническую эффективность: к 7-м суткам зафиксировано существенное и статистически значимое снижение индекса Рассела относительно исходного уровня ($p<0,001$ для обеих групп). Клинические показатели статистически значимо снизились по сравнению с исходными значениями и сохранялись таковыми на всех этапах наблюдения (21 день, 3, 6, 9 и 12 месяцев) в обеих группах ($p<0,001$ и $p=0,005$).

Несмотря на общую для обеих групп тенденцию к снижению воспаления в тканях пародонта, характер изменений в группах имел различия. В основной группе был более высокий начальный уровень воспаления, однако, у пациентов основной группы к 7 суткам были достигнуты показатели, сопоставимые с показателями контрольной группы (2,49 против 2,40; $p=0,376$). К 21 дню эта тенденция сохранилась ($p=0,200$), что свидетельствует о более интенсивном ответе на терапию в основной группе. К 3 месяцу показатели оставались стабильными ($p=0,093$). К 6 месяцу наметился перелом в динамике: в контрольной группе наблюдался незначительный рост медианного значения индекса (до 2,56), тогда как в основной группе показатель оставался стабильным (2,55). В этот период после лечения зафиксировано статистически значимое преимущество основной группы ($p=0,046$). Различия в эффективности лечения стали еще более очевидными к 9 месяцу лечения. В основной группе индекс составил 2,66 балла, а в контрольной 2,75 балла ($p=0,049$).

Через 9 месяцев произошло увеличение клинических индексов, что явилось сигналом для проведения повторного комплекса лечения. На графиках видно, что результаты этого лечения через 12 месяцев наблюдения более эффективны в основной группе: у пациентов основной группы сохранена тенденция к более низким показателям (2,35 против 2,38) (Рисунок 9).

В срок наблюдения 6 месяцев после проведения лечения у 4 из 80 пациентов (2 человека – из основной и 2 – из контрольной группы) наблюдался процесс обострения пародонтита, которое не купировалось местным лечением. Этим пациентам провели системное антибактериальное лечение, местное противовоспалительное лечение, затем, после стихания воспалительных явлений в тканях пародонта – направили на хирургическое лечение. Этих пациентов исключили из исследования, так как критерии невключения в исследование составляли показания к применению системной антибиотикотерапии.

Таким образом, применение препарата на основе композиции мурамилпептидов способствует значительному снижению всех индексных

показателей воспалительных изменений десны. Это подтверждает высокую клиническую эффективность применения иммуностропной терапии.

Динамика индекса Russel показывает, что 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 и быстрый тканевой ответ пародонта на проведенное лечение у пациентов основной группы.

По полученным клиническим результатам, терапевтический эффект изучаемого препарата у пациентов основной группы сохранялся на протяжении 9 месяцев.

3.2. Клинические примеры лечения пациентов с агрессивным течением пародонтита с применением комбинации мурамилпептидов

Клинический пример 1. Пациентка Л., 32 года, обратилась в отделение пародонтологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России с жалобами на периодически возникающие отёчность и кровоточивость десен (Рисунок 10). Со слов пациентки, обострения воспалительного процесса происходят один раз в 2-3 месяца.



Рисунок 10 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки Л. до лечения

Наследственный анамнез отягощен со стороны матери. Кровоточивость десен беспокоит с 25 лет.

Общие сведения.

Место оказания медицинской помощи: Амбулаторно-поликлиническое учреждение.

Вид случая госпитализации или обращения: Первичный.

Диагноз по МКБ-10: Основной {K05.31} Хронический генерализованный пародонтит.

Анамнез жизни. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявляет. Общее состояние удовлетворительное. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает.

Конфигурация лица не изменена. Околоушные, подчелюстные, подбородочные, шейные лимфатические узлы — мягкие, безболезненны при пальпации. Открывание рта свободно.

Объективно. Слизистая оболочка тканей десны отечна, гиперемирована, кровоточит при зондировании. Индекс Muhlemann 2,0, индекс РМА 33%. Глубина пародонтальных карманов в области зубов 1.7 1.6 1.5 1.4 2.4 2.5 2.6 2.7 3.7 3.6 3.5 4.5 4.6 4.7 — 5-6 мм.

Неудовлетворительная гигиена рта. Индекс Silness-Löe 1,5. Твердые и мягкие зубные отложения в области всех зубов.

Подвижность зубов 3.2, 3.1, 4.1, 4.2, 2.4 - I степени по шкале Миллера (Р. Miller) в модификации Флезара (Т. Fleszar, 1980). Прикус патологический. Сужение и деформация зубоальвеолярных рядов. Дистопия и ретенция зубов 3.8 и 4.8. Дистопия зубов 1.8 2.8. Скученное положение зубов 2.3 2.4 2.5.

В области зуба 3.4 высота зоны прикрепленной кератинизированной десны недостаточна. В области зуба 3.4 – рецессия десны 4 мм с вестибулярной стороны.

В области остальных зубов патологического прикрепления уздечек и тяжелой слизистой оболочки рта нет, высота зоны прикрепленной кератинизированной десны достаточна.

Развернутый пародонтологический диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени, агрессивное течение {K.05.31}, фаза обострения. Неудовлетворительная гигиена рта. Зубные отложения {K.03.6}. Дистопия и ретенция зубов 1.8, 2.8, 3.8 и 4.8 {K.01.0}. Патологический прикус {K.07.2.K.07.3}. Рецессия десны в области зуба 3.4 {K.06.0}.

Методом рандомизации пациентку определили в основную группу исследования.

План лечения.

I. Консервативное лечение.

1. Обучение правилам индивидуальной гигиены рта с последующим контролем.
2. Местная антисептическая и антибактериальная терапия.
3. Проведение профессиональной гигиены рта: Scaling and root planing.
4. Применение бактериального иммуномодулятора Полимурамил: внутримышечные инъекции препарата по схеме: 5 внутримышечных инъекций в дозе 200 мкг ежедневно в течение 5 дней.

II. Консультация врача-ортодонта.

III. Хирургическое лечение.

1. Удаление зубов 1.8, 2.8, 3.8, 4.8.
2. Проведение вестибулопластики на нижней челюсти в области зуба 3.4.
3. Лоскутные операции в области жевательной группы зубов нижней и верхней челюстей.

IV. Ортодонтическое лечение.

V. Поддерживающая терапия.

Лечение. После антисептической и антибактериальной обработки и снятия острых явлений воспаления с применением препаратов на основе хлоргексидина и метронидазола пациентке проведена профессиональная гигиеническая обработка рта с помощью ультразвукового аппарата Piezon-Master-250, полирование поверхностей корней зубов с применением пародонтальных боров и кюретаж пародонтальных карманов. Пациентку обучили правилам ежедневной

индивидуальной гигиены рта с применением зубной щетки с мягкой плотной щетиной, ирригатора для постоянного ежедневного промывания межзубных пространств, щетки для гигиены языка. В течение двух недель рекомендовали использовать зубную пасту, содержащую хлоргексидин. Осуществляли последующий трехкратный контроль соблюдения правил гигиены рта.

В течение 5 дней производили внутримышечные инъекции препарата Полимурамил на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий по схеме: 5 внутримышечных инъекций в дозе 200 мкг в течение 5 дней, 1 инъекция в день.

Через 7 дней после проведения лечения индекс Muhlemann уменьшился с исходного значения 2,0 до 1,0, индекс РМА – с 33% до 15 %, индекс Silness-Löe – с 1,5 до 0,5 (Рисунок 11).



Рисунок 11 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки Л. через 7 суток после лечения

Через 21 сутки индекс Muhlemann продолжил уменьшаться и составил 0,16, индекс РМА - 0,09 %, индекс Silness-Löe показал 0,0 (Рисунок 12).

Пациентка была предупреждена, что при первых признаках обострения воспалительного процесса – появления кровоточивости десен при чистке зубов или отёка десны – необходимо явиться к врачу в отделение пародонтологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России для проведения лечебных процедур.



Рисунок 12 — Клиническая картина пациентки К. через 21 сутки после лечения

Через 3 месяца после лечения индекс Muhlemann остался 0,16, индекс РМА 0,09 %, индекс Silness-Löe 0,0 (Рисунок 13).



Рисунок 13 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки Л. через 3 месяца после лечения

Через 6 месяцев появилась тенденция к незначительному росту значений клинических индексов. Так, индекс Muhlemann составил 0,33, индекс РМА - 5%, индекс Silness-Löe - 0,2 (Рисунок 14).



Рисунок 14 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки Л. через 6 месяцев после лечения

Через 9 месяцев наблюдения индекс Muhlemann составлял 1,00, индекс РМА 19%, индекс Silness-Löe 1,0. Отмечали признаки начинающегося процесса обострения пародонтита (Рисунок 15).



Рисунок 15 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки Л. через 9 месяцев после лечения

Проведено местное антисептическое и антибактериальное лечение, профессиональная гигиена рта с помощью ультразвукового аппарата Piezon-Master-250, полирование поверхности корней зубов с применением кюрет и пародонтальных боров.

В процессе наблюдения 12 месяцев после первоначальной терапии индекс Muhlemann равнялся 0,00; индекс РМА 0,05%; индекс Silness-Löe 0,0 (Рисунок 16).



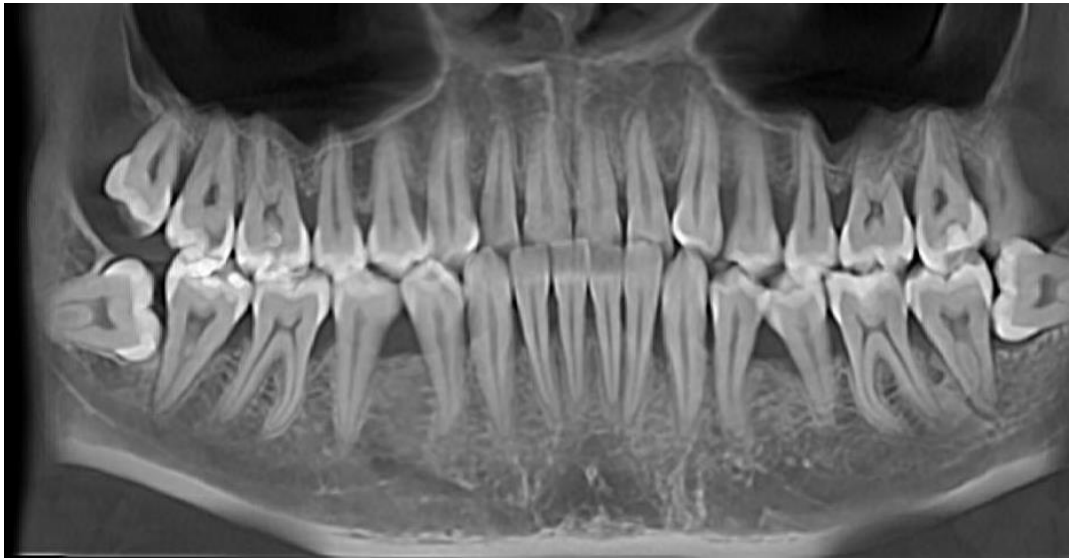
Рисунок 16 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки Л. через 12 месяцев после лечения

После завершения курса консервативной терапии пациентка была направлена на хирургическое лечение – удаление дистопированных зубов 1.8 и 2.8, зубов 3.8 и 4.8, проведение вестибулопластики на нижней челюсти в области зуба 3.4, а также выполнение лоскутных операций в области зубов 1.7 1.6 1.5 2.4 2.5 2.6 2.7 3.7 3.6 3.5 3.4 4.6 4.7.

После этого пациентке рекомендовано ортодонтическое лечение с применением брекет-системы, а также поддерживающая пародонтологическая терапия на всех последующих этапах лечения.

На панорамном реформате пациентки структура межальвеолярных перегородок через 12 месяцев – без отрицательной динамики (Рисунок 17А, Б).

А



Б

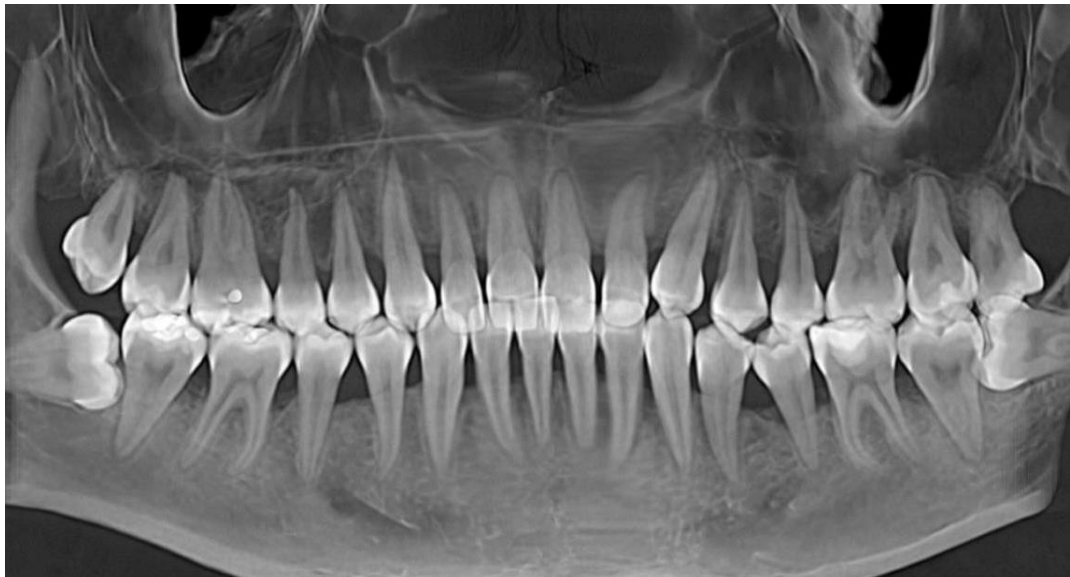


Рисунок 17 — Панорамные реформаты КЛКТ обеих челюстей пациентки Л. до начала лечения (А); спустя 12 месяцев после лечения (Б)

Клинический пример 3. Пациентка М., 35 лет, обратилась в отделение пародонтологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России с жалобами на наличие зубных отложений в области фронтальных зубов, а также на периодически (1 раз в 4 месяца) возникающую небольшую кровоточивость десен и дискомфорт при чистке зубов.

Общие сведения

Место оказания медицинской помощи: Амбулаторно-поликлиническое учреждение.

Вид случая госпитализации или обращения: Первичный.

Диагноз по МКБ-10: Основной {K05.31} Хронический генерализованный пародонтит, агрессивное течение. Сопутствующие: Отложения (наrustы) на зубах {K.03.6}. Потеря зубов вследствие травмы, удаления или локализованной пародонтальной болезни {K08.1}. Кариес зубов {K.02.1}.

Наследственный анамнез отягощен со стороны обоих родителей. Кровоточивость десен беспокоит с 17 лет.

Анамнез жизни. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявляет. Общее состояние удовлетворительное. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает.

10 лет назад из-за осложнений кариеса были удалены зубы 1.5 1.4 1.2. 8 лет назад пациентке изготовили мостовидную конструкцию с опорой на имплантаты в области отсутствующих зубов 1.5 1.4, затем осуществили хирургическое лечение рецессии десны в области зуба 1.3.

Конфигурация лица пациентки не изменена, симметрия не нарушена. Околоушные, подчелюстные, подбородочные, шейные лимфатические узлы — мягкие, безболезненны при пальпации. Открывание рта свободно.

Объективно. Слизистая оболочка десны слабо гиперемирована, незначительно кровоточит при зондировании. Индекс Muhlemann 0,16, индекс РМА 4%, индекс Silness-Löe 1,0. Глубина пародонтальных карманов в области зубов 1.7, 1.6, 1.3, 2.6, 2.7 – 8 мм, в области зубов 2.4 2.5 3.6 3.5 4.6 4.7 — 5 мм.

Фуркационные дефекты – в области зубов 2.6, 2.7 - II класс по Tarnow O., Fletcher P. (1984).

Неудовлетворительная гигиена рта. Зубные отложения - в области всех зубов.

Кариозные полости на дистальной поверхности коронок зубов 4.6, 4.7, а также на медиальной поверхности коронки зуба 3.8.

Сужение и деформация зубоальвеолярных рядов. Дистопия зуба 3.8, травматизация слизистой оболочки щеки коронкой зуба 3.8.

Достаточная зона высоты прикрепленной десны в области всех зубов (Рисунок 18).



Рисунок 18 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки М. до лечения

Развернутый пародонтологический диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени с очагами деструкции тяжелой степени, агрессивное течение (К.05.31), фаза обострения. Прикус патологический {К.07.3}. Неудовлетворительная гигиена рта. Зубные отложения {К.03.6}. Кариес дентина 4.6, 4.7, 3.8 {К.02.1}. Дистопия зуба 3.8 {К.07.3}.

Методом рандомизации пациентку определили в основную группу исследования.

План лечения:

I. Консервативное лечение.

1. Местная антисептическая и антибактериальная терапия.
2. Проведение профессиональной гигиены рта: Scaling and root planing.
3. Обучение правилам индивидуальной гигиены рта.
4. Лечение кариеса дентина 4.6 4.7 с воссозданием межзубных контактных пунктов.
5. Систематический контроль выполнения правил индивидуальной гигиены рта.

6. Применение бактериального иммуномодулятора Полимурамил: внутримышечные инъекции препарата по схеме: 5 внутримышечных инъекций в дозе 200 мкг ежедневно в течение 5 дней.

II. Хирургическое лечение.

7. Консультация врача-хирурга-пародонтолога на предмет необходимости проведения лоскутных операций в области зубов 2.6, 2.7 или на предмет удаления зубов 2.6 2.7 и протезирования с опорой на имплантаты.

8. Консультация хирурга-имплантолога для оценки качества протезирования зубов 1.4 1.5, а также предмет решения вопроса о необходимости удаления имплантатов 1.5, 1.4 и дальнейшего протезирования зубов 1.2 1.4 1.5.

9. Удаление зуба 3.8.

III. Ортопедическое лечение.

10. Протезирование зубов 2.6 2.7 в случае их удаления и зубов 1.2 1.4 1.5 в случае удаления имплантатов.

11. Составление дальнейшего плана лечения.

IV. Поддерживающая пародонтологическая терапия.

Лечение. Пациентке провели местное антисептическое и антибактериальное лечение с применением препаратов, содержащих хлоргексидин и метронидазол, процедуру профессиональной гигиены рта с помощью ультразвукового аппарата Piezon-Master-250, полирование поверхностей корней зубов с применением кюрет и пародонтальных боров, выполнили кюретаж пародонтальных карманов. Пациентку обучили правилам выполнения индивидуальной гигиены рта. В течение 5 дней ежедневно производили внутримышечные инъекции препарата Полимурамил на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий по схеме: 5 внутримышечных инъекций в дозе 200 мкг в течение 5 дней.

Через 7 дней после проведения лечения индекс Muhlemann уменьшился с 0,16 до 0,00 баллов, индекс РМА снизился с 4% до 0,0, индекс Silness-Löe — с 1,00 до 0 баллов (Рисунок 19).



Рисунок 19 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки М. через 7 суток после лечения

Через 21 сутки после проведения курса лечения воспаление тканей пародонта отсутствовало, все клинические индексы были равны нулю: индекс Muhlemann 0,00, индекс РМА 0,0%, индекс Silness-Löe 0,0 (Рисунок 20).



Рисунок 20 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки М. через 21 сутки после лечения

Пациентка была предупреждена, что при первых признаках обострения воспалительного процесса – появления кровоточивости десен – необходимо явиться в отделение пародонтологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России для проведения лечебных процедур.

Через 3 месяца после проведения курса лечения индекс Muhlemann продолжал оставаться 0,00 баллов, индекс РМА 0,0%, индекс Silness-Löe 0,0 баллов (Рисунок 21).



Рисунок 21 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки Л. через 3 месяца после лечения

Через 6 месяцев после лечения, несмотря на небольшое накопление зубного налета (индекс Silness-Löe 0,3), период ремиссии продолжался, индекс Mühlemann был равен 0,0 баллов, индекс РМА – 0% (Рисунок 22).



Рисунок 22 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки М. через 6 месяцев после лечения

На сроке наблюдения 9 месяцев индекс Muhlemann составил 0,33 балла, индекс РМА — 0,1%, индекс Silness-Löe — 1,5 балла (Рисунок 23).



Рисунок 23 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки М. через 9 месяцев после лечения

Через 9 месяцев наблюдения пациентке вновь провели местное антисептическое лечение с применением препаратов, содержащих хлоргексидин и метронидазол, процедуру профессиональной гигиены рта с помощью ультразвукового аппарата Piezon-Master-250, полирование поверхностей корней зубов с применением кюрет и пародонтальных боров, выполнили кюретаж пародонтальных карманов. Пациентку повторно мотивировали соблюдать правила выполнения индивидуальной гигиены рта. Клинические индексы уменьшились до нуля и сохранились таковыми и на сроке наблюдения 12 месяцев (Рисунок 24).

На фотографиях тканей пародонта пациентки в разные сроки наблюдения (Рисунки 18-24) обращает на себя внимание сходство всех фотографий между собой. Этот клинический пример показывает проявление ареактивного течения агрессивной формы пародонтита. Клинические индексы в данном примере в разные сроки наблюдения увеличены незначительно и остаются одинаково близкими к нулю, несмотря на накопление зубного налета. Этот клинический случай является наглядным примером проявляющегося при агрессивном пародонтите несоответствия между скудностью воспалительных проявлений в

мягких тканях и значительной резорбцией кости альвеолярного отростка (части) челюстей.



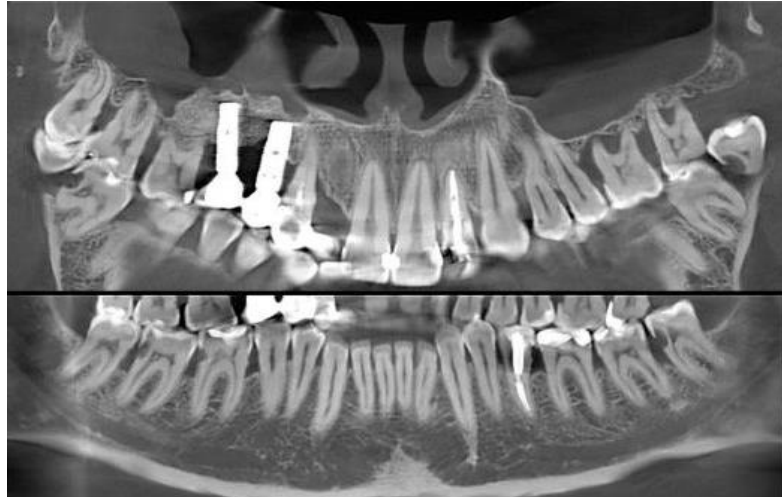
Рисунок 24 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки М. на сроке наблюдения 12 месяцев

На КЛКТ обеих челюстей, выполненной через 12 месяцев после проведения консервативной терапии с использованием бактериального иммуномодулятора, в межальвеолярной перегородке в области зубов 1.6-1.7 видны небольшие изменения рентгенологической картины, связанные с реминерализацией кости альвеолярного отростка челюстей в результате консервативного лечения с применением композиции мурамилпептидов (Рисунок 25 А, Б).

Рисунок 25А (до лечения) демонстрирует, что высота межальвеолярной перегородки в области зубов 1.6-1.7 составляла до лечения $1/3$ длины корня; контуры вершины межальвеолярной перегородки в области зубов были 1.6-1.7 нечеткими.

На КЛКТ обеих челюстей через 12 месяцев (Рисунок 25 Б) видно, что контуры вершины межальвеолярной перегородки в области зубов 1.6-1.7 по-прежнему нечеткие, структура кости разреженная, но межальвеолярная перегородка в области зубов 1.6-1.7 составляет более $2/3$ длины корня.

А



Б



Рисунок 25 — Панорамные реформаты КЛКТ обеих челюстей до лечения (А) и после консервативного лечения, включающего препарат на основе композиции мурамилпептидов (Б)

Представленная динамика «увеличения» высоты межальвеолярной перегородки указывает на реминерализацию кости в зоне остеопороза в области вершин межальвеолярных перегородок за счет снижения процессов воспаления в тканях пародонта на фоне применения бактериального иммуностимулятора.

Кроме того, на рисунке 26А видно, что высота межальвеолярной перегородки в области зубов 4.5-4.6 до лечения составляет около $\frac{2}{3}$ длины корня; контуры вершины межальвеолярной перегородки четкие.

Через 12 месяцев (Рисунок 26 Б) КЛКТ демонстрирует реминерализацию кости в этом участке; на снимке после лечения межальвеолярная перегородка в области зубов 4.6-4.5 составляет более, чем $\frac{3}{4}$ длины корня.

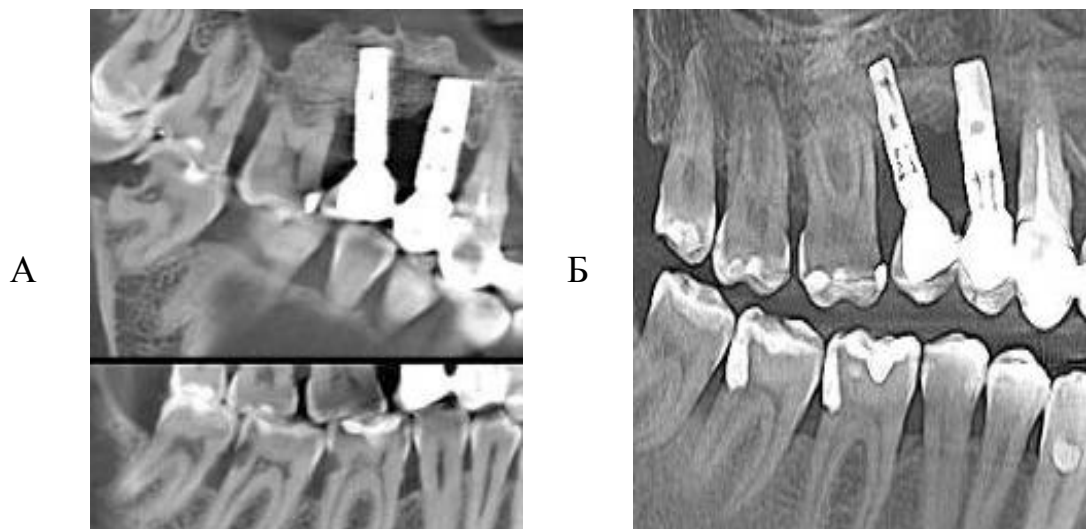


Рисунок 26 — КЛКТ обеих челюстей пациентки М., 35 лет, до лечения (А) и после проведения лечения, включающего бактериальный иммуномодулятор (Б). Панорамные реформаты верхней и нижней челюстей, фрагменты

Представленная динамика «уплотнения» межальвеолярной перегородки указывает на возможность восстановления нормальных процессов минерализации кости альвеолярного отростка (части) на фоне эффективного лечения с применением иммуномодулирующего препарата, усиливающего противoinфекционный иммунитет и снижающего длительные явления воспаления в тканях пародонта.

Клинический пример 4. Пациент Р., 34 года, обратился в отделение пародонтологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России с жалобами на периодические отёк, кровоточивость и болезненность десен. Обострения, со слов пациента, происходят один раз в три месяца.

Общие сведения.

Место оказания медицинской помощи: Амбулаторно-поликлиническое учреждение.

Вид случая госпитализации или обращения: Первичный.

Диагноз по МКБ-10: Основной {K05.31} Хронический генерализованный пародонтит, агрессивное течение, фаза обострения. Сопутствующие: Отложения (наросы) на зубах {K.03.6}. Патология прикуса {K.07.2}.

Анамнез заболевания: Наследственный анамнез отягощен со стороны отца. Кровоточивость десен при чистке зубов беспокоит с 25 лет.

Анамнез жизни. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявляет. Общее состояние удовлетворительное. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает.

Конфигурация лица не изменена, симметрия не нарушена. Лимфатические узлы: околоушные, подчелюстные, подбородочные, шейные — мягкие, безболезненны при пальпации. Открывание рта свободно.

Объективно. Слизистая оболочка десны отечна, гиперемирована, кровоточит при зондировании. Индекс Muhlemann 2,67, индекс РМА 54% (Рисунок 27). Глубина пародонтального кармана в области зуба 1.8 – 7 мм, в области зубов 1.7 1.6 1.5 2.5 2.6 2.7 3.7 3.6 3.5 4.6 4.7 — 5-6 мм.



Рисунок 27 — Клиническая картина состояния пародонта пациента Р. до лечения

Неудовлетворительная гигиена рта. Индекс Silness-Löe 2,4. Твердые поддесневые и мягкие зубные отложения в области всех зубов.

Подвижность зубов 3.2, 3.1, 4.1, 4.2 - I степени по классификации Миллера (Р. Miller) в модификации Флезара (Т. Fleszar, 1980). Прикус патологический. Сужение и деформация зубоальвеолярных рядов. Дистопия и ретенция зубов 3.8 и 4.8. Скученное положение зубов фронтальных зубов нижней челюсти. Зубоальвеолярное удлинение 1.8.

Высота зоны прикрепленной кератинизированной десны в области всех зубов достаточна.

Развернутый пародонтологический диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени, агрессивное течение, фаза обострения {K.05.31}. Неудовлетворительная гигиена рта. Зубные отложения {K.03.6}. Зубоальвеолярное удлинение 1.8. Патологический прикус {K.07.0}.

Методом рандомизации пациента определили в контрольную группу исследования.

План лечения:

I. Консервативное лечение.

1. Обучение правилам индивидуальной гигиены рта.
2. Местная антибактериальная и антисептическая терапия.
3. Проведение профессиональной гигиены рта: Scaling and root planing.
4. Систематический контроль выполнения пациентом правил индивидуальной гигиены рта.

II. Консультация врача-ортодонта на предмет необходимости ортодонтического лечения и определения способа ортодонтического лечения.

III. Хирургическое лечение.

6. Удаление зуба 1.8.
7. После проведения консервативной терапии — решение вопроса о необходимости лоскутных операций.

III. Ортодонтическое лечение с применением брекет-системы.

IV. Поддерживающая терапия.

Лечение. Пациенту провели местную антисептическую и антибактериальную обработку с применением препаратов, содержащих хлоргексидин и метронидазол, процедуру профессиональной гигиены рта с помощью ультразвукового аппарата Piezon-Master-250, полирование поверхностей корней зубов с применением пародонтальных боров, выполнили кюретаж пародонтальных карманов. Пациента обучили правилам индивидуальной гигиены рта, провели последующий трехкратный контроль. В течение первой

недели контроль гигиены осуществляли 1 раз в 3 дня, затем – 1 раз в неделю. Произвели удаление зуба 1.8.

Через 7 суток индекс Mühlemann с 2,67 уменьшился до 1,67 баллов, индекс РМА — с 54% до 34%, индекс Silness-Löe — с 2,4 до 1,5 (Рисунок 28).



Рисунок 28 — Клиническая картина состояния пародонта пациента Р. через 7 суток после лечения

Через 21 день после проведения курса лечения индекс Muhlemann составил 1,33, индекс РМА 26%, индекс Silness-Löe 1,0 (Рисунок 29).



Рисунок 29 — Клиническая картина состояния пародонта пациента Р. через 21 сутки после лечения

Через 3 месяца после лечения индекс Muhlemann сохранился 1,33 балла, индекс РМА составил 25%, индекс Silness-Löe остался 1,0 балла (Рисунок 30).



Рисунок 30 — Клиническая картина состояния пародонта пациента Р. через 3 месяца после лечения

Пациент был предупрежден, что при первых признаках обострения воспалительного процесса – появления кровоточивости десен – необходимо явиться к врачу в отделение пародонтологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России для проведения лечебных процедур.

На шестой месяц наблюдения индекс Muhlemann увеличился до 2,5 баллов, индекс РМА составил 33% (Рисунок 31). Индекс Silness-Löe превысил 2 балла и стал 2,1 балла, поэтому пациенту провели повторный курс консервативной терапии и, согласно критериям исключения, пациента исключили из исследования.



Рисунок 31 — Клиническая картина состояния пародонта пациента Р. через 6 месяцев после лечения

На 9 месяц наблюдения клиническая картина улучшилась, индекс Muhlemann уменьшился до 0,5 баллов, индекс РМА составил 9%, индекс Silness-Löe — 0,5 балла (Рисунок 32).



Рисунок 32 — Клиническая картина состояния пародонта пациента Р. через 9 месяцев после лечения

На КЛКТ обеих челюстей пациента Р. — структура межальвеолярных перегородок — без изменений, что свидетельствует о стабильности костных структур пародонта в течение 12 месяцев после лечения (Рисунок 33).

Пациенту рекомендовано хирургическое лечение пародонтита, затем консультация врача-ортодонта и — на всех последующих этапах — поддерживающая пародонтологическая терапия.

А



Б



Рисунок 33— Панорамные реформаты КЛКТ обеих челюстей пациента Р. до лечения (А) и через 12 месяцев после проведения лечения (Б)

Клинический случай 4. Пациентка К., 34 лет, обратилась в отделение пародонтологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России с жалобами на наличие зубных отложений, а также на периодически (1 раз в 3 месяца) возникающие отёк, болезненность, кровоточивость десен при чистке зубов, подвижность передних зубов нижней челюсти, неприятный запах изо рта (Рисунок 34).



Рисунок 34 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки К. до лечения

Общие сведения. Место оказания медицинской помощи: Амбулаторно-поликлиническое учреждение.

Вид случая госпитализации или обращения: Первичный.

Диагноз по МКБ-10: Основной {K05.31} Хронический генерализованный пародонтит, агрессивное течение, фаза обострения. Сопутствующие: Отложения (наrustы) на зубах {K.03.6}. Рецессия десны {K.06.0}. Потеря зубов вследствие травмы, удаления или локализованной пародонтальной болезни {K08.1}. Кариес зубов {K.02.1}.

Жалобы: на кровоточивость и болезненность десен при чистке зубов, на наличие зубных отложений, а также на периодически (1 раз в 3 месяца) возникающие отёк, болезненность, кровоточивость десен при чистке зубов, подвижность передних зубов нижней челюсти.

Анамнез жизни. Наследственный анамнез отягощен со стороны матери. Кровоточивость десен беспокоит с 17 лет. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявляет.

Общее состояние удовлетворительное. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает. Конфигурация лица не изменена, симметрия лица не нарушена. Околоушные, подчелюстные, подбородочные,

шейные лимфатические узлы — мягкие, безболезненны при пальпации. Открывание рта свободно.

Объективно: Слизистая оболочка десны отечна, гиперемирована, кровоточит при зондировании. Индекс Muhlemann 2,66, индекс РМА 48%, индекс Silness-Löe 2,0. Глубина пародонтальных карманов в области зубов 1.6 и 2.7 — 8 мм, в области остальных зубов — 4-7 мм. Рецессия десны с вестибулярной стороны в области зуба 3.1— 5 мм, в области зуба 4.1 — 3 мм, в области зубов 1.6, 1.7, 2.6, 2.7 — 3 мм.

Фуркационный дефект — в области зуба 1.6 - II класс по классификации Tarnow O., Fletcher P. (1984).

Неудовлетворительная гигиена рта. Твердые и мягкие зубные отложения в области зубов 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3 1.1 2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6 2.7 3.8 3.7 3.5 3.4 3.3 3.2 3.1 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6 4.8.

Подвижность зубов 3.2, 3.1, 4.1, 4.2, 2.4, 2.5, 2.7 — I-II степени по классификации Миллера (P. Miller) в модификации Флезара (T. Fleszar, 1980). Прикус патологический. Частичные дефекты зубных рядов. Отсутствие зубов 1.2 3.6 4.7. Патологического прикрепления уздечек и тяжелой слизистой оболочки рта нет.

Галитоз.

Развернутый пародонтологический диагноз: Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, агрессивное течение, фаза обострения. Зубные отложения. Неудовлетворительная гигиена рта. Прикус патологический. Частичные дефекты зубных рядов. Рецессия десны. Кариес зубов.

Пациентку не включили в исследование, так как хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени не входил в критерии включения.

Однако в состав комплексного нехирургического лечения включили иммуностропную терапию.

План лечения:

I. *Консервативное лечение.*

1. Обучение правилам индивидуальной гигиены рта.
2. Местная антисептическая и антибактериальная терапия.
3. Проведение профессиональной гигиены рта: Scaling and root planing.

Санация полости рта.

4. Систематический контроль выполнения правил индивидуальной гигиены рта.

5. Применение бактериального иммуномодулятора Полимурамил: внутримышечные инъекции препарата по схеме: 5 внутримышечных инъекций в дозе 200 мкг в течение 5 дней, 1 инъекция в день.

II. Консультация врача-стоматолога-ортопеда на предмет решения вопроса о целесообразности сохранения зубов верхней челюсти и способа протезирования.

6. Шинирование фронтальной группы зубов нижней челюсти с помощью стекловолоконной нити и низкомодульного композита.

III. *Хирургическое лечение.*

7. Проведение лоскутных операций в области сохраненных зубов.

IV. *Ортопедическое лечение.*

8. Протезирование дефектов зубных рядов.

V. *Поддерживающая пародонтологическая терапия.*

Лечение. Пациентке провели несколько сеансов местного антисептического и антибактериального лечения с применением препаратов, содержащих хлоргексидин и метронидазол. Сняли зубные отложения с помощью ультразвукового аппарата Piezon-Master-250, полировали поверхности корней зубов с применением кюрет и пародонтальных боров, осуществили кюретаж пародонтальных карманов. Пациентку обучили правилам выполнения индивидуальной гигиены рта, при этом осуществляли последующий трехкратный контроль соблюдения правил гигиены. В течение первой недели контроль выполнения правил гигиены осуществляли 1 раз в 3 дня, затем – 1 раз в неделю.

В течение 5 дней производили внутримышечные инъекции препарата Полимурамил на основе композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий по схеме: 5 внутримышечных инъекций в дозе 200 мкг в течение 5 дней, 1 инъекция в день.

Пациентка была предупреждена, что при минимальных признаках обострения воспалительного процесса – появления кровоточивости десен – необходимо явиться к врачу в отделение пародонтологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России для проведения лечебных процедур.

Пациентка категорически отказалась от плана лечения с включением пункта об удалении зубов, поэтому было принято решение на 1м этапе ограничиться проведением нехирургического пародонтологического лечения. Через 7 суток после проведения лечения индекс Muhlemann уменьшился с 2,66 до 1,16 балла, индекс РМА — с 48% до 13%, индекс Silness-Löe — с 2,0 до 1,0 балла (Рисунок 35).



Рисунок 35 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки К. через 7 суток после лечения

Через 21 сутки индекс Muhlemann уменьшился до 0,16, индекс РМА- до 2%, индекс Silness-Löe - до 0,0. Слизистая оболочка десны приобрела бледно-розовый цвет, отек десны был устранен (Рисунок 36).



Рисунок 36 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки К. через 21 сутки после лечения

Через 3 месяца после проведения лечения клиническая картина не изменилась: индекс Muhlemann по-прежнему составлял 0,16, индекс РМА сохранился 2%, индекс Silness-Löe - 0,0 (Рисунок 37).



Рисунок 37 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки К. через 3 месяца после лечения

Через 6 месяцев после проведения лечения ремиссия заболевания все еще продолжалась: индекс Muhlemann был 0,2, индекс РМА — 8%, индекс Silness-Löe — 0,0 (Рисунок 38).



Рисунок 38 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки К. через 6 месяцев после лечения

Через 9 месяцев наблюдения индекс Muhlemann составлял 0,33, индекс РМА — 16%, индекс Silness-Löe — 0,5, в тканях пародонта появились признаки обострения воспалительного процесса (Рисунок 39), поэтому вновь провели местное антисептическое и антимикробное лечение, процедуры по профессиональной гигиене рта с помощью ультразвукового аппарата Piezon-Master-250, полирование поверхности корней зубов с применением кюрет и пародонтальных боров.



Рисунок 39 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки К. через 9 месяцев после лечения

Запланировали хирургический и ортопедический этапы пародонтологического лечения.

Через 12 месяцев наблюдения индекс Muhlemann составил 0,16, индекс — РМА 4%, индекс Silness-Löe — 0,0 (Рисунок 40).



Рисунок 40 — Клиническая картина состояния пародонта пациентки К. через 12 месяцев после лечения

Таким образом, период ремиссии заболевания у пациентки К. при проведении консервативного лечения с применением бактериального иммуномодулятора Полимурамил продлился 9 месяцев.

Для динамического наблюдения состояния кости альвеолярного отростка (части) челюстей конусно-лучевую компьютерную томографию проводили до лечения и через 12 месяцев после лечения (Рисунок 41).

На КЛКТ обеих челюстей, выполненной через 12 месяцев после лечения с применением композиции мурамилпептидов (Рисунок 41 А, Б), обращает на себя внимание небольшое увеличение плотности кости альвеолярного отростка челюсти в области зубов 2.6 2.7 после проведенного лечения.

А



Б

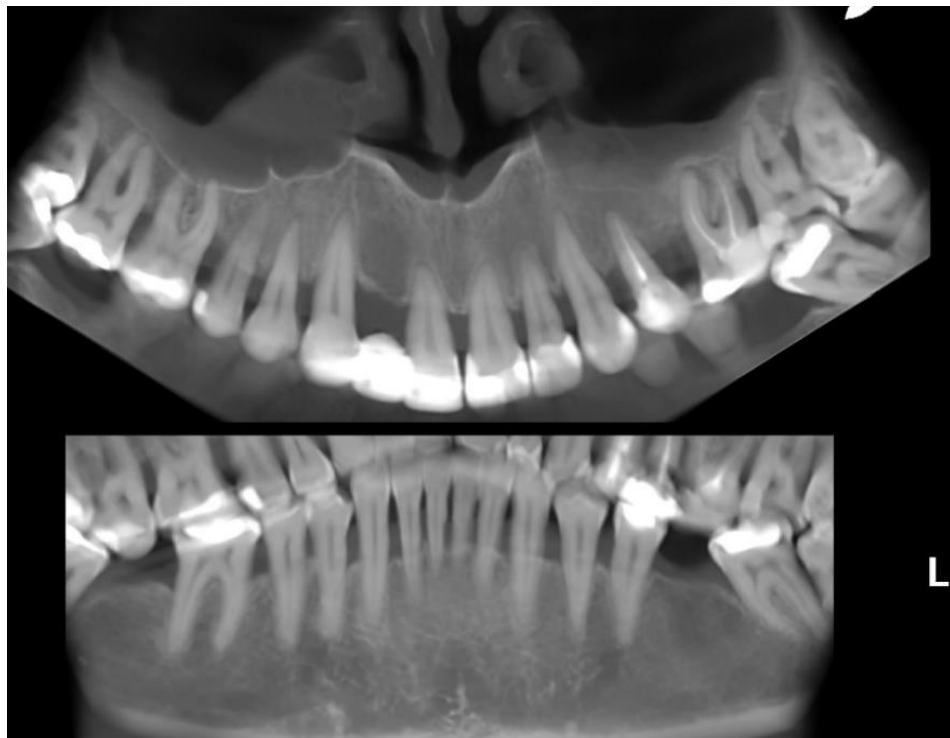


Рисунок 41 — Панорамные реформаты КЛКТ обеих челюстей до лечения (А) и через 12 месяцев после лечения (Б)

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ NOD-РЕЦЕПТОРОВ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА ПО ДАННЫМ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Одной из главных задач в настоящем исследовании стояло выявить экспрессию NOD-подобных рецепторов непосредственно в тканях пародонта, то есть выявить субстрат, на который можно было бы воздействовать с помощью агониста NOD1/NOD2 с целью повышения эффективности лечения пациентов с агрессивным пародонтитом.

По данным иммуногистохимических исследований, в ядрах и цитоплазме клеток многослойного плоского эпителия слизистой оболочки десны и клетках хронического воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки у всех пациентов с обострением агрессивной формы пародонтита обнаружена выраженная экспрессия рецепторов NOD1, NLRP3, NLRP12 и NAIP. Так, у пациентки Х., 32 лет, в период клинического обострения пародонтита (Рисунок 42А) выявили высокую активность экспрессии рецептора NLRP3 в ядрах и цитоплазме эпителиальных клеток многослойного плоского эпителия и в клетках хронического воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки (Рисунок 42Б).

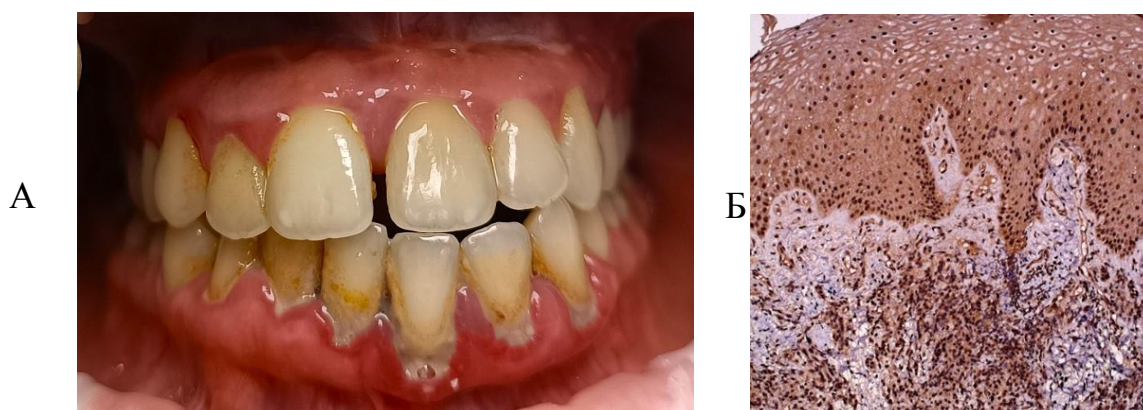


Рисунок 42 — Ткани пародонта пациентки Х., 32 лет, хронический пародонтит, агрессивное течение, фаза обострения (А); Высокая активность белка рецептора NLRP3 на микропрепаратах тканей пародонта (Б)

Через 3 недели после начала лечения, на этапе консервативного лечения клиническая картина изменилась (Рисунок 43А), а иммуногистохимический анализ показал значительное снижение экспрессии белка рецептора NLRP3 в тканях пародонта (Рисунок 43Б).

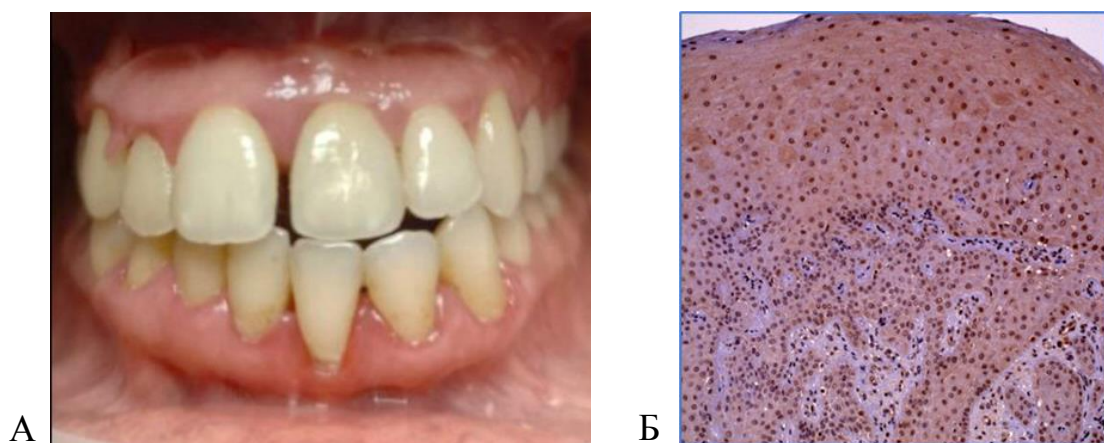


Рисунок 43 — Ткани пародонта пациентки Х., 32 лет, хронический пародонтит, агрессивное течение. 21 день после начала лечения (А); Умеренная активность белка рецептора NLRP3 на микропрепаратах тканей пародонта (Б)

В многослойном плоском эпителии образцов слизистой оболочки десны пациентов с фибромами десны без признаков воспаления, служивших в иммуногистохимическом исследовании контрольной группой (Рисунок 44 А), не выявили экспрессии ни одного из исследуемых NOD-рецепторов (Рисунок 44 Б).

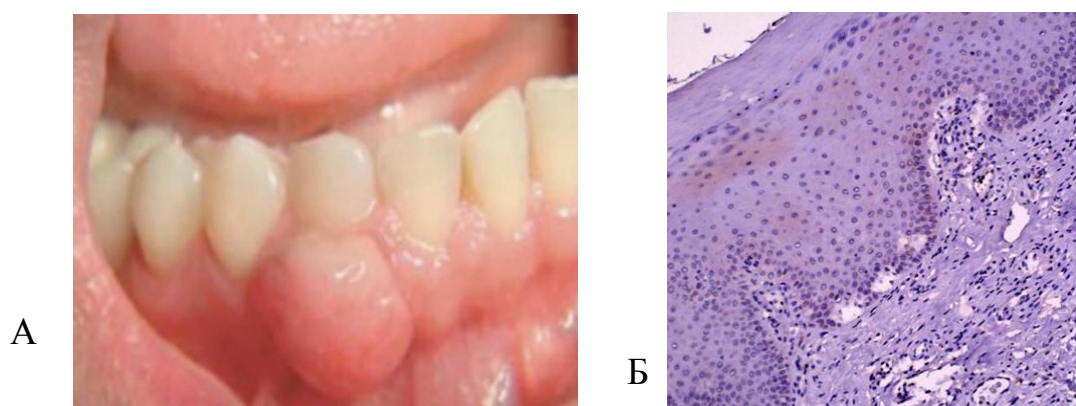


Рисунок 44 — Ткани пародонта пациента Д., 33 года. Диагноз: Фиброматоз десен {K06.1} (А); Отсутствие экспрессии белка рецептора NLRP3 на микропрепаратах у пациента с фиброматозом десен (Б)

Активность экспрессии рецептора NOD1 (NOD-подобного рецептора с CARD-доменом) в тканях пародонта пациентов с агрессивным пародонтитом до лечения составила: в *ядрах* клеток эпителия 2 (2-3; 1-3) балла, в *цитоплазме* 1 (1-2; 1-2) балл, в *воспалительном инфильтрате* 2 (1-3; 1-3) балла (Таблица 3, Рисунок 45А). После лечения синтез белка рецептора NOD1 в *ядрах* снизился до 2 (2-2; 1-3) баллов, в *цитоплазме* клеток эпителия почти не изменился 2 (1-2; 1-2), в *воспалительном инфильтрате* уменьшился с 2(1-3; 1-3) до 1 (1-1; 1-2) балла (Таблица 3, Рисунок 45Б). В контрольной группе в эпителии фибромы экспрессии NOD1-рецепторов не обнаружили (Рисунок 45В).

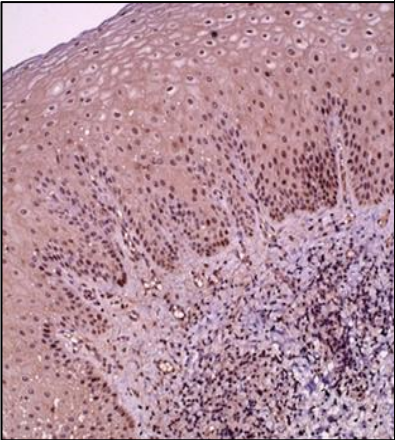
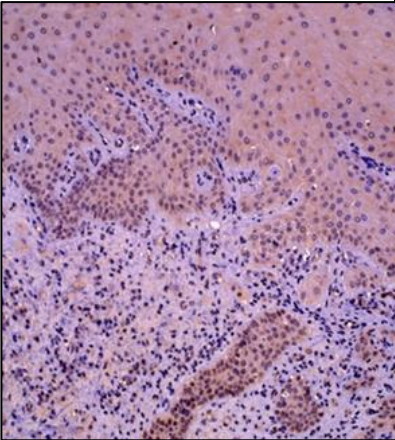
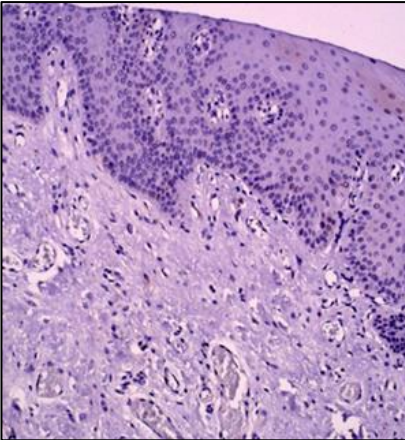
	Ткани пародонта пациентов с агрессивным течением пародонтита		Контроль (слизистая оболочка десны пациентов с фибромой без признаков воспаления)
	До лечения	После лечения	
NOD1			
	А	Б	В

Рисунок 45 — Активность экспрессии белка рецептора NOD1 до лечения (А), после лечения (Б) и в группе контроля (В) на микропрепаратах тканей пародонта

Экспрессию рецептора NOD2 не выявили в *ядрах* и *цитоплазме* эпителиальных клеток тканей пародонта пациентов с агрессивной формой пародонтита ни до проведения лечения, ни после него (Рисунок 46 А,Б).

В *воспалительном инфильтрате* активность экспрессии рецептора NOD2 до лечения составила 1 (0-2; 0-3) балл, после лечения - 0 (0-0; 0-1) (Таблица 3).

Таблица 3 — Интенсивность экспрессии белков NOD-подобных рецепторов в ядрах и цитоплазме клеток эпителия и в клетках воспалительного инфильтрата у пациентов с агрессивным пародонтитом до и после консервативного лечения, а также у пациентов с фиброматозом десен, в баллах

	Экспрессия NLR в баллах (0-3), Me (Q1-Q3; min-max)							
Рецептор	Эпителиоциты слизистой оболочки десны пациентов с 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; 0-3)	2 (1-3; 1-3)
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)###

p_1 - значимость различий по сравнению с контрольной группой на основе теста Манна-Уитни при $p < 0,05$

p_2 - значимость различий по сравнению с показателем до лечения на основе теста Вилкоксона при $p < 0,05$

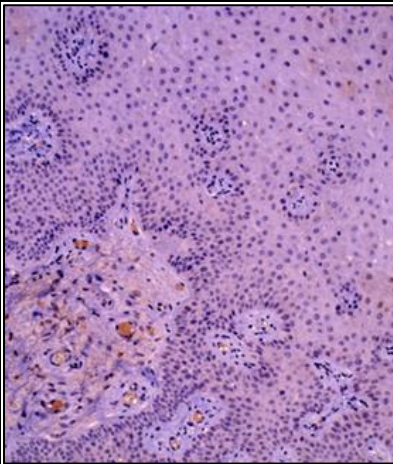
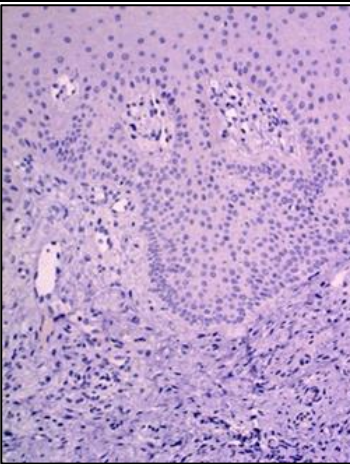
	Ткани пародонта пациентов с агрессивным течением пародонтита		Контроль (слизистая оболочка десны пациентов с фибромой без признаков воспаления)
	До лечения	После лечения	
NOD2			
	А	Б	В

Рисунок 46 — Низкая активность экспрессии белка рецептора NOD2 на микропрепаратах тканей пародонта до лечения (А), после лечения (Б); в группе контроля (В) на микропрепаратах тканей пародонта

Для рецептора NLRC3 – третьего представителя NLRC-подсемейства – установлены в целом те же закономерности экспрессии в тканях пародонта, что и для NOD2 (Таблица 3, Рисунок 47А, 47Б).

До лечения в клетках *воспалительного инфильтрата* рецептор NLRC3 выявили у подавляющего большинства (у 87%) пациентов, его экспрессия в *воспалительном инфильтрате* составила 2 (2-3; 0-3) балла, и уменьшилась после лечения до 2 (1-3; 1-3) баллов; в *ядрах и цитоплазме* эпителиоцитов у пациентов с обострением пародонтита она выявлялась меньше чем у половины пациентов (у 40% и 27% соответственно). До лечения экспрессия NLRC3 составила в *ядрах* 0 (0-2; 0-2) балла, в *цитоплазме* – 0 (0-1; 0-1) баллов (Таблица 3), а после лечения в ядрах и цитоплазме клеток эпителия не определялась.

Активность экспрессии белка рецептора NLRC3 у пациентов группы контроля с фибромами в *ядрах и цитоплазме* клеток эпителия была равна нулю (Рисунок 47В).

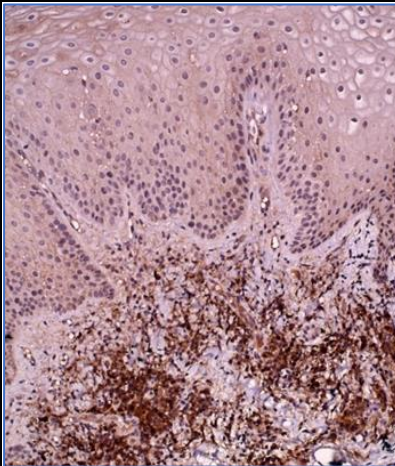
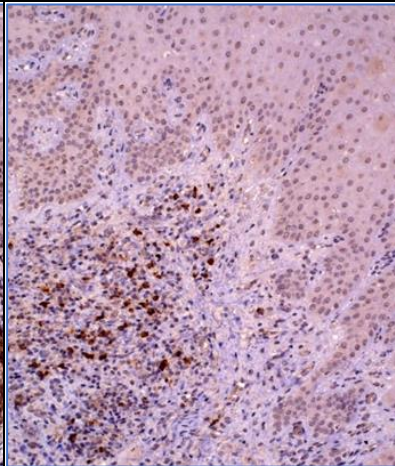
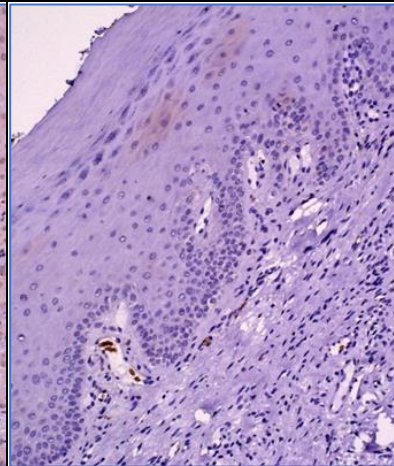
	Ткани пародонта пациентов группы с агрессивным течением пародонтита		Контроль (слизистая оболочка десны пациентов с фибромой без признаков воспаления)
	До лечения	После лечения	
NLRC3			
	А	Б	В

Рисунок 47 — Активность экспрессии белка рецептора NLRC3 до лечения (А); после лечения (Б); в группе контроля (В) на микропрепаратах тканей пародонта

Активность экспрессии рецептора NLRP3 (NOD-подобного рецептора с PYR-доменом) была наиболее интенсивной из всех изученных рецепторов и в период обострения, и в период ремиссии (Таблица 3). В период обострения *в ядрах* клеток эпителия она составляла 3 (3-3; 2-3) балла, после лечения уменьшилась до значения 3 (2-3; 2-3) балла, в *цитоплазме* до лечения составляла 2 (2-2; 1-2) балла и снизилась после лечения до 2 (1-2; 0-2), в *воспалительном инфильтрате* до лечения была 3 (3-3; 3-3) балла, после лечения уменьшилась до 3 (2-3; 1-3) баллов (Рисунок 48 А,Б).

Активность экспрессии рецептора NLRP3 в группе контроля (у пациентов с фибромами показывала в ядрах клеток эпителия 0 (0-0; 0-0) баллов, в цитоплазме — 0 (0-0; 0-0) баллов (Рисунок 48В).

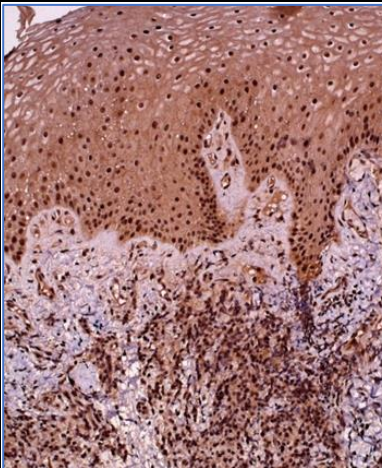
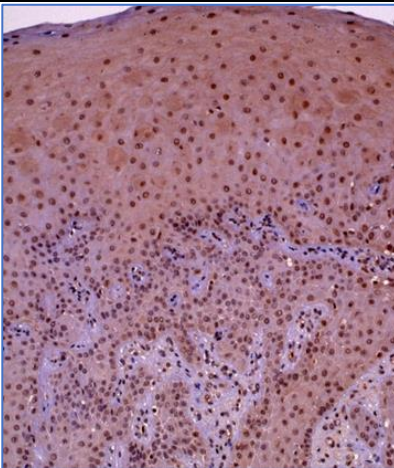
	Ткани пародонта пациентов с агрессивной формой пародонтита		Контроль (слизистая оболочка десны пациентов с фибромой без признаков воспаления)
	До лечения	После лечения	
NLRP3			
	А	Б	В

Рисунок 48 — Активность экспрессии белка рецептора NLRP3 на микропрепаратах тканей до лечения(А), после лечения (Б); в группе контроля (В)

У всех пациентов в клетках *воспалительного инфильтрата* выявили экспрессию рецептора NLRP7, тогда как в ядрах и цитоплазме эпителия пародонтального кармана этот рецептор обнаружили лишь у немногих (у 13%) пациентов. До лечения активность экспрессии рецептора NLRP7 в ядрах клеток эпителия составляла 0 (0-0; 0-2) баллов и после лечения еще более снизилась — 0 (0-0; 0-0), в цитоплазме до лечения была 0 (0-0; 0-1) баллов; после лечения — не определялась, в *воспалительном инфильтрате* до лечения составляла 1 (1-2; 1-2) балл и значительно снизилась после лечения до 0 (0-1; 0-1) баллов (Рисунок 49 А,Б).

Активность экспрессии рецептора NLRP7 в группе контроля с фибромами десны была равна нулю в ядрах клеток эпителия и в цитоплазме (Рисунок 49В).

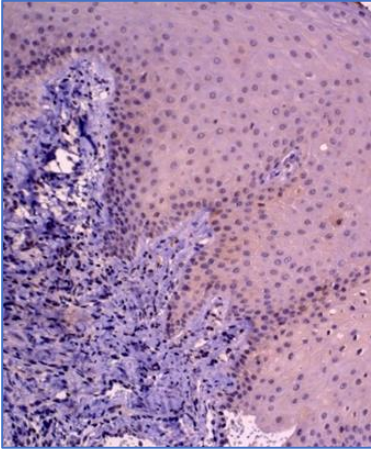
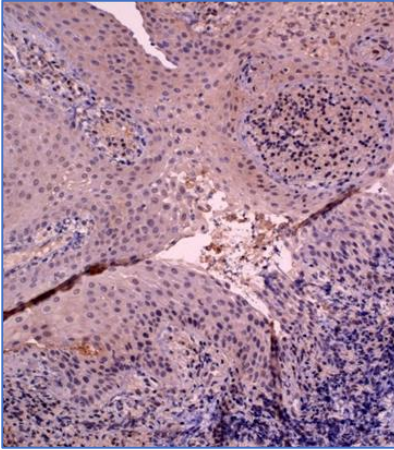
	Ткани пародонта пациентов с агрессивной формой пародонтита		Контроль (слизистая оболочка десны пациентов с фибромой без признаков воспаления)
	До лечения	После лечения	
NLRP7			
	А	Б	В

Рисунок 49 — Активность экспрессии белка рецептора NLRP7 до лечения (А); после лечения (Б); в группе контроля (В) на микропрепаратах тканей пародонта

Активность экспрессии рецептора NLRP12 (NOD-подобного рецептора с PYR-доменом) в тканях пародонта пациентов с агрессивным пародонтитом до лечения в *ядрах* клеток эпителия составила 2 (2-2; 2-2) балла и незначительно снизилась после лечения, показав 2 (2-2; 1-2) балла, в *цитоплазме* до лечения была 1 (1-1; 1-1) балл, после лечения уменьшилась до значения 1 (0-1; 0-1). В *воспалительном инфильтрате* активность экспрессии рецептора NLRP12 в период обострения составляла 3 (2-3; 2-3) балла, после лечения она уменьшилась более чем в 2 раза, составив 1 (1-2; 0-2) балл (Рисунок 50 А, Б).

Активность экспрессии рецептора NLRP12 в группе контроля у пациентов с фибромами составляла 0 (0-0; 0-0) баллов в ядрах и цитоплазме клеток эпителия (Рисунок 50В).

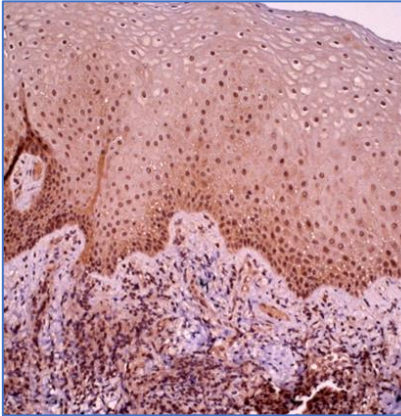
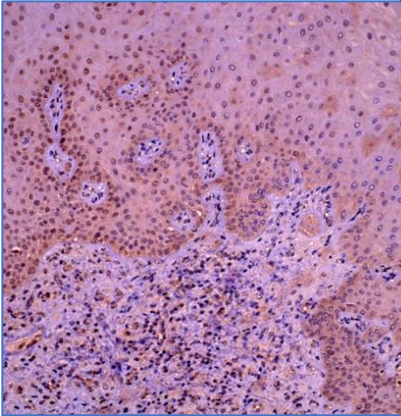
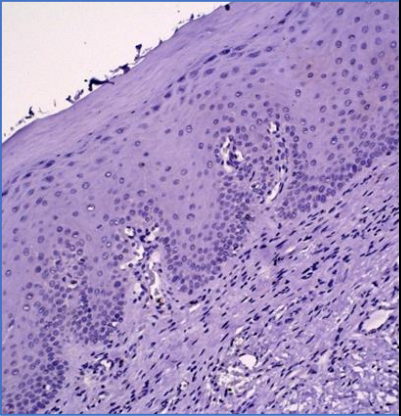
	Ткани пародонта пациентов с агрессивным течением пародонтита		Контроль (слизистая оболочка десны пациентов с фибромой без признаков воспаления)
	До лечения	После лечения	
NLRP12			
	А	Б	В

Рисунок 50 — Активность экспрессии белка рецептора NLRP12 до лечения (А); после лечения (Б); в группе контроля (В) на микропрепаратах тканей пародонта

Активность экспрессии антиапоптозного рецептора NAIP (NOD-подобного рецептора с BIR-доменом) в *ядрах* клеток тканей пародонта пациентов с агрессивным пародонтитом до лечения составляла 2 (2-3; 2-3) балла. После лечения пациентов она снизилась в 2 раза — до 1 (1-2; 0-2) балла. В *цитоплазме* до лечения активность экспрессии рецептора NAIP была 2 (1-2; 1-2) балла, после лечения уменьшилась более чем в 2 раза — до 1 (1-1; 0-1) балла, в *воспалительном инфильтрате* активность экспрессии до лечения была высокой — 3 (3-3; 2-3) балла, после лечения она снизилась в 2,5 раза, до 1 (1-2; 1-2) балла (Таблица 3, Рисунок 51 А,Б).

Активность экспрессии рецептора NAIP в группе контроля у пациентов с фибромами составила в ядрах клеток эпителия 0 (0-0; 0-0) баллов, в цитоплазме - 0 (0-0; 0-0) баллов (Рисунок 51В).

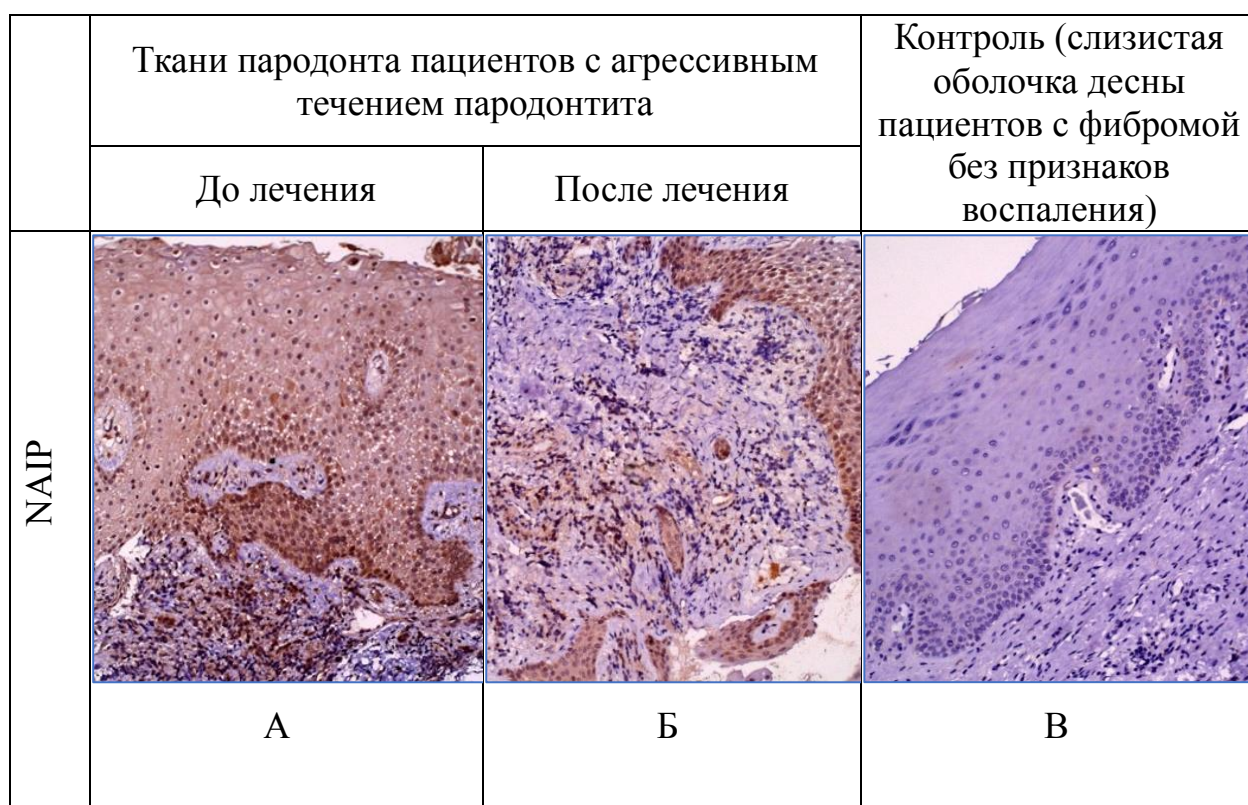


Рисунок 51 — Активность экспрессии белка рецептора NAIP до лечения (А), после лечения (Б); в группе контроля (В) на микропрепаратах тканей пародонта

Таким образом, выраженная экспрессия NOD1, NLRP3, NLRP12 и NAIP обнаружена в ядрах и цитоплазме клеток многослойного плоского эпителия слизистой оболочки и клетках хронического воспалительного инфильтрата в собственной пластинки слизистой оболочки у всех пациентов с обострением агрессивной формы пародонтита. Установлена высокая степень внутриядерной локализации указанных NLR в эпителиоцитах пародонтальных тканей. NLRP3 был наиболее интенсивно экспрессируемым из изученных рецепторов (Таблица 3).

Кроме того, у всех пациентов в клетках воспалительного инфильтрата выявили экспрессию NLRP7, тогда как в ядрах и цитоплазме эпителия пародонтального кармана этот рецептор обнаружили лишь у 13% пациентов.

В клетках воспалительного инфильтрата рецептор NLRP3 был продемонстрирован у подавляющего большинства (у 87%) пациентов, а в ядрах и

цитоплазме эпителиоцитов – меньше, чем у половины пациентов с обострением пародонтита (у 40% или 27% соответственно).

Экспрессию NOD2 выявили у 60% пациентов в острую фазу заболевания в клетках воспалительного инфильтрата, и ни у одного из пациентов в эпителиоцитах пародонтального кармана.

Через 3 недели после комплексного лечения пациентов с агрессивной формой пародонтита происходило статистически значимое снижение экспрессии всех NOD-рецепторов в клетках воспалительного инфильтрата, за исключением NLRC3, экспрессия которого оставалась на прежнем уровне (Таблица 3).

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 слизистой оболочки. 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.

Экспрессию NOD2 как в ядрах, так и в цитозоле эпителиальных клеток слизистой оболочки после лечения, как и до его проведения, не выявили (Таблица 3).

В результате комплексного лечения пациентов с агрессивной формой пародонтита через 3 недели происходило статистически значимое снижение экспрессии всех NLR в клетках *воспалительного инфильтрата*. Это снижение особенно ярко выражено у рецептора NOD1 (с 2 (1-3; 1-3) до 1 (1-1; 1-2) балла),

NLRP7 — с 1 (1-2; 1-2) до 0 (0-1; 0-1) баллов, NLRP12 — с 3 (2-3; 2-3) до 1 (1-2; 0-2) балла, NAIP — с 3 (3-3; 2-3) до 1 (1-2; 1-2) балла (Таблица 3).

Таким образом, у пациентов после проведения лечения общее снижение экспрессии рецепторов после лечения наблюдается по всем трём компонентам — *ядра, цитоплазма* эпителиальных клеток и клетки *воспалительного инфильтрата*.

Следует отметить, что отсутствие в клетках эпителия тканей пародонта экспрессии *NOD2* выявлено впервые. Особенности экспрессии белка рецептора *NLRP12*, участвующего в регуляции воспалительных реакций, также выявлены впервые.

Данные об отсутствии экспрессии NOD-рецепторов в тканях десны с фибромами, где нет воспалительного процесса, и о наличии образ-распознающих рецепторов *NOD1*, *NLRC3*, *NLRC7*, *NAIP* и об их динамике в течении воспалительных заболеваний пародонта также являются новаторскими.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ МУРАМИЛПЕПТИДОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящем исследовании была поставлена задача изучения влияния комплексного консервативного лечения с применением комбинации трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий на выявляемость пародонтопатогенных микроорганизмов (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) в содержимом пародонтальных карманов пациентов с агрессивным течением пародонтита на разных этапах наблюдения.

Пародонтопатоген *Porphyromonas gingivalis* до лечения выявляли у 44,4% (ДИ95% 29,5–60,4) пациентов основной группы и у 32,5% (ДИ 95% 20,1–48,0) пациентов контрольной группы. Статистически значимых различий в частоте выявления данного микроорганизма в пародонтальных карманах до начала терапии между группами не зафиксировано ($p = 0,280$) (Таблица 4).

После проведения лечения в основной группе наблюдали значительное снижение доли пациентов с наличием *Porphyromonas gingivalis*: на 7-е сутки она составила 8,3% (ДИ95% 2,9–21,8), на 21-й – 0,0% (ДИ 95% 0,0–9,6), сохранялась на нулевом уровне 3 месяца (ДИ 95% 0,0–9,6), а через 6 месяцев несколько возросла до 5,6% (ДИ 95% 1,5–18,1) (Таблица 4).

К 9-му месяцу исходный уровень выявления *Porphyromonas gingivalis* в пародонтальных карманах восстановился до прежнего уровня и составил 44,4% (ДИ 95% 29,5–60,4) (Рисунок 52).

В контрольной группе положительный терапевтический эффект наблюдали только на 7-е и 21-е сутки, когда доля пациентов с *Porphyromonas gingivalis* снизилась до 10,0% (ДИ 95% 4,0–23,1). В последующем частота выявления патогена постепенно увеличивалась и достигала исходного уровня до начала лечения.

Таблица 4 — Динамика процентного содержания выявляемости основных пародонтопатогенных микроорганизмов в пародонтальных карманах пациентов

Пародонтопатогены	Этап лечения	Процентное содержание пациентов с выявлением пародонтопатогена в пародонтальном кармане ДИ 95%				Значимость различий между группами**
		Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	p*	
Porphyromonas gingivalis	до	44,4(29,5–60,4)	–	32,5(20,1–48,)	–	p=0,280
	7 суток	8,3 (2,9–21,8)	p<0,001	10,0 (4,0–23,1)	p=0,010	p=0,800
	21 день	0,0 (0,0–9,6)	p<0,001	10,0 (4,0–23,1)	p=0,010	p=0,050
	3 мес.	0,0 (0,0–9,6)	p<0,001	37,5 (24,5–53,0)	p=0,630	p<0,001
	6 мес.	5,6 (1,5–18,1)	p<0,001	35,0 (22,1–40,0)	p=0,810	p<0,001
	9 мес.	44,4(29,5–60,4)	p=0,100	40,0 (26,3–55,4)	p=0,470	p=0,700
	12 мес.	19,4 (9,8–35,0)	p=0,020	35,0 (22,1–50,5)	p=0,340	p=0,130
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	до	41,7 (27,1–57,8)	–	30,0 (18,1–45,4)	–	p=0,290
	7 суток	2,8 (0,5–14,2)	p<0,001	12,5 (5,5–26,1)	p=0,050	p=0,120
	21 день	0,0 (0,0–9,6)	p<0,001	17,5 (8,7–31,9)	p=0,180	p=0,010
	3 мес.	2,8 (0,5–14,2)	p<0,001	35,0 (22,1–50,5)	p=0,620	p<0,001
	6 мес.	2,8 (0,5–14,2)	p<0,001	32,5 (20,1–48,0)	p=0,800	p<0,001
	9 мес.	41,7 (27,1–57,8)	p=0,100	35,0 (22,1–50,5)	p=0,620	p=0,550
	12 мес.	19,4 (9,8–35,0)	p=0,040	32,5 (20,1–48,0)	p=0,800	p=0,200
Tanerella forsythia	до	47,2 (32,0–63,0)	–	30,0 (18,1–45,4)	–	p=0,120
	7 суток	2,8 (0,5–14,2)	p<0,001	10,0 (4,0–23,1)	p=0,020	p=0,200
	21 день	0,0 (0,0–9,6)	p<0,001	10,0 (4,0–23,1)	p=0,020	p=0,050
	3 мес.	0,0 (0,0–9,6)	p<0,001	30,0 (18,1–45,4)	p=1,000	p<0,001
	6 мес.	2,8 (0,5–14,2)	p<0,001	27,5 (16,1–42,8)	p=0,800	p<0,001
	9 мес.	36,1 (22,5–52,4)	p=0,340	27,5 (16,1–42,8)	p=0,800	p=0,420
	12 мес.	22,2 (11,7–38,1)	p=0,030	27,5 (16,1–42,8)	p=0,800	p=0,600
Treponema denticola	до	27,8 (15,8–44,0)	–	17,5 (8,7–31,9)	–	p=0,280
	7 суток	0,0 (0,0–9,6)	p<0,001	17,5 (8,7–31,9)	p=1,000	p=0,010
	21 день	0,0 (0,0–9,6)	p<0,001	17,5 (8,7–31,9)	p=1,000	p=0,010
	3 мес.	5,6 (1,5–18,1)	p<0,001	17,5 (8,7–31,9)	p=1,000	p=0,110
	6 мес.	2,8 (0,5–14,2)	p<0,001	20,0(10,5–34,8)	p=0,770	p=0,020
	9 мес.	30,6 (18,0–46,9)	p=0,800	17,5 (8,7–31,9)	p=1,000	p=0,180
	12 мес.	2,8 (0,5–14,2)	p<0,001	20,0 (10,5–34,8)	p=0,770	p=0,020

* –уровень значимости различий по сравнению с показателем до лечения на сравнения долей

** –уровень значимости различий между основной и контрольной группами на сравнения долей

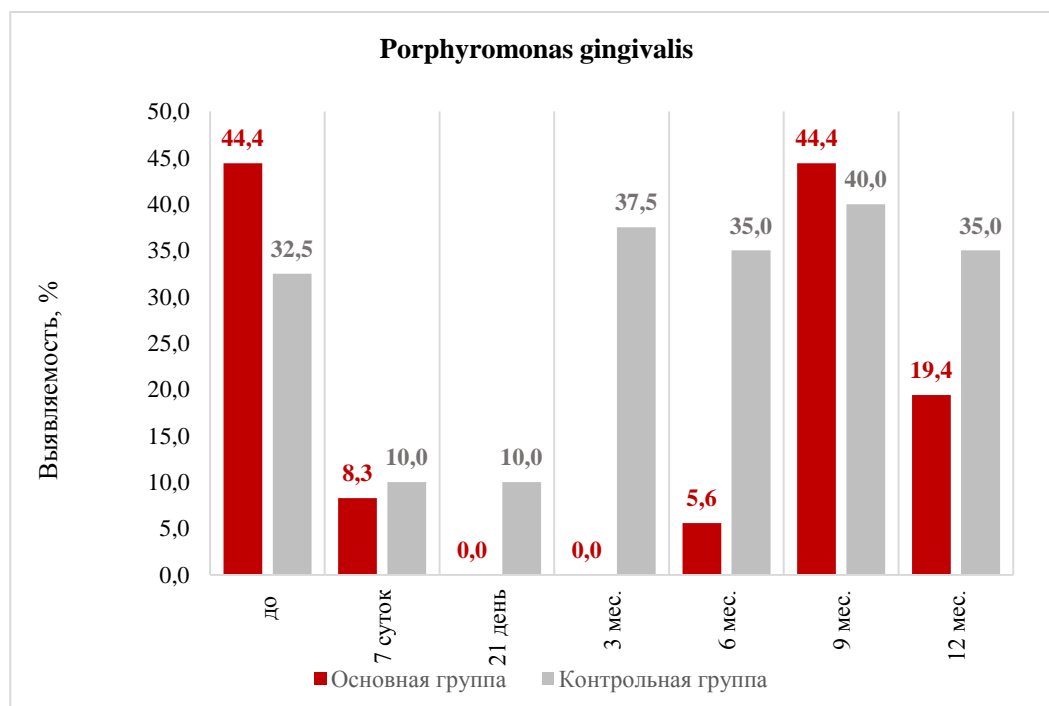


Рисунок 52 — Процентное содержание пациентов основной и контрольной групп с выявлением *Porphyromonas gingivalis* в пародонтальных карманах

Таким образом, выявлена закономерность циклического динамического изменения частоты выявления пародонтопатогена *Porphyromonas gingivalis* под влиянием иммуотропной терапии. Применение иммуномодулятора на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий способствует существенному снижению бактериальной нагрузки в течение 6 месяцев. Традиционное лечение без иммуотропной терапии приводит к снижению бактериальной нагрузки на значительно более короткий срок – 21 день.

Пародонтопатоген *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* до лечения выявляли у 41,7% (ДИ 95% 27,1–57,8) пациентов основной группы и у 30,0% (ДИ 95% 18,1–45,4) пациентов контрольной группы. Статистически значимых различий в частоте выявления данного микроорганизма в пародонтальных карманах до начала терапии между группами не зафиксировано ($p = 0,290$).

После проведения лечения в основной группе наблюдали значительное снижение процентного содержания пациентов с наличием *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: на 7-е сутки оно составило 2,8% (ДИ 95% 0,5–14,2), на 21-

й – 0,0% (ДИ 95% 0,0–9,6), через 3 месяца – 2,8% (ДИ 95% 0,5–14,2) и сохранилось на этом уровне до 6 месяцев. К 9 месяцу исходный уровень выявления восстановления *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* восстановился и составил 41,7% (ДИ95% 27,1–57,8) (Рисунок 53).

В контрольной группе положительный терапевтический эффект в отношении данного пародонтопатогена отсутствовал.

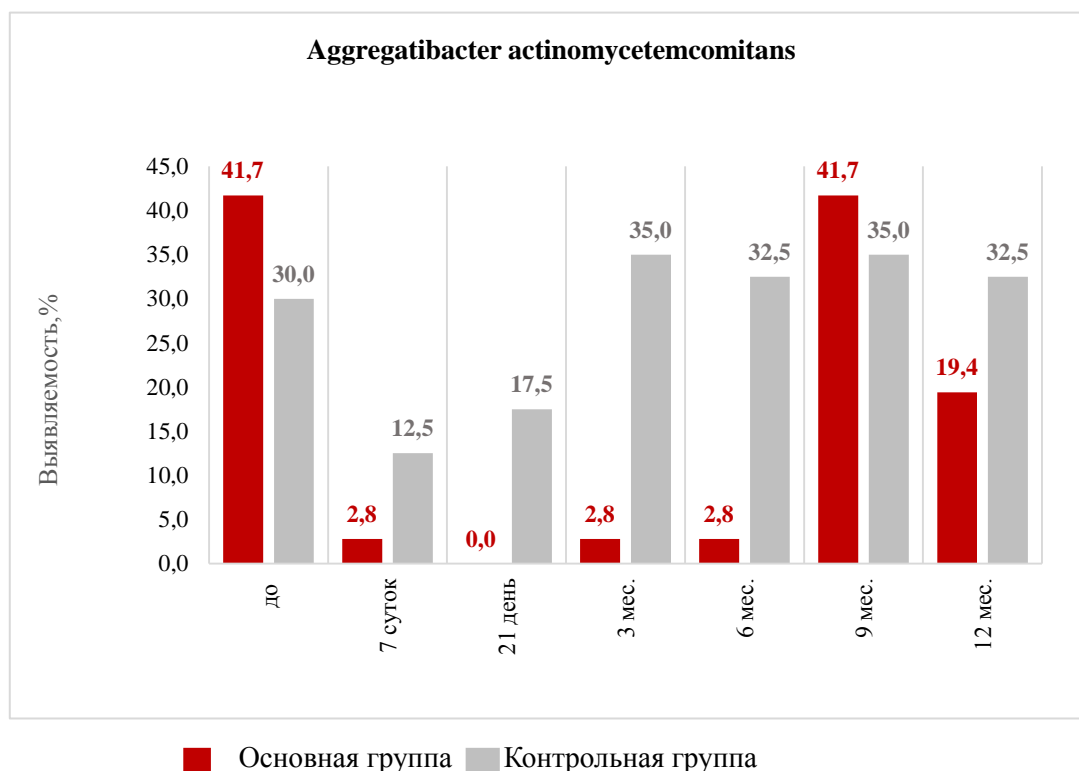


Рисунок 53 — Процентное содержание пациентов основной и контрольной групп с выявлением *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в пародонтальных карманах

Пародонтопатоген *Tanerella forsythia* до лечения выявляли у 47,2% (ДИ95% 32,0–63,0) пациентов основной группы и у 30,0% (ДИ 95% 18,1–45,4) пациентов контрольной группы (Рисунок 54). Статистически значимых различий в частоте выявления данного микроорганизма в пародонтальных карманах до начала лечения между группами не зафиксировали ($p = 0,120$).

В основной группе, так же, как и в отношении *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, произошло существенное снижение *Tanerella forsythia* в течение 6 месяцев, и рост к 9 месяцу. В отличие от основной

группы, в контрольной группе эффект лечения отмечен только на 7 сутки и 21 сутки лечения, затем произошел возврат к исходному значению.

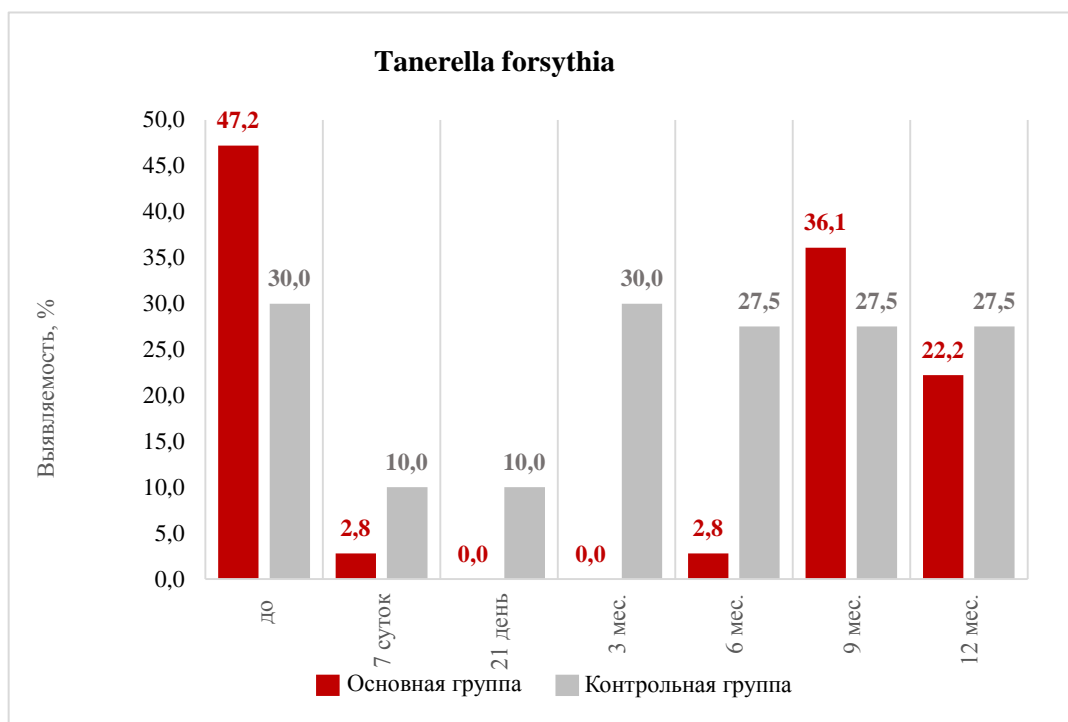


Рисунок 54 — Процентное содержание пациентов основной и контрольной групп с выявлением *Tanerella forsythia* в пародонтальных карманах

Грамотрицательные анаэробные бактерии *Treponema denticola* до лечения выявили у 27,8% (ДИ95% 15,8–44,0) пациентов основной группы и у 17,5% (ДИ 95% 8,7–31,9) пациентов контрольной группы (Рисунок 55). Статистически значимых различий в частоте выявления данных микроорганизмов в пародонтальных карманах до начала терапии между группами не зафиксировано ($p = 0,280$).

В основной группе произошло существенное снижение *Treponema denticola* на всех сроках до 6 месяцев, и ее рост к 9 месяцу. В отличие от основной группы, в контрольной группе терапевтический эффект от традиционного лечения отсутствовал.

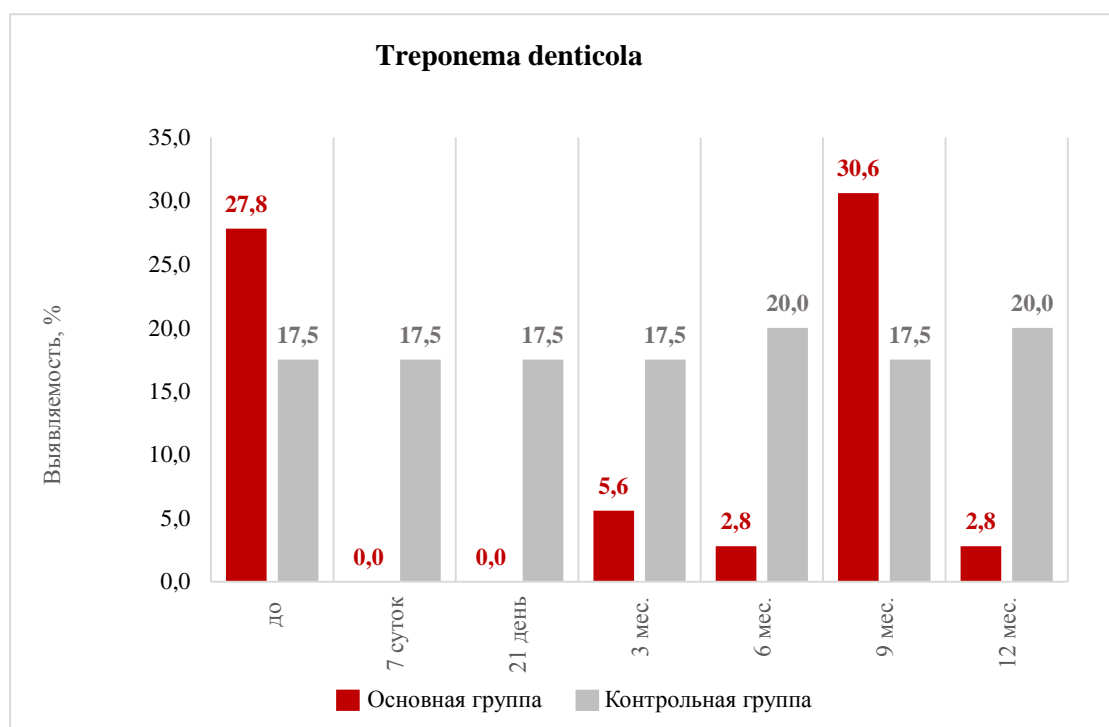


Рисунок 55 — Процентное содержание пациентов основной и контрольной групп с выявлением *Treponema denticola* в пародонтальных карманах

Комплексное лечение с применением препарата на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий способствовало существенному снижению выявления пациентов с пародонтопатогенными микроорганизмами *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tanerella forsythia*, *Treponema denticola* в содержимом пародонтальных карманов в течение 6 месяцев, 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 *Porphyromonas gingivalis* и *Tanerella forsythia* на значительно более короткий срок – 21 день. Терапевтический эффект традиционного лечения в отношении пародонтопатогенов *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Treponema denticola* отсутствовал.

Таким образом, бактериальный иммуномодулятор, применяемый в основной группе, способствовал стимулированию собственных антибактериальных механизмов макроорганизма. В контрольной группе антимикробного воздействия оказалось недостаточно, и через 21 день после проведения лечения в пародонтальных карманах снова произошел рост пародонтопатогенной флоры. Рост микрофлоры особенно усилился в обеих группах на 9 месяц наблюдения, но в контрольной группе пародонтопатогенные микроорганизмы к этому сроку максимально выявлялись у абсолютного большинства пациентов.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ МУРАМИЛПЕПТИДОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

6.1. Динамика уровня α -дефензинов (HNP₁₋₃) и β -дефензинов (HBD2) в пародонтальных карманах и сыворотке крови

Установлено, что характер динамики содержания α -дефензинов (HNP₁₋₃) и β -дефензинов (HBD2) в пародонтальных карманах и сыворотке крови у пациентов основной и контрольной групп на разных этапах лечения различался (Таблица 5).

Уровень α -дефензинов (HNP₁₋₃) в пародонтальных карманах до лечения в основной группе составлял в среднем 245 [77, 459] пг/мл, в контрольной группе – 283 [119, 565] пг/мл. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,341$) (Таблица 5). В основной группе уровень α -дефензинов (HNP₁₋₃) в пародонтальных карманах значительно увеличился до 659 [470, 901] пг/мл на 7 сутки, затем постепенно снижался, оставаясь выше исходного уровня на протяжении всего периода наблюдения и составив 507 [333, 702] пг/мл через 12 месяцев после лечения ($p<0,001$). В контрольной группе уровень α -дефензинов в пародонтальных карманах незначительно изменялся, составляя 283 [119, 565] пг/мл с небольшим снижением на 7 сутки и равномерным ростом к 12 месяцу до 334 [111, 511] пг/мл).

Уровень α -дефензинов (HNP₁₋₃) в сыворотке крови до лечения в основной группе составлял в среднем 396 [301, 550] пг/мл, в контрольной группе – 415 [254, 588] пг/мл, статистически значимые различия между группами отсутствовали ($p=0,913$). В результате лечения в обеих группах наблюдался рост концентрации α -дефензинов к 21 суткам: до 617 [393, 884] пг/мл в основной и 421 [234, 566] пг/мл в контрольной группе ($p<0,001$), после чего концентрация стабилизировалась или немного снижалась, при этом уровень в основной группе сохранялся выше, чем в контрольной. Через 12 месяцев после лечения в основной группе уровень α -

дефензинов (HNP_{1-3}) в сыворотке крови был выше, чем до лечения ($p=0,003$), а в контрольной группе соответствовал уровню до лечения ($p=0,757$) (Рисунок 56).

Таблица 5 — Динамика уровня α -дефензинов (HNP_{1-3}) и β -дефензинов (HBD_2) в пародонтальных карманах и сыворотке крови основной и контрольной групп, пг/мл

Показатель	Этап лечения	Значение Ме [Q_1 ; Q_3]				Значимость различий между группами**
		Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	p*	
α -дефензины (HNP_{1-3}) 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
α -дефензины (HNP_{1-3}) 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
β -дефензины (HBD_2) 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
β -дефензины (HBD_2) 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 Вилкоксона

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

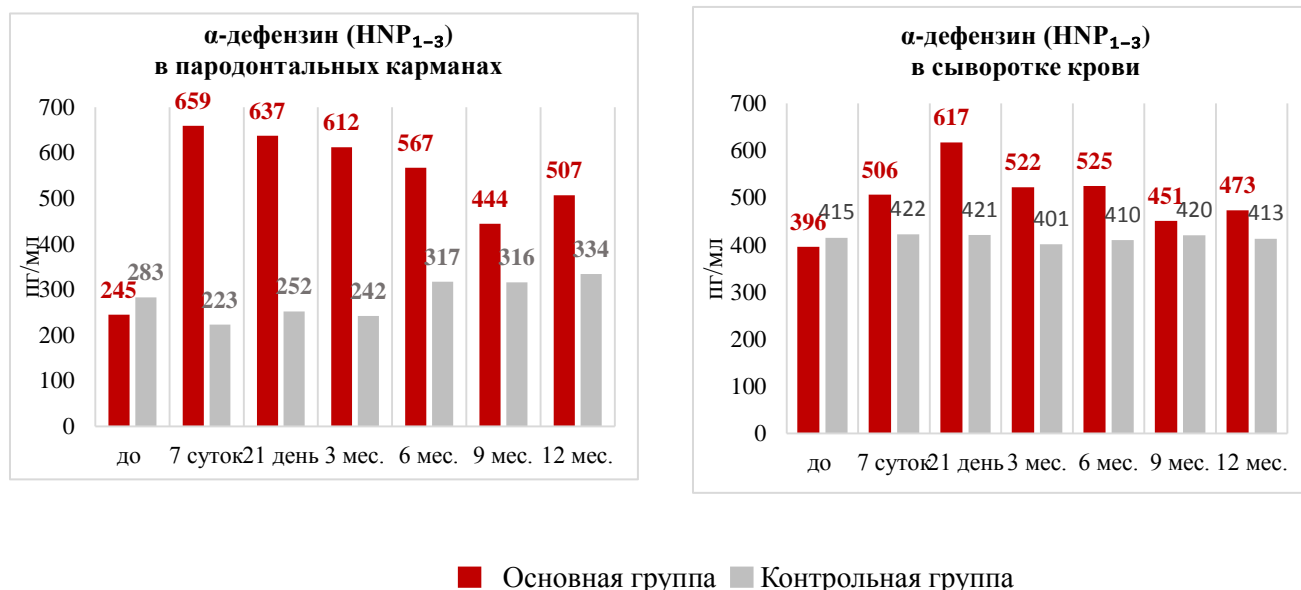


Рисунок 56 — Динамика содержания α-дефензинов (HNP₁₋₃) в пародонтальных карманах и сыворотке крови основной и контрольной групп, пг/мл

Тенденции в изменении β-дефензинов (HBD2) в группах наблюдения также различались.

В пародонтальных карманах основной группы уровень β-дефензинов заметно увеличился с 44 [24, 83] пг/мл до 183 [115, 331] пг/мл на 7 сутки ($p < 0,001$) и затем постепенно уменьшался, однако был выше уровня до лечения ($p < 0,001$). В контрольной группе уровень β-дефензина в пародонтальных карманах немного снижался, оставался стабильным на протяжении всего периода исследования, составляя около 110-120 пг/мл (Рисунок 57).

В сыворотке крови основной группы содержание β-дефензинов увеличилось со 124 [99, 186] пг/мл до 203 [165, 284] пг/мл на 7 сутки ($p < 0,001$), затем постепенно снижалось до 147 [115, 179] пг/мл в течение 12 месяцев, превышая исходный уровень до лечения. В контрольной группе в сыворотке крови содержание β-дефензинов снижалось по сравнению с уровнем до лечения, оставаясь в пределах 118-128 пг/мл (Рисунок 57).

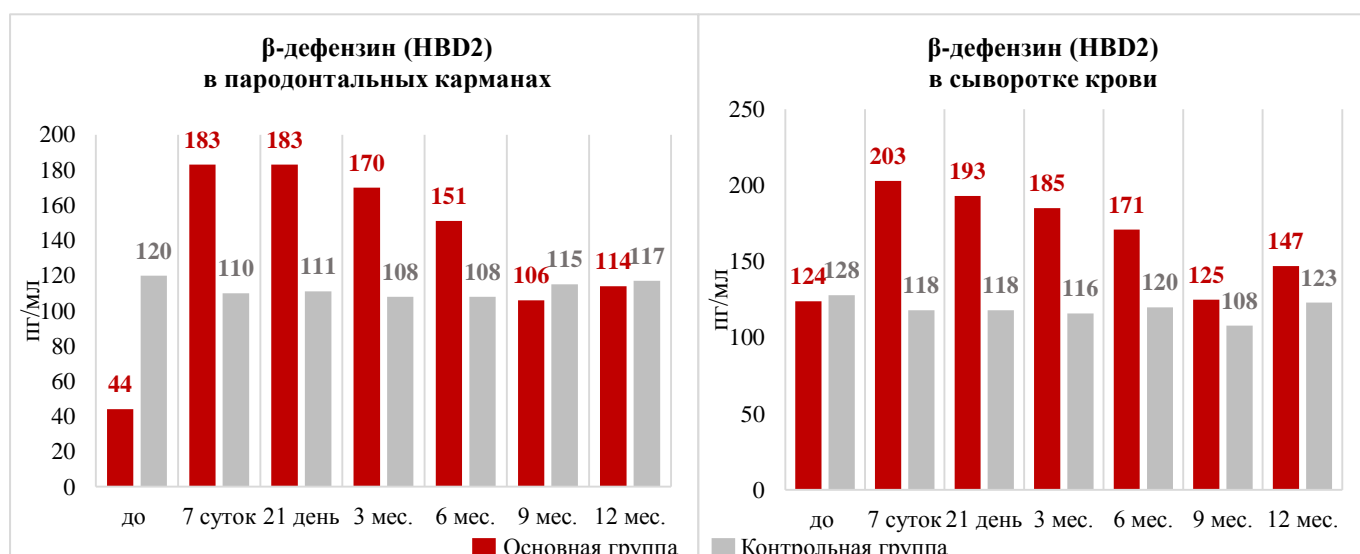


Рисунок 57 — Динамика содержания β-дефензинов (HBD2) в пародонтальных карманах и сыворотке крови основной и контрольной групп, пг/мл

Таким образом, основная группа демонстрировала выраженный и быстрый рост концентраций α- и β-дефензинов в пародонтальных карманах и в сыворотке крови на ранних этапах лечения (7-21 день), что указывает на усиление местного и системного врожденного иммунного ответа. Контрольная группа не показывала значимых изменений в содержании дефензинов, что свидетельствует о более слабой активации противoinфекционного иммунитета. В последующие сроки в основной группе наблюдалось постепенное снижение уровня дефензинов, но он оставался выше исходного, указывая на длительный эффект лечения. В контрольной группе уровень дефензинов практически не изменялся.

Таким образом, динамика α- и β-дефензинов у пациентов основной группы отражает более активную и выраженную иммуномодуляцию в ответ на лечение по сравнению с контрольной группой.

Дополнительно была поставлена задача выявления зависимости между выявляемостью микроорганизмов (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) и концентрацией α-дефензинов и β-дефензинов в пародонтальном кармане. Зависимость выявлялась в целом по всем пациентам (n=76).

Было установлено, что концентрация α -дефензинов в пародонтальных карманах у пациентов с наличием у пациентов микроорганизмов *Porphyromonas gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Tanerella forsythia* и *Treponema denticola* снижена по сравнению с пациентами, у которых микроорганизмы в пародонтальных карманах отсутствовали (Таблица 6). Эта закономерность сохраняется на всех этапах лечения, что свидетельствует о стойкой взаимосвязи между снижением уровня α -дефензинов и выявляемостью патогенов (Рисунок 58). В то же время зависимость между выявляемостью микроорганизмов и концентрацией β -дефензинов не обнаружена (Рисунок 59).



Рисунок 58 — Концентрация α -дефензинов в пародонтальных карманах в зависимости от наличия микроорганизмов, пг/мл

Таблица 6 — Концентрация α - и β -дефензинов в зависимости от содержания микроорганизмов в пародонтальных карманах, пг/мл

Микроорганизм	Этап лечения	Концентрация α -дефензинов в пародонтальных карманах в зависимости от наличия микроорганизмов, пг/мл			Концентрация β -дефензинов в пародонтальных карманах в зависимости от наличия микроорганизмов, пг/мл		
		Да	Нет	p*	Да	Нет	p*
Porphyromonas gingivalis	до	76 [36; 111]	455 [301; 716]	p<0,001	83 [26; 164]	65 [32; 151]	p=0,970
	7 суток	82 [20; 195]	500 [226; 732]	p=0,002	134 [22; 390]	136 [100; 280]	p=0,653
	21 день	47 [24; 63]	502 [282; 689]	p=0,002	25 [14; 95]	123 [96; 342]	p=0,026
	3 мес.	99 [47; 124]	551 [362; 751]	p<0,001	123 [62; 200]	121 [85; 202]	p=0,850
	6 мес.	91 [48; 135]	508 [359; 747]	p<0,001	116 [83; 252]	115 [75; 210]	p=0,954
	9 мес.	127 [79; 212]	490 [406; 740]	p<0,001	121 [88; 189]	95 [52; 160]	p=0,222
	12 мес.	100 [55; 151]	513 [389; 711]	p<0,001	120 [80; 221]	109 [51; 161]	p=0,189
Aggregatibacter Actinomycetemcomitans	до	88 [34; 149]	450 [251; 703]	p<0,001	83 [31; 165]	73 [24; 138]	p=0,821
	7 суток	81 [20; 96]	501 [226; 732]	p<0,001	84 [55; 135]	160 [100; 315]	p=0,052
	21 день	102 [67; 130]	513 [304; 698]	p<0,001	114 [31; 167]	124 [93; 308]	p=0,221
	3 мес.	105 [67; 126]	551 [362; 751]	p<0,001	128 [62; 200]	120 [85; 202]	p=0,995
	6 мес.	95 [41; 110]	501 [326; 743]	p<0,001	115 [67; 204]	115 [81; 217]	p=0,931
	9 мес.	121 [70; 191]	488 [361; 696]	p<0,001	121 [61; 160]	101 [60; 183]	p=0,761
	12 мес.	101 [52; 136]	507 [389; 702]	p<0,001	121 [52; 218]	111 [58; 161]	p=0,591
Tanerella forsythia	до	79 [36; 112]	455 [290; 716]	p<0,001	83 [26; 124]	80 [35; 191]	p=0,457
	7 суток	181 [20; 217]	499 [219; 732]	p=0,031	101 [63; 210]	136 [100; 284]	p=0,859
	21 день	69 [12; 168]	502 [282; 689]	p=0,007	85 [38; 152]	123 [93; 342]	p=0,193
	3 мес.	95 [38; 116]	511 [330; 726]	p<0,001	108 [80; 161]	123 [82; 217]	p=0,389
	6 мес.	73 [31; 96]	490 [314; 726]	p<0,001	116 [84; 197]	115 [75; 223]	p=0,781
	9 мес.	112 [65; 234]	471 [280; 688]	p<0,001	121 [76; 170]	102 [56; 164]	p=0,506
	12 мес.	100 [49; 219]	500 [365; 692]	p<0,001	128 [80; 247]	109 [51; 161]	p=0,103
Treponema denticola	до	111 [76; 151]	430 [160; 640]	p<0,001	101 [26; 120]	77 [30; 164]	p=0,676
	7 суток	121 [98; 190]	501 [319; 732]	p=0,001	106 [22; 161]	160 [100; 284]	p=0,187
	21 день	102 [99; 150]	513 [304; 698]	p=0,001	114 [18; 167]	124 [93; 308]	p=0,277
	3 мес.	110 [99; 128]	511 [312; 701]	p<0,001	123 [97; 167]	121 [79; 202]	p=0,791
	6 мес.	115 [77; 180]	476 [291; 715]	p<0,001	115 [102; 255]	115 [70; 204]	p=0,797
	9 мес.	125 [101; 212]	432 [210; 650]	p=0,002	121 [101; 127]	98 [52; 183]	p=0,285
	12 мес.	150 [102; 191]	475 [219; 672]	p=0,002	118 [116; 131]	112 [55; 171]	p=0,997

* –уровень значимости различий между группами с наличием и отсутствием микроорганизмов на основе теста Манна-Уитни

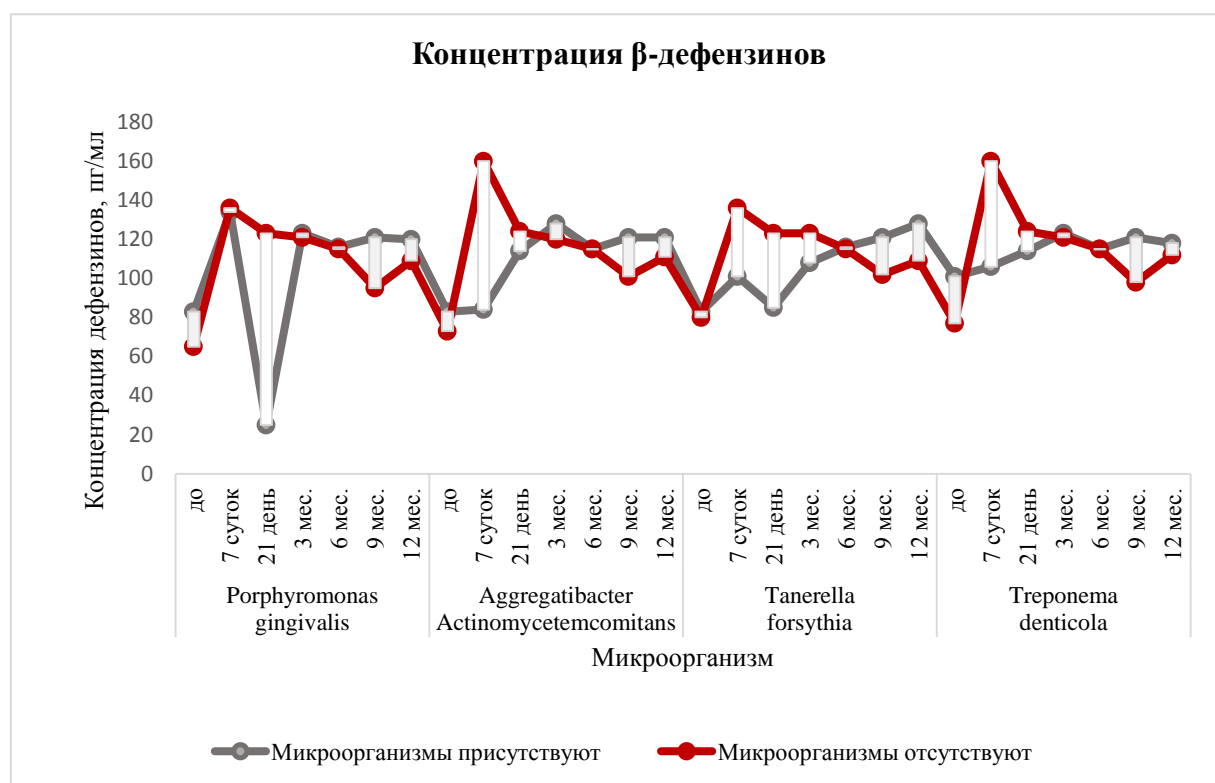


Рисунок 59— Концентрация β -дефензинов в пародонтальных карманах в зависимости от наличия микроорганизмов, пг/мл

Таким образом, применение в комплексном лечении препарата на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий приводит к повышению α -дефензинов в пародонтальных карманах в основной группе пациентов через 3 недели после лечения, которое, в свою очередь, ведет к уменьшению выявляемости в пародонтальных карманах ДНК основного пародонтопатогена *P. gingivalis* и других пародонтопатогенов.

При анализе концентрации HNP_{1-3} в отдельные сроки наблюдения сохранялась статистически значимая тенденция: концентрация α -дефензинов в пародонтальных карманах всегда была выше в группе, где типичные пародонтопатогены не выявлялись. Таким образом, была выявлена статистически значимая закономерность снижения уровня пародонтопатогенных бактерий на фоне увеличения уровня α -дефензинов.

6.2. Динамика содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 в пародонтальных карманах и сыворотке крови

Важной задачей исследования было изучение влияния комплексного лечения с применением композиции мурамилпептидов грамотрицательных бактерий на содержание цитокинов IL-1 β и IL-6 в пародонтальных карманах и сыворотке крови пациентов с агрессивной формой пародонтита на разных этапах наблюдения.

Содержание провоспалительного цитокина интерлейкина-1 (IL-1 β) в пародонтальных карманах до начала лечения в основной группе составляло в среднем 4,9 [2,6; 8,3] пг/мл, в контрольной группе — 5,2 [2,1; 16,0] пг/мл (Таблица 7). Статистически значимых различий между группами по уровню IL-1 β на данном этапе не выявлено ($p=0,959$).

Комплексное лечение с применением иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в основной группе привело к значительному увеличению концентрации IL-1 β в пародонтальных карманах через 7 суток — до 24,3 [9,5; 64,7] пг/мл ($p<0,001$) (Рисунок 60). На 21-й день после проведения лечения уровень IL-1 β уменьшился до 11,8 [5,4; 36,6] пг/мл, а через 3 месяца — до 8,7 [4,8; 21,6] пг/мл, при этом показатели оставались статистически выше исходных значений ($p<0,001$).

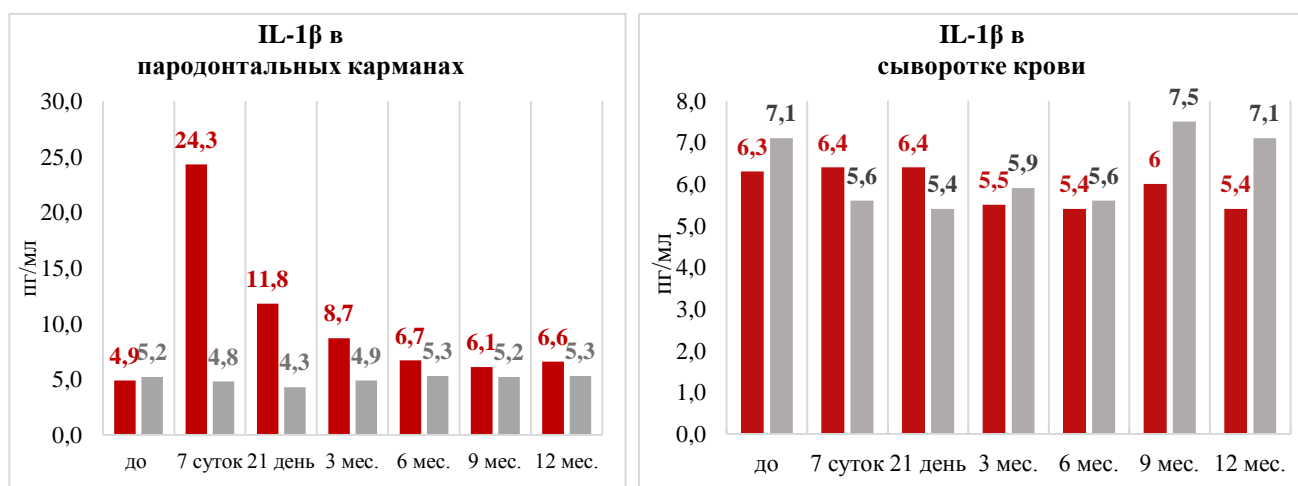


Рисунок 60 — Динамика содержания IL-1 β в пародонтальных карманах и сыворотке крови основной и контрольной групп, пг/мл

Таблица 7 — Динамика интерлейкинов IL-1 и IL-6 в пародонтальных карманах и сыворотке крови основной и контрольной групп на разных этапах лечения, пг/мл

Показатель	Этап лечения	Значение Me [Q_1 ; Q_3]				Значимость различий между группами**
		Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	p*	
IL-1 β в пародонтальных карманах, пг/мл	до	4,9 [2,6; 8,3]	–	5,2 [2,1; 16,0]	–	p=0,959
	7 суток	24,3 [9,5; 64,7]	p<0,001	4,8 [1,5; 12,7]	p=0,006	p<0,001
	21 день	11,8 [5,4; 36,6]	p<0,001	4,3 [2,0; 11,0]	p=0,016	p=0,001
	3 мес.	8,7 [4,8; 21,6]	p=0,010	4,9 [1,4; 16,0]	p=0,103	p=0,046
	6 мес.	6,7 [4,8; 12,7]	p=0,066	5,3 [2,1; 18,1]	p=0,321	p=0,162
	9 мес.	6,1 [4,6; 11,4]	p=0,058	5,2 [1,9; 15,7]	p=0,372	p=0,162
	12 мес.	6,6 [4,3; 11,0]	p=0,278	5,3 [2,1; 18,1]	p=0,802	p=0,328
IL-1 β в сыворотке крови, пг/мл	до	6,3 [2,3; 12,5]	–	7,1 [0,5; 13,7]	–	p=0,625
	7 суток	6,4 [2,9; 13,1]	p=0,700	5,6 [1,0; 13,3]	p=0,280	p=0,546
	21 день	6,4 [2,4; 12,1]	p=0,871	5,4 [0,3; 14,5]	p=0,155	p=0,426
	3 мес.	5,5 [2,7; 12,5]	p=0,360	5,9 [0,7; 13,5]	p=0,545	p=0,564
	6 мес.	5,4 [4,3; 11,0]	p=0,831	5,6 [0,7; 13,3]	p=0,247	p=0,391
	9 мес.	6,0 [3,2; 14,4]	p=0,688	7,5 [0,7; 13,9]	p=0,550	p=0,743
	12 мес.	5,4 [3,5; 14,6]	p=0,831	7,1 [0,7; 14,4]	p=0,460	p=0,643
IL-6, в пародонтальных карманах, пг/мл	до	0,1 [0,0; 0,4]	–	0,2 [0,0; 0,9]	–	p=0,142
	7 суток	0,7 [0,2; 2,2]	p<0,001	0,1 [0,0; 0,8]	p<0,001	p=0,001
	21 день	0,3 [0,1; 1,8]	p<0,001	0,0 [0,0; 0,2]	p<0,001	p<0,001
	3 мес.	0,1 [0,0; 0,4]	p=0,900	0,0 [0,0; 0,3]	p=0,012	p=0,116
	6 мес.	0,1 [0,0; 0,3]	p=0,857	0,2 [0,0; 0,7]	p=0,420	p=0,261
	9 мес.	0,1 [0,0; 0,3]	p=0,578	0,2 [0,0; 0,7]	p=0,326	p=0,252
	12 мес.	0,1 [0,0; 0,3]	p=0,266	0,2 [0,0; 0,7]	p=0,420	p=0,318
IL-6, в сыворотке крови, пг/мл	до	0,8 [0,5; 1,6]	–	1,2 [0,8; 2,3]	–	p=0,055
	7 суток	0,8 [0,4; 1,8]	p=0,540	1,1 [0,5; 2,6]	p=0,361	p=0,152
	21 день	0,8 [0,4; 1,4]	p=0,209	1,0 [0,8; 2,5]	p=0,258	p=0,063
	3 мес.	0,9 [0,3; 1,6]	p=0,258	1,0 [0,7; 2,4]	p=0,329	p=0,107
	6 мес.	0,8 [0,5; 1,5]	p=0,600	1,4 [1,0; 2,5]	p=0,055	p=0,010
	9 мес.	0,8 [0,6; 1,5]	p=0,502	1,6 [1,0; 2,5]	p<0,001	p=0,009
	12 мес.	0,6 [0,4; 1,4]	p<0,001	1,2 [1,0; 2,4]	p=0,607	p=0,006

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

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

Через 6 месяцев концентрация IL-1 β возвратилась к исходному уровню и сохранялась на этом уровне через 9 и 12 месяцев (Рисунок 61). В контрольной группе значимых изменений содержания IL-1 β в пародонтальных карманах на протяжении всего периода наблюдения не отмечали.

Полученные данные свидетельствуют о временной активации врожденного иммунного ответа под воздействием бактериального иммуномодулятора. Повышение уровня IL-1 в ранние сроки наблюдения обусловлено мобилизацией клеточных механизмов защиты. Увеличение IL-1 β в основной и контрольной группах в отдаленный период 9 месяцев коррелировало с увеличением к 9 месяцу после лечения выявляемости основных пародонтопатогенов в обеих группах.

Аналогичная динамика наблюдалась и у интерлейкина-6 (IL-6) в пародонтальных карманах у пациентов, принимавших комплексное лечение с применением иммуномодулятора. На начальном этапе уровень IL-6 в пародонтальных карманах у пациентов основной группы составлял в среднем 0,1 [0,0; 0,4] пг/мл, а в контрольной группе – 0,2 [0,0; 0,9] пг/мл (Рисунок 61). Статистически значимые различия отсутствовали ($p=0,142$). После проведения лечебных вмешательств с применением препарата на основе композиции мурамилпептидов наблюдалось значительное увеличение концентрации IL-6 в ранние сроки наблюдения: до 0,7 [0,2; 2,2] пг/мл через 7 суток ($p<0,001$) и до 0,3 [0,1; 1,8] пг/мл через 21 сутки ($p<0,001$).



Рисунок 61 — Динамика содержания IL-6 в пародонтальных карманах и сыворотке крови основной и контрольной групп, пг/мл

Через 3 месяца концентрация IL-6 снижалась, приближаясь к исходному уровню, что свидетельствует о регуляции процесса воспаления и нормализации иммунного баланса в тканях пародонта.

Статистически значимых изменений в содержании интерлейкина-1 (IL-1 β) и интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови не выявили.

Применение бактериального иммуномодулятора поддерживает в пародонтальном кармане в срок до трех недель необходимую концентрацию важнейших показателей врожденного иммунитета — IL-1 β и IL-6, ответственных за инициацию и регуляцию воспалительного ответа. Постепенное снижение концентрации IL-6 до исходного уровня указывает на развитие противовоспалительных процессов и достижение регуляции иммунного баланса. Отсутствие подобных изменений в контрольной группе подчеркивает специфическое действие иммунного препарата в модуляции местного иммунитета.

6.3. Динамика содержания TGF- β в пародонтальных карманах и сыворотке крови

Одна из задач настоящего исследования заключалась в изучении влияния применения композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в комплексном лечении пациентов с агрессивным течением пародонтита на динамику содержания противовоспалительного цитокина TGF- β в пародонтальных карманах и сыворотке крови в разные сроки наблюдения.

Динамика содержания цитокина TGF- β в основной и контрольной группах статистически различалась (Таблица 8).

До лечения содержание цитокина TGF- β в пародонтальных карманах в основной группе составляло 3,5 [1,9; 4,9] нг/мл, в контрольной группе 4,8 [2,0; 9,3] нг/мл. Статистически значимые различия отсутствовали ($p=0,093$). В результате лечения в основной группе произошло значительное увеличение уровня TGF- β к 7-му дню до 8,0 [5,7; 9,9] нг/мл, ($p<0,001$), с последующим постепенным снижением с 21 дня с 5,4 [4,1; 8,4] нг/мл до 3,9 [2,7; 5,3] нг/мл к

12 месяцам, при этом уровень TGF- β оставался значительно выше исходного значения на протяжении всего периода наблюдения (кроме 9-го месяца, где $p=0,078$ — тенденция к снижению без статистической значимости).

Таблица 8 — Динамика содержания цитокина TGF- β в пародонтальных карманах и сыворотке крови основной и контрольной групп на разных этапах лечения, нг/мл

Показатель	Этап лечения	Значение Me [Q_1 ; Q_3]				Значимость различий между группами**
		Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	p*	
TGF- β в пародонтальных карманах, нг/мл	до	3,5 [1,9; 4,9]	–	4,8 [2,0; 9,3]	–	p=0,093
	7 суток	8,0 [5,7; 9,9]	p<0,001	5,4 [2,1; 8,5]	p<0,001	p=0,003
	21 день	5,4 [4,1; 8,4]	p<0,001	4,6 [3,0; 8,0]	p<0,001	p=0,101
	3 мес.	4,9 [3,3; 6,5]	p<0,001	5,9 [1,8; 8,6]	p=0,259	p=0,470
	6 мес.	4,1 [2,8; 5,9]	p<0,001	6,7 [2,1; 8,4]	p=0,628	p=0,079
	9 мес.	3,7 [2,6; 5,1]	p=0,078	6,1 [2,1; 8,6]	p=0,882	p=0,046
	12 мес.	3,9 [2,7; 5,3]	p<0,001	7,0 [2,1; 8,8]	p=0,957	p=0,079
TGF- β в сыворотке крови, нг/мл	до	13,5 [8,9; 20,2]	–	16,7 [10,6; 25,6]	–	p=0,145
	7 суток	14,9 [9,5; 21,1]	p=0,030	16,2 [9,0; 22,9]	p=0,098	p=0,557
	21 день	15,3 [8,8; 21,5]	p=0,034	14,9 [9,0; 24,7]	p=0,006	p=0,470
	3 мес.	14,6 [9,3; 20,5]	p=0,405	15,7 [10,6; 23,2]	p=0,216	p=0,131
	6 мес.	14,3 [8,4; 20,2]	p=0,572	16,9 [9,6; 24,4]	p=0,872	p=0,074
	9 мес.	13,4 [8,8; 20,1]	p=0,741	17,0 [9,5; 24,5]	p=0,180	p=0,117
	12 мес.	13,5 [8,7; 20,2]	p=0,106	16,6 [9,7; 24,8]	p=0,001	p=0,151

* —уровень значимости различий по сравнению с показателем до лечения на основе теста Вилкоксона

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

В контрольной группе статистически значимое повышение содержания цитокина TGF- β наблюдалось через 7 дней до 5,4 [2,1; 8,5] нг/мл ($p<0,001$), через 21 день произошло его снижение. На других сроках наблюдения значимых отличий от уровня до лечения не наблюдалось (Рисунок 62).

Содержание цитокина TGF- β в сыворотке крови до лечения в основной группе было на уровне 13,5 [8,9; 20,2] нг/мл, в контрольной группе - 16,7 [10,6;

25,6] нг/мл (Рисунок 62). Статистически значимые различия между группами отсутствовали ($p=0,145$).

В результате лечения в основной группе наблюдали увеличение содержания TGF- β в сыворотке крови через 7 дней до 14,9 [9,5; 21,1] нг/мл ($p=0,030$), через 21 день до 15,3 [8,8; 21,5] нг/мл ($p=0,034$). На следующих этапах наблюдения значимые изменения уровня TGF- β до лечения отсутствовали. В контрольной группе увеличение содержания TGF- β в сыворотке крови не происходило.

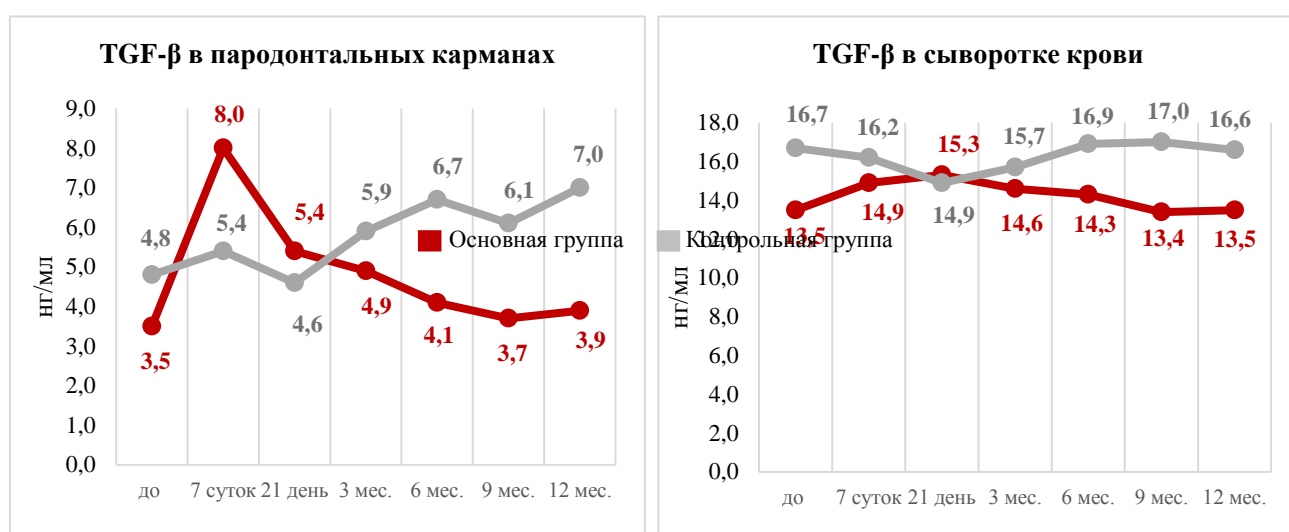


Рисунок 62 — Динамика содержания цитокина TGF- β в пародонтальных карманах и сыворотке крови основной и контрольной групп на разных этапах лечения, нг/мл

Таким образом, лечение в основной группе способствует более быстрому и выраженному восстановлению регуляторного баланса TGF- β в пародонтальных карманах, что потенциально может положительно влиять на процессы заживления и ремоделирования тканей пародонта.

6.4. Динамика содержания С-реактивного белка в сыворотке крови

В основной группе в сыворотке крови наблюдалось статистически значимое увеличение уровня С-реактивного белка через 7 суток: с 0,992 мг/л [0,578; 5,790] до 1,382 мг/л [0,607; 3,215] ($p=0,001$), с дальнейшим уменьшением показателя на

всех последующих этапах наблюдения — к 21 дню — 0,851 мг/л [0,544; 2,838] ($p=0,001$), к 3 месяцам — 0,721 мг/л [0,420; 1,974] ($p<0,001$), и поддержанием низких значений вплоть до 12 месяцев — 0,760 мг/л [0,350; 1,810] ($p<0,001$) (Таблица 9). Такая динамика на ранних сроках наблюдения свидетельствует о реакции на действие бактериального иммуномодулятора, а, начиная с 21 дня после лечения — о выраженной редукции системного воспалительного процесса и стабилизации состояния пациентов под воздействием исследуемого лечения.

Таблица 9 — Динамика содержания С-реактивного белка (СРБ) в основной и контрольной группах на разных этапах лечения, мг/л

Показатель	Этап лечения	Значение Ме [Q_1 ; Q_3]				Значимость различий между группами**
		Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	p*	
С-реактивный белок, мг/л	до	0,992[0,578;5,790]		2,734 [1,104;896]		p=0,097
	7 суток	1,382 0,607;3,215]	p=0,001	2,650 [0,969; ,881]	p=0,003	p=0,060
	21 день	0,851 0,544;2,838]	p=0,001	2,236 [0,901;3,573]	p=0,001	p=0,012
	3 мес.	0,721[0,420;1,974]	p<0,001	2,750 [0,998;3,645]	p=0,109	p<0,001
	6 мес.	0,744[0,398;1,760]	p<0,001	2,750 [1,100; ,252]	p=0,069	p<0,001
	9 мес.	0,787[0,347;1,982]	p<0,001	2,850 [1,026;4,368]	p=0,302	p<0,001
	12 мес.	0,760[0,350;1,810]	p<0,001	2,509 [0,950;3,172]	p=0,001	p<0,001

* —уровень значимости различий по сравнению с показателем до лечения на основе теста Вилкоксона

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

Уитни

В контрольной группе пациентов исходное значение составляло 2,734 мг/л [1,104; 3,896], с незначительными вариациями в ходе лечения: на 7-й день 2,650 мг/л [0,969; 3,881] ($p=0,003$), на 21-й день — 2,236 мг/л [0,901; 3,573] ($p=0,001$), с последующим небольшим изменением этого уровня до 12 месяцев (2,509 мг/л [0,950; 3,172], $p=0,001$). Отсутствие существенного снижения показателя указывает на сохраняющуюся воспалительную активность и менее выраженный эффект лечения в контрольной группе (Рисунок 63).

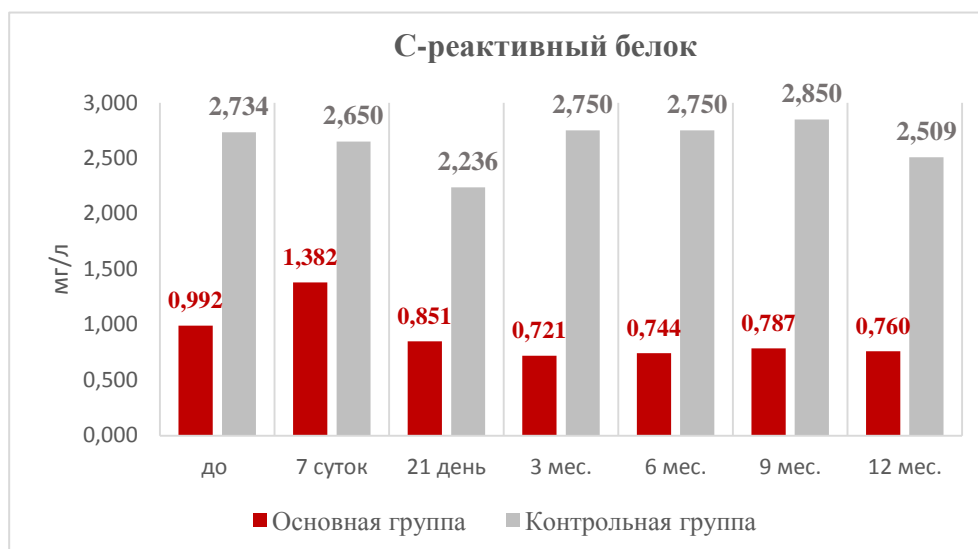


Рисунок 63 — Динамика концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с агрессивным пародонтитом в основной и контрольной группах на разных этапах лечения, мг/л

Межгрупповые сравнения демонстрировали тенденцию к статистически значимым различиям, начиная с 21-го дня ($p=0,012$), которая сохранялась и усиливалась на последующих сроках наблюдения (3, 6, 9 и 12 месяцев, $p<0,001$), подтверждая значимость влияния исследуемого лечения на снижение системного воспаления. Полученные данные указывают на значимую и устойчивую редукцию уровня С-реактивного белка в основной группе, что отражает эффект противовоспалительной терапии и положительную динамику иммунного статуса.

6.5. Динамика содержания лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови

При иммунофенотипировании лимфоцитов в венозной крови пациентов с агрессивным пародонтитом до лечения мы не выявили существенных отклонений от референсных значений условной нормы. Однако характер динамики содержания субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови пациентов основной и контрольной групп на разных этапах лечения различался (Таблица 10).

Абсолютное количество лимфоцитов в основной группе варьировало в пределах референсных значений и возросло через 21 день на 8% и не изменилось 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.

Анализ абсолютных значений количества $CD3^+$ -лимфоцитов показал статистически значимое увеличение в основной группе на всех сроках наблюдения (показатель до лечения был ниже границы референсных значений — 64,000 [61,500; 65,050]), в то время как в контрольной группе отмечалось снижение количества этих клеток (Таблица 10). Это свидетельствует о стабилизации и возможной активации клеточного звена иммунитета в основной группе пациентов. В противоположность этому, в контрольной группе отмечено снижение содержания $CD3^+$ -лимфоцитов на 7-е сутки, с дальнейшей тенденцией к уменьшению.

В основной группе абсолютное количество Т-хелперов/регуляторов ($CD3^+CD4^+$ -клеток) возрастало на 16% на 7-й день и сохранялось на этом уровне на протяжении 12 месяцев (Таблица 10). В основной группе наблюдалось также увеличение относительного содержания $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов на 7-е сутки на 3,35% с сохранением повышенного уровня в течение всего 12-месячного наблюдения. В контрольной группе, наоборот, происходило стойкое снижение абсолютного и относительного количества этих клеток.

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

Динамика цитотоксических Т-клеток ($CD3^+CD8^+$) у пациентов основной и контрольной групп демонстрировала различия, характеризующие особенности

клеточного иммунного ответа. В основной группе процентное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов оставалось относительно стабильным на протяжении всего периода наблюдения, начиная с исходного уровня 22,0% [20,0; 25,9]. На 7-е сутки наблюдалось незначительное повышение до 22,3% [20,0; 24,35] ($p=0,446$), которое впоследствии имело тенденцию к небольшому снижению к 21-му дню до 21,5% [19,35; 23,85], ($p=0,074$) и сохранялось на этом уровне до 12 месяцев 22,2% [20,5; 24,75] ($p=0,775$) (Таблица 10).

В контрольной группе процентное содержание цитотоксических Т-клеток также оставалось стабильным, начиная с 24,0% [20,35; 27,0] на исходном уровне, с незначительными вариациями в динамике: 23,3% [20,2; 26,5] на 7-е сутки ($p=0,003$), 22,85% [20,7; 28,0] на 21-й день ($p=0,149$) и 23,05% [21,0; 28,15] к 12 месяцам ($p=0,296$), без статистически значимой тенденции к увеличению или снижению (Таблица 10).

Анализ абсолютного количества цитотоксических Т-клеток в основной группе свидетельствовал о тенденции к стабилизации значений — с $0,498 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,396; 0,606] до $0,515 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,437; 0,600] к 12-му месяцу ($p=0,235$). На 7-й и 21-й день отмечалось умеренное повышение абсолютных значений этого показателя: с $0,498$ [0,396; 0,606] до $0,521 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,432; 0,621] ($p=0,057$) и $0,521 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,431; 0,618] ($p=0,232$) соответственно), однако эти изменения не достигали статистической значимости (Таблица 10).

Таблица 10 — Динамика содержания лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови основной и контрольной групп на разных этапах лечения

Показатель	Этап лечения	Референсные значения	Значение Me [Q_1 ; Q_3]				Значимость различий между группами**
			Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	p*	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	до	4-10	8,100 [6,900; 8,790]	–	8,100 [5,935; 8,885]	–	p=0,681
	7 суток		7,950 [7,030; 8,800]	p=0,050	8,100 [5,850; 8,940]	p=0,101	p=0,444
	21 день		7,995 [7,150; 9,000]	p=0,022	8,000 [6,005; ,965]	p=0,411	p=0,489
	3 мес.		8,125 [7,050; 8,765]	p=0,067	8,200 [5,995; 9,045]	p=0,987	p=0,689
	6 мес.		8,050 [7,000; 8,800]	p=0,019	8,200 [6,000; 9,000]	p=0,521	p=0,700
	9 мес.		8,100 [7,000; 8,725]	p=0,138	8,250 [6,150; ,000]	p=0,222	p=0,860
	12 мес.		8,000 [7,000; 8,750]	p=0,094	8,200 [6,100; 9,300]	p=0,638	p=0,731
Лимфоциты, %	до	20-40	32,950 [26,450; 37,650]	–	31,500 [25,450; 36,300]	–	p=0,417
	7 суток		34,000 [29,400; 37,500]	p=0,005	31,500 [24,000; 35,800]	p=0,422	p=0,090
	21 день		34,000 [27,300; 37,900]	p=0,063	32,350 [24,750; 35,000]	p=0,175	p=0,060
	3 мес.		33,000 [25,800; 35,800]	p=0,736	32,900 [25,250; 35,250]	p=0,766	p=0,708
	6 мес.		33,000 [25,650; 35,800]	p=0,682	32,650 [24,650; 35,250]	p=0,900	p=0,651
	9 мес.		33,000 [26,300; 35,750]	p=0,864	32,500 [24,750; 35,600]	p=0,701	p=0,643
	12 мес.		33,000 [25,500; 35,250]	p=0,274	32,500 [24,650; 35,300]	p=0,248	p=0,791
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	до	1,0 – 4,8	2,206 [1,950; 2,473]	–	2,202 [1,624; 2,490]	–	p=0,905
	7 суток		2,372 [2,186; 2,643]	p<0,001	2,184 [1,600; 2,486]	p<0,001	p=0,014
	21 день		2,400 [2,200; 2,700]	p<0,001	2,091 [1,620; 2,431]	p<0,001	p=0,002
	3 мес.		2,400 [2,200; 2,555]	p<0,001	2,125 [1,620; 2,391]	p<0,001	p=0,002
	6 мес.		2,400 [2,200; 2,650]	p<0,001	2,200 [1,650; 2,450]	p<0,001	p=0,006
	9 мес.		2,400 [2,180; 2,596]	p<0,001	2,194 [1,646; 2,474]	p<0,001	p=0,014
	12 мес.		2,400 [2,200; 2,600]	p<0,001	2,200 [1,650; 2,400]	p=0,001	p=0,011
Т-лимфоциты CD ³ , %	до	66-75	64,000 [61,500; 65,050]	–	66,450 [64,400; 70,000]	–	p=0,001
	7 суток		65,050 [63,000; 67,000]	p=0,001	65,950 [63,250; 70,000]	p=0,002	p=0,422
	21 день		65,000 [63,500; 67,000]	p=0,001	65,700 [62,500; 70,000]	p=0,001	p=0,613

Продолжение таблицы

	3 мес.		65,000 [63,750; 66,400]	p=0,001	65,200 [62,300; 69,500]	p=0,001	p=0,731
	6 мес.		65,000 [63,500; 66,000]	p=0,001	65,000 [62,750; 69,500]	p=0,001	p=0,746
	9 мес.		65,000 [64,000; 66,000]	p=0,002	65,000 [62,700; 69,500]	p=0,001	p=0,782
	12 мес.		65,000 [63,250; 66,000]	p=0,006	65,000 [63,450; 70,000]	p=0,001	p=0,452
Т-лимфоциты CD ³ , 10 ⁹ /л	до	1,0 – 1,67	1,445 [1,270; 1,573]		1,511 [1,107; 1,686]		p=0,357
	7 суток		1,556 [1,423; 1,710]	p<0,001	1,443 [1,070; 1,635]	p<0,001	p=0,045
	21 день		1,594 [1,419; 1,732]	p<0,001	1,393 [1,081; 1,629]	p<0,001	p=0,002
	3 мес.		1,577 [1,463; 1,703]	p<0,001	1,404 [1,084; 1,611]	p<0,001	p=0,004
	6 мес.		1,570 [1,390; 1,700]	p<0,001	1,405 [1,145; 1,635]	p<0,001	p=0,013
	9 мес.		1,572 [1,383; 1,687]	p<0,001	1,423 [1,077; 1,615]	p<0,001	p=0,019
	12 мес.		1,560 [1,370; 1,675]	p<0,001	1,410 [1,080; 1,590]	p<0,001	p=0,017
	до	35,4 – 36,6	32,550 [27,700; 37,500]	–	34,000 [27,650; 42,500]	–	p=0,349
Т-хелперы CD ³⁺ CD ⁴⁺ , %	7 суток		35,900 [29,700; 41,000]	p<0,001	34,000 [26,050; 43,000]	p=0,035	p=0,254
	21 день		36,900 [31,450; 42,500]	p<0,001	34,000 [25,750; 42,000]	p=0,002	p=0,109
	3 мес.		35,750 [31,850; 42,500]	p<0,001	33,400 [24,850; 42,000]	p=0,004	p=0,166
	6 мес.		34,900 [30,900; 42,550]	p<0,001	33,500 [24,800; 42,000]	p=0,019	p=0,325
	9 мес.		34,900 [30,900; 42,550]	p<0,001	33,600 [24,750; 42,500]	p=0,040	p=0,371
	12 мес.		34,900 [30,950; 42,600]	p<0,001	33,400 [24,700; 42,050]	p=0,018	p=0,331
	до	0,4 – 1,1	0,688 [0,518; 0,868]	–	0,732 [0,444; 0,989]	–	p=0,522
	7 суток		0,825 [0,733; 0,998]	p<0,001	0,686 [0,409; 0,930]	p=0,002	p=0,025
Т-хелперы CD ³⁺ CD ⁴⁺ , 10 ⁹ /л	21 день		0,851 [0,765; 1,028]	p<0,001	0,693 [0,417; 0,873]	p=0,001	p=0,003
	3 мес.		0,856 [0,744; 1,007]	p<0,001	0,659 [0,394; 0,880]	p=0,001	p=0,005
	6 мес.		0,836 [0,751; 0,970]	p<0,001	0,684 [0,398; 0,919]	p=0,001	p=0,022
	9 мес.		0,831 [0,737; 0,970]	p<0,001	0,684 [0,405; 0,916]	p=0,002	p=0,038
	12 мес.		0,818 [0,722; 0,968]	p<0,001	0,680 [0,405; 0,929]	p=0,001	p=0,031
	до	20,8 – 26,8	22,000 [20,000; 25,900]	–	24,000 [20,350; 27,000]	–	p=0,336
	7 суток		22,300 [20,000; 24,350]	p=0,446	23,300 [20,200; 26,500]	p=0,003	p=0,438
	21 день		21,500 [19,350; 23,850]	p=0,074	22,850 [20,700; 28,000]	p=0,149	p=0,120
Цитотоксические клетки CD ³⁺ CD ⁸⁺ , %	3 мес.		21,550 [19,000; 22,500]	p=0,009	22,600 [21,000; 27,150]	p=0,056	p=0,059
	6 мес.		22,000 [20,500; 24,850]	p=0,583	23,000 [21,000; 28,750]	p=0,427	p=0,212
	9 мес.		22,250 [20,650; 24,950]	p=0,727	23,000 [21,050; 28,250]	p=0,476	p=0,208
	до						

Продолжение таблицы

	12 мес.		22,200 [20,500; 24,750]	p=0,775	23,050 [21,000; 28,150]	p=0,296	p=0,193
Цитотоксические клетки CD ³⁺ CD ⁸⁺ , 10 ⁹ /л	до	0,109 – 0,897	0,498 [0,396; 0,606]	–	0,512 [0,362; 0,640]	–	p=0,847
	7 суток		0,521 [0,432; 0,621]	p=0,057	0,475 [0,342; 0,615]	p=0,001	p=0,163
	21 день		0,521 [0,431; 0,618]	p=0,232	0,475 [0,329; 0,598]	p=0,004	p=0,145
	3 мес.		0,495 [0,449; 0,588]	p=0,706	0,461 [0,352; 0,598]	p=0,003	p=0,275
	6 мес.		0,519 [0,443; 0,623]	p=0,077	0,479 [0,366; 0,604]	p=0,073	p=0,250
	9 мес.		0,517 [0,432; 0,607]	p=0,158	0,480 [0,352; 0,604]	p=0,058	p=0,320
	12 мес.		0,515 [0,437; 0,600]	p=0,235	0,479 [0,365; 0,596]	p=0,019	p=0,326
NK-клетки CD ³⁺ CD ¹⁶⁺ CD ⁵⁶⁺ , %	до	8,8 – 17,1	10,950 [8,700; 12,900]	–	11,000 [8,000; 12,900]	–	p=0,669
	7 суток		12,650 [10,900; 15,200]	p<0,001	10,500 [6,800; 12,950]	p=0,112	p=0,004
	21 день		12,250 [11,000; 15,500]	p<0,001	11,000 [6,900; 12,450]	p=0,174	p=0,002
	3 мес.		10,850 [8,800; 12,500]	p=0,596	11,000 [7,550; 13,000]	p=0,448	p=0,492
	6 мес.		10,850 [8,600; 13,150]	p=0,512	11,000 [8,550; 12,200]	p=0,307	p=0,466
	9 мес.		10,800 [8,650; 13,050]	p=0,812	11,000 [8,000; 12,800]	p=0,243	p=0,596
	12 мес.		10,850 [8,600; 13,200]	p=0,738	11,100 [8,400; 12,100]	p=0,350	p=0,536
NK-клетки CD ³⁺ CD ¹⁶⁺ CD ⁵⁶⁺ , 10 ⁹ /л	до	0,024–0,406	0,213 [0,180; 0,256]	–	0,244 [0,129; 0,288]	–	p=0,946
	7 суток		0,281 [0,251; 0,340]	p<0,001	0,215 [0,122; 0,311]	p=0,074	p=0,001
	21 день		0,282 [0,264; 0,347]	p<0,001	0,212 [0,126; 0,282]	p=0,046	p=0,001
	3 мес.		0,247 [0,220; 0,298]	p<0,001	0,213 [0,134; 0,297]	p=0,048	p=0,014
	6 мес.		0,177 [0,140; 0,206]	p=0,001	0,158 [0,102; 0,197]	p<0,001	p=0,113
	9 мес.		0,212 [0,180; 0,256]	p=0,144	0,244 [0,127; 0,288]	p=0,965	p=0,996
	12 мес.		0,279 [0,244; 0,322]	p<0,001	0,215 [0,111; 0,311]	p=0,056	p=0,004
Иммунорегуляторный индекс CD ⁴ /CD ⁸	до	1,4 – 2,1	1,396 [0,992; 1,631]	–	1,362 [1,071; 1,809]	–	p=0,603
	7 суток		1,590 [1,212; 1,871]	p<0,001	1,405 [1,002; 1,769]	p=0,525	p=0,113
	21 день		1,615 [1,355; 1,970]	p<0,001	1,336 [1,087; 1,720]	p=0,336	p=0,032
	3 мес.		1,652 [1,281; 2,050]	p<0,001	1,346 [1,055; 1,784]	p=0,276	p=0,023
	6 мес.		1,600 [1,275; 2,000]	p<0,001	1,300 [1,000; 1,800]	p=0,368	p=0,084
	9 мес.		1,519 [1,241; 2,000]	p<0,001	1,319 [1,031; 1,615]	p=0,074	p=0,074
	12 мес.		1,534 [1,230; 1,998]	p<0,001	1,300 [1,000; 1,700]	p=0,060	p=0,038
В-лимфоциты CD ¹⁹ , %	до	20-40	11,900 [10,000; 12,750]	–	11,650 [9,000; 15,550]	–	p=0,839
	7 суток		12,700 [11,300; 14,700]	p<0,001	11,000 [8,050; 15,000]	p<0,001	p=0,053
	21 день		14,600 [13,000; 15,850]	p<0,001	10,100 [8,750; 15,800]	p=0,014	p<0,001

Продолжение таблицы

	3 мес		13,600 [12,000; 15,250]	p<0,001	10,650 [9,000; 14,150]	p=0,124	p=0,002
	6 мес.		12,450 [11,900; 14,350]	p<0,001	10,900 [9,050; 15,150]	p=0,674	p=0,035
	9 мес.		12,500 [11,600; 13,900]	p<0,001	10,900 [9,000; 15,200]	p=0,974	p=0,028
	12 мес.		12,050 [11,050; 13,950]	p<0,001	10,900 [9,000; 15,200]	p=0,964	p=0,090
В-лимфоциты CD ¹⁹ , 10 ⁹ /л	до	0,15 – 0,24	0,252 [0,203; 0,300]	–	0,230 [0,192; 0,320]	–	p=0,592
	7 суток		0,298 [0,265; 0,349]	p<0,001	0,213 [0,174; 0,282]	p<0,001	p=0,001
	21 день		0,352 [0,307; 0,406]	p<0,001	0,208 [0,170; 0,298]	p<0,001	p<0,001
	3 мес.		0,324 [0,267; 0,387]	p<0,001	0,219 [0,178; 0,285]	p=0,002	p<0,001
	6 мес.		0,312 [0,264; 0,354]	p<0,001	0,227 [0,195; 0,304]	p=0,074	p=0,001
	9 мес.		0,307 [0,263; 0,357]	p<0,001	0,228 [0,194; 0,288]	p=0,149	p=0,002
	12 мес.		0,289 [0,255; 0,353]	p<0,001	0,232 [0,191; 0,298]	p=0,199	p=0,003

В контрольной группе наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного числа цитотоксических клеток на 7-е сутки: с исходного значения 0,512 [0,362; 0,640] до $0,475 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,342; 0,615] ($p=0,001$) и на 21-й день $0,475 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,329; 0,598] ($p=0,004$), с последующим сохраняющимся уровнем ниже исходного значения вплоть до 12 месяцев: $0,479 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,365; 0,596] ($p=0,019$).

Межгрупповые сравнения по абсолютным значениям $\text{CD}^{3+}\text{CD}^{8+}$ клеток не выявили достоверных различий, что может свидетельствовать о сходной динамике количественного показателя в обеих группах.

Иммунорегуляторный индекс (отношение $\text{CD}^{4+}/\text{CD}^{8+}$ -субпопуляций лимфоцитов) отражает баланс Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток и при всей своей условности признается большинством экспертов важным показателем иммунного статуса и регуляции клеточного иммунитета. В основной группе (в отличие от контрольной группы) наблюдалось статистически значимое и стойкое повышение этого индекса (Таблица 10), что отражает повышение активности и преобладание Т-хелперного звена иммунитета.

Естественные киллеры (NK) ($\text{CD}^{3-}\text{CD}^{16+}\text{CD}^{56+}$ -клетки) являются важным компонентом врожденной иммунной защиты. Динамика естественных киллеров ($\text{CD}^{3-}\text{CD}^{16+}\text{CD}^{56+}$) в основной и контрольной группах выявила значимые особенности.

Анализ их абсолютного числа показал увеличение с 0,213 [0,180; 0,256] до 0,281 [0,251; 0,340] $\times 10^9$ клеток/л на 7-й день, с сохранением повышенных значений на 21-й день: 0,282 [0,264; 0,347] $\times 10^9$ клеток/л. В течение 3 месяцев число НК-клеток уменьшилось и составило 0,247 [0,220; 0,298] $\times 10^9$ клеток/л (табл. 6). Наблюдалось некоторое снижение показателя на 6-й месяц (0,177 [0,140; 0,206] $\times 10^9$ клеток/л), а к 9-му месяцу показатель вновь составил 0,212 [0,180; 0,256] $\times 10^9$ клеток/л.

Межгрупповые различия в абсолютных показателях НК-клеток были статистически значимы в ранние сроки наблюдения (7-й и 21-й дни). Полученные данные демонстрируют увеличение количества НК-клеток в основной группе под

воздействием препарата на основе композиции мурамилпептидов на ранних сроках наблюдения с последующей стабилизацией их показателей на уровне, близком к исходному. В контрольной группе динамика была менее выраженной и характеризовалась отсутствием изменений в числе NK-клеток (Таблица 10).

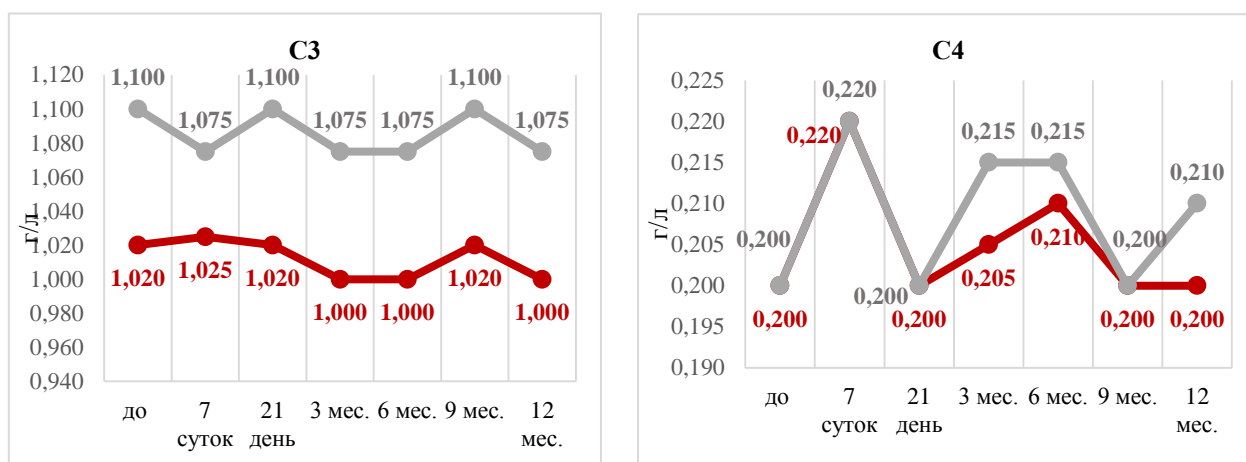
Динамика числа В-лимфоцитов (CD^{19+} -клеток) в периферической крови у пациентов основной и контрольной групп также характеризовалась существенными различиями, отражающими влияние агониста NOD1/NOD2 на показатели адаптивного гуморального иммунитета (Таблица 10).

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

На протяжении всего периода наблюдения выявлены статистически значимые различия между группами в динамике как процентного содержания, так и абсолютного числа В-лимфоцитов, что свидетельствует о существенных изменениях в реакциях гуморального иммунитета под воздействием бактериального иммуностимулятора. Устойчивое повышение уровня CD^{19+} -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.

6.6. Динамика содержания компонентов комплемента C3 и C4 в сыворотке крови

Динамика содержания компонентов комплемента C3 и C4 в сыворотке крови у пациентов основной и контрольной групп отражает особенности активации и регуляции системы комплемента в процессе проводимого лечения (Рисунок 64).



■ Основная группа ■ Контрольная группа

Рисунок 64 — Динамика содержания компонентов комплемента C3 и C4 в сыворотке крови и в пародонтальных карманах основной и контрольной групп, г/л

Содержание C3 в основной группе было относительно стабильным. До лечения концентрация C3 составляла 1,020 г/л [0,900; 1,200]. На 7-й день отмечено повышение до 1,025 г/л [0,900; 1,200] ($p=0,037$), на 21 день снижение до 1,020 г/л [0,900; 1,250] ($p<0,001$). В последующие сроки уровень C3 сохранялся на уровне до лечения. Такая динамика может свидетельствовать о сбалансированном состоянии системы комплемента и отсутствии выраженной активации или депрессии компонента C3.

В контрольной группе концентрация C3 оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения: до лечения 1,100 г/л [0,940; 1,325], с незначительными изменениями на этапах исследования (7 суток — 1,075 г/л [0,900; 1,400] ($p=0,136$); 21 день — 1,100 г/л [0,900; 1,300] ($p=0,523$); к 12 месяцу — 1,075 г/л [0,900; 1,300] ($p=0,587$). Межгрупповые различия по уровню C3 не достигали статистической значимости ($p>0,4$) на всех этапах, что указывает на сходство состояния систем комплемента в обеих группах.

По концентрации C4 в сыворотке крови в основной группе также отмечалось стабильное содержание с незначительным повышением на ранних сроках: исходный уровень 0,200 г/л [0,100; 0,260], увеличение к 7-му дню до 0,220

г/л [0,150; 0,255] ($p=0,033$), значимое повышение на 21-й день до 0,200 г/л [0,100; 0,300] ($p=0,001$) (Таблица 11).

В контрольной группе уровень С4 оставался практически неизменным: до лечения 0,200 г/л [0,100; 0,265], с незначительными колебаниями (7 сутки — 0,220 г/л [0,100; 0,300] ($p=0,108$); 21 день — 0,200 г/л [0,100; 0,300] ($p=0,006$); 12 мес. — 0,210 г/л [0,100; 0,250] ($p=0,888$). Межгрупповые различия по показателю С4 также не были статистически значимыми ($p>0,7$) на всех этапах.

Таким образом, применение композиции мурамилпептидов немного, но 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 был также выше исходного через 6 месяцев, а С4 – через 9 месяцев. Межгрупповых различий во все сроки исследования по этим показателям не обнаружили.

Таблица 11 — Динамика содержания компонентов комплемента С3 и С4 в сыворотке крови основной и контрольной групп, г/л

Показатель	Этап лечения	Значение Ме [Q_1 ; Q_3]				Значимость различий между группами**
		Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	*	
С3, г/л	до	1,020 [0,900; 1,200]	—	1,100[0,940;1,325]	—	p=0,063
	7 суток	1,025 [0,900; 1,200]	p=0,037	1,075[0,900;1,400]	p=0,748	p=0,289
	21 день	1,020 [0,900; 1,250]	p<0,001	1,100 [0,900; 1,300]	p=0,002	p=0,023
	3 мес.	1,000 [0,900; 1,200]	p=0,032	1,075 [0,900; 1,400]	p=0,139	p=0,819
	6 мес.	1,000 [0,900; 1,200]	p=0,059	1,075 [0,900; 1,300]	p=0,060	p=0,496
	9 мес.	1,020 [0,900; 1,250]	p=0,006	1,100 [0,900; 1,300]	p=0,026	p=0,291
	12 мес.	1,000 [0,900; 1,200]	p=0,112	1,075 [0,900; 1,300]	p=0,027	p=0,144
С4, г/л	до	0,200 [0,100; 0,260]	—	0,200 [0,100; 0,265]	—	p=0,787
	7 суток	0,220 [0,150; 0,255]	p=0,033	0,220 [0,100; 0,300]	p=0,752	p=0,296
	21 день	0,200 [0,100; 0,300]	p=0,001	0,200 [0,100; 0,300]	p=0,236	p=0,607
	3 мес.	0,205 [0,100; 0,250]	p=0,147	0,215 [0,100; 0,250]	p=0,697	p=0,341
	6 мес.	0,210 [0,100; 0,260]	p=0,038	0,215 [0,100; 0,250]	p=0,160	p=0,872
	9 мес.	0,200 [0,100; 0,300]	p=0,053	0,200 [0,100; 0,300]	p=0,045	p=0,892
	12 мес.	0,200 [0,100; 0,250]	p=0,314	0,210 [0,100; 0,250]	p=0,012	p=0,892

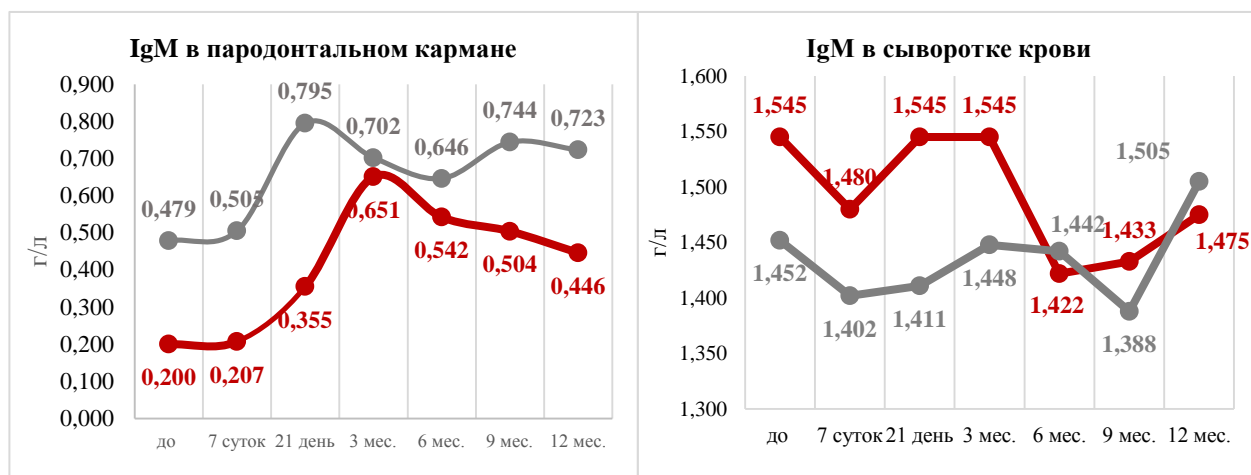
6.7. Динамика содержания основных изотипов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) в сыворотке крови и в пародонтальных карманах

В ходе исследования решалась задача определения влияния композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий, использованной в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита, на содержание основных изотипов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) в сыворотке крови, а также sIgA IgG, IgM в пародонтальных карманах на разных этапах наблюдения.

По данным лазерной проточной цитофлюориметрии, в пародонтальных карманах в основной группе наблюдалось статистически значимое повышение концентрации IgM на 7-й день лечения — с 0,200 г/л [0,090; 0,545] до 0,207 г/л [0,136; 0,756] ($p=0,038$), с дальнейшим увеличением на 21-й день до 0,355 г/л [0,118; 0,846] ($p=0,016$), на 3-м месяце до 0,651 г/л [0,169; 0,998] ($p=0,001$) и сохранением повышенных значений на всех последующих этапах наблюдения вплоть до 12 месяцев: 0,446 г/л [0,171; 1,091] ($p=0,001$) (Таблица 12, Рисунок 65). В контрольной группе концентрация IgM в пародонтальном кармане до лечения находилась на уровне 0,479 г/л [0,174; 0,811], однако в динамике оставалась относительно стабильной с незначительными колебаниями на протяжении всего времени наблюдения: на 7 суток — 0,505 г/л [0,120; 0,869] ($p=0,748$), на 21 сутки — 0,795 г/л [0,351; 1,044] ($p=0,002$), через 3 месяца — 0,702 г/л [0,214; 1,049] ($p=0,139$) и через 12 месяцев — 0,723 г/л [0,398; 1,045] ($p=0,027$).

Межгрупповые сравнения демонстрировали статистически значимые различия, начиная с 21-го дня ($p=0,023$), что указывает на различный характер и динамику иммунного ответа в тканях пародонта между группами.

В основной группе наблюдалась стабильная концентрация сывороточного уровня IgM с небольшими колебаниями: до лечения — 1,545 г/л [0,882; 1,744], через 7 дней — 1,480 г/л [1,050; 1,855] ($p=0,001$), через 21 день — 1,545 г/л [1,105; 1,811] ($p=0,001$) и в дальнейшем в пределах нормы до 12 месяцев - 1,475 г/л [1,050; 1,650] ($p=0,153$) (Рисунок 65).



■ Основная группа ■ Контрольная группа

Рисунок 65 — Динамика содержания IgM в пародонтальных карманах и сыворотке крови в основной и контрольной группах, г/л

В контрольной группе уровень сывороточного IgM также оставался стабильным. Межгрупповые различия не достигали статистической значимости на большинстве этапов наблюдения ($p > 0,05$), что говорит о сопоставимом системном уровне IgM в обеих группах (Рисунок 65).

В пародонтальном кармане в основной группе наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации другого иммуноглобулина, sIgA, начиная с 7-го дня лечения — с исходного значения 0,395 г/л [0,133; 1,001] до 0,712 г/л [0,459; 1,240] ($p = 0,005$), с выраженным пиком на 21-й день - 5,370 г/л [4,125; 6,111] ($p < 0,001$) и сохранением повышенных значений на 3-м месяце - 5,174 г/л [4,213; 6,041] ($p < 0,001$) (Таблица 12).

В дальнейшем наблюдали постепенное снижение уровня sIgA, однако его показатели оставались достоверно выше исходных на протяжении всех этапов наблюдения до 12 месяцев включительно — 1,857 г/л [1,497; 2,074] ($p < 0,001$) (Таблица 12). Такая динамика свидетельствует о значительной активации и поддержании местного иммунного ответа в тканях пародонта с максимальной интенсивностью в ранние сроки после проведения лечения.

Таблица 12 — Динамика содержания основных изотипов иммуноглобулинов в сыворотке крови и в пародонтальных карманах основной и контрольной групп

Показатель	Этап лечения	Значение Me [Q_1 ; Q_3]				Значимость различий между группами**
		Основная группа (n=36)	p*	Контрольная группа (n=40)	p*	
IgM в пародонтальном кармане, г/л,	до	0,200 [0,090; 0,545]	—	0,479 [0,174; 0,811]	—	p=0,063
	7 суток	0,207 [0,136; 0,756]	p=0,038	0,505 [0,120; 0,869]	p=0,748	p=0,289
	21 день	0,355 [0,118; 0,846]	p=0,016	0,795 [0,351; 1,044]	p=0,002	p=0,023
	3 мес.	0,651 [0,169; 0,998]	p=0,001	0,702 [0,214; 1,049]	p=0,139	p=0,819
	6 мес.	0,542 [0,260; 1,097]	p<0,001	0,646 [0,347; 1,041]	p=0,060	p=0,496
	9 мес.	0,504 [0,204; 1,182]	p=0,001	0,744 [0,386; 1,082]	p=0,026	p=0,291
	12 мес.	0,446 [0,171; 1,091]	p=0,001	0,723 [0,398; 1,045]	p=0,027	p=0,144
IgM в сыворотке крови, г/л	до	1,545 [0,882; 1,744]	—	1,452 [0,935; 1,700]	—	p=0,787
	7 суток	1,480 [1,050; 1,855]	p=0,001	1,402 [0,928; 1,705]	p=0,752	p=0,296
	21 день	1,545 [1,105; 1,811]	p=0,001	1,411 [0,939; 1,839]	p=0,236	p=0,607
	3 мес.	1,545 [1,147; 1,853]	p=0,001	1,448 [0,955; 1,732]	p=0,697	p=0,341
	6 мес.	1,422 [1,068; 1,689]	p=0,307	1,442 [1,002; 1,804]	p=0,160	p=0,872
	9 мес.	1,433 [0,994; 1,692]	p=0,362	1,388 [1,000; 1,825]	p=0,045	p=0,892
	12 мес.	1,475 [1,050; 1,650]	p=0,153	1,505 [1,009; 1,825]	p=0,012	p=0,892
sIgA в пародонтальном кармане, г/л	до	0,395 [0,133; 1,001]	—	0,941 [0,424; 1,607]	—	p=0,004
	7 суток	0,712 [0,459; 1,240]	p=0,005	0,941 [0,279; 1,562]	p=0,001	p=0,979
	21 день	5,370 [4,125; 6,111]	p<0,001	0,960 [0,283; 1,584]	p=0,016	p<0,001
	3 мес.	5,174 [4,213; 6,041]	p<0,001	0,929 [0,376; 1,419]	p=0,122	p<0,001
	6 мес.	2,445 [2,089; 3,087]	p<0,001	1,014 [0,353; 1,323]	p=0,013	p<0,001
	9 мес.	2,044 [1,545; 2,254]	p<0,001	1,009 [0,310; 1,467]	p=0,211	p<0,001
	12 мес.	1,857 [1,497; 2,074]	p<0,001	0,931 [0,358; 1,357]	p=0,076	p<0,001
	7 суток	1,668 [1,493; 2,434]	p=0,689	1,804 [1,398; 2,325]	p=0,679	p=0,892
	21 день	2,297 [1,792; 2,860]	p=0,001	1,686 [1,391; 2,256]	p=0,909	p=0,004
	3 мес.	2,365 [1,914; 2,916]	p=0,005	1,885 [1,523; 2,345]	p=0,597	p=0,001
	6 мес.	2,390 [1,967; 2,811]	p=0,021	1,639 [1,457; 2,137]	p=0,240	p<0,001
	9 мес.	2,338 [1,628; 2,594]	p=0,033	1,771 [1,568; 2,487]	p=0,232	p=0,073

Продолжение таблицы

	12 мес.	1,856 [1,495; 2,280]	p=0,232	1,673 [1,322; 2,110]	p=0,002	p=0,218
IgG в пародонтальном кармане, г/л	до	11,245 [9,660; 12,183]	–	9,874 [8,624; 11,035]	–	p=0,009
	7 суток	11,692 [10,707; 12,644]	p=0,001	9,898 [8,492; 11,048]	p=0,253	p<0,001
	21 день	14,943 [13,813; 16,685]	p<0,001	9,859 [8,553; 11,009]	p=0,554	p<0,001
	3 мес.	13,805 [12,601; 16,017]	p<0,001	9,798 [8,794; 11,025]	p=0,232	p<0,001
	6 мес.	12,682 [11,333; 14,150]	p<0,001	9,833 [8,721; 11,099]	p=0,017	p<0,001
	9 мес.	11,543 [10,305; 12,643]	p=0,013	9,996 [8,894; 11,443]	p=0,002	p=0,005
	12 мес.	10,956 [9,338; 12,226]	p=0,888	9,941 [8,679; 11,399]	p=0,016	p=0,101
IgG в сыворотке крови, г/л	до	11,994 [9,922; 12,919]	–	10,625 [9,323; 11,768]	–	p=0,022
	7 суток	12,701 [10,927; 13,300]	p=0,005	10,791 [9,366; 11,788]	p=0,183	p<0,001
	21 день	15,746 [14,793; 17,829]	p<0,001	10,458 [9,371; 11,553]	p=0,830	p<0,001
	3 мес.	15,353 [13,513; 16,650]	p<0,001	10,766 [9,379; 11,655]	p=0,554	p<0,001
	6 мес.	13,303 [12,252; 14,780]	p<0,001	10,592 [9,115; 11,617]	p=0,657	p<0,001
	9 мес.	11,794 [10,155; 13,226]	p=0,572	10,497 [9,224; 11,529]	p=0,468	p=0,006
	12 мес.	11,392 [9,817; 12,569]	p=0,362	10,492 [9,303; 11,764]	p=0,767	p=0,083

В контрольной группе исходное содержание sIgA было значительно выше — 0,941 г/л [0,424; 1,607] ($p=0,004$ по сравнению с основной группой), однако в динамике изменений наблюдалась стабильность или умеренное колебание уровня с незначительными колебаниями: 7-й день — 0,941 г/л [0,279; 1,562] ($p=0,001$), 21-й день — 0,960 г/л [0,283; 1,584] ($p=0,016$), с последующим отсутствием статистически значимых изменений на более поздних этапах (Рисунок 66).

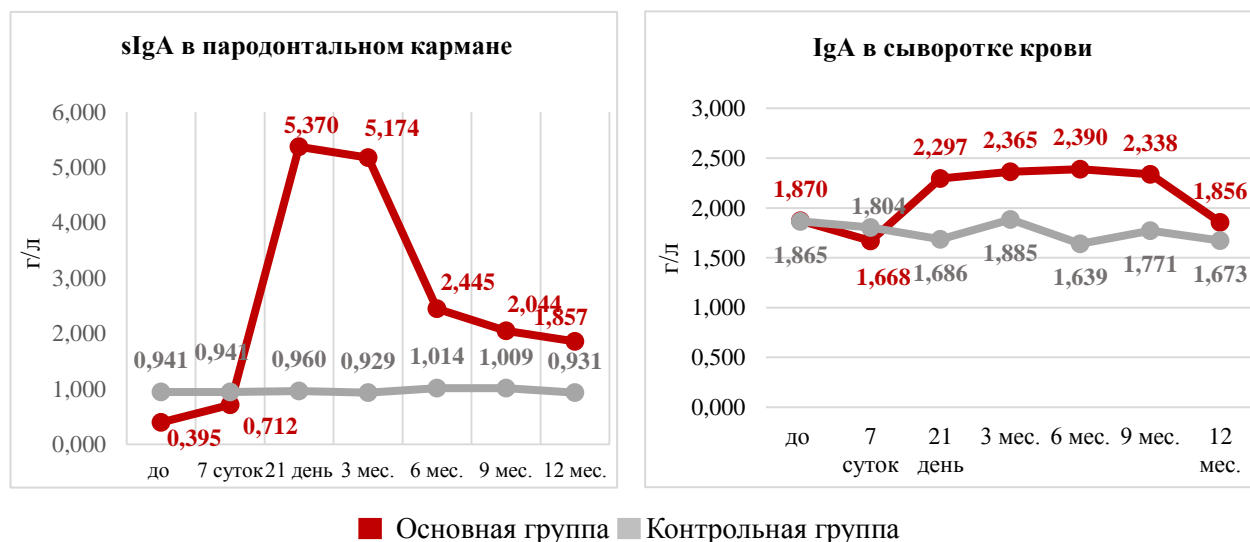


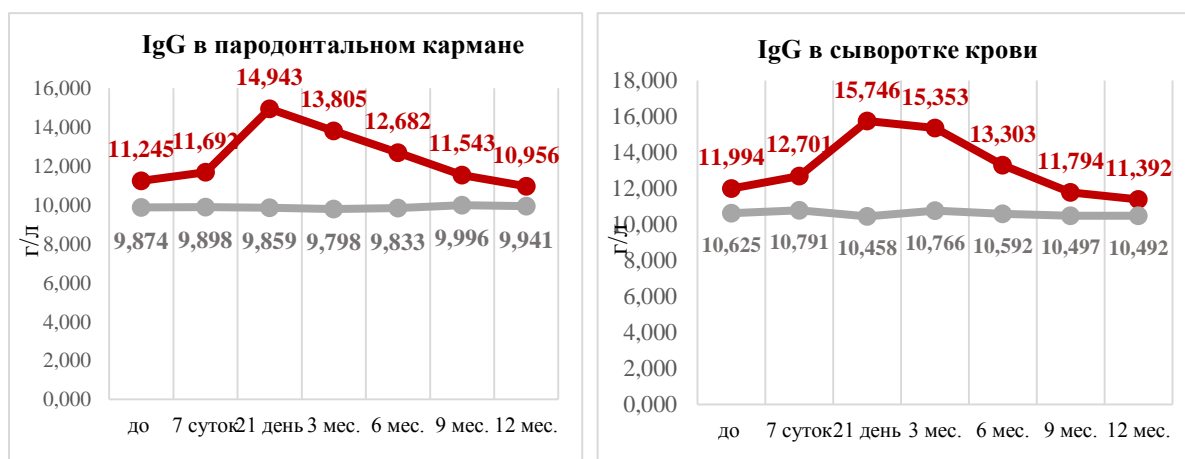
Рисунок 66 — Динамика содержания IgA в пародонтальных карманах и сыворотке крови в основной и контрольной группах

Межгрупповые сравнения показывали статистически значимые различия с 21-го дня ($p<0,001$) и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, что указывает на выраженный эффект композиции мурамилпептидов на стимуляцию местного адаптивного иммунитета.

Уровень IgA в сыворотке крови в обеих группах был относительно стабилен с незначительными колебаниями (Рисунок 66). В основной группе исходный уровень составлял 1,870 г/л [1,440; 2,397], с умеренным ростом к 21-му дню - 2,297 г/л [1,792; 2,860] ($p=0,001$) и сохранением повышенных значений на 3 месяце — 2,365 г/л [1,914; 2,916] ($p=0,005$); и 6 месяце — 2,390 г/л [1,967; 2,811] ($p=0,021$), с последующим снижением к 12 месяцам — 1,856 г/л [1,495; 2,280] ($p=0,232$). В контрольной группе содержание IgA оставалось более стабильным: до лечения 1,865 г/л [1,380; 2,397], 21 день — 1,686 г/л [1,391; 2,256] ($p=0,909$), 6

мес. — 1,639 г/л [1,457; 2,137] ($p=0,240$), 12 мес. — 1,673 г/л [1,322; 2,110] ($p=0,218$). Межгрупповые различия по сывороточному IgA были значимы преимущественно на ранних этапах (21 сутки, 3 и 6 месяцев, $p<0,01$), что свидетельствует о более выраженной активации системного гуморального иммунитета в основной группе.

В пародонтальном кармане в основной группе отмечалось статистически значимое повышение концентрации IgG на 7-й день после лечения — с исходного уровня 11,245 г/л [9,660; 12,183] до 11,692 г/л [10,707; 12,644] ($p=0,001$), с последующим значительным ростом на 21-й день — 14,943 г/л [13,813; 16,685] ($p<0,001$) и сохранением повышенных значений в течение 3 месяцев — 13,805 г/л [12,601; 16,017] ($p<0,001$). В дальнейшем наблюдалось постепенное снижение концентрации, однако уровень IgG оставался достоверно выше исходного на всем протяжении наблюдения до 12 месяцев — 10,956 г/л [9,338; 12,226] ($p=0,888$) (Рисунок 67). Такая динамика указывает на активную и устойчивую местную иммунную реакцию, направленную на поддержание защиты тканей пародонта.



■ Основная группа ■ Контрольная группа

Рисунок 67 — Динамика содержания IgG в пародонтальных карманах и сыворотке крови в основной и контрольной группах

В контрольной группе концентрация IgG в пародонтальном кармане была изначально ниже по сравнению с основной группой — 9,874 г/л [8,624; 11,035]. Значимая динамика практически отсутствовала. Межгрупповые сравнения

показывали устойчивые и значимые различия между группами на всех этапах наблюдения ($p < 0,001$), что свидетельствует о более выраженной иммунной активации в основной группе.

Содержание IgG в сыворотке крови в основной группе увеличилось на 7-й день — с 11,994 г/л [9,922; 12,919] до 12,701 г/л [10,927; 13,300] ($p = 0,005$), с максимальным пиком на 21-й день - 15,746 г/л [14,793; 17,829] ($p < 0,001$) и сохранением повышенных значений в течение 3 месяцев - 15,353 г/л [13,513; 16,650] ($p < 0,001$). К 6-му месяцу наблюдалось снижение до 13,303 г/л [12,252; 14,780] ($p < 0,001$) с дальнейшим возвращением к исходным уровням к 12 месяцам - 11,392 г/л [9,817; 12,569] ($p = 0,362$). В контрольной группе уровень IgG в сыворотке был ниже изначально — 10,625 г/л [9,323; 11,768], с менее выраженной динамикой и статистически незначимыми изменениями на различных этапах (7 дней — 10,791 г/л [9,366; 11,788] ($p = 0,183$); 21 день — 10,458 г/л [9,371; 11,553] ($p = 0,830$); 12 месяцев — 10,492 г/л [9,303; 11,764] ($p = 0,767$) (Рисунок 67).

Межгрупповые сравнения свидетельствовали о значимых различиях в динамике сывороточного IgG преимущественно на ранних этапах ($p < 0,001$), с тенденцией к выравниванию показателей к концу наблюдения.

6.8. Динамика фагоцитарного показателя нейтрофильных гранулоцитов

В настоящем исследовании была проведена оценка влияния композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий у пациентов с агрессивным течением пародонтита на динамику фагоцитарного показателя нейтрофильных гранулоцитов (долю нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе) периферической крови на разных этапах наблюдения.

В основной группе наблюдалось статистически значимое повышение фагоцитарного показателя нейтрофилов уже на 7-й день лечения — с исходного значения 76,0% [74,5; 78,0] до 81,0% [78,5; 84,0] ($p = 0,001$), с сохранением повышенного уровня на всех последующих этапах наблюдения (Таблица 13). На 21-й день показатель составлял 81,0% [78,0; 83,0] ($p < 0,001$), в срок 6 месяцев

после лечения — 81,0% [77,5; 82,0] ($p=0,001$) и через 12 месяцев — 80,0% [76,5; 82,5] ($p<0,001$). Такая динамика свидетельствует об устойчивой и продолжительной активации фагоцитарной функции нейтрофилов, отражающей усиление антимикробной защиты и бактерицидного потенциала клеток.

Таблица 13 — Динамика фагоцитарного показателя у основной и контрольной групп пациентов 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]	$p=0,001$	77,0 [74,0; 79,0]	$p=0,770$	$p<0,001$
	21 день	81,0 [78,0; 83,0]	$p<0,001$	77,0 [74,5; 80,5]	$p=0,574$	$p<0,001$
	6 мес.	81,0 [77,5; 82,0]	$p=0,001$	77,0 [75,0; 79,0]	$p=0,855$	$p=0,001$
	12 мес.	80,0 [76,5; 82,5]	$p<0,001$	76,0 [74,0; 78,5]	$p=0,647$	$p=0,001$

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

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

В контрольной группе фагоцитарный показатель нейтрофилов оставался практически неизменным на протяжении всего периода наблюдения. Исходное значение составляло 77,0% [75,0; 78,5], с минимальными и статистически незначимыми колебаниями: на 7-й день 77,0% [74,0; 79,0] ($p=0,770$), на 21-й день 77,0% [74,5; 80,5] ($p=0,574$), на 6 месяцев 77,0% [75,0; 79,0] ($p=0,855$) и на 12 месяцев 76,0% [74,0; 78,5] ($p=0,647$). Межгрупповые сравнения выявили достоверные и значимые различия на всех этапах наблюдения, начиная с 7-го дня ($p<0,001$), что подчеркивает выраженный иммуномодулирующий эффект исследуемого вмешательства на функциональную активность нейтрофильных лейкоцитов.

Полученные данные свидетельствуют о значительной и устойчивой активации фагоцитарной функции нейтрофилов в основной группе, отражающей существенное повышение их бактерицидного потенциала и антимикробной защиты. В контрольной группе фагоцитарная активность нейтрофилов оставалась стабильной на базовом уровне без признаков активации. Эти результаты

указывают на важный эффект проводимого лечения на усиление функции врожденного иммунитета и требуют дальнейшего анализа механизмов, обеспечивающих повышение фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов при данном вмешательстве.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Особенностью агрессивных форм пародонтита часто является несоответствие между отсутствием воспалительного процесса в мягких тканях пародонта и значительной деструкцией кости альвеолярного отростка челюстей. Все больше публикаций появляется об ареактивном течении пародонтита, когда наблюдается недостаточный иммунный ответ на воздействие пародонтопатогенной микробиоты [276; 325; 326]. Среди возможных причин развития агрессивных форм пародонтита рассматривают изменения экспрессии и/или функции образ-распознающих рецепторов (PRR), вовлечённых в распознавание микроорганизмов с последующей инициацией иммунного ответа в тканях пародонта, и/или мутации в одном или нескольких генах, кодирующих эти рецепторы [33].

Среди PRR 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.

Иммуногистохимический анализ показал, что у пациентов с агрессивной формой пародонтита в период обострения выявлена выраженная экспрессия всех изученных NLR (NOD1, NOD2, NLRC3, NLRP3, NLRP7, NLRP12, NAIP) в клетках субэпителиального воспалительного инфильтрата пародонтального кармана, а также NOD1, NLRP3, NLRP12 и NAIP в ядрах и цитоплазме клеток многослойного плоского эпителия пародонтального кармана. В результате стандартного консервативного лечения в течение 21 дня происходило снижение экспрессии практически всех NLR в тканях пародонта.

В контрольной группе пациентов с фибромами (где явления воспаления отсутствовали), экспрессии NLR в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки десны выявлено не было.

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 правильно ее организует.

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 пародонтитов [240, 294, 342]. Известно, что NLRP3 как основной компонент NLRP3-инфламмасом участвует в активации каспаз, обеспечивающих внутриклеточный процессинг и образование зрелых форм провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 β (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 [33, 138].

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.

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 [141]. Оба рецептора проводят как про-, так и противовоспалительные сигналы в зависимости от исходного функционального состояния клеток и их микроокружения.

В результате комплексного лечения пациентов с агрессивной формой пародонтита через 3 недели происходило статистически значимое снижение экспрессии всех NLR в клетках *воспалительного инфильтрата*. Это снижение особенно ярко проявлялось в отношении NOD1.

Данные научной литературы о роли NOD1 при пародонтите противоречивы [151]. На модели пародонтита у мышей установлено защитное значение NOD1-сигналов в контексте воспаления пародонтальных тканей и потери альвеолярной кости [282]. Обнаруженная нами высокая и достаточно стойкая экспрессия этого рецептора в тканях пародонта пациентов с агрессивным пародонтитом не проясняет биологического значения факта высокой экспрессии NOD1 в периоды

обострения и ремиссии агрессивного пародонтита, но вместе с тем 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 [17, 325, 327, 337, 351]. 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 [314, 327, 337].

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

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, помимо выявления непосредственных молекулярных мишеней в воспаленных пародонтальных тканях для таргетного воздействия этого препарата, говорят и ранее опубликованные данные о его способности усиливать противомикробную защиту и подавлять избыточное воспаление при инфекциях кожи и мягких тканей [61, 69, 70].

При исследовании влияния композиции мурамилпептидов на течение агрессивной формы пародонтита фокусировали внимание на степень регрессии

клинических проявлений заболевания, сокращение периода обострения и продление фазы ремиссии.

Исходное состояние пародонта у пациентов контрольной группы, в которой применяли только стандартное лечение, и основной группы, в которой в дополнение к стандартной терапии использовали композицию мурамилпептидов, практически не различалось. В результате применения двух различных схем комплексного лечения у обследованных обеих групп отмечалось улучшение клинического состояния пародонта. Однако степень эффективности лечебных мероприятий оказалась различной, о чем свидетельствовала динамика индексных показателей.

Обобщая результаты анализа клинических показателей Mühlemann, РМА и пародонтального индекса Russel, необходимо отметить, что на протяжении всех сроков наблюдения комплексная терапия с использованием бактериального иммуномодулятора приводила к устойчивому и статистически значимому снижению клинических индексов по сравнению с контрольной группой.

При уменьшении интенсивности воспалительной реакции в основной группе также происходило более значительное по сравнению с контрольной группой снижение индекса гигиены Silness-Löe. Это, прежде всего, объясняется снижением числа патогенных микробов, образующих биопленку, т.е. уменьшением количества основного компонента зубного налета. Кроме того, уменьшалась и воспалительная экссудация как один из признаков воспаления, т.е. снижалась вязкость слюны и, соответственно, количество белков, входящих в состав зубного налета. При уменьшении воспалительной реакции в полости рта сократилось количество слущенного эпителия, также входящего в состав зубного налета. То есть, на всех этапах наблюдения наблюдалась более быстрая и выраженная редукция индекса Silness-Löe в основной группе, что свидетельствует о более эффективном контроле накопления зубного налёта при использовании иммуностропного препарата.

Таким образом, динамика основных клинических индексов, которые были практически одинаковы у обеих групп в начале лечения, демонстрировала более значимое снижение воспаления у пациентов в основной группе, где применяли комбинацию мурамилпептидов. Активированные с помощью иммуностропной терапии моноциты и макрофаги начинают синтезировать ряд цитокинов; следствием этого является активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что ведет к элиминации патогенов и нормализации клинического состояния тканей пародонта [31].

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 врожденного иммунитета у пациентов основной группы, а также в периоды 6 и 9 месяцев после лечения, что показывает длительность терапевтического эффекта композиции мурамилпептидов.

Результаты настоящего исследования аналогичны результатам применения бактериальных иммуномодуляторов при лечении хронических инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей [98], когда у пациентов отмечался регресс клинических местных симптомов хронического тонзиллита.

По данным **микробиологического обследования** пародонтальных карманов пациентов с агрессивной формой пародонтита, доля пациентов, у которых было выявлено наличие ДНК *Porphyromonas gingivalis* в пародонтальном кармане, составляла 44,4% (ДИ 95%), *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 [27]. Микроорганизмы Красного микробного комплекса (*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. Кроме того, *A. actinomycetemcomitans* посредством взаимодействия с нейтрофилами и НК-клетками способствует усилению остеокластогенеза при агрессивном пародонтите [226].

Вирулентность пародонтопатогенной микрофлоры – многофакторное явление, которое определяется не только потенциалом самой бактерии, но также характером взаимодействия с макроорганизмом. Последний фактор крайне важен, поскольку 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 [70]. Эти механизмы инициируются и управляются бактериальными компонентами, запускающими каскадные воспалительные реакции хозяина в ответ на внедрение микроорганизмов зубного налета.

Особенностью 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 [92, 137]. Большинство пародонтопатогенных микроорганизмов, в том числе *P. gingivalis*, манипулируют иммунным ответом хозяина таким образом, что процесс воспаления при попадании их в макроорганизм не инициируется. Дендритные клетки захватывают такой материал, но при этом не активируются. Они приобретают толерогенный фенотип, что проявляется отсутствием ответа на эти молекулы. Когда же через слизистые оболочки поступают патогены, несущие MAMPs или свободные MAMP-содержащие молекулы, они распознаются PRR клеток врожденного иммунитета, что служит сигналом для развития 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 [108]. Это убеждение созвучно с публикациями А.И. Шульженко (2019) о том, что лечение вторичного иммунодефицита на фоне хронических инфекций начинают с санации очагов хронического воспаления [92].

Такое лечение позволит специалистам прицельно воздействовать на необходимые клетки-мишени, с одной стороны, управляя процессом воспаления, с другой стороны — не допуская патогенного влияния на них пародонтопатогенных микроорганизмов, а, значит, позволит продлить ремиссию заболевания и остановить прогрессирующую деструкцию тканей пародонта.

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 [44].

Обнаруженное в ходе исследования иммуноопосредованное антибактериальное свойство препарата позволяет пересмотреть безусловную необходимость традиционных назначений пациентам антибиотиков, которые наряду с положительным действием вызывают ряд серьезных побочных эффектов.

После активации NLR в развитии важнейших иммунных реакций в клетках врожденного и адаптивного иммунитета основополагающую роль играют **цитокины** [75].

Комплексное лечение с применением иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов в основной группе приводит через 7 суток к увеличению концентрации IL-1 в пародонтальном кармане в 4,9 раза. Это свидетельствует об активации иммунного ответа под воздействием бактериального иммуномодулятора. Увеличение концентрации IL-1 было

кратковременным: на сроке 21 сутки после проведения лечения она вновь уменьшилась более чем в 2 раза. Повышение уровня IL-1 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 [351]. Эпителиальные клетки, конституционно взаимодействующие с нормальной флорой, могут реагировать на компоненты поверхности 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 [351].

По данным иммуноферментного анализа, применение иммуномодулятора поддерживает в пародонтальном кармане адекватную выработку другого важнейшего цитокина — IL-6, обладающего плеiotропными биологическими эффектами. Так, увеличение его концентрации в 3 раза наблюдалось через 7 суток после начала лечения с использованием композиции мурамилпептидов. Вероятно, это обеспечивает своевременный запуск защитных реакций в тканях пародонта и таким образом осуществляет регуляцию воспалительного процесса в пародонте.

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) — 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- β в 2,28 раза к 7-му дню, с последующим постепенным снижением с 21 дня до 12 месяцев, при этом уровень TGF- β оставался значительно выше исходного значения на протяжении всего периода

наблюдения. Таким образом, лечение в основной группе способствует более быстрому и выраженному восстановлению регуляторного баланса TGF- β в пародонтальных карманах, что потенциально может положительно влиять на процессы заживления и ремоделирования тканей пародонта.

Синтез **антимикробных пептидов (АМП)** также активнее индуцируется в основной группе пациентов. В основной группе уровень α -дефензинов (HNP₁₋₃) 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, HNP₁₋₃ обнаружены в слюне, в протоках слюнных желез, в десневой жидкости и в соединительном эпителии [174, 196, 209]. Таким образом, HNP₁₋₃ взаимодействуют с обширной и разнообразной группой как комменсальных, так и патогенных микробных антигенов. Выраженный синтез антимикробных пептидов сопровождает процесс фагоцитоза инфекционных агентов.

Связывание дефензинов с адгезинами *P. gingivalis* может предотвратить их прилипание к тканям пародонта, ослабить индуцированные адгезином провоспалительные цитокиновые ответы и облегчить доставку связанного антигена к антигенпрезентирующим клеткам.

В настоящем исследовании изучали взаимосвязь выработки антимикробных пептидов с выявляемостью пародонтопатогенных бактерий. Выявлена закономерность снижения выявляемости пародонтопатогенов в пародонтальных карманах пациентов на фоне увеличения уровня α -дефензинов при применении препарата на основе композиции мурамилпептидов.

Установлено, что концентрация α -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 6). Такая закономерность сохраняется на всех этапах лечения, что свидетельствует о стойкой взаимосвязи между снижением уровня α -дефензинов и выявляемостью патогенов (Рисунки 58, 59). В то же время зависимость между выявляемостью микроорганизмов и концентрацией β -дефензинов не обнаружена.

Эта закономерность может объясняться тем, что α -дефензины, являясь катионными антимикробными пептидами, продуцируются в основном нейтрофилами и играют ключевую роль в защите пародонтальных тканей от бактериальной инфильтрации. Снижение их концентрации при наличии патогенов может указывать на истощение или подавление местного иммунного ответа, вызванное активным воспалительным процессом и воздействием бактериальных факторов вирулентности. В то же время выработка β -дефензинов может регулироваться по иным механизмам, что объясняет отсутствие корреляции их количества с выявляемостью патогенов.

Универсальность действия на микроорганизмы, а также способность быстро поражать клетки-мишени и широкий спектр действия позволяют рассматривать антимикробные пептиды как важнейших игроков в борьбе с патогенной микробиотой пародонтального кармана и контроле воспалительного процесса в пародонте.

Увеличение концентрации HNP₁₋₃ в пародонтальном кармане и сыворотке крови пациентов основной группы с 7-го дня исследования отражает активацию компонентов врожденной иммунной системы под влиянием бактериального иммуномодулятора. HNP₁₋₃ обладают как про-, так и противовоспалительными свойствами, а данные об изменении продукции и роли этих пептидов у пациентов с пародонтитом противоречивы. В одной из ранних работ установлено снижение способности нейтрофилов вырабатывать HNP₁₋₃ у пациентов с генерализованным пародонтитом [159].

В нашей работе связанный с применением композиции мурамилпептидов подъем уровня HNP₁₋₃ в содержимом пародонтальных карманов и системной

циркуляции представляется саногенетическим событием. Этот подъем коррелировал с эрадикацией *P. gingivalis* и других пародонтопатогенов, что можно объяснить не только непосредственным киллингом патогенов этими антимикробными пептидами, но и способностью HNP₁₋₃ блокировать формирование биопленок и адгезию *P. gingivalis* к тканям пародонта [26]. Антимикробное действие иммуномодулирующего препарата может быть связано и с другими NOD1/2-зависимыми иммунными механизмами. Полученные результаты в целом согласуются с данными о клинической эффективности Полимурамила в комплексном лечении пародонтита.

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 [147, 202]. Повышение концентрации СРБ чётко коррелирует с тяжестью, активностью и распространённостью воспалительного процесса [191, 326].

Полученные результаты указывают на значимую и устойчивую редукцию уровня С-реактивного белка в основной группе, что отражает эффект противовоспалительной терапии и положительную динамику иммунного статуса. Межгрупповые сравнения демонстрировали тенденцию к статистически значимым различиям, начиная с 21-го дня ($p=0,012$), которая сохранялась и усиливалась в последующие сроки наблюдения (3, 6, 9 и 12 месяцев, $p<0,001$), подтверждая способность композиции мурамилпептидов снижать выраженность системного воспаления.

Компоненты системы комплемента С3 и С4 измеряют для диагностики рецидивирующих бактериальных инфекций, для оценки иммунного статуса при инфекционных заболеваниях и контроля за эффективностью иммунотропной терапии. С3 и С4 — центральные компоненты системы комплемента, белки острой фазы воспаления. Их активация способствует выделению гистамина из

тучных клеток и тромбоцитов, хемотаксису лейкоцитов и стимулированию фагоцитоза. Применение композиции мурамилпептидов немного, но 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 был также выше исходного через 6 месяцев, а С4 – через 9 месяцев. Межгрупповых различий во все сроки исследования по этим показателям не обнаружено.

Специфическая гуморальная защита полости рта обеспечивается **иммуноглобулинами** разных классов.

Главный продукт гуморального иммунного ответа на начальных этапах развития (4–7-е сутки) – IgM-антитела, поступающие в системный кровоток и не играющие основной роли в защите слизистых оболочек. Однако уже в ходе первичного иммунного ответа происходит переключение изотипов иммуноглобулинов. TFG- β , IL-6, IL-10 и B-cell activating factor (BAFF) индуцируют переключение синтеза IgM на синтез димерного IgA. Источниками TFG- β , IL-6, IL-10 и BAFF являются эпителиальные клетки, Т-лимфоциты и дендритные клетки. В микроокружении слизистых оболочек мигрирующие сюда и образовавшиеся в месте воспаления плазматические клетки переключаются на синтез димерного IgA, который после трансцеллюлярного транспорта превращается в sIgA.

Пик IgA-ответа в слизистых оболочках приходится на 7–10-е сутки иммунного ответа. Избирательное переключение изотипа антител на IgA характерно для участков слизистых оболочек, заселённых микроорганизмами.

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.

Устойчивость слизистой оболочки полости рта к повреждающим факторам микробного происхождения достигается благодаря барьерной функции эпителия слизистой оболочки, процессам взаимодействия иммунокомпетентных клеток, распознавания антигенной чужеродности и преимущественной продукции sIgA, который способен нейтрализовать антигены и разрушать иммунные комплексы без участия комплемента.

Иммуноглобулины других классов, содержащиеся в сыворотке крови человека, и при защите полости рта выполняют свойственные им функции. IgM и IgG попадают в полость рта с током крови, но они могут также синтезироваться непосредственно в ней плазмócитами после специфической (антигенной) стимуляции. Затем они поступают в место иммунного конфликта – в слизистый или подслизистый слой и другие образования полости рта.

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). Такая динамика указывает на активную и устойчивую местную иммунную реакцию, направленную на поддержание защиты тканей пародонта.

Локальные нарушения на уровне мукозального иммунитета или дефекты на системном уровне – что является первичным в патогенезе хронического воспаления в пародонте? Этот вопрос достаточно сложный и до сих пор активно обсуждаемый, как с иммунологических позиций, так и с позиций общей патологии с учетом функционирования других гомеостатических систем организма [57].

В литературе есть данные о том, что результаты иммунологического исследования периферической крови у пациентов с агрессивным пародонтитом существенно не отличаются от данных, полученных при исследовании пациентов с типичными формами воспалительных заболеваний пародонта [186]. Это говорит о том, что и хроническая, и агрессивная форма пародонтита являются местными воспалительно-деструктивными заболеваниями. Иммунологические изменения в крови пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом не носят специфического характера, а отражают лишь ответ организма на внедрение агрессивной микрофлоры.

У разных пациентов с пародонтитом тяжесть заболевания может значительно различаться: от минимального воспаления в мягких тканях до бурного быстро прогрессирующего повреждения мягких тканей пародонта с потерей костного субстрата. Для определения реакции периферических иммунных клеток пародонтита мы проанализировали подгруппы иммунных клеток в периферической крови пациентов с агрессивным пародонтитом в процессе лечения с применением препарата на основе композиции мурамилпептидов и без его применения.

До лечения мы не обнаружили существенных отклонений от нормы в концентрации популяций иммунных клеток в сыворотке крови (лейкоциты, Т-лимфоциты, $CD^{3+}CD^{4+}$, $CD^{3+}CD^{8+}$, CD^{4+}/CD^{8+} , $CD^3-CD^{16+}CD^{56+}$) в основной и контрольной группах [17]. Наши результаты показали, что местная воспалительная реакция в пародонте пациентов с агрессивным течением пародонтита до лечения не отличается очевидными изменениями 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) [186]. По данным других исследователей, при быстро прогрессирующем пародонтите может быть снижение иммунорегуляторного индекса (соотношение CD^{4+}/CD^{8+} -популяций Т-лимфоцитов) — в отличие от типичных форм пародонтита [91].

Таким образом, при иммунофенотипировании лимфоцитов в венозной крови пациентов с агрессивным пародонтитом до лечения мы не выявили существенных отклонений от референсных значений условной нормы. Но характер динамики содержания субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови пациентов основной и контрольной групп на разных этапах лечения различался.

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.

Анализ абсолютного количества CD^{3+} -лимфоцитов показал его статистически значимое увеличение в основной группе во все сроки наблюдения, тогда как в контрольной группе в течение года отмечалось постепенное снижение числа этих клеток. Это свидетельствует о стабилизации и возможной активации клеточного звена иммунитета в основной группе пациентов.

В основной группе абсолютное количество Т-хелперов/регуляторов ($CD^{3+}CD^{4+}$ -клеток) возрастало на 7-й день на 16% и сохранялось на этом уровне на протяжении 12 месяцев. В основной группе наблюдалось также увеличение относительного содержания $CD^{3+}CD^{4+}$ -лимфоцитов на 7-е сутки на 3,35% с сохранением повышенного уровня в течение всего 12-месячного наблюдения. 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 $CD^{3+}CD^{4+}$ -лимфоцитов, которая представлена главным образом Т-хелперами, можно трактовать как стойкую активизацию адаптивных иммунных реакций под влиянием композиции мурамилпептидов.

Иммунорегуляторный индекс (отношение CD^{4+}/CD^{8+} -субпопуляций лимфоцитов) отражает баланс Т-хелперов/регуляторов и цитотоксических Т-клеток и при всей своей условности признается большинством экспертов важным показателем иммунного статуса и регуляции клеточного иммунитета. В основной группе пациентов (в отличие от контрольной группы) наблюдалось статистически значимое и стойкое повышение этого индекса, что отражает повышение активности и преобладание Т-хелперного звена иммунитета.

Естественные киллеры (NK) ($CD^{3+}CD^{16+}CD^{56+}$ -клетки) являются важным компонентом врожденной иммунной защиты. Анализ их абсолютного числа показал увеличение с $0,213 \cdot 10^9$ до $0,281 \cdot 10^9$ клеток/л на 7-й день, с сохранением повышенных значений до 21 дня. В течение 3 месяцев число NK-клеток уменьшилось до исходного. В контрольной группе динамика числа NK-клеток характеризовалась отсутствием изменений.

Полученные данные демонстрируют увеличение количества NK-клеток в основной группе под воздействием препарата на основе композиции мурамилпептидов на ранних сроках наблюдения (в сроки на 7 и 21 дни) с последующей стабилизацией их показателей на уровне, близком к исходному.

Динамика числа В-лимфоцитов (CD^{19+} -клеток) в периферической крови у пациентов основной и контрольной групп также характеризовалась существенными различиями, отражающими влияние агониста NOD1/NOD2 на показатели адаптивного гуморального иммунитета.

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

На протяжении всего периода наблюдения продемонстрированы статистически значимые различия между группами в динамике как процентного содержания, так и абсолютного числа В-лимфоцитов, что свидетельствует о существенных изменениях в реакциях гуморального иммунитета под воздействием бактериального иммуностимулятора. Устойчивое повышение

уровня CD^{19+} -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 вызывает стойкое увеличение в периферической крови абсолютного и относительного содержания целого ряда клеток: лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD^{3+} -клеток), Т-хелперов/регуляторов ($CD^{3+}CD^{4+}$ -клеток), В-лимфоцитов (CD^{19+} -клеток) и временное увеличение NK-клеток ($CD^{3-}CD^{16+}CD^{56+}$ -клеток).

В настоящее время в отечественной и зарубежной пародонтологии продолжается научный поиск различных иммуотропных методов лечения пародонтита, но местное иммунное воздействие на ткани пародонта по-прежнему является основным путем лечения. А.В. Шумский еще в 2005 году отмечал (и это остается актуальным в настоящее время), что коррекция иммунных расстройств при пародонтите, хотя и представляется важной, но, к сожалению, остается практически не разработанной методикой лечения [137]. Новые технологии, применяемые в комплексном лечении агрессивных форм пародонтита, направлены на восстановление гомеостаза в тканях пародонта, но результат многолетних наблюдений убеждает в необходимости воздействия на иммунологическую реактивность организма в целом. Результаты нашего исследования созвучны с результатами работ А.В. Шумского [137, 138], где показано, что иммуномодулятор Галавит восстанавливает пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, нормализует содержание Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток в периферической крови.

В нашем исследовании устойчивый сдвиг иммунорегуляторного индекса в сторону увеличения у пациентов основной группы отражает повышение активности и преобладание Т-хелперного звена иммунитета под действием композиции мурамилпептидов.

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 [336, 344, 345, 346, 347].

Таким образом, в ходе исследования нами доказано, что применение препарата на основе композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в комплексном лечении агрессивного пародонтита обеспечивает нормализацию местного микробиологического профиля и выраженный клинический ответ на лечение; при этом модуляция сывороточных биомаркеров выражается в увеличении абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3+), NK-клеток, В-лимфоцитов (CD19+), иммунорегуляторного индекса, интерлейкина IL-1 β , С-реактивного белка, α - и β дефензинов, трансформирующего фактора роста TGF- β .

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 [23].

Фагоцитарный показатель – процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, в норме составляет 65-95% нейтрофилов. Полученные нами результаты показали, что применение препарата на основе композиции мурамилпептидов способствует увеличению фагоцитарного показателя и сохранению его на высоком уровне по сравнению с контрольной группой в течение всех 12 месяцев наблюдения. Этот факт также подтверждает способность изученного агониста NOD1 и NOD2 индуцировать состояние тренированного иммунитета [354, 356], 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- β , стимулирует выработку α - и β -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 образ-распознающие 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 противoinфекционной 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 противoinфекционной 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 старта 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 α -дефензинов (HNP₁₋₃) и β -дефензина-2 (HBD2) в сыворотке крови и пародонтальных карманах с максимальными значениями в сроки 1 и 3 недели. Содержание α -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 β 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 β 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- β 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- β 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- β . Межгрупповых различий по концентрации TGF- β в сыворотке крови в течение 12 месяцев не выявлено.

8. У пациентов с агрессивным течением пародонтита число лейкоцитов, лимфоцитов, CD3⁺CD16⁺CD56⁺-клеток, CD3⁺-клеток, а также CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺-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 $CD3^{+}$ -, $CD3^{+}CD4^{+}$ - и $CD3^{+}CD16^{+}CD56^{+}$ -субпопуляций стойко возрастает, а в группе стандартного лечения – снижается. Различий между группами по числу $CD3^{+}CD8^{+}$ -клеток в течение 1 года не выявлено. Увеличение абсолютного количества $CD19^{+}$ -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, IgG в пародонтальных карманах, а также концентрацию уровня IgA и IgG без значительных изменений содержания IgM в сыворотке крови.

12. На фоне применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении агрессивной формы пародонтита происходит статистически значимое и 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

мРНК — матричная РНК (рибонуклеиновая кислота)

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СРБ — С-реактивный белок

CARD (caspase-recruiting domain) – домен, рекрутирующий каспазу

HBD-2 (Human beta-defensin-2) — β -дефензин 2 человека

IFN- γ — интерферон γ

Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин

IgA (G, M, D, E) — иммуноглобулины класса A (G, M, D, E)

IL-10 — интерлейкин 10

IL-1 β — интерлейкин 1 β

IL-6 — интерлейкин 6

HNP₁₋₃ (англ. Human Neutrophilic Peptide) — нейтрофильный пептид человека

MHC (англ. major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости

NAIP (англ. neuronal apoptosis inhibitor protein) – белок, ингибирующий апоптоз нейронов, рецептор семейства NLR

NF- κ B (англ. nuclear factor kappa-B) — фактор ядерной транскрипции κ 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

RANKL (англ. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) — мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли
sIgA — секреторный иммуноглобулин А

TGF- β (англ. transforming growth factor β) — трансформирующий фактор роста бета

Th-1– Т-хелперы 1 типа

Th-17– Т-хелперы 17 типа

TLRs (англ. toll-like receptors) – Toll-подобные рецепторы

TNF- α (англ. tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухолей α

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А. Е. Роль NOD-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство NLR / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. - 2013. - №1 (44). – С. 154-159.
2. Александрова, Ю. Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2007. - №3. - С.124-128.
3. Алексеева, Н.Ю. От теории к практике: иммунотерапия гнойно-воспалительных заболеваний и гнойно-септических осложнений / Н.Ю. Алексеева, Д. А. Дымников, И. А. Соловьев // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № 3. – С. 19-26.
4. Аскерова, С.Ш. Лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с применением иммуномодулятора Полиоксидония: дисс. ... канд мед наук: 14.00.21 / Севда Шаммед Аскерова. – М., 2005. – 135 с.
5. Балмасова, И.П. Filifactor alocis и его роль в этиологии хронического пародонтита / И.П. Балмасова, В.Н. Царев, С.Д. Арутюнов // Стоматология. – 2020. - №3. – С. 78-82.
6. Балмасова, И.П. Медицинская иммунология и аллергология: Учебное пособие / И.П. Балмасова, В.Н. Царев, Е.Н. Николаева. – М.: ООО Практическая медицина, 2022. – 200 с.
7. Барабанова, Л.В. Иммунокорригирующая терапия при воспалительных заболеваниях пародонта / Л.В. Барабанова, Л. М. Цепов, Р. Я. Мешкова // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2000. - №3.
8. Безрукова, И.В. Быстропрогрессирующий пародонтит / И.В. Безрукова. – М.: Медицинская книга, 2004. – 144 с.
9. Беркутова, И.С. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита с применением современных антибактериальных

препаратов: дисс. ... канд мед наук: 14.01.14 / Ирина Сергеевна Беркутова. - М., 2015. – 135 с.

10. Биопленкообразующие бактерии в атеросклеротических бляшках у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническим пародонтитом / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, М.В. Витович и др. // Клиническая стоматология. – 2020. – № 2(94). – С. 40-45.

11. Брусницына, Е.В. Особенности иммунной системы у больных агрессивным пародонтитом / Е.В. Брусницына, Т.Н. Тарасевич, Т.В. Закиров // Стоматология для всех. – 2015. - № 3. - С. 46-49.

12. Булгакова, А. И. Гуморальные факторы иммунитета в ротовой жидкости у больных хроническим пародонтитом с сопутствующими соматическими заболеваниями / А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев, И.В. Валеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 1. – С. 16-19.

13. Булгакова, В. А. Иммуномодуляция как стратегия профилактики и лечения респираторных инфекций/ В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, А.С. Игнатова // Consilium Medicum. – 2016. – №11.

14. Булкина, Н.В. Роль цитокинов в регуляции процессов воспаления у больных быстро прогрессирующим пародонтитом / Н.В. Булкина, А.П. Ведяева // Dental Forum. – 2012. – № 5. – С. 32.

15. Вавилова, Т.П. Антимикробные пептиды — многофункциональная защита тканей полости рта / Т.П. Вавилова, Н.И. Деркачева, И.Г. Островская // Российская стоматология. – 2015. - № 8(3). – С. 3–12.

16. Ведяева, А.П. Оптимизация комплексного лечения больных быстро прогрессирующим пародонтитом с применением иммунокорригирующей терапии / А.П. Ведяева, Н.В. Булкина, Д.А. Смирнов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 485-490.

17. Влияние композиции мурамилпептидов на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с агрессивным пародонтитом/ Е.В. Фоменко, А.И. Грудянов, О.В. Калюжин, С.А. Солонин, Е.А. Кашолкина,

М.А.Годков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2025. – Т.12 (70). – С. 869-875.

18. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости / С.В. Гурьянова, О.Ю. Борисова, Н.В.Колесникова и др. // Иммунология. - 2019. - № 6. - С. 34-40.

19. Ганковская, Л.В. Молекулярно-генетический анализ р-дефенсинов при хроническом пародонтите / Л.В. Ганковская, О. А. Свитич, Н. Г. Саркисян // Российский иммунологический журнал. – 2014. – № 3(17). – С. 279-282.

20. Гариб, Ф.Ю. Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина / Ф.Ю. Гариб, А.П. Ризопулу // Инфекция и иммунитет. – 2012. - Т. 2, № 3. - С. 581–596.

21. Гариб, Ф.Ю. Инфламмосомы и воспаление / Ф.Ю. Гариб, А.П. Ризопулу // Российский иммунологический журнал. – 2017. - №4. – С. 30-36.

22. Глюкозаминилмурамилдипептид-кислота (ГМДП-А) модулирует внутриклеточные сигнальные пути натуральных киллерных клеток / С.В. Гурьянова, А.М. Гапонов, В.М. Писарев и др. // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 3. – С. 235-248.

23. Годовалов, А.П. Активность факторов периферической крови против *Candida albicans* / А.П. Годовалов, И.А. Боев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – №. 2. – С. 225-230.

24. Горин, В.С. Прогностическая значимость белков острой фазы воспаления в неотложной гинекологии / В.С. Горин, Т.Г. Кондранина, Н.Г. Потехина // БМЖ. - 2012. - №5. – С. 18-23.

25. Григорович, Э.Ш. Хронический генерализованный пародонтит клинико-морфологические и молекулярно-генетические основы гетерогенности заболевания, обоснование прогноза и персонификация терапии: автореф. ... дис. докт. мед. наук: 14.01.14 / Эльмира Шадиловна Григорович. – М., 2016. – 22 с.

26. 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. - №4. – С. 16-19.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

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

31. 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. - № 2 (75). - С. 38-41.

32. Грудянов, А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов – М.: Московское информационное агентство, 2022. – 413 с.

33. Грудянов, А.И. Классификация заболеваний пародонта и периимплантатных тканей (Евро-Перио, 2018). Достоинства и недостатки / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Стоматология. – 2021. - №2. – С. 76□85.

34. 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.

35. 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.

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

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

38. Дмитриева, Л.А. Распространенность, тяжесть, история заболевания пародонта / Л.А. Дмитриева, К.Г. Гуревич, Л.М. Теблосева // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2010. - № 3. - С. 135-138.

39. Ермошина, Н.П. Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность препарата полимурамил в лечении хронических рецидивирующих пиодермий / Н.П. Ермошина, Е.Е. Жильцова // Научно-методический электронный журнал "Концепт". – 2013. – № 3. – С. 2036-2040.

40. Ефремова, А.В. Факторы риска как критерии диагностики быстро прогрессирующего пародонтита. Факторы риска как критерии диагностики быстро прогрессирующего пародонтита / А.В. Ефремова, С.А.Акимова, К.Е.Фролова и др. // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2019): сб. статей по материалам VII Международной научной конференции, посвященной 80-летию Пензенской области и 20-летию Медицинского института ПГУ, Пенза, 11–14 сентября 2019 года / Под редакцией

А. Н. Митрошина, С. М. Геращенко. – Пенза: Пензенский государственный университет, 2019. – С. 206-208.

41. Закиров, Т.В. Иммунологическая характеристика пациентов с агрессивным генерализованным пародонтитом / Т.В. Закиров, Н.В. Ожгихина, Е.С. Иощенко // Уральский медицинский журнал. - 2014. - № 7 (121). - С. 28-32.

42. Зорина, О.А. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.14 / Оксана Александровна Зорина. – М., 2011. – 257 с.

43. Зорина, О.А. Сравнительная характеристика микробиоценозов пародонтальных карманов при хроническом генерализованном и агрессивном пародонтите до и после комплексного лечения / О.А. Зорина, И.С. Беркутова, Б.А. Рехвиашвили // Стоматология. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 28-32.

44. Зубочелюстные аномалии при врожденных ошибках иммунитета / Н.Г.Саркисян, И.А.Тузанкина, Н.Н.Катаева и др. // Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т.27, № 2. – С.391-396.

45. Изучение роли композиции мурамилпептидов при лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, Е.П. Быстрицкая и др. // Стоматология. – 2022. - №3. – С. 22-26.

46. Изучение роли факторов врожденного иммунитета (TLR2, HBD-2, TNF-A, TGF-P) в патогенезе пародонтита / Л.В. Ганковская, Н.М. Хелминская, Е.А. Молчанова и др. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2015. - № 6. - С. 93-97.

47. Изучение содержания дефенсинов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Т.П. Иванюшко, Л.В. Ганковская, С.В. Шаманаев и др. // Стоматология. – 2014. - № 2. – С. 23-26.

48. Ипполитов, Е.В. Биопленка полости рта — индукторы сигнальных систем врожденного иммунитета / Ипполитов Е.В., Николаева Е.Н., Царев В.Н. // Стоматология. – 2017. - № 4. – С. 58-62.

49. Исследование местного иммунитета у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне терапии / О.В. Тарасова, А.В. Шумский, О.Н. Павлова и др. // Клиническая стоматология. – 2023. – № 4. – С. 134-139.
50. К вопросу о систематизации и классификациях заболеваний пародонта: бесконечные дискуссии в науке и практике / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, М.М. Нестерова и др. // Смоленский медицинский альманах. - 2020. - №3. – С. 178-184.
51. Казмирчук, В.Е. Клиническая иммунология и аллергология / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. — К.: Феникс, 2009 — 524 с.
52. Калинина, Н. М. Заболевания иммунной системы: диагностика и фармакотерапия / Н.М. Калинина, С.А. Кетлинский, С.В. Оковитый, С.Н. Шуленин – М.: Эксмо, 2008. – 494 с.
53. Калюжин, О.В. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению / О.В. Калюжин // Эффективная фармакотерапия. - 2018. - № 14. - С. 6-13.
54. Калюжин, О.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19 / О.В. Калюжин, Т. М. Андропова, А. В. Караулов // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 195-200.
55. Калюжин, О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуностимуляторов / О.В. Калюжин // Аллергология и иммунология. - 2016. - Т. 17, № 3. - С. 186-188.
56. Киселева, Е. А. Комплексное лечение хронического пародонтита в зависимости от степени иммунных нарушений / Е. А. Киселева // Институт стоматологии. – 2011. – № 4(53). – С. 68-73.

57. Киселева, Е.А. Изучение иммунореактивности при хронических воспалительных процессах в пародонте / Е.А. Киселева // Медицина в Кубани. - 2005. - №4. – С. 77-80.

58. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне артериальной гипертензии / И.В. Старикова, А.Н. Попова, С.В. Крайнов, Е.М. Чаплиева и др. // Журнал Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1 – С. 1312.

59. Клинико-иммунологическая эффективность использования полимурамила в комплексном лечении больных с параректальными свищами / Е.Ю. Заикин, В.А. Лазаренко, П.В. Калущкий и др. // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2018. – № 4. – С. 56-60.

60. Клинико-иммунологический мониторинг содержания цитокинов десневой жидкости у пациентов с периимплантитом при фотодинамической терапии / Е.В. Ипполитов, С.Т. Ильясова, Г.Д. Ахмедов и др. // Медицинский алфавит. – 2020. – № 12. – С. 15-18.

61. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора Полимурамил при гнойной хирургической инфекции / М.В. Пащенко, А.С. Будихина, Н.М. Голубева и др. // Физиология и патология иммунной системы. – 2011. – Т. 15, № 9. – С. 12-18.

62. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. - 4-е издание перераб. и доп., - 2009. - 1056 с.

63. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит / Совет Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России». – М., 2018. – 44 с.

64. Ковалевский, А. М. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (часть 1) / А.М. Ковалевский А.М., В.А. Ковалевский // Институт стоматологии. - 2017. - № 77 (4). - С. 88-90.

65. Козлов, И.Г. Иммуноterapia: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Козлов, М.А. Тимаков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2009. - Т. 87, № 4. - С. 140-149.
66. Козлов, И.Г. Критический взгляд на рынок иммуномодуляторов в России / И.Г. Козлов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009. - Т. 54, № 4. - С. 94-99.
67. Козлов, И.Г. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета / И.Г. Козлов, Т.М. Андропова // Аллергология и иммунология. - 2013.- Том 14, № 4. - С.254-259.
68. Козлов, И.Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний / И.Г. Козлов // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2011. - № 1. - С. 42-50.
69. Композиция мурамилпептидов, включающих остаток мезо - диаминопимелиновой кислоты, в лечении гнойных инфекций мягких тканей / О.В. Киршина, А.В. Токарев, Ю.Г. Лагерева и др. // Военно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 341, № 7. – С. 21-29.
70. Композиция трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в иммунотерапии хронической пиодермии / О.В. Калюжин, О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин и др. // Медицинская иммунология. – 2019. - 21, №6. – С. 1187-1196.
71. Крайнов, С.В. Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Сергей Валерьевич Крайнов. – Волгоград, 2017. – 173 с.
72. Кузнецова, О. А. Диагностические критерии иммунологической реактивности полости рта у больных при обострении хронического генерализованного пародонтита / О.А. Кузнецова, Е.И. Губанова // Психосоматические и интегративные исследования. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 204.
73. Лабис, В.В. Роль бактериального фактора и иммунной системы в процессе репаративного остеогенеза при дентальной имплантации / В.В. Лабис,

Э.А. Базилян, И.Г. Козлов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. - 2013. - № 3. - С. 7.

74. Лебедев, К.А. Иммунограмма в клинической практике (введение в прикладную иммунологию) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. - М.: Наука, 1990. - 224 с.

75. Лебедев, К.А. Иммунология образраспознающих рецепторов: Интегральная иммунология / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. - 3-е изд. - М.: ЛЕНАНД, 2017. - 256 с.

76. Маев, И.В. Молекулярно-генетические механизмы развития болезни Крона / И.В. Маев, Д.Н. Андреев // Молекулярная медицина. – 2014. - №3. – С. 21-27.

77. Максюков, С.Ю. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования остеорезорбции при периодонтальных поражениях / С.Ю. Максюков, Т.В. Гайворонская, В.А. Проходная // Институт стоматологии. - 2014. - № 1 (62). - С. 100-102.

78. Маркова, Т.П. Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине / Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров, Л.Г. Ярилина, Е.В. Кожина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 31-37.

79. Меджитов, Р. Врожденный иммунитет / Р. Меджитов, Ч. Джаневей // Казанский мед. журнал. - 2004. - №3. – С. 161-167.

80. Медицинская микробиология: учебник / В.В. Зверев, М.Н. Бойченко, В.Н. Царев и др. – М.: ООО "ГЭОТАР-Медиа", 2023. – 656 с.

81. Микроэкология пародонта: Взаимосвязь локальных и системных эффектов / И.П. Балмасова, В.Н. Царев, О.О. Янушевич и др. – М.: ООО "Практическая медицина", 2021. – 264 с.

82. Молекулярно-иммунологические аспекты стоматологических заболеваний / Е.А. Киселева, В.И. Минина, И.А. Тё и др. // Медицина в Кузбассе. – 2023. - Т.22, № 4. – С. 87-92.

83. Мукозальный иммунитет. Респираторная медицина: руководство: в 5 томах / О. А. Свитич, М. П. Костинов, И. А. Баранова и др. – 3-е издание, доп. и переаб. - М.: ООО «ПУЛЬМОМЕДИА», 2024. – С. 242-248.
84. Насаева Е.Д., Хасанова Е.М., Ганковская Л.В. Иммунопатогенез и таргетная терапия болезни Альцгеймера. Иммунология. 2023; 44 (2): 231-242.
85. Нацвлишвили, Т.Т. Генетические аспекты пародонтита. Достижения и перспективы / Т.Т. Нацвлишвили, Т.И. Кадурина, А.В. Цимбалистов // Институт стоматологии. – 2011. – № 4(53). – С. 92-93
86. Нестерова, И.В. Таргетная иммунотерапия при вторичных иммунодефицитах с инфекционным синдромом / И.В. Нестерова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 4(22). – С. 1512-1516.
87. Николаева, Е.Н. Изучение экспрессии эндогенных антимикробных пептидов у больных хроническим пародонтитом / Е.Н. Николаева, В.Г. Мартиросян, В.Н. Царев, С.Д. Арутюнов // Dental Forum. – 2011. – № 4. – С. 17-20.
88. Новые возможности местного медикаментозного лечения заболеваний пародонта (микробиологическое обоснование) / А.Н. Калинина, И. С. Лашко, В. Н. Царев и др. // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 180-183.
89. Оковитый, С.В. Классификация иммуностимуляторов. Клиническая фармакология иммуностимуляторов / С.В. Оковитый. – М.: ФАРМиндекс: Практик, 2002. - С.104-150.
90. Олейник, Е.А. Перспективы использования антимикробных пептидов слюны / Е.А. Олейник, Н.П. Петрова, Б.А. Попов // Смоленский медицинский альманах. - 2020. - №3. - С. 130-140.
91. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова. - Поли Медиа Пресс, 2004. - 432 с:
92. Основные причины и факторы формирования иммунных дисфункций у человека, и современные подходы к их коррекции / А.Е. Шульженко, Е.В.

Назарова, Н.В. Шартанова и др. // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 82-92.

93. Особенности пародонтопатогенного микробиома у пациентов с хроническим пародонтитом в постковидном периоде / Е. В. Ипполитов, Т. В. Царева, З.Э. Ревазова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2025. – Т. 70, № 10. – С. 692-700.

94. Особенности патогенеза заболеваний пародонта, вызванных *Porphyromonas gingivalis* / А.Г. Губайдуллин, М.М. Туйгунов, А.К. Булгаков и др. // Медицинский вестник Башкортостана. - 2015. - №5 (59). – С. 108-110.

95. Пародонтология: национальное руководство / под ред. О.О. Янушевича, Л.А. Дмитриевой. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 752 с.

96. Пат. 2742341 РФ, СПК А61В 17/00, А61С 17/00, А61N 7/00, А61Р 1/02 Способ лечения хронического генерализованного пародонтита / Е.В.Фоменко, С.Ф. Попилук, А.И. Грудянов, О.В. Калюжин; заявитель и патентообладатель ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России. - № 2020123441, заявл. 15.07.2020; опубл. 04.02.2021. Бюлл. №4. – 2 с.

97. Пат. 2752713 РФ, СПК А61N 5/00 Способ лечения хронического генерализованного пародонтита / Е.В.Фоменко, С.Ф. Попилук, А.И. Грудянов, О.В. Калюжин и др.; заявитель и патентообладатель ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России, Попилук С.Ф. - № 2020133759, заявл. 14.10.2020; опубл. 30.07.2021. Бюлл. №22. – 2 с.

98. Перова, Н.Ю. Клинико-иммунологическая эффективность мурамилдипептида в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом: дисс. ... канд мед наук: 14.00.36 / Надежда Юрьевна Перова. – Ростов-на-Дону, 2005. – 135 с.

99. Песчаный, В.Г. Современные особенности консервативного лечения детей с декомпенсированным хроническим тонзиллитом / В.Г. Песчаный //Национальное здоровье. — 2022. – №3. – С. 31-34.

100. Пинегин, Б.В. Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний / Б.В. Пинегин, М.В. Пащенко, В.Б. Пинегин // Иммунология. – 2020. - № 41 (6). – С. 486-500.

101. Полиморфизм гена NOD2 у детей с рекуррентными респираторными инфекциями / М.А. Казумян, И.Г. Козлов, А.В. Василенок и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 2. – С. 38-43.

102. Порядин, Г.В. Патогенетическая взаимосвязь иммунологических нарушений при хроническом генерализованном пародонтите и ревматоидном артрите / Г.В. Порядин, А.Н. Захватов, А.Ю. Паршина // Архив внутренней медицины. – 2022. - № 3. – С. 203-213.

103. 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 и др. // Клиническая стоматология. - 2017. - № 3 (83). - С. 40-43

104. Производное мурамилдипептида (ГМДП-А) стимулирует цитотоксичность, экспрессию генов перфорина и рецептора ИЛ-18 НК-клеток / А.М. Гапонов, Е. В. Якушенко, А. В. Тутельян и др. // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 5. – С. 44-51.

105. Производные мурамилдипептида в клинике. Актуальные вопросы клинической медицины. Т. 2 / А.В.Караулов, О.В. Калюжин, В.Ф. Ликов и др. – М.: Региональное отделение РАЕН, 2002. – С. 93-100.

106. Рабинович, О.Ф. Применение ликопида в комплексной терапии дисбактериоза полости рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Е.С. Абрамова // Стоматология. – 2013. - №1. – С. 40-2.

107. Рабинович, О.Ф. Роль цитокинов и иммуноглобулинов ротовой жидкости в генезе аутоиммунных заболеваний слизистой оболочки рта / О.Ф.

Рабинович, И.М. Рабинович, Е.С. Абрамова // Стоматология. – 2019. – Т. 98, № 6-2. – С. 42-45.

108. Ревазова, З. Э. Сравнительная оценка эффективности нехирургических и хирургических методов лечения пародонтита / З. Э. Ревазова // Институт стоматологии. – 2015. – № 2(67). – С. 84-86.

109. Результаты II/III фазы клинических испытаний иммуномодулятора полимурамил при гнойной хирургической инфекции / М.В. Пащенко, А.С. Будихина, Н.М. Голубева и др. // Иммунология. - 2012. - Т. 33, № 4. - С. 199-203.

110. Результаты фазы I клинических испытаний иммуномодулятора полимурамила / М.В. Пащенко, А.С. Будихина, Н.М. Голубева и др. // Иммунология. – 2011. – Т. 32, № 6. – С. 315-321.

111. Роль мукозального иммунитета в гомеостазе экологических ниш полости рта / В.А. Алешкин, В. Н. Царев, А. В. Алешкин и др. // Инфекционные болезни. – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 92-104.

112. Роль системы антимикробных пептидов в неспецифической защите полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Давидович, Н.В. Соловьёва, А.С.Галиева и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, №7. – С. 422-427.

113. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита / Л.В. Ганковская, Н.М. Хелминская, Е.А. Молчанова и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2016. - №2. - С.100-107.

114. Саркисян, Н.Г. Оценка концентрации секреторного и сывороточного иммуноглобулина А при пародонтите / Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина // Пародонтология. - 2014. - № 2 (71). - С. 6-8.

115. Слажнева, Е.С. Пародонтопатогены: новый взгляд. систематический обзор. Часть 1 / Е.С. Слажнева, Е.А. Тихомирова, В.Г. Атрушкевич // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2020. - № 1 (73). - С. 70-76.

116. Слажнева, Е.С. Пародонтопатогены: новый взгляд. Систематический обзор. Часть 2 / Е.С. Слажнева, Е.А. Тихомирова, В.Г. Атрушкевич // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2020. - № 1 (73). - С. 160-167.

117. Сорокина, Е.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе некоторых дерматозов / Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. - № 5. – С. 13-20.

118. Состояние иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите / В.В. Масляков, Н.Л. Ерокина, А.В. Ильюхин и др. // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. - №2. – С. 105-109.

119. Супрун, Е.Н. Иммунологическая память (часть 2) / Е.Н. Супрун // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2012. - №3 (30). – С. 40-44.

120. *Терапевтическая стоматология: национальное руководство* / под ред. О.О. Янушевича. - 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. - 1019 с.

121. Тихомирова, Е.А. β -дефензины и воспалительные заболевания пародонта: систематический обзор / Е.А. Тихомирова, Е.С. Слажнева, В.Г. Атрушкевич // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 276-286.

122. Тихомирова, Е.А. Генетические предикторы развития пародонтита: проблемы и перспективы (обзор литературы) / Е.А. Тихомирова // Пародонтология. – 2022. - №1. – С. 32-59.

123. Успенская, О.А. Роль общих и местных факторов в возникновении и развитии хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 5. - С. 188.

124. Учебно-методическое пособие по дисциплине «Общая и клиническая иммунология» / О.В. Скороходкина, Р.Ф. Хакимова, А.А. Васильева и др. – Казань: КГМУ, 2018. – 192 с.

125. Феномен «экранирования» индукции цитокинов микробиомом пародонта при сочетании пародонтита с сахарным диабетом типа 2 / И.П.

Балмасова, Я. А. Ломакин, Э. А. Бабаев, В. Н. Царев и др. // Российский иммунологический журнал. - 2013. - № 2-3. - С. 190-212.

126. 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. - №6, Вып. 2. – С. 10-14.

127. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Клиническая медицина. - 1996. - № 8. - С. 7 -13.

128. Хаитов, М. Р. Воспаление - друг или враг? / М.Р. Хаитов, А.П. Продеус, И.Г. Козлов // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 6. – С. 670-676.

129. Хаитов, Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие / Р.М. Хаитов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. - 280 с.

130. Характеристика оральной микробиоты у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) / И.М. Рабинович, О.С. Гилева, Г.М. Акмалова и др. // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 38-43.

131. Хлыстова, К. А. Природные и синтетические пептиды в антимикробной терапии / К. А. Хлыстова, Н. Г. Саркисян, Н. Н. Катаева // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 105-114.

132. Царев, В.Н. Применение комбинированного препарата антимикробных пептидов для профилактики воспалительных процессов челюстно-лицевой области / В.Н. Царев, В.В. Шулаков, М.С. Подпорин, Л.Р. Сейфуллаева // Материалы конгресса. РКММИ 2023: сб. тезисов, Москва, 02–03 марта 2023 года. – Москва: ООО Издательско-полиграфическое объединение "У Никитских ворот", 2023. – С. 23-25.

133. Царев, В.Н. Пародонтопатогенные бактерии - основной фактор возникновения и развития пародонтита / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, Е.В. Ипполитов // Журн. микробиол. – 2017. - № 5. - С. 101—112.

134. Циммерман, Я.С. Научное наследие И.В. Давыдовского: философские основы общей патологии / Я.С. Циммерман, А.С. Димов // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 8. – С. 565-574.

135. Цитокины в механизмах развития хронического воспаления в пародонте / Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Иванюшко Т.П. и др.// 2-ой съезд иммунологов России: тезисы докладов. - Сочи, 1999. - 61 с.

136. Челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство / под ред. Кулакова А. А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 692 с.

137. Шумский, А.В. Проблема реабилитации пациентов при пародонтите (клинические примеры) / А. В. Шумский, Т. В. Меленберг, Д. В. Ермолович // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – № 1(31). – С. 53-57.

138. Шумский, А.В. Эффективность применения отечественного природного иммуностимулятора в лечении герпетической инфекции полости рта / А. В. Шумский, Т. Н. Модина // Клиническая стоматология. – 2020. – № 3(95). – С. 14-18.

139. Щербич, В.М. Показатели качества костной ткани челюсти в скрининговой диагностике болезней пародонта / В.М. Щербич, С.Н. Московский, В.П. Конев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 588-590.

140. Щубелко, Р.В. Рецидивирующие воспалительные заболевания ротоглотки - роль факторов мукозального иммунитета / Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 1. – С. 35-43.

141. Экспрессия NOD-подобных рецепторов в тканях пародонта пациентов с агрессивной формой пародонтита / Е. В. Фоменко, А. И. Грудянов, О. В. Калюжин и др. // Стоматология. – 2025. – Т. 104, № 4. – С. 17-21.

142. Эффекторы врожденного иммунитета в патогенезе и дифференциальной диагностике эритем / Е.В. Сорокина, Н.К. Ахматова, С.А.

Сходова и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. - №2. – С. 24-32.

143. Эффекты влияний агониста NOD1 и NOD2 - полимурамила и агониста NOD2 - глюкозаминилмурамилдипептида на фенотип субпопуляций CD64-CD16+CD32+CD11b+, CD16+CD62L+CD63-, CD16+CD62L+CD63+ нейтрофильных гранулоцитов / И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, В.Н. Павленко и др. // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 411-418.

144. Янушевич, О.О. Исследование маркеров слюны при воспалительных заболеваниях пародонта / О.О. Янушевич, Н.Р. Еварницкая, С.Н. Ермольев // Российская стоматология. – 2023. - №2. – С. 46-50.

145. Ярилин, А. А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 749 с.

146. Ярилин, А.А. Основы иммунологии: Учебник / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. - 608 с.

147. A biofunctional review of C-reactive protein (CRP) as a mediator of inflammatory and immune responses: differentiating pentameric and modified CRP isoform effects / M.E. Olson, M.G. Hornick, A. Stefanski et al. // Front. Immunol. 2023. – Vol.14.

148. A role for gingipains in cellular responses and bacterial survival in Porphyromonas gingivalis-infected cells / T. Kadowaki, R. Takii, K. Yamatake et al. // Front Biosci. – 2007. – Vol. 12. – P. 4800-9.

149. A uniquely altered oral microbiome composition was observed in pregnant rats with porphyromonas gingivalis induced periodontal disease. front / M.S. Walkenhorst, L. Reyes, G. Perez et al. // Cell. Infect. Microbiol. – 2020. – Vol. 10. – P. 92.

150. Åberg, C.H. Aggregatibacter actinomycetemcomitans: virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis / C.H. Åberg, P. Kelk, A. Johansson // Virulence. – 2015. – №3. – P. 188-95.

151. Activation of the pattern recognition receptor NOD1 in periodontitis impairs the osteogenic capacity of human periodontal ligament stem cells via p38/MAPK signaling / Y. He, Z. Wu, S. Chen et al. // *Cell Prolif.* – 2022. – Vol. 55, №12.
152. Adriana, D.B. Periodontal disease: Linking the primary inflammation to bone loss / D.B. Adriana, I. Gigante, S. Colucci // *Clin Dev Immunol.* - 2013.
153. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* outer membrane vesicles are internalized in human host cells and trigger NOD1- and NOD2-dependent NF-kappaB activation / B. Thay, A. Damm, T.A. Kufer et al. // *Infect. Immun.* – 2014. – Vol. 82. – P. 4034–4046.
154. Aggressive periodontitis and NOD2 variants / N. Mizuno, K. Kume, Y. Nagatani, S. Matsuda et al. // *J Hum Genet.* – 2020. – Vol. 65, №10. – P. 841-846.
155. Ahn, S.G. NOD1 and NOD2 stimulation triggers innate immune responses of human periodontal ligament cells / S.G. Ahn, J.H. Park, J.H. Yoon // *Int J Mol Med.* – 2012. – Vol. 29, №4. – P. 699-703.
156. Albandar, J.M. Aggressive and acute periodontal diseases / J.M. Albandar // *Periodontol 2000.* – 2014. – Vol. 65, №1. – P. 7-12.
157. Almășan, O. Blood Cell Count Inflammatory Markers as Prognostic Indicators of Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / O. Almășan, D.C. Leucuța, M. Hedeșiu // *J Pers Med.* – 2022. – Vol. 12, №6. – P. 992.
158. Alnabhani, Z. Nod2: The intestinal gate keeper / Z. Alnabhani, G. Dietrich, J.P. Hugot // *PLoS Pathog.* – 2017. – Vol. 13, №3.
159. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against periodontogenic bacteria / M. Puklo, A. Guentsch, P.S. Hiemstra, S. Eick et al. // *Oral Microbiol Immunol.* – 2008. – Vol. 23, №4. – P. 328-35.
160. Antibacterial and lipopolysaccharide (LPS)-neutralising activity of human cationic antimicrobial peptides against periodontopathogens / S.H. Lee, H.K. Jun, H.R. Lee et al. // *Int J Antimicrob Agents.* – 2010. – Vol. 35, №2. – P. 138-45.

161. Anti-inflammatory effect of epigallocatechin-3-gallate on *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-stimulated fibroblasts and stem cells derived from human periodontal ligament / I.H. Jung, D.E. Lee, J.H. Yun et al. // *J. Periodontal Implant Science*. - 2012. - № 6. – P. 185-195.
162. Antimicrobial peptides and nitric oxide production by neutrophils from periodontitis subjects / F.S. Mariano, A.P. Campanelli, F.H. Nociti Jr et al. // *Braz J Med Biol Res*. - 2012. – Vol. 45, №11. – P. 1017-1024.
163. Antimicrobial peptides: a new hope in biomedical and pharmaceutical fields / A. Moretta, C. Scieuzo, A.M. Petrone et al. // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2021. – Vol. 11.
164. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential / Q.Y. Zhang, Z.B. Yan, Y.M. Meng, et al. // *Military Med Res*. – 2021. – Vol. 8, №1. – P. 48.
165. Armitage, G.C. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis / G.C. Armitage, M.P. Cullinan // *Periodontol 2000*. – 2010. – Vol. 53. – P. 12-27.
166. Arneth, B. Trained innate immunity / B. Arneth // *Immunol Res*. – 2021. – Vol. 69, № 1. – P. 1-7.
167. Artzi, Z. Regeneration of the Periodontal Apparatus in Aggressive Periodontitis Patients / Z. Artzi, S. Sudri, O. Platner, A. Kozlovsky // *Dent J (Basel)*. – 2019. – Vol. 7, №1. – P. 29.
168. ASC and NLRP3 maintain innate immune homeostasis in the airway through an inflammasome-independent mechanism / R. Fang, R. Uchiyama, S. Sakai, H. Hara et al. // *Mucosal Immunology*. – 2019. – Vol. 12, №5. – P. 1092–1103.
169. Association between periodontitis and inflammatory comorbidities: The common role of innate immune cells, underlying mechanisms and therapeutic targets / Wu Q, Zhang W, Lu Y, Li H, Yang Y, Geng F, Liu J, Lin L, Pan Y, Li C. // *Int Immunopharmacol*. – 2024. – Vol.128.

170. Association between periodontitis and peripheral markers of innate immunity activation and inflammation / J. Dopico, J. Botelho, A. Ouro et al. // *J Periodontol.* – 2023. – Vol. 94, №1. – P. 11-19.
171. Association of NOD2 mutations with aggressive periodontitis / T. Sudo, Y. Okada, K. Ozaki, K. Urayama et al. // *J Dent Res.* – 2017. – Vol. 96, №10. – P. 1100-1105.
172. Balta, M.G. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease / M.G. Balta, E. Papathanasiou, I.J. Blix // *Journal of Dental Research.* – 2021. – Vol. 100, №8. – P. 798-809.
173. Baydemir, I. Trained immunity-inducing vaccines: Harnessing innate memory for vaccine design and delivery / I. Baydemir, E.A. Dulfer, M.G. Netea // *Clin Immunol.* – 2024. – Vol. 261.
174. Bedi, T. Defensins in periodontal health / T. Bedi, J. Mahendra, N. Ambalavanan // *Indian J Dent Res.* – 2015. – Vol.26, №4. – P. 340-344.
175. Belibasakis, G. Porphyromonas gingivalis: a heartful oral pathogen? / G. Belibasakis, T. Thurnheer, N. Bostanci // *Virulence.* – 2014. – Vol. 5, №4. – P. 463-4.
176. Belibasakis, G.N. Aggregatibacter actinomycetemcomitans targets NLRP3 and NLRP6 inflammasome expression in human mononuclear leukocytes / G.N. Belibasakis, A. Johansson // *Cytokine.* – 2012. – Vol. 59, № 1. – P. 124-130.
177. Bhargavi, G. The causes and consequences of trained immunity in myeloid cells / G. Bhargavi, S.Subbian // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15.
178. Blevins, H.M. The NLRP3 inflammasome pathway: A review of mechanisms and inhibitors for the treatment of inflammatory diseases / H.M. Blevins, Y. Xu, S. Biby // *Front Aging Neurosci.* – 2022. – Vol. 14.
179. Bouziane, A. Global prevalence of aggressive periodontitis: A systematic review and meta-analysis / A. Bouziane, R. Hamdoun, R. Abouqal // *J Clin Periodontol.* – 2020. – Vol. 47, №4. – P. 406-428.

180. Caruso, R. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease / R. Caruso, N. Warner, N. Inohara // *Immunity*. – 2014. – Vol.41, №6. – P.898-908.
181. Caspase-11 mediated inflammasome activation in macrophages by systemic infection of *A. actinomycetemcomitans* exacerbates arthritis / T. Okano, H. Ashida, N. Komatsu et al. // *Int J Oral Sci*. – 2024. – Vol. 16, №1. – P. 54.
182. Catunda, R.Q. Diagnosis of aggressive periodontitis: A dilemma? / R.Q. Catunda, L. Levin, I. Kornerup, M.P. Gibson // *Quintessence Int*. – 2018. – Vol.49, №3. – P. 173-180.
183. CD47 and thrombospondin-1 contribute to immune evasion by *Porphyromonas gingivalis* / S. Angabo, K. Pandi, K. David, O. Steinmetz et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2024. – Vol.121, №47.
184. Chemical structure and immunobiological activity of lipid A from *Prevotella intermedia* ATCC 25611 lipopolysaccharide / M. Hashimoto, Y.Asai, R. Tamai et al. // *FEBS Letters*. - 2003. – Vol. 543. – P. 98-102.
185. Child survival and BCG vaccination: a community based prospective cohort study in Uganda / V. Nankabirwa, J.K. Tumwine, P.M. Mugaba et al. // *BMC Public Health*. – 2015. – Vol. 15. – P. 175.
186. Comparative analysis of immune cell subsets in peripheral blood from patients with periodontal disease and healthy controls / W.C.Cheng, F. Saleh, B.A. Karim et al. // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2018. – Vol. 194, №3. – P. 380-390.
187. Comparative evaluation of IL-17 and TGF- β expression in tissues of patients with chronic periodontitis and healthy individuals using real-time PCR / K. Fatemi, S.A. Rezaee, A. Moeintaghavi et al. // *J Adv Periodontol Implant Dent*. – 2018. – Vol, 10, №1. – P. 8-12.
188. Comparison of subgingival microbial profile of aggressive periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy individuals / B. Chen, L.L. Li, Q. Zhang et al. // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. – 2020. – Vol. 55, №7. – P. 466-474.

189. Complement and bacterial infections: from molecular mechanisms to therapeutic applications / D.A.C. Heesterbeek, M.L. Angelier, R.A. Harrison et al. // *J Innate Immun.* – 2018. – Vol. 10, №5-6. – P. 455–464.

190. Corrigendum: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin modulates host phagocytic function / T.J. Kim, B.J. Shenker, A.S. MacElroy et al. // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. – Vol. 13.

191. C-reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation / A. Pejsajovic, L. Marnell, C. Mould et al. // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2008. – Vol.4, №3. – P. 379-390.

192. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study / P. Póvoa, A.M. Teixeira-Pinto, A.H. Carneiro et al. // *Multicenter Study. Crit Care.* – 2011. – Vol. 15, №4.

193. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment / M.H. Shaw, B. Neven, A.M. Prieur et al. // *Nature Reviews Rheumatology: journal.* - 2008. - Vvol. 4, №9. – P. 481—489.

194. Current research progress on *Prevotella intermedia* and associated diseases / S. Zhang, Y. Zhao, J. Lalsiamthara et al. // *Crit Rev Microbiol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1-18.

195. Curtis, M. The oral commensal microbiota bites back through Nod1 / M. Curtis // *Cell Host Microbe.* – 2013. – Vol.13, №5. – P. 503-505.

196. Defensin-induced adaptive immunity in mice and its potential in preventing periodontal disease / K.A. Brogden, M. Heidari, R.E. Sacco et al. // *Oral Microbiol Immunol.* – 2003. – Vol. 18, №2. – P. 95-9.

197. Determination of the role of *fusobacterium nucleatum* in the pathogenesis in and out the mouth / U. Tefiku, M. Popovska, A. Cana et al. // *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* – 2020. – Vol. 41, №1. – P. 87-99.

198. Didilescu, A.C. NLRP3 inflammasome activity and periodontal disease pathogenesis-A bidirectional relationship / A.C. Didilescu, S. Chinthamani, F.A. Scannapieco et al. // *Oral Dis.* – 2024. - №7. - P. 4069-4077.

199. Distribution of neuronal apoptosis inhibitory protein in human tissues / J.K. Maier, S. Balabanian, C.R. Coffill, A. Stewart et al. // *J Histochem Cytochem.* – 2007. – Vol. 55, №9. – P. 911-23.
200. Do patients with aggressive and chronic periodontitis exhibit specific differences in the subgingival microbial composition? A systematic review / Montenegro SCL, Retamal-Valdes B, Bueno-Silva B, Duarte PM, Faveri M, Figueiredo LC, Feres M. // *J Periodontol.* – 2020. – Vol. 91, №11. – P. 1503-1520.
201. Duque, A.G. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front* / A.G. Duque, A. Descoteaux // *Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 491.
202. Effect of scaling and root planing on serum C-reactive protein levels in patients with moderate to severe chronic periodontitis: a systematic review and Meta-analysis / Y.Q. Chang, F.F. Fang, S.S. Qin et al. // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2020. – Vol, 38, №4. – P. 385-392.
203. Exploring the Potential Consortium of Migraine and Periodontitis / D. Ponnaiyan, R.R. Rughwani, G. Shetty et al. // *Int J Dent.* – 2024. – Vol. 2024.
204. Expression of TRAF6 and pro-inflammatory cytokines through activation of TLR2, TLR4, NOD1, and NOD2 in human periodontal ligament fibroblasts / L. Tang, X.D. Zhou, Q. Wang et al. // *Arch Oral Biol.* – 2011. – Vol. 56, №10. – P. 1064-72.
205. Faas, M.M. Mitochondrial function in immune cells in health and disease / M.M. Faas, P. De Vos // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* – 2020. – T. 1866. – №. 10. – C. 165845.
206. Fine, D.H. A rose by any other name: the long intricate history of localized aggressive periodontitis / D.H. Fine, H. Schreiner, S.R. Diehl // *Pathogens.* – 2024. – Vol. 13, №10. – P. 849.
207. Fine, D.H. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of A.a. and Its Role in Aggressive Periodontitis / D.H. Fine, A.G. Patil, S.K. Velusamy // *Front Immunol.* – 2019. – Vol.16. – P. 728.

208. Ford, P.J. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis / P.J. Ford, J. Gamonal, G.J. Seymour // *Periodontol 2000*. – 2010. – Vol. 53. – P. 111-23.

209. Fruitwala, S. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms / S. Fruitwala, D.W. El-Naccache, T.L. Chang // *Semin Cell Dev Biol*. – 2019. – Vol. 88. – P. 163-172.

210. Fujihara, C. Identification of disease-associate variants of aggressive periodontitis using genome-wide association studies / C. Fujihara, O.A. Hafiyyah, S. Murakami // *Jpn Dent Sci Rev*. – 2023. – Vol. 59. – P. 357-364.

211. *Fusobacterium nucleatum* Metabolically Integrates Commensals and Pathogens in Oral Biofilms / A. Sakanaka, M. Kuboniwa, S. Shimma et al. // *mSystems*. – 2022. – Vol. 7, №4.

212. *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* RadD binds Siglec-7 and inhibits NK cell-mediated cancer cell killing / J. Galaski, A. Rishiq, M. Liu, R. Bsoul et al. // *iScience*. – 2024. – Vol. 27, №6.

213. Geddes, K. Unleashing the therapeutic potential of NOD-like receptors / K. Geddes, J.G. Magalhães, S.E. Girardin // *Nat Rev Drug Discov*. – 2009. – Vol. 8, №6. – P. 465-79.

214. Genco, R.J. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview / R.J. Genco, M. Sanz // *Periodontol 2000*. – 2020. – Vol. 83, №1. – P. 7-13.

215. Genco, R.J. Risk factors for periodontal disease / R.J. Genco, W.S. Borgnakke // *Periodontol 2000*. – 2013. – Vol. 62, №1. – P. 59-94.

216. Genetic associations between circulating immune cells and periodontitis highlight the prospect of systemic immunoregulation in periodontal care / X. Ye, Y. Bai, M. Li et al. // *Elife*. – 2024. – Vol. 12.

217. Genetic Control of GCF Exudation: Innate Immunity Genes and Periodontitis Susceptibility / Z.M. Lohinai, K. Ruksakiet, A. Földes et al. // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, №18.

218. Georgios, B. *Porphyromonas gingivalis*: a heartfelt oral pathogen? / B. Georgios, T. Thurnheer, N. Bostanci // *Virulence*. – 2014. – Vol. 5, №4. – P. 463–464.
219. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases / S. Becerik, V.Ö. Öztürk, H. Atmaca et al. // *J Periodontol*. – 2012. – Vol/ 83, №10. – P. 1304-13.
220. Gomes, E.W.B. Local delivery therapies as adjuvants to non-surgical periodontal treatment of periodontitis grade C: a systematic review / E.W.B. Gomes, T.M. Martins, A.F. da Silva // *Clin Oral Investig*. – 2020. – Vol. 24, №12. – P. 4213-4224.
221. Gonzalez, D. Immunization with *Porphyromonas gingivalis* capsular polysaccharide prevents *P. gingivalis*-induced oral bone loss in a mouse model / D. Gonzalez, A.O. Tsianabos, K.A. Genko // *Infection and Immunity*. – 2003. – Vol.71, №4. – P. 2283–7.
222. Grebenciucova, E. Interleukin 6: at the interface of human health and disease / E. Grebenciucova, S. Van Haerents // *Front. Immunol*. – 2023. – Vol. 14.
223. Grevanny, R. Exploring epigenetic mechanisms in aggressive periodontitis; unraveling the molecular dynamics of disease progression: a narrative review / R. Grevanny, A.W. Suhartono, E.I. Auerkari // *Iran J Med Sci*. – 2024. – Vol. 49, № 11. – P. 680-690.
224. Guentsch, A. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against periodontogenic bacteria / A. Guentsch, P.S. Hiemstra, S. Eick // *Oral Microbiol Immunol*. – 2008. – Vol. 23, №4. – P. 328-35.
225. Guha Biswas, P. Treatment of periodontitis affecting human primary teeth-a systematic review / P. Guha Biswas, A. Mohan, E. Kandaswamy // *Dent J (Basel)*. – 2023. – Vol. 11, №7. – P. 171.
226. Hajishengallis, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation / G. Hajishengallis // *Nat Rev Immunol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 30–44.

227. Hajishengallis, G. Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host / G. Hajishengallis, R.J. Lamont // *Periodontol* 2000. – 2021. – Vol. 86, №1. – P. 210-230.

228. Haque, M.M. Advances in novel therapeutic approaches for periodontal diseases / M.M. Haque, K. Yerex, A. Kelekis-Cholakis et al. // *BMC Oral Health*. – 2022. – Vol. 22, №1. – P. 492.

229. He, Y. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation / Y. He, H. Hara, G. Nunez // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2016. – Vol. 41, №12. – P. 1012–1021.

230. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms / A. Bascones-Martínez, M. Muñoz-Corcuera, S. Noronha et al. // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal*. – 2009. – Vol. 14. – P. 680-685.

231. How, K.Y. Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line / K.Y. How, K.P. Song, K.G. Chan // *Front. Microbiol*. – 2016. – Vol. 7. – P. 53.

232. Human alpha- and beta-defensins bind to immobilized adhesins from Porphyromonas gingivalis / D.E. Dietrich, D.V. Dawson, M. Bélanger et al. // *Infect. Immun*. – 2008. – Vol. 76, №12. – P. 5714-5720.

233. Hussain, M. P. gingivalis in periodontal disease and atherosclerosis – scenes of action for antimicrobial peptides and complement / M. Hussain, C.M. Stover, A. Dupont // *Front. Immunol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 45.

234. I. IDC Key-note Lecture: Trained immunity: a memory for innate host defense / M.G. Netea // *J Stem Cells Regen Med*. – 2023. – Vol. 19, №2. – P. 37-39.

235. Identification of genetic risk factors of aggressive periodontitis using genomewide association studies in association with those of chronic periodontitis / R. Masumoto, J. Kitagaki, C. Fujihara, M. Matsumoto et al. // *J Periodontal Res*. – 2019. – Vol. 54, №3. – P.199-206.

236. Immunohistological analysis of gingival lymphocytes in adult periodontitis / H. Celenligil, E. Kansu, S. Ruacan et al. // J Clin Periodontol. – 1990. – Vol.17, №8. – P. 542-8.
237. Immunologic and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects / B. Rescala, W. Rosalem Jr, R.P. Teles et al. // J Periodontol. – 2010. – Vol. 81, №9. – P. 1308-16.
238. Impact of the treatment of periodontitis on systemic health and quality of life: A systematic review / M. Orlandi, E. Muñoz Aguilera, D. Marletta et al. // J Clin Periodontol. – 2022. – Vol. 49. – P. 314-327.
239. Induction of bone loss by pathobiont-mediated Nod1 signaling in the oral cavity / Y. Jiao, Y. Darzi, K. Tawaratsumida et al. // Cell Host Microbe. – 2013. – Vol. 13, №5. – P. 595-601.
240. Isaza-Guzmán, D.M. Salivary Levels of NLRP3 Inflammasome-Related Proteins as Potential Biomarkers of Periodontal Clinical Status / D.M. Isaza-Guzmán, V.M. Medina-Piedrahíta, C. Gutiérrez-Henao et al. // J Periodontol. – 2017. – Vol. 88, №12. – P. 1329-1338.
241. Janeway, C.A. Immunobiology - The immune system in health and disease / C.A. Janeway, P. Travers, M. Walport. – 5th Ed. - New York: Garland Publishi, 2001. – 910 p.
242. Jiyoung, A. Periodontal disease, porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality / A.Jiyoung, R.B. Hayes // Carcinogenesis. – 2012. - Vol. 33, № 5. – P. 1055–1058.
243. Johansson, A. Bacterial virulence factors that contribute to periodontal pathogenesis / A. Johansson, G.Dahlén // In: Pathogenesis of Periodontal Diseases / Bostanci N., Belibasakis G., editors. – Switzerland: Springer Nature; Cham, 2018. - P. 31–49.
244. Johansson, A. Systemic Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin-neutralizing antibodies in periodontitis / A. Johansson, K. Buhlin, T. Sorsa et al. // J. Periodontol. - 2017. – Vol. 88. – P. 122–129.

245. Kalafati, L. The role of neutrophils in trained immunity / L. Kalafati, A. Hatzioannou, G. Hajishengallis // *Immunol Rev.* – 2023. – Vol. 314, №1. – P. 142-157.
246. Kinane, D.F. Periodontal diseases / D.F. Kinane, P.G. Stathopoulou, P.N. Papapanou // *Nat Rev Dis Primers.* - 2017.
247. Kobayashi, S.D. R. Neutrophils and Bacterial Immune Evasion / S.D. Kobayashi, N. Malachowa, F. DeLeo // *J Innate Immun.* – 2018. – Vol. 10, №5-6. – P. 432–441.
248. Kumar, S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis / S. Kumar // *Dent Clin North Am.* – 2019. – Vol. 63, №1. – P. 69-81.
249. Kvarnhammar, A.M. NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in human eosinophils: activation by NOD1 and NOD2 agonists / A.M. Kvarnhammar, T. Petterson, L.O. Cardell // *Immunology.* – 2011. – Vol. 134, №3. – P. 314-25.
250. Leptin aggravates periodontitis by promoting m1 polarization via NLRP3 / Y. Han, Y. Huang, P. Gao et al. // *J Dent Res.* – 2022. – Vol. 101, №6. – P. 675-685.
251. Li, D. Pattern recognition receptors in health and diseases / D. Li, M. Wu // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6, №1. – P. 291.
252. Li, Y. Inflammasomes in alveolar bone loss / Y. Li, J. Ling, Q. Jiang // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12.
253. Liu, J. Intracellular adhesion molecule-1 is regulated by porphyromonas gingivalis through nucleotide binding oligomerization domain-containing proteins 1 and 2 molecules in periodontal fibroblasts / J. Liu, J. Duan, Y. Wang // *J Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, №2. – P. 358-68.
254. Loos, B.G. The role of inflammation and genetics in periodontal disease / B.G. Loos, T.E. Van Dyke // *Periodontol 2000.* – 2020. – Vol. 83, №1. – P. 26-39.
255. Luo, Y. Mechanism of antimicrobial peptides: antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities / Y. Luo, Y. Song // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, №21.

256. Macrophages recycle phagocytosed bacteria to fuel immunometabolic responses / J. Lesbats, A. Brillac, J.A. Reisz et al. // *Nature*. – 2025. – Vol. 640. – P. 524-533.
257. Maladaptive innate immune training of myelopoiesis links inflammatory comorbidities / X. Li, H. Wang, X. Yu, G. Saha et al. // *Cell*. – 2022. – Vol. 185, №10. – P. 1709-1727.
258. Mallapragada, S. Antimicrobial peptides: The miraculous biological molecules / S. Mallapragada, A. Wadhwa, P. Agrawal // *J Indian Soc Periodontol*. – 2017. – Vol. 21, №6. – P. 434-438.
259. Martínez-García M. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview / M. Martínez-García, E. Hernández-Lemus // *Front. Physiol*. – 2021.
260. Mechanisms and regulation of defensins in host defense / J. Fu, X. Zong, M. Jin, J. Min et al. // *Signal Transduct Target Ther*. – 2023. – Vol. 8, №1. – P. 300.
261. Medzhitov, R. Innate immune induction of the adaptive immune response / R. Medzhitov, C.A. Janeway Jr. // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. – 1999. – Vol. 64. – P. 429-436.
262. Microbial analysis of saliva to identify oral diseases using a point-of-care compatible qPCR assay / P.N. Paqué, C. Herz, J.S. Jenzer et al. // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9, №9.
263. Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients / T.G. Lourenço, D. Heller, C.M. Silva-Boghossian, S.L. Cotton et al. // *J Clin Periodontol*. – 2014. – Vol. 41, №11. – P. 1027-36.
264. Miguel, M.M.V. Molar-Incisor pattern periodontitis in young adults: what have we learned so far? / M.M.V. Miguel, L.M. Shaddox C. Grade // *Pathogens*. – 2024. – Vol. 13, №7. – P. 580.
265. Monocyte alteration in elderly hip fracture healing: monocyte promising role in bone regeneration / C. Shema, Y. Lu, L. Wang et al. // *Immun Ageing*. – 2024. – Vol. 21, №1.

266. Murakami, T. Understanding and treatment strategy of the pathogenesis of periodontal disease based on chronic inflammation / T. Murakami // Clin Calcium. – 2016. – Vol. 26, №5. – P. 766-72.
267. Muramyl dipeptide potentiates a Bacillus anthracis poly- γ -d-glutamic acid capsule surrogate that induces maturation and activation of mouse dendritic cells / J.H. Jeon, D.B. Park, S.J. Woo et al. // Cytokine. – 2018. – Vol. 110. – P. 350-356.
268. Nakayama, M. Molecular mechanisms of Porphyromonas gingivalis-host cell interaction on periodontal diseases / M. Nakayama, N. Ohara // Jpn Dent Sci Rev. – 2017. – Vol. 53, №4. – P. 134-140.
269. Nandi, S. Recent advances in ligand and structure based screening of potent quorum sensing inhibitors against antibiotic resistance induced bacterial virulence / S. Nandi // Recent Pat Biotechnol. – 2016. – Vol. 10, №2. – P. 195-216.
270. Necela, B.M. Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells / B.M. Necela, J.A. Cidlowski // Proc Am Thorac Soc. – 2004. - №3. – P. 239-46.
271. Negative regulator NLRC3: Its potential role and regulatory mechanism in immune response and immune-related diseases / D. Sun, J. Xu, W. Zhang et al. // Front. Immunol. 2022. – Vol. 13.
272. Netea, M.G. Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives / M.G. Netea, L.A.B. Joosten // J Allergy Clin Immunol. – 2024. – Vol. 154, №5. – P. 1079-1084.
273. Neurath, N. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets / N. Neurath, M. Kesting // Front. Immunol. 2024. – Vol. 15.
274. New insights into the NAIP/NLRC4 inflammasome / S.L. Lage, C. Longo, L.M. Branco et al. // In front.Immunol. – 2014. - №5. – P. 309.
275. Nibali L, Cortellini P. Changes in Osseous Morphology Following Non-Surgical Periodontal Therapy: A Possible Paradigm Shift for the Treatment of Intrabony Defects? J Clin Periodontol. 2025 Jun;52(6):836-842.

276. Nibali, L. Aggressive Periodontitis: microbes and host response, who to blame? / L. Nibali // *Virulence*. – 2015. – Vol. 6, №3. – P. 223-8.
277. NLRP inflammasomes in health and disease / Z. Xu, S. Deng, H Zhang, Wu S, Ruan J, Zhou Y, Jin T. // *Mol Biomed*. - 2024 – Vol. 5, №1.
278. NLRP7 participates in the human subcortical maternal complex and its variants cause female infertility characterized by early embryo arrest / J. Han, N. Zhang et al. // *J Mol Med (Berl)*. – 2023. – Vol.101, № 6. – P. 717-729.
279. NOD1 acts as an intracellular receptor to stimulate chemokine production and neutrophil recruitment in vivo / J. Masumoto, K. Yang, S. Varambally et al. // *J Exp Med*. – 2006. – Vol. 203, №1. – P. 203-13.
280. NOD1 and NOD2 stimulation triggers innate immune responses of human periodontal ligament cells / D.I. Jeon, S.R. Park, M.Y. Ahn et al. // *Int J Mol Med*. – 2012. – Vol. 29, №4. – P. 699-703.
281. NOD1 gene polymorphisms in relation to aggressive periodontitis / B. G. Loos, A. Fiebig, M. Nothnagel et al. // *Innate Immun*. – 2009. – Vol. 15, №4. – P. 225-32.
282. NOD1 in the modulation of host-microbe interactions and inflammatory bone resorption in the periodontal disease model / J.A. Chaves de Souza, S.C. Frasnelli, F.A. Curylofo-Zotti et al. // *Immunology*. – 2016. – Vol.149, №4. – P. 374-385.
283. NOD1, RIP2 and Caspase12 are potentially novel biomarkers for oral squamous cell carcinoma development and progression / W. Jiang, N. Duan, Y. Qian et al. // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2014. – Vol. 7, №4. – P. 1677-86.
284. NOD2 contributes to Porphyromonas gingivalis-induced bone resorption / T.P. Prates, T.M. Taira, M.C. Holanda, L.A. Bignardi et al. // *J Dent Res*. – 2014. – Vol. 93, №11. – P. 1155-62.
285. Ohlrich, E.J. The immunopathogenesis of periodontal disease / E.J. Ohlrich, M.P. Cullinan, G.J. Seymour // *Aust Dent J*. – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 2-10.
286. Ondondo, B. Editorial: Overcoming challenges in microbial immunology: 2022 / B. Ondondo // *Front Immunol*. – 2024. – Vol. 15.

287. Oral microbiome in chinese patients with aggressive periodontitis and their family members / Y. Li, X. Feng, L. Xu, L. Zhang et al. // J Clin Periodontol. – 2015. – Vol. 42, №11. – P. 1015-23.
288. Oral-gut bacterial profiles discriminate between periodontal health and diseases / T.G.B. Lourenço, A.M. de Oliveira, G. Tsute Chen et al. // J Periodontal Res. – 2022. – Vol. 57, №6. – P. 1227-1237.
289. Palm, N.W. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity / N.W. Palm, R. Medzhitov // Immunol Rev. - (2009). - №1. – P. 221–33.
290. Pathogenesis of Important Virulence Factors of Porphyromonas gingivalis via Toll-Like Receptors / L. Jia, N. Han, J. Du et al. // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2019. – Vol. 9. – P. 262.
291. Patterns of subgingival microbiota in different periodontal phenotypes / L. Nibali, V. Sousa, M. Davrandi et al. // J Dent. – 2022. – Vol. 117.
292. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host / J.L. Ebersole, L.A. Morford, R. Peyyala et al. // Periodontol 2000. – 2013. – Vol. 62, №1. – P.163-202.
293. Periodontal immune responses of human lymphocytes in Actinobacillus actinomycetemcomitans-inoculated NOD/SCID mice engrafted with peripheral blood leukocytes of periodontitis patients / Y.T. Teng, H. Nguyen, A. Hassanloo, R.P. Ellen et al. // J Periodontal Res. – 1999. – Vol. 34, №1. – P. 54-61.
294. Periodontitis activates the NLRP3 inflammasome in serum and saliva / G. Isola, A. Polizzi, S. Santonocito et al. // J Periodontol. 2022. – Vol. 93, №1. – P. 135-145.
295. Periodontopathogens and human β -defensin-2 expression in gingival crevicular fluid from patients with periodontal disease in Guangxi, China / X. Yong, Y. Chen, R. Tao et al. // J Periodontal Res. – 2015. – Vol. 50, №3. – P. 403-10.
296. Peripheral blood leukocytes interleukin-1 beta (il-1 β) cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis / J. Sakalauskiene, D. Giedrimiene, D. Gleiznys et al. // Med Sci Monit. – 2016. – Vol. 22. – P. 4323-4329.

297. Population-Genomic Insights into Variation in *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* Isolates and Its Association with Periodontal Disease / Y. Zhang, M. Zhen, Y. Zhan et al. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2017. - №7. – P. 409.

298. Porcine beta-defensin 2 provides protection against bacterial infection by a direct bactericidal activity and alleviates inflammation via interference with the TLR4/NF- κ B pathway / C. Huang, X. Yang, J. Huang et al. // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1673.

299. *Porphyromonas endodontalis* lipopolysaccharides induce RANKL by mouse osteoblast in a way different from that of *Escherichia coli* lipopolysaccharide / Y. Tang, F. Sun, X. Li et al // *J. Endodontics.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1653-1658.

300. *Porphyromonas gingivalis* Infection Induces Amyloid- β Accumulation in Monocytes/Macrophages / R. Nie, Z. Wu, J. Ni, F. Zeng et al. // *J Alzheimers Dis.* – 2019. – Vol. 72, №2. – P. 479-494.

301. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide regulates interleukin (IL)-17 and IL-23 expression via SIRT1 modulation in human periodontal ligament cells / Y.D. Park, Y.S. Kim, Y.M. Jung et al. // *Cytokine.* – 2012. - № 1. – P. 284-293.

302. *Porphyromonas gingivalis* manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis / T. Maekawa, J.L. Krauss, T. Abe, R. Jotwani et al. // *Cell Host Microbe.* – 2014. – Vol. 15, №6. – P. 768-78.

303. *Porphyromonas gingivalis* peptidyl arginine deiminase can modulate neutrophil activity via infection of human dental stem cells / K. Kriebel, C. Hieke, R. Engelmann et al. // *J Innate Immun.* – 2018. – Vol. 10, №4. – P. 264-278.

304. *Porphyromonas gingivalis* Stimulates TLR2-PI3K Signaling to Escape Immune Clearance and Induce Bone Resorption Independently of MyD88 / H. Makkawi, S. Hoch, E. Burns et al. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2017. - №7.

305. Preshaw, P.M. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? / P.M. Preshaw, J.J. Taylor // *J Clin Periodontol.* – 2011. – Vol. 38, № 11. – P. 60-84.

306. Prophylactic and therapeutic insights into trained immunity: A renewed concept of innate immune memory / S. Bindu, S. Dandapat, R. Manikandan et al. // *Hum Vaccin Immunother.* – 2022. – Vol.18, №1.

307. Ramachandra, S.S. The aggressive periodontitis quandary: An appeal for naming consistency among researchers and clinicians / S.S. Ramachandra, N. Manchery, V.V. Gupta // *J Am Dent Assoc.* – 2023. – Vol. 154, №2. – P. 104-106.

308. Rams, T.E. Aggressive periodontitis in southwestern American Indian adolescents / T.E. Rams, A. Contreras, J. Slots // *J Periodontol.* – 2024. – Vol. 95, №6. – P. 594-602.

309. Raza, M. Ease and practicability of the 2017 classification of periodontal diseases and conditions: a study of dental electronic health records / M. Raza, D.G. Abud, J. Wang, J.A. Shariff // *BMC Oral Health.* – 2024. – Vol. 24, №1. – P. 621.

310. Remick, B.C. Effector-Triggered Immunity / B.C. Remick, M.M. Gaidt, R.E. Vance // *Annu Rev Immunol.* – 2023. – Vol. 41. – P. 453-481.

311. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms / C.N. Serhan, S.D. Brain, C.D. Buckley et al. // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21, №2. – P. 325-32.

312. Role of b-defensins in oral epithelial health and disease / A. Yoshihiro, S. Mastro, N. Michiko et al. // *Med Mol. Morphol.* – 2007. – Vol. 40. – P. 179-184.

313. Role of NOD1/NOD2 receptors in *Fusobacterium nucleatum* mediated NETosis / H.M. Alyami, H.S. Teixeira, D.F. Kinane et al. // *Microb Pathog.* – 2019. – Vol. 131. – P. 53-64.

314. Role of NOD2 and RIP2 in host-microbe interactions with Gram-negative bacteria: insights from the periodontal disease model / J.A. Souza, M.C. Medeiros, F.R. Rocha et al. // *Innate Immun.* – 2016. – Vol. 22, №8. – P. 598-611.

315. Roles of trained immunity in the pathogenesis of periodontitis / Y. Li, Y. Chen, G. Cai, Q. Ni et al. // *J Periodontal Res.* – 2023. – Vol. 58, №5. – P. 864-873.

316. Salivary IL-1 β , IL-6, and IL-10 Are Key Biomarkers of Periodontitis Severity / M. Relvas, A. Mendes-Frias, M. Gonçalves et al. // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, №15.

317. Sandholm, L. The cellular host response in juvenile periodontitis. A review / L. Sandholm // J Periodontol. – 1985. – Vol. 56, №6. – P. 359-66.
318. Schäffer, C. The intriguing strategies of *Tannerella forsythia*'s host interaction / C. Schäffer, O. Andrukhov // Front Oral. Health. – 2024. - № 5.
319. Schmidt, J. General immune status and oral microbiology in patients with different forms of periodontitis and healthy control subjects / J. Schmidt, H. Jentsch, C.S. Stingu // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, №10.
320. Serum C-Reactive Protein and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / V. Machado, J. Botelho, C. Escalda et al. // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12.
321. Shin, J.E. A periodontal pathogen *Treponema denticola* hijacks the *Fusobacterium nucleatum*-driven host response / J.E. Shin, K.J. Baek, Y.S. Choi // Immunol Cell Biol. – 2013. – Vol. 91, №8. – P. 503-10.
322. Siebert, T. Aggressive periodontitis / T. Siebert, I. Malachovsky, K. Mikuskova // Bratisl Lek Listy. – 2020. – Vol. 121, №11. – P. 796-800.
323. Smith, M. Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis / M. Smith, G.J. Seymour, M.P. Cullinan // Periodontol 2000. – 2010. – Vol. 53. – P. 45-54.
324. Stabholz, A. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis / A. Stabholz, W.A. Soskolne, L.Shapira // Periodontol 2000. – 2010. – Vol. 53. – P. 138-53.
325. Strober, W. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2 / W. Strober, P.J. Murray, A. Kitani // Nat Rev Immunol. – 2006. – Vol. 6, №1. – P. 9-20.
326. Synergistic effect of periodontitis and C-reactive protein levels on mortality: NHANES 2001-2004 / M. Han, W. Lee, S. Ahn et al. // PLoS One. – 2024. – Vol. 19, №10.

327. Synergistic stimulation of human monocytes and dendritic cells by Toll-like receptor 4 and NOD1- and NOD2-activating agonists / J.H. Fritz, S.E. Girardin, C. Fitting et al. // *Eur J Immunol.* – 2005. – Vol. 35, № 8. – P. 2459–2470.

328. Systematic review and meta-analysis on the adjunctive use of host immune modulators in non-surgical periodontal treatment in healthy and systemically compromised patients / S. Corbella, E. Calciolari, A. Alberti et al. // *Sci Rep.* – 2021. – Vol.11, №1. – P. 121-25.

329. Tanner, A.C. *Tannerella forsythia*, a periodontal pathogen entering the genomic era / A.C. Tanner, J. Izard // *Periodontol 2000.* – 2006. – Vol. 42. – P. 88-113.

330. Taubman, M.A. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease / M.A. Taubman, P. Valverde, X. Han // *J Periodontol.* – 2005. – Vol. 76, №11. – P. 2033-41.

331. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies / N. Donos, E. Calciolari, N. Brusselaers et al. // *J Clin Periodontol.* – 2020. – Vol.47, №22. – P. 199-238.

332. The association between *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* JP2 clone and periodontitis: A systematic review and meta-analysis / J. Mehta, C. Eaton, M. AlAmri, G.H. Lin et al. // *J Periodontal Res.* – 2023. – Vol. 58, №3. – P. 465-482.

333. The cytolethal distending toxin of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* inhibits macrophage phagocytosis and subverts cytokine production / E.S. Ando-Suguimoto, M.P. da Silva, D. Kawamoto, C. Chen et al. // *Cytokine.* – 2014. – Vol.66, №1. – P. 46-53.

334. The effect of nonsurgical periodontal therapy on HNP1-3 level in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients / E. Dolińska, A. Skurska, M. Pietruska et al. // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 2017. – Vol. 65, №4. – P. 355-361.

335. The influence of microbiota on the development and course of inflammatory diseases of periodontal tissues / A. Demkovich, D. Kalashnikov, P. Hasiuk et al. // *Front. Oral. Health.* – 2023.

336. The mechanisms and cross-protection of trained innate immunity / S. Hu, D. Xiang, X. Zhang et al. // *Virol J.* – 2022. – Vol.19, №1. – P. 210.
337. The nodosome: NOD1 and NOD2 control bacterial infections and inflammation / I. Tattoli, L.H. Travassos, L.A. Carneiro, J.G. Magalhaes et al. // *Review Semin Immunopathol.* – 2007. – Vol. 29, №3. – P. 289-301.
338. The rhapsody of NLRPs: master players of inflammation ... and a lot more) / L.P. Zambetti, F. Laudisi, G. Licandro et al. // *Immunol Res.* - 2012. - №1-3. – P. 78-90.
339. The Role of Inflammasome NLPR3 in the Development and Therapy of Periodontitis / Y. Zhao, Y. Quan, T. Lei et al. // *Int J Med Sci.* - 2022. – Vol. 19, №10. – P. 1603-1614.
340. Timmerman, M.F. Risk factors for periodontitis / M.F. Timmerman, G.A. van der Weijden // *Int J Dent Hyg.* – 2006. – Vol. 4, №1. – P. 2-7.
341. TLR4, NOD1 and NOD2 mediate immune recognition of putative newly identified periodontal pathogens / J. Marchesan, Y. Jiao, R.A. Schaff et al. // *Mol Oral Microbiol.* – 2016. – Vol. 31, №3. – P. 243-258.
342. Toll-like receptor-1, -2, and -6 genotypes in relation to salivary human beta-defensin-1, -2, -3 and human neutrophilic peptide-1 / M. Gürsoy, E. Könönen, Q. He et al. // *J Clin Periodontol.* – 2022. – Vol. 49, №11. – P. 1185-1191.
343. Tooth loss in aggressive periodontitis after active periodontal therapy: patient-related and tooth-related prognostic factors / A. Bäumer, B. Pretzl, R. Cosgarea et al. // *J Clin Periodontol.* – 2011. – Vol. 38, №7. – P. 644-51.
344. Trained immunity - basic concepts and contributions to immunopathology / J. Ochando, W.J.M. Mulder, J.C. Madsen et al. // *Nat Rev Nephrol.* – 2023. – Vol. 19, №1. – P. 23-37.
345. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease / M.G. Netea, L.A. Joosten, E. Latz et al. // *Science.* – 2016. – Vol. 352.
346. Trained immunity: implications for vaccination / B. Geckin, J. Domínguez-Andrés, M.G. Netea et al. // *Curr Opin Immunol.* – 2022. – Vol. 77.

347. Trained immunity: Target for prophylaxis and therapy / A. Ziogas, M. Bruno, R. van der Meel et al. // *Cell Host Microbe*. – 2023. – Vol. 31, №11. – P. 1776-1791.
348. Tsuchida, S. Recent clinical treatment and basic research on the alveolar bone / S. Tsuchida, T. Nakayama // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, №3. – P. 843.
349. Türkoğlu, O. Evaluation of gingival crevicular fluid adrenomedullin and human neutrophil peptide 1-3 levels of patients with different periodontal diseases / O. Türkoğlu, G. Emingil, N. Kütükçüler et al. // *J Periodontol*. – 2010. – Vol. 81, №2. – P. 284-291.
350. Van der Velden, U. What exactly distinguishes aggressive from chronic periodontitis: is it mainly a difference in the degree of bacterial invasiveness? / U. Van der Velden // *Periodontol 2000*. – 2017. – Vol. 75, №1. – P. 24-44.
351. Various human epithelial cells express functional toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce anti-microbial peptides, but not proinflammatory cytokines/ A. Uehara, Y. Fujimoto, K. Fukase, H. Takada // *Mol. Immunol*. – 2007. – Vol. 44. – P. 3100–3111.
352. Wu, L. Natural killer T-cells in health and disease / L. Wu, L. Van Kaer // *Front Biosci (Schol Ed)*. – 2011. – Vol. 3, №1. – P. 236-51.
353. Xiang, C.Y. Current progress on trained immunity-based vaccines / C.Y. Xiang, N. Wang, Y. Shi // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 2024. – Vol. 58, №10. – P. 1598-1603.
354. Yu, D. Trained immunity in the mucosal diseases / D. Yu, J. Zhang, S. Wang // *WIREs Mech Dis*. – 2022. – Vol. 14, №2.
355. Zhang, W. Osteoimmunology: The Regulatory Roles of T Lymphocytes in Osteoporosis / W. Zhang, K. Dang, Y. Huai // *Front. Endocrinol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 465.
356. Ziogas, A. Trained immunity-related vaccines: innate immune memory and heterologous protection against infections / A. Ziogas, M.G. Netea // *Trends Mol Med*. – 2022. – Vol. 28, №6. – P. 497-512.