

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Антонов И.И.¹, Мудров В.П.^{2,3}, Нелюбин В.Н.⁴, Мураев А.А.¹,
Иванов С.Ю.^{1,5}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр» Министерства обороны РФ, Москва, Россия

⁴ Научно-исследовательский медико-стоматологический институт ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Доказанным фактом считается нарушение иммунологической реактивности при воспалительных заболеваниях пародонта. С целями иммуномодуляции в отечественной стоматологической практике применяются различные природные, в том числе модифицированные, рекомбинантные, генно-инженерные и синтетические препараты, различающиеся по действию на врожденную и адаптивную иммунную систему. В клиническом применении нашли свое место как комплексные препараты природных цитокинов, так и генно-инженерные препараты IL-1, IL-2, факторов роста, IFN α , IFN β , IFN γ . Включение интерферона, препаратов-индукторов интерферона в комплексную терапию генерализованного пародонтита, повышает устойчивость к вирусной составляющей микробиоты полости рта. Для регенерации тканей в пародонтологии и челюстно-лицевой хирургии успешно применяются факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия и др.). Перспективными являются работы по индукции врожденного иммунитета. В экспериментальной работе было показано, что местное введение Toll-подобного рецептора-9 и лиганда CD40 может уменьшить лигатурное воспаление пародонта и потерю костной массы у мышей при индукции пролиферации В-клеток и повышении экспрессии мРНК IL-10. Перспективное направление в разработке новых биологически активных препаратов – нанотехнологии, связанные с созданием композитов наночастиц металлов с полимерами, факторами роста и локальное применение этих средств. Общие ограничения всех факторов роста – чрезвычайно короткие периоды биологической активности и заданная продолжительность локальных эффективных концентраций. Поэтому важно разработать систему доставки лекарственных средств с использованием соответствующих каркасных элементов, позволяющих препарату действовать локально в течение определенного периода времени. В эксперименте хорошо себя показали альгинатные гидрогели, локально доставляющие гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и стромальный лимфопоэтин тимуса. Новая иммуномодулирующая стратегия регенерации альвеолярной кости нацелена на макрофаги.

Адрес для переписки:

Мудров Валерий Павлович
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения РФ
125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.
Тел.: 8 (916) 174-44-77.
E-mail: vpmudrov@yandex.ru

Address for correspondence:

Mudrov Valery P.
Russian Medical Academy of Postgraduate Education
125993, Russian Federation, Moscow,
Barrikadnaya str., 2/1, bldg 1.
Phone: 7 (916) 174-44-77.
E-mail: vpmudrov@yandex.ru

Образец цитирования:

И.И. Антонов, В.П. Мудров, В.Н. Нелюбин,
А.А. Мураев, С.Ю. Иванов «Современные возможности
и перспективы иммунотропной терапии хронического
генерализованного пародонтита» // Медицинская
иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1055-1068.
doi: 10.15789/1563-0625-COA-2156

© Антонов И.И. и соавт., 2021

For citation:

I.I. Antonov, V.P. Mudrov, V.N. Nelyubin, A.A. Muraev,
S.Yu. Ivanov "Current opportunities and prospectives of
immunotropic therapy in chronic generalized periodontitis",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1055-1068.
doi: 10.15789/1563-0625-COA-2156

DOI: 10.15789/1563-0625-COA-2156

Биоинспирированная инъекционная микросфера из модифицированных гепарином желатиновых нановолокон, имитирующих архитектуру естественного костного экстрацеллюлярного матрикса и обеспечивающих остеокондуктивное микроокружение для костных клеток, включает IL-4, имеющий домены связи с гепарином. Такие лекарственные средства входят в состав комплексного лечения и следует проводить оценку иммунного статуса до и после терапии. Таким образом, прогресс знаний о развитии врожденного и приобретенного иммунного ответа при воспалительных заболеваниях и, в частности, при патологии пародонта, позволяет разрабатывать новые подходы, методы лечения для повышения эффективности комплексной терапии пародонтита.

Ключевые слова: челюстно-лицевая хирургия, пародонтит, иммуотропные препараты, иммуномодуляторы, цитокины, факторы роста, гидрогели, способ доставки лекарственных средств

CURRENT OPPORTUNITIES AND PROSPECTIVES OF IMMUNOTROPIC THERAPY IN CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Antonov I.I.^a, Mudrov V.P.^{b,c}, Nelyubin V.N.^d, Muraev A.A.^a,
Ivanov S.Yu.^{a,e}

^a Russian University of the People Friendship, Moscow, Russian Federation

^b Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

^c 9th Clinical and Diagnostic Center, Moscow, Russian Federation

^d Research Medical and Dental Institute, A. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russian Federation

^e I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Impairment of immunological reactivity in inflammatory periodontal diseases is well proven. To perform immunomodulatory treatment in domestic dental practice, various medications are used, including natural, chemically modified, recombinant, genetically engineered and synthetic substances, which differ in their effects upon innate and adaptive immune systems. Complex preparations of natural cytokines as well as genetically engineered preparations of IL-1, IL-2, growth factors, IFN α , IFN β , IFN γ are applied in clinical settings. Clinical implementation of interferon and interferon inducers in combined therapy of generalized periodontitis is shown to increase resistance to viral components of the oral microbiota. Growth factors (platelet growth factor, fibroblast growth factor, endothelial growth factor, etc.) are successfully used for tissue regeneration in periodontics and maxillofacial surgery. Experimental studies have shown that local administration of toll-like receptor-9 and CD40 ligand may reduce periodontal ligature inflammation and bone loss in mice by inducing B-cell proliferation and increasing IL-10 mRNA expression. Promising results in development of new biologically active drugs are obtained with nanotechnology approaches, i.e., production of composite materials of metal nanoparticles with polymers, growth factors, and local application of these products. General limitations of all these growth factors include extremely short periods of biological activity, and adjusted duration of local effective concentrations. Therefore, it is important to develop a drug delivery system using appropriate scaffolding elements thus allowing local effects of the drug for a certain period of time. In experimental models, alginate hydrogels performed well upon local delivery of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and stromal lymphopoietin of the thymus. A new immunomodulatory strategy for alveolar bone regeneration targets macrophages. A biologically functionalized injectable microspheres of heparin-modified gelatin nanofibers that mimic the architecture of the natural bone extracellular matrix, and provide an osteoconductive microenvironment for bone cells includes IL-4, which has heparin-binding domains. These medications represent a component of a comprehensive treatment schedule, and should be evaluated for immune status before and after therapy. Thus, recent advances in studies of innate and acquired immune responses in inflammatory diseases and, in particular, in periodontal disorders, allows us to develop new approaches and methods of treatment in order to improve efficiency of complex therapy in the inflammatory periodontal diseases.

Keywords: maxillofacial surgery, periodontitis, immunotropic drugs, immunomodulators, cytokines, growth factors, hydrogels, drug delivery route

Введение

Современные патологии характеризуются ростом заболеваний, сопряженных с вторичными иммунопатологиями [7]. Развитие медицины привело к пониманию, что многие болезни являются причиной или следствием иммунологических нарушений, способствующих хронизации основного заболевания и возникновению осложнений [41, 63]. Это проявляется в заболеваниях дыхательного, желудочно-кишечного, урогенитального трактов, кожи, носящих вялотекущий, рецидивирующий инфекционно-воспалительный характер. Доказанным фактом считается развитие иммунопатологического процесса при воспалительных заболеваниях пародонта (ВЗП) [7, 49, 63]. Применение антибактериальных лекарственных средств бывает малоэффективным, а полное излечение пациентов без применения иммунокорректирующих средств становится затруднительным. Очевидно, что без воздействия на иммунологическую реактивность будет сложно получить адекватный терапевтический эффект при хронических инфекционно-воспалительных процессах.

Использование иммунотропных препаратов в комплексной терапии заболеваний пародонта широко применяется на протяжении более чем 30 лет. Применение таких лекарственных средств – важный метод коррекции иммунитета.

Способы воздействия на иммунитет исчисляются сотнями. Так, метод удаления зубного налета и камня “Full-mouth scaling and root planing” (FM-SRP), обеспечивающего чистку до самого дна пародонтального кармана, относят к методам стимуляции факторов местного иммунитета. Исследователями было показано, что применение технологии FM-SRP через 6 недель после лечения привело к значительному улучшению клинических показателей, снижению количества пародонтопатогенных бактерий, при этом в десневой жидкости было отмечено увеличение высокочувствительного С-реактивного белка, IL-5, IL-6, TNF α , значительное увеличение IFN γ и небольшое увеличение IL-12p70 [57].

Но следует заметить, что иммунотропные лекарственные препараты действуют на иммунную систему и ее ответ избирательно. А в целом иммуномодуляторы, как биологически активные вещества, влияют на иммунитет двояко: усиливают функции иммунной системы (иммуностимуляторы) или подавляют иммунный ответ (иммунодепрессанты) [27]. В качестве примера плейотропности можно привести действие модуляторов метилирования ДНК на синовиальные фибробласты больных ревматоидным артритом *in vitro* [28]. В такой ситуации анализ иммунопато-

логических состояний – важный признак квалифицированного лечения [3, 7, 9, 13, 18, 63].

На текущий момент предложен широкий спектр иммунотропных препаратов, в который входят иммуномодуляторы разнонаправленного действия на иммунную систему, иммуностимуляторы, иммуносупрессоры [4, 21]. С современных позиций классификация иммуномодуляторов по происхождению более информативна, нежели по химической структуре, так как препараты одной и той же химической группы (белки, пептиды, низкомолекулярные соединения и т.д.) могут обладать совершенно различной биологической активностью. По этому признаку можно выделить следующие группы иммуностимуляторов:

- природные, в том числе модифицированные, микробные, растительные, человеческие;
- аналоги природных соединений, полученные путем химического синтеза;
- аналоги природных соединений, полученные с помощью рекомбинантных технологий;
- синтетические соединения, не имеющие аналогов в живой природе [4].

С позиции терапии важнее принцип действия на иммунную систему. В таком случае иммунотропные препараты подразделяются следующим образом:

- с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы;
- с преимущественной активностью в отношении адаптивной иммунной системы;
- с активностью в отношении обоих компонентов иммунной системы;
- с механизмом действия, не связанным с первичной активацией каких-либо рецепторов или сигнальных путей (антиоксиданты и детоксиканты);
- с неуточненным механизмом действия [4].

Синтетические иммунотропные лекарственные средства – соединения, не имеющие аналогов в живой природе

К синтетическим иммунотропным лекарственным средствам, не имеющим аналогов в живой природе, относится полимерный препарат полиоксидоний, полученный с помощью направленного химического синтеза. При использовании препарата «Полиоксидоний» в пародонтологической практике указывалось на четкую тенденцию к увеличению CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов периферической крови. В то же время уровень в крови CD16⁺ лимфоцитов снижался. Значения IgA превышали показатели в группе сравнения. У всех пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени до лечения было отмечено повышение уровня цитокинов IL-10, TNF α [9].

Другим препаратом такого класса, используемым в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита, стал иммуномодулятор «Гепон» с доказанной эффективностью в восстановлении баланса цитокинов в пародонтальных карманах. Локальное применение «Гепона» позволило ускорить послеоперационную реабилитацию больных и добиться стабильной ремиссии через 6 месяцев наблюдения при пародонтите средней степени тяжести [12].

Природные иммуностропные лекарственные средства

К природным иммуностропным лекарственным средствам относятся препараты растительного, бактериального, грибкового происхождения, в том числе модифицированные человеческие.

Большинство препаратов микробного происхождения (пирогенал, продигиозан, нуклеинат натрия, рибомунил, бронхомунал пирогенал и др.) обладают способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов [4]. Но главной мишенью действия препаратов бактериального происхождения служат в основном клетки моноцитарно-макрофагальной звена, которые, активируясь, начинают синтезировать ряд цитокинов, активизирующих Т- и В-клетки адаптивного иммунитета [4].

Подход к использованию иммуномодуляторов микробного происхождения является патогенетически обоснованным в иммунокоррекции антиинфекционной направленности. Одним из таких препаратов является рибомунил [20]. Рибомунил — рибосомально-протеогликановый комплекс, содержащий в своем составе рибосомы *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, мембранные протеингликаны. Другой аналогичный препарат — «Максилак», содержащий в своем составе компоненты *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus* [2]. Было показано, что при генерализованном пародонтите уровень sIgA возрастал в 1,93 раза, уровень IL-2 возрастал в 2,05 раза, уровень IL-6 снижался в 1,98 раза [20].

Действие препарата «Имудон» из лиофилизата отдельных бактерий зубной бляшки связано с повышением активности лизоцима и фагоцитоза, продукции антител и sIgA, а также численности и активности иммунокомпетентных клеток [22, 26].

С целями иммуномодуляции в отечественной стоматологической практике применяются фитопрепараты [1, 17]. «Инсадол», действующим началом которого являются фитостероиды, после оперативного вмешательства на пародон-

те способствует увеличению уровня лизоцима слюны, нормализации уровня комплемента и лизоцима, повышению функциональной активности нейтрофилов, увеличению количества Т-лимфоцитов, стимулирует репаративный остеогенез [17].

Также из фитопрепаратов используются «Тонзинал», пластины «ЦМ». Было показано, что их использование способствует повышению уровня секреторного и сывороточного IgA, при этом нормализуется неспецифическая резистентность тканей ротовой полости за счет увеличения уровня активности лизоцима. Стойкость капилляров десны повышалась за счет снижения проницаемости стенок капилляров [1].

Имуностропные лекарственные средства эндогенного происхождения

Для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитов из иммуностропных лекарственных средств эндогенного происхождения применяются препараты, полученные из центральных органов иммунной системы (тимуса, костного мозга) и цитокины.

При генерализованном хроническом пародонтите средней и тяжелой форм применяют Т-активин, оказывающий нормализующее влияние на Т-клетки. Назначение позволяет добиться длительной более 12 месяцев клинической ремиссии [4].

Клиническая эффективность тимических препаратов первого поколения не вызывает сомнения, но у них есть недостаток, связанный с особенностями производства и стандартизации. Поэтому следующим шагом стало выделение одного из активных фрагментов тимопоэтина и создание препарата иммунофан [4]. Изучение механизма действия показало, что иммунофан оказывает иммуномодулирующее действие на продукцию TNF, т.е. повышает пониженное и понижает повышенное его образование. Это обусловило применение иммунофана как высокоэффективного средства при хронических бактериальных и вирусных инфекциях [20].

Экспериментальное изучение антиагрегационной активности иммуномодулятора иммунофана установило, что иммунофан не только нормализует иммунную систему, но и угнетает функциональную способность тромбоцитов к склеиванию и может предотвращать нарушения микроциркуляции, возникающие при пародонтите, что позволяет повысить эффективность комплексного лечения данной патологии зубочелюстной системы [14].

Другим ИТЛС, применяемым в стоматологической практике, является миелопид, также полученный из костного мозга. Миелопид используется для активации гуморального звена иммунитета,

усиления синтеза антибактериальных антител на высоте воспалительного процесса [5, 10].

Необходимость разработки новых подходов в применении иммуотропной терапии заболеваний полости рта является побудительным моментом в проведении экспериментов на животных. Так, применение иммуноглобулинов яичного желтка птиц в экспериментальной модели пародонтита на крысах, обусловленного *P. gingivalis*, показало ингибирующее влияние на развитие процесса. В ходе эксперимента клинические показатели улучшились. Уровни IL-6 и TNF α были значительно снижены ($p < 0,05$). Рентгенография и гистоморфология показали, что интенсивность воспаления пародонта и периодонтит были уменьшены по сравнению с контролем [66].

Цитокины

Цитокины – секретируемые протеины, продуцируемые как клетками иммунной системы, так и другими клетками крови, эндотелия сосудов, нейроэндокринной системы, фибробластами соединительной ткани [4, 76]. Это регуляторы, участвующие в реализации воспалительных реакций, противоопухолевой резистентности, иммунных процессов, оказывающих прямое действие на бактерии и вирусы. На сегодняшний день описано более 200 различных цитокинов: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухолей, колониестимулирующие факторы, факторы, трансформирующие рост клеток, ростовые факторы [4, 42, 49, 61, 62, 70, 76].

Общие биохимические и функциональные характеристики цитокинов – плеiotропность, взаимозаменяемость, ко-стимулирующий и каскадный характер действия, отсутствие антигенной специфичности. Поэтому, наряду с нервной и гормональной регуляцией, цитокины являются самостоятельной системой регуляции функций организма [4, 27].

Часть цитокинов обладает свойствами стимулировать воспалительные реакции (TNF, IL-1, IL-8, IL-11), другие подавлять (IL-4, IL-6, IL-10), отдельные группы цитокинов семейства TNF, IL-1 участвуют в резорбции костной ткани [4, 39, 46].

В клиническом применении нашли свое место как комплексные препараты природных цитокинов (лейкинферон, суперлимф, мультикаин и др.) [4, 27], так и генно-инженерные препараты IL-1, IL-2 (пролейкин, ронколейкин и др.), колониестимулирующих факторов (лейкомакс, ТФР, рФРФ, VEGF-A и др.), IFN α (реальдирон, интрон-А, бирофор, гриппферон и др.), IFN β (ребиф, ферон и др.), IFN γ (имукин, гаммаферон и др.) [4].

Известно об участии цитокинов в патогенезе различных заболеваний, сопровождающихся воспалительными реакциями. Поэтому в клинической практике необходимо рациональное соче-

тание цитокиновой и антицитокиновой терапии, основанной на контроле цитокинового баланса [4, 6, 7, 11, 15, 19, 23, 24].

Другой важной особенностью цитокиновой терапии является локальное использование, позволяющее создать высокую концентрацию в участке воспаления и запустить каскадный эффект действия. Такой подход обусловлен возможностью локального иммунодефицита в полости рта и в пародонте в отдельности [6]. Так, IL-1 β («Беталейкин») применяется при лечении острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов различной этиологии и локализации, в частности в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. В условиях клинического применения под влиянием IL-1 β изменяется спектр синтезируемых цитокинов, активируются макрофаги, НК-клетки, цитолитические Т-клетки [23].

Публикуются результаты использования препаратов, содержащих антитела к провоспалительным цитокинам, например к TNF α . Данные препараты снижают интенсивность воспалительной реакции в тканях пародонта [37].

Суперсемейство TGF- β классифицируется на четыре подгруппы, включающие костные матричные белки (КМБ), активин, ингибин и TGF- β , с различными функциями, такими как развитие и гомеостаз тканей [67]. Среди них КМБ-2, КМБ-4, КМБ-6 и КМБ-7 оказывают сильное влияние на формирование костной ткани [34, 50].

IL-10 является наиболее важным цитокином в подавлении провоспалительных реакций при всех видах аутоиммунных заболеваний и ограничении чрезмерных иммунных реакций. Семейство цитокинов интерлейкина (IL) -10 включает IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 и IL-26, которые рассматриваются как класс 2 α -спиральных цитокинов. Благодаря гомологии белковой структуры и совместному использованию рецепторных комплексов, а также нисходящего сигнального пути, другие цитокины семейства IL-10 также демонстрируют незаменимые функции в иммунной регуляции, тканевом гомеостазе и защите хозяина [78].

Включение интерферона, препаратов-индукторов интерферона в комплексную терапию генерализованного пародонтита повышает устойчивость к вирусной составляющей микробиоты полости рта [6, 8, 25].

Факторы роста

Факторы роста (ФР) включают нейро-ФР, факторы роста фибробластов (ФРФ); факторы роста гепатоцитов; костные морфогенетические белки (КМБ). ФР, участвующие в регуляции костного метаболизма, включают ФРФ, КМБ, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β),

тромбоцитарный фактор роста (ТФР), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF) [4].

Показано, что регенерация пародонта зависит от взаимодействия между барьером и факторами роста, клетками и кровоснабжением [38, 68, 69, 72]. Тромбоциты высвобождают пул различных факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста beta1 (TGF- β 1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-a), основного фактора роста фибробластов (ФРФ-2), фактора роста гепатоцитов (ФРГ), эпидермальный фактор роста (ЭФР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), которые способствуют регуляции раневого процесса [45].

Фактор роста фибробластов (ФРФ)

ФРФ обладают различной физиологической активностью и образуют семейство, включающее ФРФ-1 и ФРФ-23 [52, 55, 56]. ФРФ-2, ФРФ-9 и ФРФ-18 были впервые идентифицированы в мезенхимальных клетках и остеобластах, агрегированных в эмбриональном периоде, в течение которого ФРФ играют важную роль в развитии скелета. ФРФ обычно действуют как системные или локально циркулирующие молекулы внеклеточного происхождения, которые активируют рецепторы клеточной поверхности [62, 76]. Сигнализация ФРФ играет важную роль в образовании костей и хрящей в периоды развития и роста [52, 53, 56]. ФРФ-2 способствует пролиферации и дифференцировке клеток посредством вазоформирующих процессов. ФРФ-2 способствует ангиогенезу, заживлению ран и восстановлению костей, увеличивает количество остеобластов и хондробластов, индуцирует дифференцировку и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток, что приводит к регенерации костной ткани [55, 56, 70]. Связка ФРФ/ФРФ-рецептор является важным регулятором остеобластогенеза и контролирует репликацию и дифференцировку остеобластов.

Тромбоцитарный фактор роста

ТФР продуцируются остеобластами и в первую очередь способствуют пролиферации костных клеток и миграции мезенхимальных клеток одновременно. ТФР демонстрируют более слабую стимуляцию костеобразования, чем другие ФР, однако в сочетании с IGF-1 было обнаружено, что он способствует костеобразованию в челюстно-лицевой области [74]. ТФР существуют в виде димерных форм полимеризованных мономеров PDGF-A и PDGF-B, причем наибольшую активность проявляет PDGF-BB. PDGFs действуют на остеобласты, способствуя пролиферации и выработке коллагена, но не дифференцировке остеобластов [34]. Рандомизирован-

ное контролируемое исследование, включавшее 3-летнее наблюдение после операции, показало, что сочетание 0,3 мг/мл rhPDGF-BB (рекомбинантный ТФР) с носителем снижают глубину пародонтального кармана [64].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)

Факторы роста эндотелия (VEGFs) главным образом действуют на эндотелиальные клетки как паракринные факторы, способствуют ангиогенезу, делению клеток, проницаемости сосудов и хемотаксической активности. Как VEGF, так и рецепторы VEGF экспрессируются на остеобластах. VEGF способствует минерализации остеобластов, демонстрируя, что VEGF способствует их дифференцировке [46]. Продукция VEGF в остеобластах усиливается КМБ через митоген-активированный протеинкиназный путь p38; однако повышенная продукция VEGF, индуцированная КМБ, способствует образованию костей за счет усиления ангиогенеза, а не минерализации остеобластов. VEGFs клинически применяются для улучшения ангиогенеза и ишемии тканей при заболеваниях, поражающих нижние конечности [38, 59, 69].

Новое направление в работе с факторами роста – генная инженерия. В экспериментальных работах с помощью плазмидных и вирусных векторов в ткани были доставлены гены факторов роста (VEGF, HGF, ангиопоэтина-1, PDGF и др.), регулирующие регенерацию и ее отдельные звенья: рост нервов и кровеносных сосудов, миграцию эпителия и др. Но в клинических исследованиях только генная терапия с геном фактора роста оказалась малоэффективной для стимуляции регенеративных процессов и формирования ткани, что требовало каскада последовательно переключающихся стимулов. Требуется комбинированная генная терапия несколькими ФР с дополняющими друг друга эффектами. Например, сочетание VEGF165 – активатора ангиогенеза и ангиопоэтина-1 – аттрактанта перicyтов и гладкомышечных клеток. Под влиянием VEGF165 происходит активный капиллярогенез, однако многие сформированные сосуды обладают повышенной проницаемостью или быстро разрушаются. Ангиопоэтин-1, сам по себе обладающий очень скромным ангиогенным потенциалом, в комбинации с VEGF165 сыграл роль стабилизатора сосудов и оказался способен уменьшать побочные эффекты монотерапии VEGF. Более того, комбинирование этих генов значительно усилило васкуляризацию регенерирующей ткани по сравнению с каждым из них по отдельности. Но для запуска полноценной регенерации ткани или органа потенциал генной терапии пока ограничен [16].

Инсулиноподобный фактор роста (IGF)

IGF первоначально был идентифицирован как инсулиноподобный фактор роста; однако недавно было обнаружено, что он оказывает различные эффекты на защиту и пролиферацию клеток. IGF усиливает сигнализацию, необходимую для выживания клеток, уменьшает количество ненужного активного кислорода и ингибирует апоптоз [40]. Кроме того, он усиливает клеточный энергетический метаболизм, способствует функциональному росту клеток и нейротрансмиссии дофамина, а следовательно, способствует регенерации нервных клеток [60]. В костных тканях ИФР продуцируется остеобластами и действует через аутокринную/паракринную активность и обильно накапливается в костном матриксе [34, 58].

Таким образом, ФР – это многофакторные белки с широким спектром эффектов, успешно применяющиеся в пародонтологии и челюстно-лицевой хирургии для регенерации тканей [52, 55, 56].

Терапия на основе мезенхимальных стволовых клеток

Связанным с терапией ростовыми факторами является метод, основанный на использовании мезенхимальных стволовых клеток. Такая терапия на основе стволовых клеток может обеспечить метод полного и надежного восстановления тканей, поврежденных заболеваниями пародонта [36]. Интенсивные исследования, проведенные в последнее десятилетие с участием других тканей и органов в организме, показывают, что тканевая инженерия способна регенерировать ткани благоприятным образом [31, 36, 51, 52]. Стволовые клетки периодонтальных связок являются подходящим источником клеток для функциональной регенерации тканей пародонта, поскольку они обладают уникальными регенеративными способностями пародонта [53].

При этом в комбинации со стволовыми клетками используются ростовые факторы. В частности, костный морфогенетический белок 2 из семейства TGF- β использовался для усиления регенерации костей и ускорения репарации костных дефектов нижней челюсти в комбинации с гиалуроновой кислотой [33].

Иммунотропные препараты, действующие на врожденную иммунную систему

Перспективными являются работы по индукции врожденного иммунитета. Проводятся экспериментальные работы по разработке методов модулирования сигнала с Toll-подобных рецепторов на иммунорегуляторные Т- и В-клетки [44]. Так, было продемонстрировано, что местное введение Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) – агониста цитидин-фосфат-гуанозин-олигодезоксиуклеотида (CpG ODNs) и лиганда CD40 (CD40L)

может уменьшить лигатурное воспаление пародонта и потерю костной массы у мышей [80]. TLR9+CpG значительно индуцировал пролиферацию В-клеток, повышал экспрессию мРНК IL-10 и секрецию белка IL-10, но уменьшал популяцию CD1dhiCD5⁺ В-клеток. Местное введение смеси CpG + CD40L значительно уменьшало потерю альвеолярной кости и количество TRAP-позитивных клеток, прилегающих к поверхности альвеолярной кости, и значительно увеличивало экспрессию мРНК в деснах IL-10 и уменьшало экспрессию мРНК RANKL и IFN γ [80].

В недавно опубликованной работе, авторы провели анализ экспериментальных работ по модулированию регуляторных Т-клеток (Tregs) [30]. Основываясь на постулате, что Treg модулируют как врожденный, так и адаптивный иммунитет, авторы указывают на их исключительно важную роль в поддержании самотолерантности и иммунного гомеостаза. Treg – это подмножество CD4⁺Т-лимфоцитов, включающих различные типы Т-клеток с регуляторными функциями, наиболее физиологически релевантная популяция Treg характеризуется как CD4⁺Т-лимфоциты, которые конститутивно экспрессируют α -цепь рецептора IL-2, CD25 и фактор транскрипции FoxP3, составляющий примерно 10% компартмента CD4⁺Т-клеток [30, 32].

В иммунотропной терапии пародонтита необходимо контролировать иммунный ответ, чтобы эффективно избежать распространения патогенных микроорганизмов и, в то же время, предотвращать повреждение тканей пародонта. При анализе результатов различных исследований отмечается, что Treg преимущественно накапливаются в инфицированных тканях [47]. При пародонтите, например, в биопсийном материале чаще встречаются CD4⁺CD25⁺CTLA-4⁺Treg, чем при гингивите. Эти клетки демонстрировали фенотипические характеристики Treg, подтвержденные экспрессией CTLA-4, GITR, CD103, CD45RO и FoxP3. Более того, миграция CD4⁺CD25⁺Т-клеток в воспаленные ткани, по-видимому, зависела от экспрессии CCL17 и CCL22 маркеров клеток воспалительного инфильтрата, что, в свою очередь, рекрутирует Treg-клетки, экспрессирующие CCR4 или CCR8 [32].

Несмотря на увеличение количества Treg в процессе ВЗП, возможно, часть этих клеток теряет свои подавляющие функции из-за провоспалительного цитокинового профиля среды пародонта, обогащенной IL-6 [30]. Например, при деструктивных поражениях пародонта по сравнению со случаями слабоактивного процесса мРНК FoxP3, T-bet, RANKL, IL-17, IL-1 β и IFN γ были значительно экспрессированы. В то же время, экспрессия мРНК TGF- β 1 и IL-10 была увеличена в вяло текущих очагах поражения пародонта

по сравнению с деструктивными очагами [39]. Отмечается, что количество CD25⁺FoxP3⁺Treg значительно снижается при резорбции костной ткани при пародонтите по сравнению со здоровыми тканями десны [39]. Тем не менее до сих пор не было подтверждено, модифицирует ли воспалительная среда пародонта фенотипическую или функциональную стабильность инфильтрирующих Treg-клеток.

Иммунотропные препараты с механизмом действия, не связанным с первичной активацией каких-либо рецепторов или сигнальных путей

Перспективное направление в разработке новых биологически активных препаратов — нанотехнологии. Антибактериальный эффект наночастиц серебра хорошо известен в медицине. Например, наночастицы AgNP диаметром 7-17 нм замедляют развитие биопленки и улучшают состояние пародонта [79].

Развитием этого метода стала комбинация антибактериального и пролиферативного эффектов серебра. Для этого в качестве стабилизирующей матрицы применялись полимеры, что дополняло антибактериальные свойства наночастиц серебра и усиливало репаративный эффект эпителизации раны. Наночастицы серебра, стабилизированные мексидолом и поливинилпирролидоном, снижают микробную контаминацию и ускоряют заживление раны в подчелюстной области при опытах на крысах [79].

Такой же эффект наблюдался при стабилизации нанокompозита серебра хитозаном и поливиниловым спиртом. Предполагаемый механизм такого действия — повышение уровня экспрессии генов, активируемых сигнальным путем TGF- β 1 [79]. Наночастицы серебра способны индуцировать пролиферацию и миграцию кератиноцитов и фибробластов, у мышей, страдающих диабетом, что способствует ускорению заживления раны [29]. На модели *in vitro* показана пролиферация мезенхимальных стволовых клеток и остеогенная дифференцировка, индуцированная наночастицами серебра. На модели поврежденной бедренной кости мыши было показано формирование костной мозоли в зоне перелома, обусловленное действием наночастиц серебра, инкапсулированных в коллаген и, возможно, связанное с индукцией пролиферации и остеогенной дифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток через активацию TGF- β /BMP (костный морфогенетический белок) [79].

Другими исследованиями показано действие композита наночастиц золота, эпигаллокатехина галлата и α -липоевой кислоты на ускоренное заживление ран и снижение экспрессии конечных продуктов гликолиза через регуляцию противовоспалительных эффектов и ангиогенеза. При

изучении ангиогенеза было показано повышение уровня VEGF и снижение ангиопоэтина-2 [29].

Другой используемый в стоматологической практике препарат — хитозан обуславливает пролонгированную санацию пародонтальных карманов, благодаря своей антибактериальной активности и действию на эффекторы врожденного иммунитета. Противовоспалительное действие препарата 8%-го аскорбата хитозана связано с супрессией продукции TNF α . При этом изменения уровней цитокинов TNF α и IL-1 β в жидкости пародонтальных карманов отражают процессы рекрутинга, праймирования и продления срока жизни нейтрофилов, осуществляющих защиту от пиогенных бактерий и способных существовать в анаэробных условиях пародонтального кармана [11]. Также хитозан стабилизирует факторы роста тромбоцитов и модулирует дифференцировку стволовых клеток в направлении регенерации тканей. Каркасы на основе хитозана служат наноматериалами для тканевой инженерии пародонта [51].

В лечении пародонтитов используется препараты, содержащие гиалуроновую кислоту и ее соединения. Показана их эффективность в комплексной терапии пародонтитов, за счет активации факторов местного иммунитета [35, 54].

Способ доставки иммунотропных лекарственных средств

В настоящее время локальное применение иммунотропных препаратов считается наиболее перспективным направлением в использовании иммунотерапии при заболеваниях пародонта, но дальнейшее развитие потребовало исследований в области способов доставки иммунотропных лекарственных средств.

Перспективным направлением в лечении воспалительных заболеваний пародонта является местное применение различных гелей, содержащих компоненты, активирующие регенеративные процессы. Показана эффективность инъекцируемого альгинат-пептидного композитного гидрогеля в качестве основы для регенерации костной ткани. Испытания на биосовместимость геля *in vitro*, проведенные с клетками преостеобластов MC3T3-E1, продемонстрировали хорошую жизнеспособность этих клеток и адгезию к гидрогелевым волокнам [43].

Определенный интерес представляет экспериментальная работа коллектива исследователей, использовавших альгинатные гидрогели, доставляющие гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP) местно [77, 78]. Регистрация событий *in vivo* показала активную миграцию дендритных клеток, FoxP3⁺ клеток и IL-10 в ткани пародонта.

Недавно была разработана новая иммуномодулирующая стратегия регенерации альвеолярной кости, нацеленная на макрофаги, играющие центральную роль в активации и разрешении воспаления [48]. Среди макрофагов выделяются два фенотипа: классически активированные макрофаги M1 и альтернативно активированные макрофаги M2.

Макрофаги способны динамически переключаться с одного фенотипа на другой в зависимости от окружающей микроокружения. Например, IL-4 является эффективным цитокином для изменения провоспалительного M1 в противовоспалительный M2-фенотип. На основе этих биологических находок была разработана уникальная биоинспирированная инъекционная микросфера в качестве остеоиммуномодулирующего каркасного биоматериала [48].

Микросфера была собрана из модифицированных гепарином желатиновых нановолокон, имитирующих архитектуру естественного костного экстрацеллюлярного матрикса и обеспечивающих остеокондуктивное микроокружение для костных клеток. IL-4, имеющий домены связи с гепарином, был включен в нановолокнистую гепарин-модифицированную желатиновую микросферу. Связывание IL-4 с гепарином защищало IL-4 от денатурации и деградации и контролировало его длительное высвобождение. Исследование *in vivo* показало, что остеоиммуномодулирующие микросферы переключают провоспалительный макрофаг M1 в прозаживляющий фенотип M2, эффективно разрешают воспаление и впоследствии усиливают остеобластную дифференцировку и новую регенерацию костной ткани. Таким образом, разработка иммуномодулирующих биоматериалов является перспективным подходом к заживлению костей.

Общие ограничения всех факторов роста — чрезвычайно короткие периоды биологической активности и заданная продолжительность локальных эффективных концентраций. Поэтому было важно разработать систему доставки лекарственных средств (ДЛС) с использованием соответствующих каркасных элементов, позволяющих препарату действовать локально в течение определенного периода времени. Из различных разработанных и успешно примененных в Японии ДЛС — биодegradуемый желатиновый гидрогель, включающий rhФРФ-2, служащий каркасом для клеточной пролиферации, способствующий индукции регенерации биологических тканей и обеспечивающий непрерывную биоактивность клеточных ФР.

Среди природных полимеров, выполняющих роль эффективного каркаса, гидрогели на основе желатина продемонстрировали контролируемое

высвобождение ФР в целевом участке в течение длительного периода времени. Желатиновые гидрогели представляют собой сшитые гидрофильные полимерные сети, обеспечивающие стабильность и перекрестную связь с ФР [51, 56]. Кроме того, японские исследователи разработали [71, 72, 73] и успешно применяют в настоящее время инъекционные гидрогели, содержащие ФР, которые могут быть введены с использованием малоинвазивных методов, а не обычных открытых операций [50, 51].

Таким образом, технология доставки лекарственных средств, обеспечивающая устойчивое высвобождение ФР, имеет важное значение для регенерации тканей.

Заключение

Этиопатология хронического пародонтита является многофакторной и включает в себя специфические бактериальные и грибковые патогены, активные герпес-вирусы и провоспалительные иммунные реакции. В большинстве случаев для лечения этих иммунодефицитных состояний применяются антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты. Поэтому иммуотропные лекарственные средства не используются в виде монотерапии.

В связи с этим целесообразно назначать иммуномодуляторы одновременно с антибиотиками. При таком комплексном применении достигаются две цели. Подавляется функциональная активность возбудителя и повышается чувствительность к бактерицидному действию фагоцитов. При вирусной инфекции иммуотропный препарат повышает цитотоксические свойства макрофагов и NK-клеток. При смешанных бактериально-вирусных инфекциях будет эффективной комбинация из антибактериального, противовирусного препарата и индуктора интерферона.

Следует учитывать условия использования иммуотропных препаратов в рамках иммунокорректирующей терапии. Такие лекарственные средства входят в состав комплексного лечения и следует проводить оценку иммунного статуса до и после терапии.

Таким образом, прогресс знаний о развитии врожденного и приобретенного иммунного ответа при воспалительных заболеваниях и, в частности, при патологии пародонта позволяет разрабатывать новые подходы, методы лечения для повышения эффективности комплексной терапии ВЗП. А применение иммуотропных препаратов в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта представляет практический интерес.

Список литературы / References

1. Абдурахманова С.А., Рунова Г.С., Подпорин М.С., Царева Е.В., Ипполитов Е.В., Царев В.Н. Микробиологическое обоснование применения фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология, 2019. Т. 24, № 3. С. 196-202. [Abdurakhmanova S.A., Runova G.S., Podporin M.S., Tsareva E.V., Ippolitov E.V., Tsarev V.N. Microbiological substantiation of application of phytopreparations in treatment of inflammatory periodontal diseases. *Parodontologiya = Parodontology*, 2019, Vol. 24, no. 3, pp. 196-202. (In Russ.)]
2. Агафонова Е.В., Фролова Л.В. Оптимизация комплекса лечебных мероприятий у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом // Медицинский альманах, 2011. № 2 (15). С. 176-179. [Agafonova E.V., Frolova L.V. Optimization of remedial actions complex among patients with rapidly progressing periodontal disease. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*, 2011, no. 2 (15), pp. 176-179. (In Russ.)]
3. Алеханова И.Ф., Васенев Е.Е., Рыжкова М.М. Сравнительная характеристика местных противовоспалительных препаратов при лечении заболеваний пародонта // Лекарственный вестник, 2019. Т. 13, № 3 (75). С. 32-39. [Alekhanova I.F., Vasenev E.E., Ryzhkova M.M. Comparative characteristics of local anti-inflammatory medicaments in the treatment of periodontal diseases. *Lekarstvennyy vestnik = Drugs Bulletin*, 2019, Vol. 13, no. 3 (75), pp. 32-39. (In Russ.)]
4. Алленов С.Н., Аляев Ю.Г., Атауллаханов Р.И., Балаболкин И.И., Баткаев Э.А. Иммуноterapia: руководство для врачей / под ред. Хаитова Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 767 с. [Allenov S.N., Alyaev Yu.G., Ataulakhanov R.I., Balabolkin I.I., Batkaev E.A. Immunotherapy: a guide for physicians. Ed. Khaitov R.M., Ataulakhanov R.I., Shulzhenko A.E.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 767 p.
5. Антонова Е.А., Михайлова А.А., Сизыкина Л.П. Влияние различных фракций миелолида *in vitro* на свойства лимфоцитов периферической крови у часто болеющих детей // Иммунология, 2008. Т. 29, № 3. С. 172-174. [Antonova V.A., Mikhailova A.A., Sizyakina L.P. The different mieloid fraction *in vitro* influence on peripheral blood lymphocytes in children who is often ill. *Immunologiya = Immunologiya*, 2008, Vol. 29, no. 3, pp. 172-174. (In Russ.)]
6. Ахкамова Т.М., Булгакова А.И., Медведев Ю.А., Валеев И.В. Иммуномодулирующие эффекты лейкоцитарного интерферона в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2007. № 1. С. 19-22. [Akhkumova T.M., Bulgakova A.I., Medvedev Yu.A., Valeev I.V. The local immunomodulatory effects in oral cavity of leucocyte interferone use in complex therapy pathients with chronic parodontitis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2008, Vol. 29, no. 3, pp. 172-174. (In Russ.)]
7. Барабанова Л.В., Цепов Л.М., Мешкова Р.Я. Иммунокорректирующая терапия при воспалительных заболеваниях пародонта // Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2000. № 3. С. 59-63. [Barabanova L.V., Tsepov L.M., Meshkova R.Ya. Immunocorrective therapy for inflammatory periodontal diseases. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, 2000, no. 3, pp. 59-63. (In Russ.)]
8. Барер Г.М., Григорян С.С., Суражев Б.Ю., Постнова Н.В. Применение 5% линимента циклоферона в комплексной терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом // Институт стоматологии, 2006. № 3 (32). С. 84-87. [Barer G.M., Grigoryan S.S., Surazhev B.Yu., Postnova N.V. Application of 5% cycloferon liniment in complex therapy of patients with chronic generalized periodontitis. *Institut stomatologii = Institute of Dentistry*, 2006, no. 3 (32), pp. 84-87. (In Russ.)]
9. Блашкова С.Л., Крикун Е.В. Состояние местного иммунитета при развитии комбинированных эндо-пародонтальных поражений // Пародонтология, 2017. Т. 22, № 4 (85). С. 25-28. [Blashkova S.L., Krikun E.V. Condition of local immunity in the development of combined endo-periodontal lesions. *Parodontologiya = Parodontology*, 2017, Vol. 22, no. 4 (85), pp. 25-28. (In Russ.)]
10. Булгакова А.И., Медведев Ю.А., Изгина Э.Р., Валеев И.В. Изменения показателей состояния местного иммунитета десны и ротовой полости больных хроническим пародонтитом при лечении с использованием интерферона и миелолида // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2002. № 3. С. 32-37. [Bulgakova A.I., Medvedev Yu.A., Izgina E.R., Valeev I.V. Change of parameters of gingival and oral cavity local immune state in patients with chronic periodontitis after treatment with interferon and myeloidum. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2002, no. 3, pp. 32-37. (In Russ.)]
11. Булкина Н.В., Ведяева А.П., Токмакова Е.В., Попкова О.В. Опыт применения аскорбата хитозана в комплексной терапии заболеваний пародонта // Саратовский научно-медицинский журнал, 2013. Т. 9, № 3. С. 372-375. [Bulkina N.V., Vedyayeva A.P., Tokmakova E.V., Popkova O.V. Experience of using chitosan ascorbate in the complex therapy of periodontal diseases. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Scientific and Medical Journal*, 2013, Vol. 9, no. 3, pp. 372-375. (In Russ.)]
12. Булкина Н.В., Лукина Л.В., Глыбочко А.П., Осипова Ю.Л., Моргунова В.М., Ковтунова О.В. Применение иммуномодулятора гепон в комплексной терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом // Российский стоматологический журнал, 2008. № 6. С.20-21. [Bulkina N.V., Lukina L.V., Glybochko A.P., Osipova Yu.L., Morgunova V.M., Kovtunova O.V. Clinico-immunological estimation of application

of immunomodulatory medicine "Gepon" in complex therapy of inflammatory periodontium diseases. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Dentistry Journal*, 2008, no. 6, pp. 20-21. (In Russ.)

13. Иванов П.В., Булкина Н.В., Зудина И.В., Ведяева А.П., Зюлькина Л.А. // Клинико-иммунологическая оценка эффективности местного применения 8%-го аскорбата хитозана в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. Клиническая медицина, 2015. № 2 (34). С. 68-74. [Ivanov P.V., Bulkina N.V., Zudina I.V., Vedyaeva A.P., Zyu'lkina L.A. Clinical and immunological evaluation of local application efficiency of 8% chitosan ascorbate in complex treatment of patients with generalized periodontal disease. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki. Klinicheskaya meditsina.* = *News of Higher Educational Institutions. Volga Region. Medical Science. Clinical Medicine*, 2015, no. 2 (34), pp. 68-74. (In Russ.)]

14. Какван А., Лебеденко И.Ю., Муляр А.Г., Гасанов М.Т. Перспективы применения иммуномодулятора Имунофана при лечении болезней пародонта // Вестник Медицинского стоматологического института, 2016. № 4 (39). С. 34-37. [Kakvan A., Lebedenko I.Yu., Mulyar A.G., Gasanov M.T. Perspectives of application of imunofan immunomodulator in treatment of periodont diseases. *Vestnik Meditsinskogo stomatologicheskogo instituta = Bulletin of the Medical Dentistry Institute*, 2016, no. 4 (39), pp. 34-37. (In Russ.)]

15. Крайнов С.В., Попова А.Н. Сравнительная оценка иммуномодуляторов, включенных в схему лечения пародонтита в геронтостоматологической практике // Colloquium-journal, 2019. № 24-3 (48). С. 36-40. [Kraynov S.V., Popova A.N. Comparative evaluation of immunomodulators included in the treatment regimen of periodontitis in elderly patients. *Colloquium-journal*, 2019, no. 24-3 (48), pp. 36-40. (In Russ.)]

16. Макаревич П.И., Ефименко А.Ю., Ткачук В.А. Биохимическая регуляция регенеративных процессов факторами роста и цитокинами: основные механизмы и значимость для регенеративной медицины // Биохимия, 2020. Т. 85, № 1. С. 15-33. [Makarevich P.I., Efimenko A.Yu., Tkachuk V.A. Biochemical regulation of regenerative processes by growth factors and cytokines: Basic mechanisms and relevance for regenerative medicine. *Biokhimiya = Biochemistry (Moscow)*, 2020, Vol. 85, no. 1, pp. 11-26. (In Russ.)]

17. Маланьин И.В., Бондаренко И.С. Применение препарата «Инсадол» в комплексном лечении заболеваний пародонта // Фундаментальные исследования, 2004. № 5. С. 119-120. [Malanyin I.V., Bondarenko I.S. Application "Insadol" in the complex treatment of periodontal diseases. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2004, no. 5, pp. 119-120. (In Russ.)]

18. Мартынова Е.Ю., Башкова Л.В., Терещук О.С., Арина Л.В., Булкина Н.В. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом // Фарматека, 2014. № 15-3. С. 27-28. [Martynova E.Yu., Bashkova L.V., Tereshchuk O.S., Arinina L.V., Bulkina N.V. Immunomodulatory therapy in the complex treatment of patients with chronic generalized periodontitis. *Farmateka = Pharmateca*, 2014, no. 15-3, pp. 27-28. (In Russ.)]

19. Михальченко В.Ф., Фирсова И.В., Крайнов С.В., Попова А.Н., Яковлев А.Т., Дьяченко С.В. Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии при лечении хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста // Лекарственный вестник, 2019. Т. 13, № 3 (75). С. 3-8. [Mikhalchenko V.F., Firsova I.V., Kraynov S.V., Popova A.N., Yakovlev A.T., Dyachenko S.V. Evaluation of the effectiveness of immunomodulatory therapy in the treatment of chronic generalized periodontitis in the elderly. *Lekarstvennyy vestnik = Drugs Bulletin*, 2019, Vol. 13, no. 3 (75), pp. 3-8. (In Russ.)]

20. Мухамеджанова Л.Р., Кузьмина Ж.И., Тюрин Ю.А., Кузнецова Р.Г. Иммунокорректирующая терапия при воспалительных заболеваниях пародонта у спортсменов олимпийского резерва // Практическая медицина, 2014. № 4-1 (80). С. 79-82. [Mukhamedzhanova L.R., Kuzmina Zh.I., Tyurin Yu.A., Kuznetsova R.G. Immunocorrective therapy of inflammatory periodontal diseases in olympic reserve athletes. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2014, no. 4-1 (80), pp. 79-82. (In Russ.)]

21. Руманова А.И., Брагин А.В. Современные средства местной иммуномодулирующей фармакотерапии воспалительных заболеваний пародонта // Медицинская наука и образование Урала, 2015. Т. 16, № 1 (81). С. 162-165. [Rumanova A.I., Bragin A.V. Modern methods of conservative treatment of inflammatory periodontal diseases. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals*, 2015, Vol. 16, no. 1 (81), pp. 162-165. (In Russ.)]

22. Румянцев В.А., Битюкова Е.В., Бруй Е.Д., Денис А.Г., Закарян А.В. Эффективность «Имудона» в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом (клинико-лабораторное исследование) // Верхневолжский медицинский журнал, 2013. Т. 11, № 3. С. 33-35. [Rumyantsev V.A., Bitjukova E.V., Bruy E.D., Denis A.G., Zakaryan A.V. Efficiency of "Imudon" in complex treatment of patients with chronic general periodontitis (clinic and laboratory research). *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal = Upper Volga Medical Journal*, 2013, Vol. 11, no. 3, pp. 33-35. (In Russ.)]

23. Сафонова Т.А., Долгушин И.И., Бутюгин И.А. Клинико-иммунологическая эффективность применения бета-лейкина при хроническом генерализованном пародонтите // Проблемы стоматологии, 2009. № 5. С. 44-47. [Safonova T.A., Dolgushin I.I., Butyugin I.A. Clinical and immunological efficacy of beta-leukin in chronic generalized periodontitis. *Problemy stomatologii = Problems of Dentistry*, 2009, no. 5, pp. 44-47. (In Russ.)]

24. Сашкина Т.И., Порядин Г.В., Рунова Г.С., Дубровин Д.С., Фасхутдинов Д.К., Маркина М.Л., Салдунова И.В., Соколова С.И., Зайченко О.В., Агаев Р.Р. Применение иммуномодулятора для коррекции воспалительного процесса в тканях пародонта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом // Российская стоматология, 2016. Т.9, № 3. С. 38-41. [Sashkina T.I., Poryadin G.V., Runova G.S., Dubrovin D.S.,

Faskhutdinov D.K., Markina M.L., Saldusova I.V., Sokolova S.I., Zaichenko O.V., Agaev R.R. The application of an immunomodulator for the correction of the inflammatory process in periodontal tissues of the patients presenting with chronic generalized periodontitis. *Rossiyskaya stomatologiya = Russian Dentistry*, 2016, Vol. 9, no. 3, pp. 38-41. (In Russ.)]

25. Соболева Л.А., Шульдяков А.А., Булкина Н.В. Эффективность линимента циклоферона в комплексном лечении хронического гингивита у больных с хроническими инфекциями // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2015. Т. 78, № 7. С. 41-44. [Soboleva L.A., Shuldyakov A.A., Bulkina N.V. Efficacy of cycloferon liniment in the combined treatment of chronic gingivitis in patients with chronic infectious diseases. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*, 2015, Vol. 78, no. 7, pp. 41-44. (In Russ.)]

26. Фомичев И.В., Флейшер Г.М. Иммунологические аспекты применения препарата «Имудон» в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта // Медицинский алфавит, 2014. Т. 1, № 1. С. 45-50. [Fomichev I.V., Fleisher G.M. Immunological aspects of the application of Imudon in the complex therapy of inflammatory periodontal diseases. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*, 2014, Vol. 1, no. 1, pp. 45-50. (In Russ.)]

27. Хайтов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность // Иммунология, 2020. Т. 41, № 2. С. 101-106. [Khaitov R.M. Immunomodulators: Myths and reality. *Immunologiya = Immunologiya*, 2020, Vol. 41, no. 2, pp. 101-106. (In Russ.)]

28. Шнайдер М.А., Калиновская (Соловьева) Н.Ю. Плейотропное действие модуляторов метилирования ДНК на синовиальные фибробласты больных ревматоидным артритом *in vitro* // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13 (22), № 2. С. 663-665. [Schneider M.A., Soloveva N.Yu. Pleiotropic effects of dna methylation modulators on rheumatoid arthritis synovial fibroblasts *in vitro*. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13 (22), no. 2, pp. 663-665. (In Russ.)]

29. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Перспективы применения наночастиц металлов для целей регенеративной медицины // Сибирское медицинское обозрение, 2018. № 4 (112). С. 31-37. [Shurygina I.A., Shurygin M.G. Perspectives of metal nanoparticles application for the purposes of regenerative medicine. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*, 2018, no. 4 (112), pp. 31-37. (In Russ.)]

30. Alvarez C., Rojas C., Rojas L., Cafferata E.A., Monasterio G., Vernal R. Regulatory T lymphocytes in periodontitis: a translational view. *Mediators Inflamm.*, 2018, Vol. 2018, 7806912. doi: 10.1155/2018/7806912.

31. Ausenda F., Rasperini G., Acunzo R., Gorbunkova A., Pagni G. New Perspectives in the Use of Biomaterials for Periodontal Regeneration. *Materials (Basel)*, 2019, Vol. 12, no. 13, 2197. doi: 10.3390/ma12132197.

32. Barbi J., Pardoll D., Pan F. Treg functional stability and its responsiveness to the microenvironment. *Immunol. Rev.*, 2014, Vol. 259, no. 1, pp. 115-139.

33. Bhakta G. Hyaluronic acid-based hydrogels functionalized with heparin that support controlled release of bioactive BMP-2. *Biomaterials*, 2012, Vol. 33, no. 26, pp. 6113-6122.

34. Canalis E., Gabbitas B. Bone morphogenetic protein 2 increases insulin-like growth factor I and II transcripts and polypeptide levels in bone cell cultures. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, Vol. 9, no. 12, pp. 1999-2005.

35. Casale M., Moffa A., Vella P., Sabatino L., Capuano F., Salvinelli B., Lopez M.A., Carinci F., Salvinelli F. A systematic review. Hyaluronic acid: perspectives in dentistry. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2016, Vol. 29, no. 4, pp. 572-582.

36. Chen F.M., Sun H.H., Lu H., Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials*, 2012, Vol. 33, 6320-6344.

37. Cotti E., Mezzena S., Schirru E., Ottonello O., Mura M., Ideo F., Susnik M., Usai P. Healing of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel diseases and under anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *J. Endod.*, 2018, Vol. 44, no. 12, pp. 1777-1782.

38. Din J., Yin Y.Z. The effect of vascular endothelial cells on the proliferation of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts. *Shanghai J. Stomatol.*, 2013, Vol. 22, no. 5, pp. 518-522.

39. Dutzan N., Gamonal J., Silva A., Sanz M., Vernal R. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, interleukin (IL)-17, IL-10 and transforming growth factor- β during the progression of chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 2009, Vol. 36, no. 5, pp. 396-403.

40. Emtage P., Vatta P., Arterburn M., Muller M.W., Park E., Boyle B., Hazell S., Polizotto R., Funk W.D., Tang Y.T. IGFL: a secreted family with conserved cysteine residues and similarities to the IGF superfamily. *Genomics*, 2006, Vol. 88, pp. 513-520.

41. Garn H., Bahn S., Baune B.T., Binder E.B., Bisgaard H., Chatila T.A., T. Chavakis, Culmsee C., Dannlowski U., Gay S., Gern J., Haahela T., Kircher T., Müller-Ladner U., Neurath M.F., Preissner K.T., Reinhardt C., Rook G., Russell S., Schmeck B., Stappenbeck T., Steinhoff U., van Os J., Weiss S., Zemlin M., Renz H. Current concepts in chronic inflammatory diseases: Interactions between microbes, cellular metabolism, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 138, no. 1, pp. 47-56.

42. Ghassib I., Chen Z., Zhu J., Wang H.L. Use of IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha, and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 190-207.

43. Ghosh M., Halperin-Sternfeld M., Grinberg I., Adler-Abramovich L. Injectable alginate-peptide composite hydrogel as a scaffold for bone tissue regeneration. *Nanomaterials (Basel)*, 2019, Vol. 9, no. 4, pii: E497. doi: 10.3390/nano9040497.

44. Gu Y., Han X. Toll-Like Receptor signaling and immune regulatory lymphocytes in periodontal disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 9, 3329. doi: 10.3390/ijms21093329.
45. Heijnen H., van der Sluijs P. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules or not? *J. Thromb. Haemost.*, 2015, Vol. 13, no. 12, pp. 2141-2151.
46. Horiuchi N. Vascular endothelial cells and osteoblasts. *Clin. Calcium*, 2004, Vol. 14, pp. 263-268.
47. Hsieh C.-S., Lee H.-M., Lio C.-W. J. Selection of regulatory T cells in the thymus. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 3, pp. 157-167.
48. Hu Z. Immunomodulatory ECM-like microspheres for accelerated bone regeneration in diabetes mellitus. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, Vol. 10, no. 3, pp. 2377-2390.
49. Kinane D.F., Stathopoulou P.G., Papapanou P.N. Periodontal diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2017, Vol. 3, 17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38.
50. Kuroda Y., Kawai T., Goto K., Matsuda S. Clinical application of injectable growth factor for bone regeneration: a systematic review. *Inflamm. Regen.*, 2019, Vol. 39, 20. doi: 10.1186/s41232-019-0109-x.
51. Lauritano D., Limongelli L., Moreo G., Favia G., Carinci F. Nanomaterials for periodontal tissue engineering: chitosan-based scaffolds. A systematic review. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, Vol. 10, no. 4, 605. doi: 10.3390/nano10040605.
52. Lee K., Silva E.A., Mooney D.J. Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments. *J. R. Soc. Interface*, 2011, Vol. 8, pp. 153-170.
53. Liu Y. Periodontal ligament stem cell-mediated treatment for periodontitis in miniature swine. *Stem Cell*, 2008, Vol. 26, no. 4, pp. 1065-1073.
54. Mallikarjun S., Neelakanti A., Babu H.M., Pai S.B., Shinde S.V., Krishnan S. Neutrophil elastase levels in the gingival crevicular fluid following hyaluronan gel application in the treatment of chronic periodontitis: A randomized split-mouth study. *Indian J. Dent. Res.*, 2016, Vol. 27, no. 4, pp. 397-404.
55. Marie P.J. Fibroblast growth factor signaling controlling bone formation: an update. *Gene*, 2012, Vol. 498, pp. 1-4.
56. Marie P.J., Miraoui H., Sève N. FGF/FGFR signaling in bone formation: progress and perspectives. *Growth Factors*, 2012, Vol. 30, pp. 117-123.
57. Morozumi T., Yashima A., Gomi K., Ujiie Y., Izumi Y., Akizuki T., Mizutani K., Takamatsu H., Minabe M., Miyauchi S., Yoshino T., Tanaka M., Tanaka Y., Hokari T., Yoshie H. Increased systemic levels of inflammatory mediators following one-stage full-mouth scaling and root planing. *J. Periodontol.*, 2018, Vol. 53, no. 4, pp. 536-544.
58. Nakagawa T., Kumakawa K., Usami S.I., Hato N., Tabuchi K., Takahashi M., Fujiwara K., Sasaki A., Komune S., Sakamoto T., Hiraumi H., Yamamoto N., Tanaka S., Tada H., Yamamoto M., Yonezawa A., Ito-Ihara T., Ikeda T., Shimizu A., Tabata Y., Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Med.*, 2014, Vol. 12, 219. doi: 10.1186/s12916-014-0219-x.
59. Nardi G.M., Ferrara E., Converti I., Cesarano F., Scacco S., Grassi R., Gnani A., Grassi F.R., Rapone B. Does diabetes induce the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) expression in periodontal tissues? A systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, Vol. 17, no. 8, 2765. doi: 10.3390/ijerph17082765.
60. Niu T., Rosen C.J. The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: a critical appraisal. *Gene*, 2005, Vol. 361, pp. 38-56.
61. Ornitz D.M., Marie P.J. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes Dev.*, 2015, Vol. 29, pp. 1463-1486.
62. Ouchi T., Nakagawa T. Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration therapies for periodontitis. *Regen. Ther.*, 2020, Vol. 14, pp. 72-78.
63. Peacock M.E., Arce R.M., Cutler C.W. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Dis.*, 2017, Vol. 23, no. 7, pp. 866-888.
64. Ridgway H.K., Mellonig J.T., Cochran D.L. Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and betatricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 2008, Vol. 28, pp. 171-179.
65. Sanchez-Duffhues G., Hiepen C., Knaus P., Ten Dijke P. Bone morphogenetic protein signaling in bone homeostasis. *Bone*, 2015, Vol. 80, pp. 43-59.
66. Sands R.W., Verbeke C.S., Ouhara K., Silva E.A., Hsiong S., Kawai T., Mooney D. Tuning cytokines enriches dendritic cells and regulatory T cells in the periodontium. *J. Periodontol.*, 2020, Vol. 91, no. 11, pp. 1475-1485.
67. Shi T., Jin Y., Miao Y., Wang Y., Zhou Y., Lin X. IL-10 secreting B cells regulate periodontal immune response during periodontitis. *Odontology*, 2020, Vol. 108, no. 3, pp. 350-357.
68. Smith P.C., Martínez C., Martínez J., McCulloch C.A. Role of fibroblast populations in periodontal wound healing and tissue remodeling. *Front. Physiol.*, 2019, Vol. 10, 270. doi: 10.3389/fphys.2019.00270.
69. Stone W.L., Leavitt L., Varacallo M. Physiology, Growth Factor In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020, 28723053.
70. Su N., Jin M., Chen L. Role of FGF/FGFR signaling in skeletal development and homeostasis: learning from mouse models. *Bone Res.*, 2014, Vol. 2, 14003. doi: 10.1038/boneres.2014.3.

71. Taba J., Jin Q., Sugai J.V., Giannobile W.V. Current concepts in periodontal bioengineering. *Orthod. Craniofac. Res.*, 2005, Vol. 8, no. 4, pp. 292-302.
72. Tabata Y., Nagano A., Ikada Y. Biodegradation of hydrogel carrier incorporating fibroblast growth factor. *Tissue Eng.*, 1999, Vol. 5, pp. 127-138.
73. Tabata Y., Yamada K., Miyamoto S., Nagata I., Kikuchi H., Aoyama I., Tamura M., Ikada Y. Bone regeneration by basic fibroblast growth factor complexed with biodegradable hydrogel. *Biomaterials*, 1998, Vol. 19, pp. 807-815.
74. Tavelli L., Ravidà A., Barootchi S., Chambrone L., Giannobile W.V. Recombinant human platelet-derived growth factor: a systematic review of clinical findings in oral regenerative procedures. *JDR Clin. Trans. Res.*, 2020, 2380084420921353. doi: 10.1177/2380084420921353.
75. Teven C.M., Farina E.M., Rivas J., Reid R.R. Fibroblast growth factor (FGF) signaling in development and skeletal diseases. *Genes Dis.*, 2014, Vol. 1, pp. 199-213.
76. Vaillant A.A. J., Qurie A. Interleukin Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020, 29763015.
77. Wang F., Qiao W., Xu X., Wang S., Regenstein J.M., Bao B., Ma M. Egg yolk immunoglobulins' impact on experimental periodontitis caused by *Porphyromonas gingivalis*. *Technol. Health Care*, 2018, Vol. 26, no. 5, pp. 805-814.
78. Wei H., Li B., Sun A., Guo F. Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, Vol. 1172, pp. 79-96.
79. Yin I.X., Yu O.Y., Zhao I.S., Mei M.L., Li Q.-L., Tang J., Chu C.-H. Developing biocompatible silver nanoparticles using epigallocatechin gallate for dental use. *Arch. Oral Biol.*, 2019 Mar 28, Vol. 102, pp. 106-112.
80. Zhao Q., Hu Y., Deng S., Yu P., Chen B., Wang Z., Han X. Cytidine-phosphate-guanosine oligodeoxynucleotides in combination with CD40 ligand decrease periodontal inflammation and alveolar bone loss in a TLR9-independent manner. *J. Appl. Oral Sci.*, 2018, Vol. 26, e20170451. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0451.

Авторы:

Антонов И.И. — аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Мудров В.П. — к.м.н., ассистент кафедры медицинской биохимии и иммунопатологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр» Министерства обороны РФ, Москва, Россия

Нелюбин В.Н. — д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский медико-стоматологический институт ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Мураев А.А. — д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Иванов С.Ю. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Authors:

Antonov I.I., Postgraduate Student, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Russian University of the People Friendship, Moscow, Russian Federation

Mudrov V.P., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, 9th Clinical and Diagnostic Center, Moscow, Russian Federation

Nelyubin V.N., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Research Medical and Dental Institute, A. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russian Federation

Muraev A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Russian University of the People Friendship, Moscow, Russian Federation

Ivanov S.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Russian University of the People Friendship; Head, Department of Maxillofacial Surgery, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Поступила 10.11.2020
Принята к печати 19.02.2021

Received 10.11.2020
Accepted 19.02.2021