

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Фоменко Е.В.¹, Грудянов А.И.¹, Калюжин О.В.², Солонин С.А.³,
Кашолкина Е.А.³, Годков М.А.^{3,4}



<https://elibrary.ru/nqydob>

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ МУРАМИЛПЕПТИДОВ НА СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АГРЕССИВНЫМ ПАРОДОНТИТОМ

¹ ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, 119021, Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, Москва, Россия;

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, Москва, Россия;

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования – определить влияние композиции мурамилпептидов на динамику содержания лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови в ходе комплексного лечения пациентов с агрессивным пародонтитом.

Материалы и методы. 76 пациентов с агрессивным пародонтитом в возрасте 20–36 лет рандомизировали в две группы: основную и контрольную. Всем пациентам в рамках комплексного консервативного лечения проводили местную антибактериальную терапию. Пациентам основной группы дополнительно ежедневно внутримышечно вводили иммуномодулятор на основе трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (Полимурамил) в дозе 200 мкг в течение 5 суток. В течение 12 месяцев после завершения лечения оценивали динамику индекса кровоточивости десен Mühlemann, содержания лейкоцитов и лимфоцитов, а также субпопуляционного состава лимфоцитов в крови методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. В обеих группах лечение вызывало стойкое (до 12 месяцев) снижение индекса Mühlemann, выраженное в большей степени у пациентов, получавших иммуномодулятор. Число лейкоцитов, лимфоцитов, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD16⁺CD56⁺-субпопуляций стойко возрастало, а в контрольной группе – снижалось. Различий между группами по числу CD3⁺CD8⁺-клеток в течение всего наблюдения не выявили. Медиана абсолютного количества CD19⁺-клеток до лечения в обеих группах была около верхней границы условной нормы; после лечения в основной группе выявили увеличение их числа, которое сохранялось в течение 1 года, а в контрольной группе – снижение в течение первых 3 месяцев с последующим возвратом к исходным значениям.

Заключение. Применение композиции мурамилпептидов у пациентов с агрессивным пародонтитом повышает клиническую эффективность комплексного лечения и вызывает изменения субпопуляционного состава лимфоцитов, совокупность которых можно трактовать как стимуляцию противомикробной иммунной защиты.

Ключевые слова: агрессивный пародонтит; композиция мурамилпептидов; Полимурамил; индекс Mühlemann; лейкоциты; лимфоциты; субпопуляции лимфоцитов

Для цитирования: Фоменко Е.В., Грудянов А.И., Калюжин О.В., Солонин С.А., Кашолкина Е.А., Годков М.А. Влияние композиции мурамилпептидов на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с агрессивным пародонтитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 869-875

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-869-875>

EDN: NQYDOB

Для корреспонденции: Фоменко Е.В., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы пародонтологии ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: efomenko88@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 21.09.2025
Принята к печати 15.11.2025
Опубликовано 01.12.2025

Fomenko E.V.¹, Grudyanov A.I.¹, Kalyuzhin O.V.², Solonin S.A.³, Kasholkina E.A.³, Godkov M.A.³

THE INFLUENCE OF A MURAMYL PEPTIDE COMPOSITION ON THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE PERIODONTITIS

¹ Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, 119021, Moscow, Russia;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119048, Moscow, Russia;

³ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia;

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

The aim of the study is to determine the effect of muramyl peptides composition on the dynamics of leukocytes, lymphocytes and

subpopulation composition of lymphocytes in peripheral blood during the complex treatment of patients with aggressive periodontitis. **Materials and methods.** 76 patients with aggressive periodontitis aged 20–36 years were randomized into two groups: the main and control. All patients received local antibacterial therapy as part of the complex conservative treatment. Patients of the main group were additionally administered an immunomodulator based on three muramyl peptides of gram-negative bacteria (Polymuramyl) at a dose of 200 µg intramuscularly daily for 5 days. During 12 months after the completion of treatment, the dynamics of the Mühlemann bleeding index, the content of leukocytes and lymphocytes, as well as the subpopulation composition of lymphocytes in the blood were evaluated by flow cytometry.

Results. In both groups, treatment caused a persistent (up to 12 months) decrease in the Mühlemann index, which was more pronounced in patients who received the immunomodulator. The number of leukocytes, lymphocytes, CD3-CD16+CD56+⁺, CD3+ cells, and their subpopulations before and during 1 year after treatment in most patients fluctuated within the reference values of the conditional norm; however, in the main group, the absolute number of lymphocytes and their CD3+⁺, CD3+CD4+⁺, and CD3-CD16+CD56+ subpopulations steadily increased, while in the control group, it decreased. No differences were found between the groups in terms of the number of CD3+CD8+ cells during the entire follow-up period. The median absolute number of CD19+ cells before treatment was near the upper limit of the reference range in both groups; after treatment, the main group showed an increase in their number that persisted for 1 year, while the control group showed a decrease during the first 3 months, followed by a return to the initial values. **Conclusion.** The use of muramyl peptides composition in patients with aggressive periodontitis increases the clinical effectiveness of complex treatment and causes changes in the subpopulation composition of lymphocytes, which can be interpreted as stimulation of anti-infective immune protection.

Key words: aggressive periodontitis; muramyl peptides composition; Polymuramyl; Mühlemann index; leukocytes; lymphocytes; lymphocyte subpopulations

For citation: Fomenko E.V., Grudyanov A.I., Kalyuzhin O.V., Godkov M.A., Solonin S.A., Kasholkina E.A. The influence of a muramyl peptide composition on the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with aggressive periodontitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 869–875 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-869-875>
EDN: NQYDOB

For correspondence: Fomenko E.V., Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Periodontology Group at the Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: efomenko88@mail.ru

Information about authors:

Fomenko E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4747-8039>;
Grudyanov A.I., <https://orcid.org/0000-0003-3818-9307>;
Kalyuzhin O.V., <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>;
Solonin S.A., <https://orcid.org/0000-0002-4379-6243>;
Kasholkina E.A., <https://orcid.org/0000-0002-9395-7578>;
Godkov M.A., <https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>.

Acknowledgment. The research was supported by RSF (project No. 24-25-20072).

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 21.09.2025
Accepted 15.11.2025
Published 01.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Агрессивная форма пародонтита – это наиболее тяжелая форма воспалительно-деструктивных поражений пародонта, хроническое заболевание, вызванное взаимодействием биопленки бактериального налета и иммунных реакций хозяина в тканях пародонта, наблюдается у молодых людей в возрасте 17–36 лет и проявляется частыми обострениями воспалительного процесса и стремительной резорбцией кости альвеолярного отростка (части) челюстей [1]. Это заболевание отличается крайне неблагоприятным прогнозом. Повреждение тканей пародонта происходит в том случае, когда патогенное воздействие бактерий и других этиологических факторов превосходит их защитные механизмы, что приводит к формированию местного тканевого ответа. Интенсивность и качество местных и системных иммунологических реакций организма человека определяют выраженность и особенности клинических проявлений, течение воспалительных заболеваний пародонта, а также влияют на эффективность лечебных вмешательств.

Системное иммуномодулирующее лечение продолжает оставаться активно изучаемым подходом в лече-

нии агрессивного пародонтита, особенно в контексте «прогностической, профилактической и персонализированной» пародонтологии [1]. Одним из инструментов управления системой врожденного иммунитета при пародонтите могут быть иммуномодуляторы микробного происхождения, так как они содержат микроб-ассоциированные молекулярные паттерны (MAMPs), распознавание которых специализированными рецепторами клеток врожденного иммунитета ведет к активации клеточного иммунитета и нормализации клинической картины. Иммуномодулирующий препарат на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий является агонистом внутриклеточных рецепторов NOD2 и NOD1 моноцитов и макрофагов [2] и может быть использован в комплексном лечении агрессивной формы пародонтита [3].

ЦЕЛЬЮ нашего исследования является изучение влияния применения композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в комплексном консервативном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови.

Таблица 1

Влияние композиции мурамилпептидов на динамику индекса кровоточивости десны Mühlemann у пациентов с агрессивной формой пародонтита

Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (<i>p</i>)
	Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n=36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n=40)		
	Индекс Mühlemann (баллы)	Значимость различий с показателями до лечения (<i>p</i>)	Индекс Mühlemann (баллы)	Значимость различий с показателями до лечения (<i>p</i>)	
до лечения	2,8 [2,4; 3,0]	—	3,0 [2,4; 3,0]	—	0,428
7 суток	0,3 [0,0; 0,5]	<0,001	1,0 [0,8; 1,3]	<0,001	<0,001
21 день	0,2 [0,0; 0,3]	<0,001	0,8 [0,5; 1,0]	<0,001	<0,001
3 мес.	0,1 [0,0; 0,2]	<0,001	1,0 [0,8; 1,1]	<0,001	<0,001
6 мес.	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001	1,0 [1,0; 1,4]	<0,001	<0,001
9 мес.	1,0 [0,7; 1,7]	<0,001	2,0 [1,5; 2,1]	<0,001	<0,001
12 мес.	0,3 [0,0; 0,6]	<0,001	1,0 [0,6; 1,1]	<0,001	<0,001

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 76 пациентов в возрасте от 20 до 36 лет с агрессивной формой пародонтита средней степени без соматических заболеваний в анамнезе.

Все пациенты письменно подтвердили информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критериями невключения и исключения пациентов из исследования были: наличие острых или находящихся в стадии обострения хронических инфекционных заболеваний (включая СПИД, гепатит В и С, сифилис, туберкулез); сахарный диабет; аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; заболевания крови и кроветворных органов; длительная гормональная терапия кортикостероидами; беременность и кормление грудью; психические заболевания; отягощенный аллергологический анамнез.

76 пациентов с диагнозом «Агрессивная форма пародонтита {K.05.5}» рандомизированы в две группы в зависимости от вида лечения: основную и контрольную. Пациентам обеих групп в рамках комплексной консервативной терапии проводили местную антибактериальную терапию, осуществляли процедуры по профессиональной гигиене рта, проводили кюретаж пародонтальных карманов. Кроме того, пациентам основной группы назначали внутримышечные инъекции препарата на основе трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (Полимурамил, регистрационный номер ЛП-002069, ООО «Корус Фарм», Россия) по схеме: 5 внутримышечных инъекций в дозе 200 мкг в течение 5 дней, 1 инъекция в день. Клиническое состояние тканей пародонта оценивали с помощью индекса кровоточивости десны Mühlemann (Mühlemann H.R., 1971) в модификации Коуэлл (Cowell I., 1975). Для определения состава лейкоцитов, лимфоцитов и субпопуляционного состава лимфоцитов в сыворотке крови применяли метод лазерной проточной цитофлуориметрии на цитометре "FacsCanto II" ("Becton Dickinson"). (Канада).

Взятие крови для лабораторного исследования абсолютного и относительного содержания лимфоцитов в периферической крови производили строго натощак (в период с 8.00 до 11.00) венопункцией локтевой вены, не менее 10 мл. Пробирки с сывороткой крови немедленно после забора доставляли в лабораторию клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». 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-, НК-лимфоцитов).

Статистический анализ. Статистический ана-

лиз данных в настоящем исследовании выполнялся с использованием программных продуктов XLSTAT и STATISTICA версии 12.0.

Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки различий между контрольной и основной группами применяли критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test, two-tailed). Для выявления различий на разных этапах лечения использовали критерий Уилкоксона (Wilcoxon matched-pairs signed rank test, two-tailed) для парных сравнений. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные представляли в формате Me [Q1; Q3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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. После проведения местной антимикробной терапии и снижения микробной нагрузки через 7 суток наблюдалось значительное снижение индекса кровоточивости: в основной группе – до 0,3 [0,0; 0,5] баллов, в контрольной – до 1,0 [0,8; 1,3] балла (табл. 1). Низкие значения индекса сохранялись на протяжении всего периода наблюдения до 6 месяцев включительно; к 9-му месяцу отмечалось увеличение индекса кровоточивости, однако он не достигал исходных значений. Повторное местное антимикробное лечение через 9 месяцев вызвало снижение индекса, выявляемое на 12 месяцев наблюдения до показателей, сопоставимых с результатами после первого курса терапии. На всех этапах лечения динамика снижения индекса кровоточивости в основной группе была более интенсивной, чем в контрольной группе [2], что указывает на более выраженный терапевтический эффект при применении бактериального иммуномодулятора, известного как агонист NOD1/NOD2-рецепторов [3].

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 (табл. 2).

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 (табл. 3). 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 (табл. 4). 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,

Таблица 2

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) (n = 36)		Контрольная группа (стандартное лечение) (n = 40)		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
Лейкоциты, $\times 10^9$ клеток/л	4-10	до лечения	8,100 [6,900; 8,790]	—	8,100 [5,935; 8,885]	—	0,719
		7 суток	7,950 [7,030; 8,800]	0,050	8,100 [5,850; 8,940]	0,114	0,476
		21 день	7,995 [7,150; 9,000]	0,038	8,000 [6,005; 8,965]	0,260	0,438
		3 мес.	8,125 [7,050; 8,765]	0,068	8,200 [5,995; 9,045]	0,899	0,662
		6 мес.	8,050 [7,000; 8,800]	0,019	8,200 [6,000; 9,000]	0,821	0,700
		9 мес.	8,100 [7,000; 8,725]	0,200	8,250 [6,150; 9,000]	0,323	0,872
		12 мес.	8,000 [7,000; 8,750]	0,184	8,200 [6,100; 9,300]	0,880	0,731
Лимфоциты, %	20-40	до лечения	32,950 [26,450; 37,650]	—	31,500 [25,450; 36,300]	—	0,880
		7 суток	34,000 [29,400; 37,500]	<0,0001	31,500 [24,000; 35,800]	0,001	0,014
		21 день	34,000 [27,300; 37,900]	<0,0001	32,350 [24,750; 35,000]	<0,0001	0,001
		3 мес.	33,000 [25,800; 35,800]	<0,0001	32,900 [25,250; 35,250]	<0,0001	0,002
		6 мес.	33,000 [25,650; 35,800]	<0,0001	32,650 [24,650; 35,250]	0,001	0,006
		9 мес.	33,000 [26,300; 35,750]	<0,0001	32,500 [24,750; 35,600]	0,001	0,012
		12 мес.	33,000 [25,500; 35,250]	<0,0001	32,500 [24,650; 35,300]	0,0002	0,011
Лимфоциты, $\times 10^9$ клеток/л	1,0 – 4,8	до лечения	2,206 [1,950; 2,473]	—	2,202 [1,624; 2,490]	—	0,905
		7 суток	2,372 [2,186; 2,643]	<0,001	2,184 [1,600; 2,486]	0,001	0,014
		21 день	2,400 [2,200; 2,700]	<0,001	2,091 [1,620; 2,431]	<0,001	0,002
		3 мес.	2,400 [2,200; 2,555]	<0,001	2,125 [1,620; 2,391]	<0,001	0,002
		6 мес.	2,400 [2,200; 2,650]	<0,001	2,200 [1,650; 2,450]	0,002	0,006
		9 мес.	2,400 [2,180; 2,596]	<0,001	2,194 [1,646; 2,474]	0,006	0,014
		12 мес.	2,400 [2,200; 2,600]	<0,001	2,200 [1,650; 2,400]	<0,001	0,011

Таблица 3

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания $CD3^{+}$ -клеток в периферической крови

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил), n=36		Контрольная группа (стандартное лечение), n=40		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
CD3 ⁺ -клетки (Т-лимфоциты), ×10 ⁹ клеток/л	1,0 – 1,67	До лечения	1,445 [1,270; 1,573]	-	1,511 [1,107; 1,686]	-	0,363
		7 суток	1,556 [1,423; 1,710]	<0,0001	1,443 [1,070; 1,635]	<0,0001	0,048
		21 день	1,594 [1,419; 1,732]	<0,0001	1,393 [1,081; 1,629]	<0,0001	0,002
		3 мес	1,577 [1,463; 1,703]	<0,0001	1,404 [1,084; 1,611]	<0,0001	0,004
		6 мес	1,570 [1,390; 1,700]	<0,0001	1,405 [1,145; 1,635]	<0,0001	0,013
		9 мес	1,572 [1,383; 1,687]	<0,0001	1,423 [1,077; 1,615]	<0,0001	0,019
		12 мес	1,560 [1,370; 1,675]	<0,0001	1,410 [1,080; 1,590]	<0,0001	0,017

которая представлена главным образом Т-хелперами, в основной группе, что можно трактовать как стойкая активизация адаптивных иммунных реакций под влиянием композиции мурамилпептидов.

Иммунорегуляторный индекс (отношение $CD4^+$ / $CD8^+$ -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 (табл.5), что отражает повышение активности и преобладание Т-хелперного звена иммунитета.

Естественные киллеры (NK) ($CD3^-CD16^+CD56^+$ -клетки) являются важным компонентом врожденной иммунной защиты [4]. Анализ их абсолютного числа показал увеличение с $0,213 [0,180; 0,256] \times 10^9$ 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 NK-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 NK-клеток были статистически значимы на ранних этапах наблюдения (7-й и 21-й дни). Полученные данные демонстрируют увеличение количества NK-клеток в основной группе под воздействием препарата на основе композиции трех мурамилпептидов клеточной стенки грамотрицательных бактерий 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 [5].

Динамика числа В-лимфоцитов ($CD19^+$ -клеток) в периферической крови у пациентов основной и контрольной групп также характеризовалась существенными различиями, отражающими влияние агониста NOD1/NOD2 на показатели адаптивного гуморального иммунитета (табл.7).

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.

Таблица 4

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания $CD3^+ CD4^+$ -клеток в периферической крови

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил), n=36		Контрольная группа (стандартное лечение), n=40		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки (Т-хелперы/регуляторы), ×10 ⁹ клеток/л	0,4 – 1,1	До лечения	0,688 [0,518; 0,868]	—	0,732 [0,444; 0,989]	—	0,572
		7 суток	0,825 [0,733; 0,998]	<0,0001	0,686 [0,409; 0,930]	0,009	0,022
		21 день	0,851 [0,765; 1,028]	<0,0001	0,693 [0,417; 0,873]	0,0003	0,003
		3 мес	0,856 [0,744; 1,007]	<0,0001	0,659 [0,394; 0,880]	0,0002	0,004
		6 мес	0,836 [0,751; 0,970]	<0,0001	0,684 [0,398; 0,919]	0,003	0,013
		9 мес	0,831 [0,737; 0,970]	<0,0001	0,684 [0,405; 0,916]	0,004	0,029
		12 мес	0,818 [0,722; 0,968]	<0,0001	0,680 [0,405; 0,929]	0,0003	0,018

Таблица 5

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания $CD3^+ CD8^+$ -клеток и иммунорегуляторного индекса

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил), n=36		Контрольная группа (стандартное лечение), n=40		различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки (цитотоксические Т-лимфоциты), ×10 ⁹ клеток/л	0,109 – 0,897	До лечения	0,498 [0,396; 0,606]	—	0,512 [0,362; 0,640]	—	0,847
		7 суток	0,521 [0,432; 0,621]	0,089	0,475 [0,342; 0,615]	0,039	0,163
		21 день	0,521 [0,431; 0,618]	0,336	0,475 [0,329; 0,598]	0,019	0,145
		3 мес	0,495 [0,449; 0,588]	0,507	0,461 [0,352; 0,598]	0,076	0,275
		6 мес	0,519 [0,443; 0,623]	0,159	0,479 [0,366; 0,604]	0,827	0,250
		9 мес	0,517 [0,432; 0,607]	0,329	0,480 [0,352; 0,604]	0,510	0,320
		12 мес	0,515 [0,437; 0,600]	0,329	0,479 [0,365; 0,596]	0,389	0,326
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8	1,4 – 2,1	До лечения	1,396 [0,992; 1,631]	—	1,362 [1,071; 1,809]	—	0,603
		7 суток	1,590 [1,212; 1,871]	<0,001	1,405 [1,002; 1,769]	0,525	0,113
		21 день	1,615 [1,355; 1,970]	<0,001	1,336 [1,087; 1,720]	0,336	0,032
		3 мес	1,652 [1,281; 2,050]	<0,001	1,346 [1,055; 1,784]	0,276	0,023
		6 мес	1,600 [1,275; 2,000]	<0,001	1,300 [1,000; 1,800]	0,368	0,084
		9 мес	1,519 [1,241; 2,000]	<0,001	1,319 [1,031; 1,615]	0,074	0,074
		12 мес	1,534 [1,230; 1,998]	<0,001	1,300 [1,000; 1,700]	0,060	0,038

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

В настоящее время в отечественной и зарубежной пародонтологии продолжается научный поиск различных иммуномодулирующих 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 разработанным методом лечения. 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 согласуются с данными А.В. Шумского, который выявил, что иммуномодулятор Галавит восстанавливает пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, нормализует содержание Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток в периферической крови. В то же время другие исследователи в результате комплексной терапии пациентов с пародонтитом с использованием иммуномодулятора полиоксидония не выявили изменений периферической крови [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено повышение клинической эффективности комплексного консервативного лечения агрессивного пародонтита за счет применения иммуномодулятора на основе трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий, что подтверждалось статистически значимыми межгрупповыми различиями индекса кровоточивости десен Mühlemann в динамике.

При этом применение бактериального иммуностимулятора в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита вызывало стойкое увеличение в периферической крови абсолютного и относительного содержания лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3⁺-клеток), Т-хелперов/регуляторов (CD3⁺CD4⁺-клеток), В-лимфоцитов (CD19⁺-клеток),

Таблица 6

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания NK-клеток в периферической крови

Показатель	Референсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил), n = 36		Контрольная группа (стандартное лечение), n = 40		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
NK-клетки CD3-CD16+CD56+, 10 ⁹ /л	0,024–0,406	До лечения	0,213 [0,180; 0,256]	—	0,244 [0,129; 0,288]	—	0,679
		7 суток	0,281 [0,251; 0,340]	<0,0001	0,215 [0,122; 0,311]	0,199	0,0002
		21 день	0,282 [0,264; 0,347]	<0,0001	0,212 [0,126; 0,282]	0,167	<0,0001
		3 мес	0,247 [0,220; 0,298]	0,011	0,213 [0,134; 0,297]	0,168	0,012
		6 мес	0,177 [0,140; 0,206]	0,004	0,158 [0,102; 0,197]	<0,0001	0,148
		9 мес	0,212 [0,180; 0,256]	0,999	0,244 [0,127; 0,288]	0,965	0,753
		12 мес	0,279 [0,244; 0,322]	<0,0001	0,215 [0,111; 0,311]	0,199	0,001

Таблица 7

Влияние применения композиции мурамилпептидов в комплексном лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита на динамику содержания CD19⁺-клеток в периферической крови

Показатель	Рефе-ренсные значения (условная норма)	Этап лечения	Группы пациентов				Значимость различий между группами (p), кр. Mann-Whitney
			Основная группа (стандартное лечение + Полимурамил) , n = 36		Контрольная группа (стандартное лечение), n = 40		
			Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	Me [Q1; Q3]	Значимость различий с показателями до лечения (p), кр. Wilcoxon	
CD19 ⁺ -клетки (В-лимфоциты), ×10 ⁹ клеток/л	0,15 – 0,24	До лечения	0,252 [0,203; 0,300]	–	0,230 [0,192; 0,320]	–	0,592
		7 суток	0,298 [0,265; 0,349]	<0,0001	0,213 [0,174; 0,282]	0,016	0,001
		21 день	0,352 [0,307; 0,406]	<0,0001	0,208 [0,170; 0,298]	0,004	<0,001
		3 мес	0,324 [0,267; 0,387]	<0,0001	0,219 [0,178; 0,285]	0,070	<0,001
		6 мес	0,312 [0,264; 0,354]	<0,0001	0,227 [0,195; 0,304]	0,070	0,001
		9 мес	0,307 [0,263; 0,357]	<0,0001	0,228 [0,194; 0,288]	0,219	0,002
		12 мес	0,289 [0,255; 0,353]	<0,0001	0,232 [0,191; 0,298]	0,125	0,003

временное (в течение 21 суток) увеличение НК-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺-клеток).

При применении композиции мурамилпептидов также установлен выраженный и устойчивый сдвиг иммунорегуляторного индекса в сторону увеличения в основной группе пациентов, что отражает повышение активности и преобладание Т-хелперного звена иммунитета.

Обращает на себя внимание стойкость клинического действия и иммунологических сдвигов, вызванных бактериальным иммуномодулятором, которую можно объяснить репрограммированием костномозговых лимфоидных клеток-предшественников в рамках концепции тренированного иммунитета [8].

Таким образом, применение композиции трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий у больных агрессивной формой пародонтита не только повышало эффективность комплексного лечения, но и вызывало ряд устойчивых изменений системных показателей врожденного и адаптивного иммунитета, совокупность которых указывает на стимуляцию противoinфекционной иммунной защиты.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Л.А., Гуревич К.Г., Тебloeва Л.М. Распространенность, тяжесть, история заболевания пародонта. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2010; 18 (3):135-8.
2. Калюжин О. В., Летьева О. И., Зиганшин О. Р., Маркеева Д. А., Блохина Ю. В., Феденко Е. С., Попилук С. Ф. Композиция трех мурамилпептидов грамотрицательных бактерий в иммунотерапии хронической пиодермии. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (6): 1187-96.
3. Грудянов А.И., Фоменко Е.В., Калюжин О.В. Клиническая эффективность иммуномодулирующего препарата на основе композиции мурамилпептидов при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. *Стоматология*. 2020; 99(6): 24-7. DOI: 10.17116/stomat20209906124.
4. Bjorgen J.C., Dick J.K., Cromarty R., Hart G.T., Rhein J. NK cell subsets and dysfunction during viral infection: a new avenue for therapeutics? *Front. Immunol.* 2023; 14:1267774. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1267774.
5. Gaudilliere D.K., Culos A., Djebali K., Tsai A.S., Ganio E.A., Choi W.M. et al. Systemic immunologic consequences of chronic periodontitis. *J. Dent. Res.* 2019 Aug; 98(9):985-93. DOI: 10.1177/0022034519857714.
6. Шумский А.В. Иммунопатогенетический подход в лечении воспалительных заболеваний полости рта. *Пародонтология*. 2005; 37 (4):12-5.
7. Сашкина Т.И., Порядин Г.В., Рунова Г.С. и др. Применение иммуномодулятора для коррекции воспалительного процесса в тканях пародонта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. *Российская стоматология*. 2016; 9(3):38-41.
8. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Российский аллергологический журнал*. 2015; (4):45-51. https://elibrary.ru/download/elibrary_24223227_96154458.pdf.



REFERENCES

1. Dmitrieva L.A., Gurevich K.G., Tebloeva L.M. Prevalence, severity, and history of periodontal disease. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2010; 18 (3): 135-8. (in Russian)

2. Kalyuzhin O.V., Letyaeva O. I., Ziganshin O.R., Markeeva D.A., Bloxina Yu.V., Fedenko E. S., Popilyuk S.F. Composition of three muramyl peptides from gram-negative bacteria in the immunotherapy of chronic pyoderma. *Meditinskaya immunologiya*. 2019; 21 (6): 1187-96. (in Russian)
3. Grudyanov A.I., Fomenko E.V., Kalyuzhin O.V. Clinical effectiveness of an immunomodulatory drug based on a muramylpeptide composition in the treatment of patients with chronic generalized periodontitis. *Stomatologiya*. 2020; 99(6):24-7. DOI: 10.17116/stomat20209906124. (in Russian)
4. Bjorgen J.C., Dick J.K., Cromarty R., Hart G.T., Rhein J. NK cell subsets and dysfunction during viral infection: a new avenue for therapeutics? *Front. Immunol.* 2023; 14:1267774. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1267774.
5. Gaudilliere D.K., Culos A., Djebali K., Tsai A.S., Ganio E.A., Choi W.M. et al. Systemic immunologic consequences of chronic periodontitis. *J. Dent. Res.* 2019 Aug; 98(9):985-93. DOI: 10.1177/0022034519857714.
6. Shumskiy A.V. Immunopathogenetic approach in the treatment of inflammatory oral diseases. *Parodontologiya*. 2005; 37 (4): 12-5. (in Russian)
7. Sashkina T.I., Poryadin G.V., Runova G.S. et al. 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*. 2016; 9(3):38-41. DOI: 10.17116/rossstomat20169338-41. (in Russian)
8. Kalyuzhin O.V. The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunomodifiers. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal*. 2015; (4):45-51. h (in Russian)