



## Пародонтология

Поступила 18.08.2021

# Изучение клинической эффективности комплекса природных цитокинов и антимикробных пептидов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

[https://doi.org/10.35556/idr-2021-4\(97\)16-20](https://doi.org/10.35556/idr-2021-4(97)16-20)

### Резюме

**Целью работы** было определение противовоспалительной эффективности применения комплекса природных цитокинов и антимикробных пептидов (препарата Суперлимф) при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени.

**Материал и методы:** 60 пациентов были рандомизированы в 2 равные группы: основную и контрольную. Пациентам обеих групп снимали зубные отложения с помощью ультразвукового аппарата Piezon-Master-400 и полировали поверхности корней зубов с применением пародонтальных боров — Scaling, Root Planning (SRP), обучали правилам гигиены рта с последующим трехкратным контролем. Пациентам основной группы дополнительно апплицировали на десну резорбируемые пластины препарата Суперлимф. Для оценки интенсивности воспаления в тканях пародонта применяли клинические индексы Мюллемана и РМА.

**Результаты:** Динамика клинических индексов Мюллемана и РМА до лечения, через 7 дней и через 21 день после проведенного лечения показала статистически достоверный более выраженный противовоспалительный эффект у пациентов в основной группе, которым дополнительно к SPR применяли Суперлимф.

**Выводы:** Местное применение препарата Суперлимф в сочетании с SRP повышает эффект противовоспалительного лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени.

**Ключевые слова:** хронический пародонтит, цитокины, иммуномодулятор.

**Для цитирования:** Грудянов А.И., Фоменко Е.В., Калюжин О.В., Беркутова И.С. Изучение клинической эффективности комплекса природных цитокинов и антимикробных пептидов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

Грудянов А.И.<sup>1</sup>, д.м.н., профессор,  
<http://orcid.org/0000-0003-3818-9307>  
Фоменко Е.В.<sup>1</sup>, к.м.н., <http://orcid.org/0000-0003-4747-8039>

Калюжин О.В.<sup>2</sup>, д.м.н., профессор,  
<http://orcid.org/0000-0003-3628-2436>  
Беркутова И.С.<sup>1</sup>, к.м.н., <http://orcid.org/0000-0002-9090-9917>

<sup>1</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России

<sup>2</sup> Кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФGAOY BO "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России

Для переписки:

E-mail address: efomenko88@mail.ru

Стоматология для всех. 2021, №4(97): 16-20. doi: 10.35556/idr-2021-4(97)16-20

**Study of the clinical complex efficacy of natural cytokines and antimicrobial peptides in the treatment of patients with inflammatory periodontal diseases**

Grudyanov A.I.<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3818-9307>, Fomenko E.V.<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4747-8039>, Kalyuzhin O.V.<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3628-2436>, Berkutova I.S.<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9090-9917>

<sup>1</sup> National Medical Research center of dentistry and maxillofacial surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation

Russia, 119021, Moscow, Timura Frunze St., 16

<sup>2</sup> Department of Clinical Immunology and Allergology of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Russia, 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, bld. 2

### Summary

**The aim of the work** was to determine the anti-inflammatory effectiveness of the use of a complex of natural cytokines and antimicrobial peptides (Superlimf) in the treatment of patients with mild chronic generalized periodontitis.

**Materials and methods:** 60 patients were randomized into 2 equal groups. Patients of both groups were removed dental deposits using the Piezon-Master-400 ultrasound machine and the surfaces of the roots of the teeth were polished using periodontal bores (SRP — Scaling, Root Planning), taught the rules of oral hygiene with subsequent three-time control. Resorbable plates of the Superlimf preparation were additionally applied to the gum in the patients of the main group. To assess the intensity of



inflammation in periodontal tissues, the clinical indices of Muhlemann and PMA were used.

**Results:** The dynamics of the clinical indices of Muhlemann and PMA before treatment, 7 days later and 21 days after treatment showed a statistically significant more pronounced anti-inflammatory effect in patients in the main group who were treated with Superlimf in addition to SRP.

**Conclusions:** Local use of the drug Superlimf in combination with SRP increases the effect of anti-inflammatory treatment of patients with mild chronic generalized periodontitis.

**Keywords:** periodontitis, cytokines, immunomodulator.

**For citation:** Grudyanov A.I., Fomenko E.V., Kalyuzhin O.V., Berkutova I.S. Study of the clinical complex efficacy of natural cytokines and antimicrobial peptides in the treatment of patients with inflammatory periodontal diseases. *Stomatology for All / Int. Dental Review*. 2021, no.4(97): 16-20 (In Russian). doi: 10.35556/idr-2021-4(97)16-20

Хронический генерализованный пародонтит представляет собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему в силу широкой распространенности данного заболевания (от 60 до 95% среди взрослого населения) и недостаточной эффективности существующих методов лечения [1].

Причиной такого положения являются особенности микробиоты пародонтального кармана — главного этиологического фактора при пародонтите: пародонтопатогенные микроорганизмы в составе микробных биопленок обладают высокой устойчивостью к воздействию antimicrobных препаратов и, кроме того, способны активно противодействовать иммунному ответу.

Находясь в составе биопленок, микроорганизмы приобретают новые свойства. В частности, резистентность микробных биопленок к действию лекарственных препаратов возрастает в 500–1000 раз в сравнении с несвязанными между собой т.н. флоттирующими микроорганизмами в составе ротовой или десневой жидкости [1].

Поэтому очевидно, что при заболеваниях пародонта в дополнение к действию лекарственных препаратов необходимо повышение собственных antimicrobных резервов организма человека. Этим определяется постоянный интерес к новым средствам, antimicrobный эффект которых обусловлен повышением местной тканевой защиты, в том числе antimicrobным пептидам (АМП) и цитокинам [2, 3, 4, 5, 6].

Эндогенные АМП, вырабатываемые эпителиоцитами, нейтрофилами, макрофагами, способны уничтожать как грамотрицательные, так и грамположительные бактерии, разрушая их клеточную мембрану.

Кроме того, АМП действуют на грибы, вирусы и простейшие, а также обладают рядом иммуномодулирующих эффектов. Цитокины обеспечивают межклеточные взаимодействия, а также согласованность функционирования иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на патологические воздействия [2, 3].

Именно с этой целью во многих областях медицины — офтальмологии, гинекологии, хирургии — стали активно использовать лекарственные средства на основе продуктов иммунокомпетентных клеток. Одним из таких препаратов является Суперлимф — комплекс природных цитокинов и АМП, которые регулируют воспалительные реакции, иммунные процессы, стимулируют функции нейтрофилов, макрофагов и других клеток иммунной системы [3, 4, 5] и, кроме того, прямо воздействуют на бактерии и токсины [6, 7, 8].

Антибактериальный и противовоспалительный эффекты локального применения Суперлимфа обусловлены как прямым ингибирующим действием компонентов препарата на патогенные микроорганизмы, так и активацией клеток-эффекторов противoinфекционного ответа [9]. Этот препарат изменяет собственный цитокиновый фон тканей пародонта, что усиливает приток в очаг инфицирования мононуклеарных фагоцитов. В связи с этим воспалительная реакция приобретает локальный и быстро купирующийся характер. Усиление функциональной активности макрофагов способствует более быстрой резорбции продуктов распада в очаге воспаления и усилению репаративных процессов в пародонте [10, 11].

Местное применение препарата Суперлимф дает основание рассчитывать на создание высокой концентрации цитокинов в тканях пародонта и связанный с этим лечебный эффект.

Анализ вышеизложенной информации обосновал **цель настоящего исследования:** изучить возможность повышения эффективности лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени за счет введения в лечебный комплекс иммуномодулирующего препарата Суперлимф.

**Материал и методы.** В исследование были включены 60 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени в возрасте от 28 до 55 лет без аллергических и тяжелых соматических заболеваний в анамнезе. Пациенты были рандомизированы в 2 равные группы: основную и контрольную.

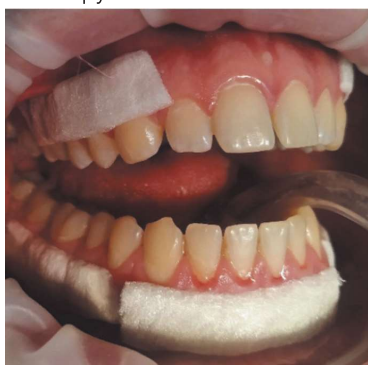
Пациентам обеих групп проводили снятие зубных отложений с помощью ультразвукового аппарата Piezon-Master-400 и полировали поверхности корней зубов с применением пародонтальных боров, а также обучали правилам гигиены рта с последующим трехкратным контролем.

Пациентов основной группы, кроме этого, в течение 10 дней лечили с применением препарата Суперлимф,

## ВОЗМОЖНОСТИ СТОМАТОЛОГИИ СЕГОДНЯ

выпускаемого в виде резорбируемых мембран. Иммуотропный препарат Суперлимф является естественным комплексом АМП и цитокинов, регулирующих врожденный и адаптивный иммунитет: он содержит интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактор, ингибирующий миграцию фагоцитов, трансформирующий фактор роста.

Мембраны Суперлимф фиксировали к слизистой оболочке десны пациентов в области всех зубов в течение 1 часа (рис. 1). Их действие сохраняется в процессе их растворения и длится от 1 часа до полутора часов – в зависимости от области их расположения и близости к крупным слюнным железам.



**Рис. 1.** Аппликация резорбируемых мембран Суперлимф к слизистой оболочке десны  
**Fig. 1.** Application of resorbable Superlimph membranes to the gingival mucosa

Поскольку интенсивность воспаления пародонта является основным критерием эффективности лечения, использовали ее выраженность и изменение в процессе лечения в качестве основного диагностического фактора. Клиническое обследование пациентов проводили с помощью пародонтальных индексов: индекса кровоточивости Muhlemann в модификации Cowell (1975) и индекса РМА в модификации Parma (1960).

С помощью индекса Мюллемана-Коуэлла (Muhlemann-Cowell) определяли степень кровоточивости десны при зондировании зубодесневой борозды на основании оценочной шкалы: 0 – если после исследования кровоточивость отсутствует; 1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 с; 2 – кровоточивость возникает сразу после проведения исследования или в пределах 30 с; 3 – кровоточивость возникает самопроизвольно или при приеме твердой пищи либо при чистке зубов. Индекс выражается в условных единицах (усл. ед).

Для оценки наличия или степени выраженности воспалительных изменений в тканях пародонта (в данном случае изучается воспаление именно в тканях десны) использовали индекс РМА в модификации Parma (папиллярно-маргинально-альвеолярный, 1960 г.) В основе этого индекса лежит проба Шиллера-Писарева на обнаружение воспаления в десне. Обследуемый участок десны высушивается тампоном, изолируется от слюны и смазывается раствором Люголя. Йод, находящийся в составе раствора, вступает в реакцию с глико-

геном, который не утилизируется, а накапливается в тканях пародонта при хроническом воспалении за счет отсутствия кератинизации эпителия. В результате реакции десна приобретает оттенки от светло-коричневого до темно-бурого.

Коды и критерии оценки:

0 – отсутствие воспаления;

1 – воспаление десневого сосочка (Р);

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

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

Индекс РМА рассчитывается по формуле:

$$\text{РМА} = \frac{\text{Сумма показателей в баллах}}{3 \times \text{число обследуемых зубов}} \times 100\%$$

Индекс выражается в процентах или в условных единицах.

При пародонтите и гингивите этот метод позволяет оценить эффективность лечебных мероприятий на тканях пародонта.

Пациентов обследовали до лечения, через 7 дней и через 21 день после завершения курса лечения.

Математическую и статистическую обработку экспериментальных данных проводили в электронных таблицах Excel офисного пакета Microsoft с использованием встроенных стандартных математических и статистических подпрограмм.

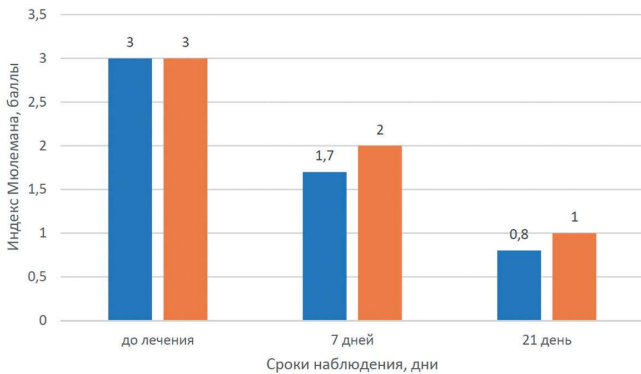
**Результаты и обсуждение.** Критериями успешного устранения воспалительной реакции в тканях краевого пародонта у пациентов считали отсутствие визуальных признаков воспаления: гиперемии, отека десны, а также снижение кровоточивости десны при зондировании (при определении индекса Muhlemann).

Индекс Мюллемана в начале лечения был одинаково максимальным у пациентов обеих групп и составлял 3,0 усл. ед. На 7-й день после начала лечения он уменьшился в основной группе пациентов с 3,0 до  $1,7 \pm 0,5$  усл. ед., в то время как в контрольной группе индекс кровоточивости снизился менее значительно: с 3,0 до  $2,0 \pm 0,6$  усл. ед. На 21-е сутки у пациентов основной группы также наблюдалось более значительное уменьшение кровоточивости: индекс Мюллемана снизился до  $0,8 \pm 0,1$ , а в контрольной группе до  $1,0 \pm 0,6$  усл. ед. (рис. 2).

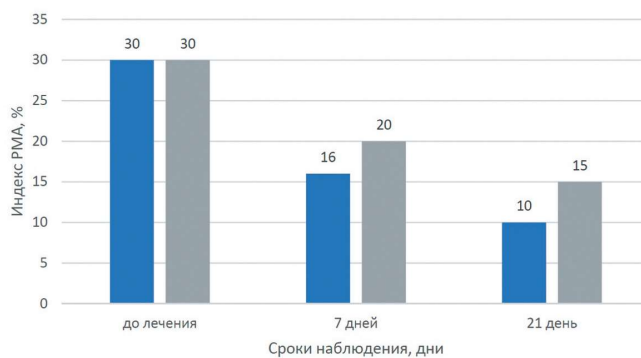
Динамика индекса РМА, который был практически одинаков у обеих групп в начале лечения, также показывает более существенное снижение у пациентов в основной группе: индекс РМА в основной группе на 7-й день снизился с 30% до 16%, а в контрольной группе – с 30% до 20%. На 21-й день воспаление в основной группе продолжало снижаться более интенсивно: в основной группе индекс РМА составил 10%, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 15% (рис. 3).



**Заключение.** Лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени с использованием препарата Суперлимф способствует более значительному, чем в контрольной группе, снижению явлений воспаления тканей пародонта.



**Рис. 2.** Динамика индекса Мюллемана в основной и контрольной группах  
**Fig. 2.** Dynamics of the Muhlemann index in the main and control groups



**Рис. 3.** Динамика индекса РМА в основной и контрольной группах  
**Fig. 3.** Dynamics of the PMA index in the main and control groups

Главной мишенью действия препарата Суперлимф служат клетки моноцитарно-макрофагальной системы человека, основной функцией которых является элиминация патогенов из организма. Активированные применением препарата моноциты и макрофаги тканей пародонта начинают синтезировать ряд цитокинов; следствием этого является активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Терапевтический эффект, связанный с местным применением препарата Суперлимф, заключается в более быстрой ликвидации явлений воспаления в десне, оптимизации механизмов иммунного ответа, сдерживающих размножение патогенной микрофлоры в тканях пародонта, и нормализации клинического состояния, что подтверждается динамикой клинических индексов.

**Литература**

1. Грудянов А.И. *Заболевания пародонта*. М., 2009, 328 с.
2. 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, Т.99. №6: 24–27. doi: 10.17116/stomat20209906124.
3. Зорина О.А., Ганковская Л.В., Балыкин Р.А., Иванюшко Т.П., Свитич О.А., Греченко В.В. Положительный эффект применения аутологических иммунопептидов при хирургическом лечении воспалительно-деструктивных поражений пародонта. *Российский стоматологический журнал*. 2017, Т.21, №1: 4–7. doi: [https://doi.org/10.18821/1728-2802201721\(1\):4-7](https://doi.org/10.18821/1728-2802201721(1):4-7)
4. Кореева Н.В., Доброхотова Ю.Э. Локальная цитокинотерапия в гинекологической практике (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013, Т.19, №4: 21–26.
5. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003, 3: 710–720.
6. Selsted M.E., Ouellette A.J. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol*. 2015, 6: 551–557. doi: 10.1038 / ni1206.
7. Ахмедов Г.Д., Царева Т.В. Антиоксидантная терапия инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств в полости рта. *Стоматология*. 2012, Т.91, №4: 36–37.
8. Ковальчук Л.В., Гвоздева Ю.В., Черноусова Л.Н., Ганковская Л.В., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Соколова Е.В., Левченко В.А. Антимикробные эффекты комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов на моделях in vitro и ex vivo. *Российский иммунологический журнал*. 2012, Т.6(15), №2: 184–193.
9. Chang E.H., Giaquinto P., Huang J., Balashova N.V., Brown A.C. Epigallocatechin gallate inhibits leukotoxin release by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* by promoting association with the bacterial membrane. *Mol Oral Microbiol*. 2019, Dec 9. doi: 10.1111/omi.12275.
10. Пустовалова Р.А., Петрова М.Б. Иммунокорректирующее действие препарата "Суперлимф" на заживление ран. *Морфология*. 2008, Т.133, №2:
11. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Ярыгин Н.В., Ярема В.И., Докторов А.А., Долгина Е.Н., Чадаев А.П., Алиханов Х.А. "Суперлимф" в комплексном лечении осложненного раневого процесса. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2005, №2: 33–43.

**References**

1. Grudyanov A.I. *Periodontal diseases*. Moscow, 2009, 328 p. (In Russian).

## ВОЗМОЖНОСТИ СТОМАТОЛОГИИ СЕГОДНЯ

2. Grudyanov A.I., Fomenko E.V., Kalyuzhin O.V. Clinical efficacy of an immunomodulatory drug based on the composition of muramyl peptides in the treatment of patients with chronic generalized periodontitis. *Dentistry*. 2020, 99(6): 24–27. doi: 10.17116/stomat20209906124 (In Russian)
3. Zorina O.A., Gankovskaya L.V., Balykin R.A., Ivanyushko T.P., Svitich O.A., Grechenko V.V. Positive effect of the use of autologous immuno-peptides in the surgical treatment of inflammatory and destructive periodontal lesions. *Russian Dental Journal*. 2017, 21(1): 4–7. doi: [https://doi.org/10.18821/1728-2802201721\(1\):4-7](https://doi.org/10.18821/1728-2802201721(1):4-7) (In Russian)
4. Koreeva N.V., Dobrokhotova Yu.E. Local cytokine therapy in gynecological practice (literature review). *Problems of reproduction*. 2013, 19(4): 21–26 (In Russian).
5. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003, 3: 710–720.
6. Selsted M.E., Ouellette A.J. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol*. 2015, 6: 551–557. doi: 10.1038/ni1206.
7. Akhmedov G.D., Tsareva T.V. Antioxidant therapy of infectious and inflammatory complications of surgical interventions in the oral cavity. *Stomatology*. 2012, 91(4): 36–37 (In Russian).
8. Kovalchuk L.V., Gvozdeva Yu.V., Chernousova L.N., Gankovskaya L.V., Smirnova T.G., Larionova E.E., Sokolova E.V., Levchenko V.A. Antimicrobial effects of a complex of natural cytokines and antimicrobial peptides on in vitro and ex vivo models. *Russian Immunological Journal*. 2012, 6(15), no.2: 184–193 (In Russian).
9. Chang E.H., Giaquinto P., Huang J., Balashova N.V., Brown A.C. Epigallocatechin gallate inhibits leukotoxin release by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* by promoting association with the bacterial membrane. *Mol Oral Microbiol*. 2019, Dec 9. doi: 10.1111/omi.12275.
10. Pustovalova R.A., Petrova M.B. Immunocorrecting effect of the drug "Superlimf" on wound healing. *Morphology*. 2008, 133, no.2: (In Russian).
11. Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Yarygin N.V., Yarema V.I., Doctors A.A., Dolgina E.N., Chadaev A.P., Alikhanov H.A. "Superlimf" in the complex treatment of complicated wound process. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2005, no.2: 33–43 (In Russian).

Правильный  
выбор  
20 лет!

**СТОМАТОЛОГИЯ РОССИИ**

ЕЖЕГОДНЫЙ СПРАВОЧНИК

ДВА ТОМА

БЕСЦЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ  
ДЛЯ

КАЖДОГО СТОМАТОЛОГА

[WWW.MIRMED.RU](http://WWW.MIRMED.RU)

