© Коллектив авторов, 2021

Гурьянова С.В.¹⁻³, Колесникова Н.В.⁴, Гудима Г.О.⁵, Лежава Н.Л.²,
Караулов А.В.⁶

Динамика иммунологических и микробиологических показателей ротовой жидкости при терапии кариеса

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биоорганической химии им. академик М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт, 117198, г. Москва, Российская Федерация³ Научно-производственная фармацевтическая компания АО «Пептек», 119571, г. Москва, Российская Федерация⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, Российская Федерация⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация⁶ Федеральное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Слизистая оболочка ротовой полости входит в единую систему мукозального иммунитета и реализует функции на уровне местного и системного иммунитета. Микрофлора совместно с рецепторами врожденного иммунитета (TLR, NLR и др.) регулирует колонизационную резистентность слизистых, определяет выраженность инфекционного процесса и поддерживает нормоценоз ротовой полости. Нарушения динамического баланса колонизационной резистентности могут приводить не только к кариесу зубов, но и другим патологиям как ротовой полости, так и всего организма.

Цель исследования – изучение уровней α -дефензинов и секреторного иммуноглобулина А (sIgA), а также представителей микробного сообщества ротовой полости молодых людей в возрасте 19–22 года с кариесом окклюзионных и контактных поверхностей боковых зубов на фоне профилактического применения препарата Ликопид® 1 мг (глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП).

Материал и методы. У 43 клинически здоровых пациентов 19–22 лет с кариесом окклюзионных и контактных поверхностей боковых зубов проводили забор ротовой жидкости до приема препарата и через 14 дней после. Участники основной группы (21 пациент) с 1-го по 10-й день наблюдения принимали сублингвально препарат Ликопид® 1 мг (ГМДП, АО «Пептек», Москва, Россия) по 1 таблетке 1 раз в день. Участники группы сравнения (22 пациента) не принимали Ликопид® 1 мг. Оценку микробиоты ротовой жидкости проводили методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием реагентов Дентофлор («ДНК-технология», Москва). Для NGS-секвенирования ДНК на приборе MiSeq (Illumina, США) использовали праймеры V6 16S рДНК. Идентификацию микроорганизмов производили с помощью программы Blast. Анализ α -дефензинов HNP1-3 и содержание sIgA в сублингвальной слюне исследовали методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов Hycult Biotech (США) и «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). При статистической обработке данных использовали критерий Манна-Уитни, программу Biostat.

Результаты. Применение лекарственного средства Ликопид® способствует восстановлению уровней α -дефензинов HNP1-3 и sIgA до уровня таковых у лиц с интактными зубами, приводит к достоверному уменьшению представленности *Porphyromonas gingivalis* и *Clostridium difficile* и увеличивает разнообразие микрофлоры ротовой полости.

Заключение. Использование лекарственного средства Ликопид® после терапии кариеса сопровождается коррекцией иммунологических показателей в ротовой жидкости.

Ключевые слова: ротовая жидкость; глюкозаминилмурамилдипептид; ГМДП; ликопид; дефензины; sIgA; врожденный иммунитет; микробиоценоз

Для корреспонденции
Гурьянова Светлана Владимировна –
кандидат биологических наук,
научный сотрудник ФГБУН
«Институт биоорганической химии
им. акад. М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова» РАН,
Минобрнауки России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: svgur@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6186-2462>

Статья получена 10.07.2021. Принята в печать 17.08.2021.

Для цитирования: Гурьянова С.В., Колесникова Н.В., Гудима Г.О., Лежава Н.Л., Караулов А.В. Динамика иммунологических и микробиологических показателей ротовой жидкости при терапии кариеса. Иммунология. 2021; 42 (4): 386–394. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-386-394>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Guryanova S.V.¹⁻³, Kolesnikova N.V.⁴, Gudima G.O.⁵, Lezhava N.L.²,
Karaulov A.V.⁶

Dynamics of immunological and microbiological indicators of oral fluid in caries therapy

¹ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of Russian Academy of Sciences, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Medical Institute, 117198, Moscow, Russian Federation

³ Research and Production Pharmaceutical Company AO «Peptek», 119571, Moscow, Russian Federation

⁴ Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, Russian Federation

⁵ National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medico-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. The mucous membrane of the oral cavity is part of a single system of mucosal immunity and implements functions at the level of local and systemic immunity. Microflora together with innate immunity receptors (TLR, NLR, etc.) regulates the colonization resistance of mucous membranes, determines the severity of the infectious process and maintains the normocenosis of the oral cavity. Violations of the dynamic balance of colonization resistance can lead not only to dental caries, but also to other pathologies of both the oral cavity and the whole organism.

The aim of this study was to estimate the levels of α -defensins and secretory immunoglobulin A (sIgA), as well as representatives of the microbial community of the oral cavity of young people aged 19–22 years with caries of the occlusal and contact surfaces of posterior teeth against the background of prophylactic use of Licipid® 1 mg (glucosaminyl muramyl dipeptide, GMDP).

Material and methods. In 43 clinically healthy patients 19–22 years old with caries of the occlusal and contact surfaces of the lateral teeth, oral fluid was taken before taking the drug and 14 days after. Patients of the main group of 21 people from 1 to 10 days of observation received drug Licipid® (1 mg) (GMDP, AO Peptek, Moscow, Russia) sublingually, 1 tablet once a day. Participants of the comparison group (22 patients) did not received Licipid®. Oral fluid microbiota was assessed by RT-PCR using Dentoflor reagents («DNA-technology», Moscow). Primers V6 16S rDNA were used for NGS DNA sequencing on an MiSeq instrument (Illumina, USA). Microorganisms were identified using the Blast software. The analysis of α -defensins HNP1-3 and the content of sIgA in sublingual saliva were studied by enzyme-linked immunosorbent assay using Hycult Biotech (USA) and Vector-Best (Novosibirsk, Russia) reagents. For statistical processing of the data the Mann-Whitney test was used and the Biostat software.

Results. The use of the drug Licipid® 1 mg helps to restore the levels of α -defensins HNP1-3 and sIgA to the level of those in individuals with intact teeth, leads to a significant decrease in the representation of *Porphyromonas gingivalis* and *Clostridium difficile* and increases the diversity of oral microflora.

Conclusion. The use of Licipid® 1 mg after the caries treatment is accompanied by the correction of immunological parameters in the oral fluid.

Keywords: oral cavity; glucosaminyl muramyl dipeptide; GMDP; licipid; defensins; sIgA; innate immunity; microbiocenosis

For correspondence

Svetlana V. Guryanova –
PhD, Researcher,
Shemyakin-Ovchinnikov Institute
of Bioorganic Chemistry of RAS,
MSHE of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: svgur@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6186-2462>

Received 10.07.2021 Accepted 17.08.2021

For citation: Guryanova S.V., Kolesnikova N.V., Gudima G.O., Lezhava N.L., Karaulov A.V. Dynamics of immunological and microbiological indicators of oral fluid in caries therapy. *Immunologiya*. 2021; 42 (4): 386–94. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-386-394> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests.

Введение

Слизистая оболочка ротовой полости входит в единую систему мукозального иммунитета и реализует функции на уровне местного и системного иммунитета. Микрофлора совместно с рецепторами врожденного иммунитета (Toll-подобными рецепторами – TLRs, Nod-подобными рецепторами – NLRs и др.) регулирует колонизационную резистентность слизистых, определяет выраженность инфекционного процесса и поддерживает нормоценоз ротовой полости. Нарушения динамического баланса колонизационной резистентности могут приводить не только к кариесу зубов, но и другим патологиям как ротовой полости, так и всего организма [1–3]. Микроорганизмы, в норме населяющие кожные и слизистые покровы человека, обеспечивают стабильное сосуществование «суперорганизма», состоящего из макроорганизма и его микрофлоры [4]. По современным представлениям микрофлора обуславливает колонизационную резистентность слизистых, определяя выраженность инфекционного процесса и его исход или хронизацию [5]. Рецепторы врожденного иммунитета, распознающие чужеродные антигены, вовлечены в регуляцию иммунитета и уровень их экспрессии, наряду с уровнем цитокинов, иммуноглобулинов и других медиаторов, может свидетельствовать о нарушении антиинфекционной резистентности.

Сублингвальная слюна содержит ряд защитных факторов, таких как муцины, иммуноглобулины (IgA, sIgA, IgG и IgM) и ферменты (лизоцим и лактопероксидазы), которые играют важную роль в поддержании здоровья полости рта. Нарушения динамического баланса между патологическими и защитными факторами приводят к кариесу зубов. Различные иммуноглобулины могут контролировать рост кариогенной микрофлоры полости рта [6]. Одним из них является секреторный иммуноглобулин A (sIgA), который играет основную роль в профилактике кариеса зубов путем подавления бактериальной адгезии, инактивации бактериальных ферментов и токсинов или путем взаимодействия с другими факторами, такими как лизоцим и лактоферрин [7]. Повышенное содержание sIgA наблюдается при остром инфекционном процессе [8]. Показатели ротовой жидкости являются чувствительными индикаторами коморбидной патологии [9].

Дефензины из семейства пептидов-антибиотиков инициируются стимулированными NLRs и TLRs. В комбинации с врожденными неспецифическими факторами иммунитета (лизоцим, комплемент, пропердин и др.) они обеспечивают антиинфекционную резистентность в продромальный период заболевания [3]. Обнаружено

защитное действие дефензинов в патологии кариеса, в частности, протективное влияние HNP-3 (α -дефензин 3) [10], выявлено повышенное содержание HNP1-3 в ротовой жидкости при кариесе [11], что свидетельствует о напряженности местного неспецифического иммунитета.

Микробиоценоз биотопов полости рта характеризуется не только скомпенсированными уровнями гуморальных факторов иммунитета, но и разнообразным составом микрофлоры [5, 12]. Макроорганизм распознает представителей микробного сообщества с помощью рецепторов врожденного иммунитета (NLR, TLR, RIG-I и др.) для формирования адекватного реагирования. Расположенные в цитоплазме NLRs – NOD1 и NOD2 – распознают и специфически связываются с мурамилпептидами, которые являются основными структурными компонентами пептидогликана как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. При этом NOD1 распознает фрагменты клеточных стенок грамотрицательных бактерий, а NOD2 распознает фрагменты клеточных стенок как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Мурамилдипептиды влияют на мукозальный иммунитет слизистых, корректируя иммунологические показатели [13]. Также мурамилдипептиды оказывают влияние на микробиоценоз слизистых. Показано, что аналог глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) непосредственно воздействует на бактерии: инициирует выход *Mycobacterium tuberculosis* из дормантной формы, обеспечивая таким образом эффективность химиотерапии туберкулеза [14].

Целью настоящего исследования стало изучение уровней α -дефензинов, sIgA, а также представителей микробного сообщества ротовой полости молодых людей в возрасте 19–22 лет с кариесом окклюзионных и контактных поверхностей боковых зубов на фоне профилактического применения препарата Ликопид® 1 мг (субстанция – ГМДП).

Материал и методы

Пациенты. Были обследованы 43 пациента в возрасте 19–22 лет (26 женщин и 17 мужчин) с кариесом поверхностей боковых зубов. Ротовую жидкость (1 мл) отбирали до применения препарата Ликопид® 1 мг (ГМДП, АО «Пептек», Россия) и через 14 дней после. Участники основной группы (21 пациент, 12 женщин и 9 мужчин) принимали препарат Ликопид® 1 мг сразу после терапии кариеса в течение 10 дней согласно инструкции: сублингвально 1 раз в день за 30 мин до еды. Группу сравнения составили 22 пациента (14 женщин, 8 мужчин), прошедших лечение кариозных полостей

тей и не употреблявших препарат Ликопид®. Кариес оценивали в соответствии с критериями для выявления кариеса, отсутствующих и запломбированных зубов. Среднее значение индекса КПУз (сумма показателей кариозных, пломбированных и удаленных зубов верхней и нижней челюсти) в каждой группе составляло 3,8.

Критерии включения в исследование: возраст 19–22 года, наличие кариозных полостей боковых поверхностей зубов, состояние относительного здоровья, согласие на участие в исследовании, отказ от табакокурения и употребления алкоголя во время исследования.

Критерии не включения: хронические, аутоиммунные или аллергические заболевания в анамнезе, использование антибиотиков, кортикостероидов и других лекарственных средств за 3 мес до начала исследования, наличие гингивита и пародонтита.

Критерии исключения: употребление алкоголя и табакокурение, инфекционные заболевания.

Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). От всех участников исследования было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных в соответствии с протоколом, одобренным решением Комитета по этике Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» Минобрнауки России.

Исследовательскую работу проводили в Медицинском центре ФГАОУ ВО «РУДН» Минобрнауки России на кафедре биологии и общей генетики и кафедре челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Оценку интересующих показателей проводили дважды: в 1-й день после терапии кариеса и на 14-й день после 10-дневного профилактического приема препарата Ликопид® 1 мг. В терапию кариеса входило пломбирование кариозных полостей, рекомендации по кратности приема пищи и гигиенического ухода за полостью рта. Участники исследования в течение срока наблюдения применяли одинаковые методы ухода за полостью рта.

Основным результатом исследования была оценка количества дефензинов и sIgA в ротовой жидкости, а также состава микрофлоры и сопоставлений указанных показателей с таковыми группы пациентов, прошедших терапию кариеса и не принимавших препарат Ликопид®.

Лабораторные исследования. Ротовую жидкость из подъязычной области в объеме 1 мл отбирали стерильными одноразовыми шприцами и помещали в стерильные одноразовые пробирки. Оценку микрофлоры ротовой жидкости проводили методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием реагентов «Дентофлор» («ДНК-технология», Москва). Для NGS-секвенирования ДНК на приборе MiSeq (Illumina, США) использовали праймеры V6 16S рДНК. Идентификацию микроорганизмов производили с помощью

программы Blast. Анализ дефензинов HNP1-3 и содержание sIgA в сублингвальной слюне исследовали методом иммуноферментного анализа с помощью реагентов Hycult Biotech (США) и «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) соответственно.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическую обработку проводили с помощью программ SPSS 19.0 (IBM, США) и MS Excel 2010 (США) методом расчета среднего значения и его стандартной ошибки ($M \pm m$). Доверительный интервал принимали равным 95 %. Статистически достоверным считались данные при $p < 0,05$. Ограничениями исследования были: узкий диапазон возраста участников и относительно малый объем выборки, в связи с чем при статистической обработке средних учитывали ошибку выборки для экстраполяции выводов на генеральную совокупность.

Результаты

Прием препарата Ликопид® по 1 мг в день в основной группе показал достоверное изменение измеряемых параметров показателей ротовой жидкости. При оценке содержания α -дефензинов HNP1-3 у лиц с кариесом окклюзионных и контактных поверхностей боковых зубов наблюдался существенный разброс значений в обеих группах: от 180 пг/мл до 325 пг/мл до приема препарата Ликопид®, причем среднее значение концентрации HNP1-3 было значительно выше нормы (табл. 1). В группе сравнения через 14 дней разброс значений концентрации HNP1-3 изменился не существенно, что может быть связано с сохранившейся достаточно большой обсемененностью слизистой ротовой полости и сохранением представленности условно-патогенной микрофлоры (см. табл. 1), а снижение концентрации HNP1-3 достигало 16 %. Между тем, при применении препарата Ликопид® в течение 10 дней после лечения кариеса у добровольцев основной группы наблюдалось существенное (на 40 %) снижение изначально высокого уровня дефензинов HNP1-3 с приближением его к соответствующим значениям у здоровых лиц того же возраста без кариеса [15].

Известно, что количество sIgA может в значительной степени изменяться при адаптации организма к стрессу и неблагоприятным условиям. В случае вытеснения комменсальных микроорганизмов патогенной микрофлорой организм человека, стараясь компенсировать негативное воздействие, вырабатывает увеличенное количество sIgA. Проведенными исследованиями содержания sIgA при кариесе установлено, что изначально повышенный уровень sIgA после терапии снижается на 12 % (табл. 2), тогда как при применении препарата Ликопид® в течение 10 дней после лечения наблюдалось более существенное (на 37 %) снижение его содержания, достигающего значений здоровых лиц того же возраста с интактными зубами [11].

Анализ микробного пейзажа выявил отличия основной группы от группы сравнения. В частности, состав микробного пейзажа в группе сравнения через 14 дней

Таблица 1. Содержание HNP1-3 в сублингвальной ротовой жидкости пациентов с кариесом окклюзионных и контактных поверхностей боковых зубов до и через 14 дней после приема препарата Ликопид®

Показатель	Группа сравнения (n = 22)		Основная группа (n = 21)		U-критерий Манна-Уитни	p
	Me	ДИ	Me	ДИ		
HNP1-3, пг/мл, 1-й день	249,91	184,22–317,68	252,12	190,5–325,31	4	> 0,05
HNP1-3, пг/мл, 14-й день	210,14	179,47–309,45	152,29	128,71–291,36	4	< 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: ДИ – диапазон изменений концентраций; Me (Medium) – среднее значение концентрации.

после лечения изменился у 9 человек, что составляет 41 %. При этом статистически значимым оказалось лишь уменьшение частоты встречаемости *Porphyromonas gingivalis* (табл. 3).

В основной группе состав микрофлоры изменился у всех участников исследования (100 %). При этом в основной группе отсутствовали представители грам-отрицательной микрофлоры и наблюдалось преобладание *Firmicutes*. Двукратное увеличение встречаемости *Lactobacterium* spp. и уменьшение встречаемости *Clostridium* spp. более чем в 2 раза свидетельствует о позитивном эффекте препарата Ликопид®. Разнообразие микрофлоры повысилось за счет *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacterium*, *Veillonella* у 85,7 % пациентов. Полученные данные аналогичны результатам исследований Z. Egija и соавт. – преобладание у здоровых взрослых индивидуумов в ротовой жидкости таксонов *Firmicutes* (род *Streptococcus*; семейство *Veillonellaceae*, род *Granulicatella*), *Proteobacteria* (рода *Neisseria*, *Haemophilus*), *Actinobacteria* (рода *Corynebacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*), *Bacteroidetes* под действием препарата Ликопид®, формирующих «основу микробиоценоза состояния здоровья» [16]. Наряду с этим, более чем в 8 раз уменьшилась обсемененность ротоглотки *P. gingivalis*, ассоциированных с заболеваниями пародонта [17], желудочно-кишечного тракта и ревматоидным артритом [18]. Представлены данные, что *P. gingivalis* может поражать плаценту [19], таким образом, наличие флоттирующих *P. gingivalis* может представлять опасность не только для здоровья пациента, но и плода. Использование препарата Ликопид® также способствовало достоверному уменьшению содержания в ротовой жидкости *St. epidermidis*, обнаруживаемого при акне, экземах, аллергических заболеваниях [20].

Необходимо отметить, что нежелательных явлений в ходе проведения исследования не обнаружено.

Обсуждение

В ходе исследования нами обнаружено влияние препарата Ликопид® на восстановление уровней α -дефензинов HNP1-3 и sIgA до таковых у ин-

дивидуумов с интактными зубами [21], достоверное уменьшение количества *Cl. difficile* и *P. gingivalis*, а также на увеличение разнообразия микрофлоры ротовой полости.

Бактерия *P. gingivalis* продуцирует множество факторов вирулентности, которые вызывают разрушение тканей пародонта, и является основным этиологическим фактором, вызывающим хронические заболевания пародонта [17]. Исчезновение *P. gingivalis* из микробиоценоза ротоглотки исключает их проникновение в поддесневую нишу, возникновение и прогрессирование заболеваний пародонта и может свидетельствовать об успешности профилактики пародонтита. Получены многочисленные убедительные доказательства влияния *P. gingivalis* на возникновение и прогрессирование болезни Альцгеймера [22, 23]. Протеазы из этих бактерий (гингипаины) были обнаружены в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера, их уровни коррелировали с уровнем деградации тау-белка и убиквитина. Гингипаины проявляют токсичность по отношению к нейронам *in vivo* и *in vitro*, разрушая тау-белок, необходимый для нормальной функции нейронов. В экспериментальной модели введение *P. gingivalis* в ротовую полость мышей привело к проникновению этих бактерий в головной мозг и увеличению продукции $A\beta_{1-42}$, компонента амилоидных бляшек [18]. Доказано, что *P. gingivalis* является решающим звеном между гингивитом, пародонтитом и старением [24]. Инфекция *Cl. difficile*, самая распространенная в США, а также других странах, является основной причиной диареи, возникающей после приема антибиотиков, и связана с заболеваемостью и смертностью [25, 26]. Уменьшение встречаемости *Clostridium* spp. более чем в 2 раза при использовании препарата Ликопид® может служить аргументом для профилактического применения этого лекарственного средства.

Обнаруженное влияние ГМДП на микробиоценоз слизистой оболочки ротовой полости может быть объяснено с позиций современных представлений об активации врожденного иммунитета через паттерно-распознающие рецепторы, определяющие присутствие

Таблица 2. Содержание sIgA в сублингвальной ротовой жидкости пациентов с кариесом окклюзионных и контактных поверхностей боковых зубов до и через 14 дней после приема препарата Ликопид®

Показатель	Группа сравнения (n = 22)		Основная группа (n = 21)		U-критерий Манна-Уитни	p
	Me	ДИ	Me	ДИ		
sIgA, мкг/мл; 1 день	247,18	103,39–288,97	258,81	105,32–295,86	5	> 0,05
sIgA, мкг/мл; 14 день	208,55	104,95–267,16	165,51	121,29–199,62	5	< 0,05

Таблица 3. Частота встречаемости микроорганизмов в сублингвальной ротовой жидкости пациентов с кариесом окклюзионных и контактных поверхностей боковых зубов до и через 14 дней после приема препарата Ликопид®

Виды микроорганизмов	Группа сравнения (n = 22), ротовая жидкость		Основная группа (n = 21), ротовая жидкость	
	до терапии абс. (%)	после терапии абс. (%)	до терапии абс. (%)	после терапии абс. (%)
<i>Streptococcus</i> spp.	22 (100)	22 (100)	21 (100)	21 (100)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	19 (86,3)	20 (90,8)	18 (85,7)	18 (85,7)
<i>Veillonella</i> spp.	22(100)	21 (95,5)	21 (100)	21 (100)
<i>Neisseria</i> spp.	12 (54,5)	12 (54,5)	10 (47,6)	8 (38,8)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	14 (63,6)	18 (81,7)	14 (66,6)	18 (85,7)*
<i>Eubacterium</i> spp.	12 (54,5)	12 (54,5)	12 (57,2)	12 (57,2)
<i>Lactobacterium</i> spp.	9 (40,9)	11 (50)	9 (42,3)	18 (85,7)*
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	18 (81,7)	12 (54,5)*	17 (80,9)	2 (9,5)*
<i>Clostridium</i> spp.	21 (95,5)	21 (95,5)	21 (100)	8 (38,8)*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13 (59)	13 (59)	15 (71,4)	10 (47,6)*
<i>Actinomyces</i> spp.	19 (86,3)	18 (81,7)	18 (85,7)	20 (95,2)

Примечание. * – $p < 0,05$.

чужеродных антигенов и реализующих защитные функции организма. Мурамилпептиды входят в состав пептидогликанов клеточных стенок грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, распознаются NOD2-рецептором врожденного иммунитета [27] и внутриклеточными белками YB-1 [28], поддерживают иммунный гомеостаз макроорганизма. При этом функции NOD2-рецептора, который обнаруживается во всех клетках, но преимущественно в клетках моноцитарного ряда, заключаются не только в защите от чужеродных организмов, но и в поддержании толерантности к непатогенным штаммам. Мурамилпептиды воздействуют на макроорганизм на уровне эпителиоцитов слизистых [13, 29, 30], кератиноцитов [31], на уровне иммунокомпетентных клеток, вовлеченных в реализацию местного и системного иммунитета [32], на уровне представителей микробного сообщества [33], обладают адьювантным эффектом [34]. Эффективность лечения с помощью мурамилпептидов пациентов с заболеваниями полости рта, такими как аллергические заболевания [35], рецидивирующий герпетический стоматит, возникший на фоне аллергического заболевания [36], хирургическое лечение врожденных расщелин губы и нёба [37], заметно увеличивается, поскольку происходит смещение баланса Th2 и Th1 [38, 39], восстановление фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов на фоне снижения повышенной активности их кислород-зависимых микробицидных систем [37]. Ранее обнаруженная эффективность применения ГМДП для коррекции иммунного статуса при остром одонтогенном пери-

остите [40] согласуется с полученными в данном исследовании результатами, что служит обоснованием для рекомендации включения препарата Ликопид® в схемы лечения заболеваний, связанных с нарушением иммунного статуса, микробиоценоза и мукозального иммунитета.

Заключение

Ликопид® – лекарственное средство на основе ГМДП – через активацию цитоплазматических NOD2-рецепторов индуцирует экспрессию генов дефензинов с неспецифической антимикробной активностью. Дефензины снижают процент выявляемости патогенных микроорганизмов, тем самым снижают их стимулирующее влияние на индукцию синтеза IgA и достоверно уменьшают частоту выявления *P. gingivalis* и *Cl. difficile*, повышают разнообразие микрофлоры ротовой полости. Целесообразно использование препарата Ликопид® в качестве профилактического средства после терапии кариеса для коррекции иммунологических показателей и нормализации микробиоценоза ротовой жидкости.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Гурьянова С.В., Колесникова Н.В.; обследование пациентов, взятие биологического материала – Лежава Н.Л.; исследование биологического материала и статистическая обработка – Гурьянова С.В., Лежава Н.Л.; написание текста – Гурьянова С.В., Гудима Г.О.; редактирование – Колесникова Н.В., Гудима Г.О., Караулов А.В.

Литература

1. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология: атлас. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 416 с.
2. Mark Welch J.L., Ramírez-Puebla S.T., Borisy G.G. Oral Microbiome Geography: Micon-Scale Habitat and Niche. *Cell Host Microbe*. 2020; 28 (2): 160–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.009>
3. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol. Res.* 2013; 69 (1): 137–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.006>
4. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr.* 2007; 137 (1 Suppl): 259S–266S.

5. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В., Алешкин В.А., Евстигнеева И.В., Афанасьев М.С., Бондаренко Н.Л., Воропаева Е.А., Алешкин А.В., Кафарская Л.И., Борисова О.Ю., Лахтин В.М. Мукозальный иммунитет и колонизационная резистентность слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях. Москва: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 2017. 78 с.
6. Kuriakose S., Sundaresan C., Mathai V., Khosla E., Gaffoor F.M.A. A comparative study of salivary buffering capacity, flow rate, resting pH, and salivary immunoglobulin A in children with rampant caries and caries-resistant children. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2013; 31: 69–73. DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-4388.115697>
7. Ranadheer E., Nayak U.A., Reddy N.V., Rao V.A. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2011; 29: 106–12.
8. Gornowicz A., Tokajuk G., Bielawska A., Maciorkowska E., Jabłoński R., Wójcicka A., Bielawski K. The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries. *Med. Sci. Monit.* 2014; 29 (20): 1095–100. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.890468>
9. Гуленко О.В., Хагурова С.Б., Быков И.М. Особенности физико-биохимических свойств ротовой жидкости у детей с кариесом зубов на фоне психоневрологических расстройств. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2017; 21 (3): 329–38. DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2017-21-3-329-338>
10. Ribeiro T.R., Dria K.J., de Carvalho C.B., Monteiro A.J., Fontes M.C., de Moraes Carvalho K., Fontes C.S. Salivary peptide profile and its association with early childhood caries. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2013; 23 (3): 225–34. DOI: [10.1111/j.1365-263X.2012.01258.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2012.01258.x)
11. Luthfi M., Setijanto D., Rahardjo M.B., Indrawati R., Rachmadi P., Ruth M.S.M.A., Dachlan Y.P. Correlation between human neutrophil peptide 1-3 secretion and azurophilic granule (CD63) expression in early childhood caries. *Dent. Res. J. (Isfahan)*. 2019; 16 (2): 81–6. PMID: 30820201
12. Борисова О.Ю., Алешкин В.А., Пименова А.С., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Шадрин Г.Б., Товмасян А.С., Ефимов Б.А., Кафарская Л.И. Микробный состав микрофлоры ротоглотки у больных с тонзиллярной патологией. Инфекция и иммунитет. 2015; 5 (3): 225–32. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-3-225-232>
13. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики). *Иммунология*. 2020; 41 (2): 174–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183>
14. Nikitushkin V.D., Demina G.R., Shleeva M.O., Guryanova S.V., Ruggiero A., Berisio R., Kaprelyants A.S. A product of RpfB and RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. *FEBS J.* 2015; 282 (13): 2500–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.13292>
15. Хейгетян А.В., Брагин Е.А., Максюков С.Ю., Лабушкина А.В., Алутина Э.Л., Харсеева Г.Г. Иммунологические показатели у больных с кариесом контактных поверхностей боковых зубов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (8): 52–4.
16. Zaura E., Keijsers B.J., Huse S.M., Crielaard W. Defining the healthy «core microbiome» of oral microbial communities. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 259. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-259>
17. How K.Y., Song K.P., Chan K.G. Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Front Microbiol.* 2016; 7: 53. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00053>
18. Dominy S.S., Lynch C., Ermini F., Benedyk M., Marczyk A., Konradi A., Nguyen M., Haditsch U., Raha D., Griffin C., Holsinger L.J., Arastu-Kapur S., Kaba S., Lee A., Ryder M.I., Potempa B., Mydel P., Hellvard A., Adamowicz K., Hasturk H., Walker G.D., Reynolds E.C., Faull R.L.M., Curtis M.A., Dragunow M., Potempa J. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*. 2019; 5 (1): eaau3333. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
19. Ye C., Katagiri S., Miyasaka N., Kobayashi H., Khemwong T., Nagasawa T., Izumi Y. The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women. *Clin. Oral. Investig.* 2020; 24 (12): 4261–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03287-4>
20. Claudel J.P., Auffret N., Leccia M.T., Poli F., Corvec S., Dréno B. Staphylococcus epidermidis: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? *Dermatology*. 2019; 235 (4): 287–94. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499858>
21. Киселева Е.А., Те Е.А. Обоснование необходимости иммунокоррекции в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта. *Медицина в Кузбассе*. 2006; 1: 13–17.
22. Lorenzi C., Bianchi N., Pinto A., Mazzetti V., Arcuri C. The role of periodontal bacteria, Porphyromonas gingivalis, in Alzheimer's disease pathogenesis and aggravation: a review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2021; 35 (3 suppl. 1): 37–45. DOI: <https://doi.org/10.23812/21-3suppl1-6>
23. Tran V.T.A., Kang Y.J., Kim H.K., Kim H.R., Cho H. Oral Pathogenic Bacteria-Inducing Neurodegenerative Microgliosis in Human Neural Cell Platform. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 28; 22 (13): 6925. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22136925>
24. Huang S., He T., Yue F., Xu X., Wang L., Zhu P., Teng F., Sun Z., Liu X., Jing G., Su X., Jin L., Liu J., Xu J. Longitudinal Multi-omics and Microbiome Meta-analysis Identify an Asymptomatic Gingival State That Links Gingivitis, Periodontitis, and Aging. *mBio*. 2021; 12 (2): e03281–20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.03281-20>
25. Sharma S., Weissman S., Walrath T., Aziz M., Vohra I., Acharya A., Sotiriadis J., Feuerstein J.D., Tabibian J.H. Readmission, healthcare consumption, and mortality in Clostridioides difficile infection hospitalizations: a nationwide cohort study. *Int. J. Colorectal Dis.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-04001-w>
26. Yun J.H., Park G.E., Ki H.K. Correlation between antibiotic consumption and the incidence of healthcare facility-onset Clostridioides difficile infection: a retrospective chart review and analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2021; 10 (1): 117. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00986-9>
27. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007; 25 (23): 4515–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.006>
28. Laman A.G., Lathe R., Shepelyakovskaya A.O., Gartseva A., Brovko F.A., Guryanova S., Alekseeva L., Meshcheryakova E.A., Ivanov V.T. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immun.* 2016; 22 (8): 666–73. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425916668982>
29. Abramashvili Yu.G., Kolesnikova N.V., Borisova O.Yu., Guryanova S.V. Low molecular weight bioregulator of bacterial origin in condylomatosis therapy optimization. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (2): 163–7. DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-2-163-167>
30. Konorev M.R., Guryanova S.V., Tyshevich E.N., Pavlyukov R.A., Borisova O.Y. Advisable including glucosaminylmuramyl peptide in Helicobacter pylori therapy: experience of ten-year investigation. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (3): 269–82. DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-3-269-282>
31. Guryanova S., Udzhukhu V., Kubylnsky A. Pathogenetic therapy of psoriasis by muramyl peptide. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10: 1275. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01275>
32. Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Гурьянова С.В. Цитопении и их коррекция при противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с генотипом 1. Вопросы вирусологии. 2017; 62 (4): 174–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-174-178>
33. Гурьянова С.В., Борисова О.Ю., Колесникова Н.В., Лежава Н.Л., Козлов И.Г., Гудима Г.О. Влияние мурамилдипептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости. *Иммунология*. 2019; 40 (6): 34–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/0206-4952-2019-16005>
34. Rechkina E.A., Denisova G.F., Masalova O.V., Lideman L.F., Denisov D.A., Lesnova E.I., Ataulakhov R.I., Gur'ianova S.V., Kushch A.A. Epitope mapping of antigenic determinants of hepatitis C virus proteins by phage display. *Mol Biol (Mosk)*. 2006; 40 (2): 357–68. PMID: 16637277

35. Митропанова М.Н., Ханферян Р.А., Шульженко В.И. Функциональная активность нейтрофилов при аллергических заболеваниях полости рта у детей и возможности ее коррекции Липидом. Институт стоматологии. 2005; 3: 92–3.
36. Балаболкин И.И., Кузнецова Н.И., Кузнецова О.Ю. Изменения на фоне лечения липидом иммунного статуса детей с рецидивирующим герпетическим стоматитом, страдающих аллергическими заболеваниями. Стоматология. 2004; 3: 49–52.
37. Митропанова М.Н. Позитивные эффекты иммуномодулирующей терапии в реабилитации детей с врожденными расщелинами губы и неба на этапах хирургического лечения. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018; 22 (1): 57–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-1-57-66>

■ References

1. Khaitov R.M., Garib F.Yu. Immunology. Atlas. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 416 p. (in Russian)
2. Mark Welch J.L., Ramirez-Puebla S.T., Borisy G.G. Oral Microbiome Geography: Micron-Scale Habitat and Niche. Cell. Host Microbe. 2020; 28 (2): 160–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.009>
3. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease. Pharmacol. Res. 2013; 69 (1): 137–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.006>
4. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. J. Nutr. 2007; 137 (1 Suppl): 259S–266S.
5. Karaulov A.V., Afanasyev S.S., Nesvizhsky Yu. V., Aleshkin V.A., Evstigneeva I.V., Afanasyev M.S., Bondarenko N.L., Voropaeva E.A., Aleshkin A.V., Kafarskaya L.I., Borisova O.Yu., Lakhtin V.M. Mucosal immunity and colonization resistance of the mucous open human cavities are normal and in pathological conditions. Moscow: Publishing House of the First Moscow State Medical University. I.M. Sechenova, 2017. 78 p. (in Russian)
6. Kuriakose S., Sundaresan C., Mathai V., Khosla E., Gaffoor F.M.A. A comparative study of salivary buffering capacity, flow rate, resting pH, and salivary immunoglobulin A in children with rampant caries and caries-resistant children. J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent. 2013; 31: 69–73. DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-4388.115697>
7. Ranadheer E., Nayak U.A., Reddy N.V., Rao V.A. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children. J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent. 2011; 29: 106–12.
8. Gornowicz A., Tokajuk G., Bielawska A., Maciorkowska E., Jabłoński R., Wójcicka A., Bielawski K. The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries. Med. Sci. Monit. 2014; 29 (20): 1095–100. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.890468>
9. Gulenko O.V., Khagurova S.B., Bykov I.M. Peculiarities of the physico/biochemical properties of the mouthfluid liquid in children with dent caries on the background of psychoneurological disorders. RUDN Journal of Medicine. 2017; 21 (3): 329–38. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2017-21-3-329-338>
10. Ribeiro T.R., Dria K.J., de Carvalho C.B., Monteiro A.J., Fonteles M.C., de Moraes Carvalho K., Fonteles C.S. Salivary peptide profile and its association with early childhood caries. Int. J. Paediatr. Dent. 2013; 23 (3): 225–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2012.01258.x>
11. Luthfi M., Setijanto D., Rahardjo M.B., Indrawati R., Rachmadi P., Ruth M.S.M.A., Dachlan Y.P. Correlation between human neutrophil peptide 1–3 secretion and azurophilic granule (CD63) expression in early childhood caries. Dent. Res. J. (Isfahan). 2019; 16 (2): 81–6. PMID: 30820201.
12. Borisova O.Yu., Aleshkin V.A., Pimenova A.S., Krukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Shadrin G.B., Tovmasyan A.S., Efimov B.A., Kafarskaya L.I. The microbial composition of the microflora of the oropharynx in patients with tonsillar pathology. Infection and immunity. 2015; 5 (3): 225–32. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-3-225-232> (in Russian)
13. Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide – GMDP: effect on mucosal immunity (on the issue of immunotherapy and immunoprophylaxis). Immunologiya. 2020; 41 (2): 174–83. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183>
14. Nikitushkin V.D., Demina G.R., Shleeva M.O., Guryanova S.V., Ruggiero A., Berisio R., Kaprelyants A.S. A product of RpfB and

38. Guryanova S.V., Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Andronova T.M. The influence of glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) on the production of cytokines by mononucleated cells in patients with atopic bronchial asthma *in vitro*. Российский аллергологический журнал. 2009; 3: 236.
 39. Колесникова Н.В., Коков Е.А., Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Андронova Т.М. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний. Медицинская иммунология. 2016; 18 (1): 15–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-1-15-20>
 40. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Неделько Н.А. Способ иммунокоррекции липидом нарушений местного иммунитета у больных с острыми одонтогенными периоститами. Стоматолог-практик. 2006; 12 (148): 30–1.
- RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. FEBS J. 2015; 282 (13): 2500–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.13292>
15. Kheygetyan A.V., Bragin E.A., Maksyukov S.Yu., Labushkina A.V., Alutina E.L., Harseeva G.G. Immunological parameters in patients with caries of the contact surfaces of the posterior teeth. Clinical laboratory diagnostics. 2015; 60 (8): 52–4. (in Russian)
 16. Zaura E., Keijsers B.J., Huse S.M., Crielaard W. Defining the healthy «core microbiome» of oral microbial communities. BMC Microbiol. 2009; 9: 259. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-259>
 17. How K.Y., Song K.P., Chan K.G. Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. Front. Microbiol. 2016; 7: 53. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00053>
 18. Dominy S.S., Lynch C., Ermini F., Benedyk M., Marczyk A., Konradi A., Nguyen M., Haditsch U., Raha D., Griffin C., Holsinger L.J., Arastu-Kapur S., Kaba S., Lee A., Ryder M.I., Potempa B., Mydel P., Hellvard A., Adamowicz K., Hasturk H., Walker G.D., Reynolds E.C., Faull R.L.M., Curtis M.A., Dragunow M., Potempa J. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Science Advances. 2019; 5 (1): eaau3333. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
 19. Ye C., Katagiri S., Miyasaka N., Kobayashi H., Khemwong T., Nagasawa T., Izumi Y. The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women. Clin. Oral Investig. 2020; 24 (12): 4261–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03287-4>
 20. Claudel J.P., Auffret N., Leccia M.T., Poli F., Corvec S., Dréno B. Staphylococcus epidermidis: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? Dermatology. 2019; 235 (4): 287–94. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499858>
 21. Kiseleva E.A., Te E.A. Justification of the need for immunocorrection in the complex treatment of chronic inflammatory periodontal diseases. Medicine in Kuzbass. 2006; 1: 13–17.
 22. Lorenzi C., Bianchi N., Pinto A., Mazzetti V., Arcuri C. The role of periodontal bacteria, Porphyromonas Gingivalis, in Alzheimer's disease pathogenesis and aggravation: a review. J Biol. Regul. Homeost. Agents. 2021; 35 (3 suppl. 1): 37–45. DOI: <https://doi.org/10.23812/21-3suppl-6>
 23. Tran V.T.A., Kang Y.J., Kim H.K., Kim H.R., Cho H. Oral Pathogenic Bacteria-Inducing Neurodegenerative Microgliosis in Human Neural Cell Platform. Int. J. Mol. Sci. 2021; 28; 22 (13): 6925. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22136925>
 24. Huang S., He T., Yue F., Xu X., Wang L., Zhu P., Teng F., Sun Z., Liu X., Jing G., Su X., Jin L., Liu J., Xu J. Longitudinal Multi-omics and Microbiome Meta-analysis Identify an Asymptomatic Gingival State That Links Gingivitis, Periodontitis, and Aging. mBio. 2021; 12 (2): e03281–20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.03281-20>
 25. Sharma S., Weissman S., Walratt T., Aziz M., Vohra I., Acharya A., Sotiropoulos J., Feuerstein J.D., Tabibian J.H. Readmission, healthcare consumption, and mortality in Clostridioides difficile infection hospitalizations: a nationwide cohort study. Int. J. Colorectal Dis. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-04001-w>
 26. Yun J.H., Park G.E., Ki H.K. Correlation between antibiotic consumption and the incidence of healthcare facility-onset Clostridioides difficile infection: a retrospective chart review and analysis. An-

timicrob. Resist. Infect. Control. 2021; 10 (1): 117. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00986-9>

27. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007; 25 (23): 4515–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.006>

28. Laman A.G., Lathe R., Shepelyakovskaya A.O., Gartseva A., Brovko F.A., Guryanova S., Alekseeva L., Meshcheryakova E.A., Ivanov V.T. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immun.* 2016; 22 (8): 666–73. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425916668982>

29. Abramashvili Yu.G., Kolesnikova N.V., Borisova O.Yu., Guryanova S.V. Low molecular weight bioregulator of bacterial origin in condylomatosis therapy optimization. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (2): 163–7. DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-2-163-167>

30. Konorev M.R., Guryanova S.V., Tyshevich E.N., Pavlyukov R.A., Borisova O.Y. Advisable including glucosaminylmuramyl dipeptide in *Helicobacter pylori* therapy: experience of ten-year investigation. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (3): 269–82. DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-3-269-282>

31. Guryanova S., Udzhukhu V., Kubylnsky A. Pathogenetic therapy of psoriasis by muramyl peptide. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10: 1275. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01275>

32. Manapova E.R., Fazylov V. Kh., Guryanova S.V. Cytopenias and their correction during antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with genotype 1. *Problems of Virology*. 2017; 62 (4): 174–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-174-178> (in Russian)

33. Guryanova S.V., Borisova O.Yu., Kolesnikova N.V., Lezhava N.L., Kozlov I.G., Gudima G.O. The effect of muramyl peptide on the microbial composition of the microflora of the oral cavity. *Immunologiya*. 2019; 40 (6): 34–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/0206-4952-2019-16005> (in Russian)

Сведения об авторах

Гурьянова Светлана Владимировна – канд. биол. наук, науч. сотр. ФГБУН «ИБХ РАН» Минобрнауки России; доцент каф. биологии и общей генетики ФГАОУ ВО «РУДН» Минобрнауки России, Медицинский институт; директор по исследованиям и развитию АО «Пептек», Москва, Российская Федерация
E-mail: svgur@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6186-2462>

Колесникова Наталья Владиславовна – д-р биол. наук, проф., проф. каф. клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация
E-mail: nvk24071954@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9773-3408>

Гудима Георгий Олегович – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. физиологии иммунитета и аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: g.gudima@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

Лежава Нино Леонидовна – канд. мед. наук, каф. челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГАОУ ВО «РУДН» Минобрнауки России, Медицинский институт, Москва, Российская Федерация
E-mail: pincho72@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0624-843X>

Караулов Александр Викторович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
E-mail: drkaraulov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>

34. Rechkina E.A., Denisova G.F., Masalova O.V., Lideman L.F., Denisov D.A., Lesnova E.I., Ataulakhov R.I., Gur'ianova S.V., Kushch A.A. Epitope mapping of antigenic determinants of hepatitis C virus proteins by phage display. *Mol Biol (Mosk)*. 2006; 40 (2): 357–68. PMID: 16637277

35. Mitropanova M.N., Khanferyan R.A., Shulzhenko V.I. The functional activity of neutrophils in allergic diseases of the oral cavity in children and the possibility of its correction with Lycopid. *Institute of Dentistry*. 2005; 3: 92–3. (in Russian)

36. Balabolkin I.I., Kuznetsova N.I., Kuznetsova O.Yu. Changes in the treatment of lycopodium with the immune status of children with recurrent herpetic stomatitis, suffering from allergic diseases. *Dentistry*. 2004; 3: 49–52. (in Russian)

37. Mitropanova M.N. Positive effects of the immunomodulatory therapy in rehabilitation of children with congenital cleft lip and cleft palate on stages of the surgical treatment. *RUDN Journal of Medicine*. 2018; 22 (1): 57–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-1-57-66>

38. Guryanova S.V., Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Andronova T.M. The influence of glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) on the production of cytokines by mononucleated cells in patients with atopic bronchial asthma in vitro. *Russian Allergological Journal*. 2009; 3: 236. (in Russian)

39. Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Kozlov I.G., Guryanova S.V., Andronova T.M. Clinical and immunological efficacy and prospects for the use of muramyl dipeptides in the treatment of atopic diseases. *Medical Immunology*. 2016; 18 (1): 15–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-1-15-20> (in Russian)

40. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Nedelko N.A. Method for immunocorrection of lycopid local immunity disorders in patients with acute odontogenic periostitis. *Dentist practitioner*. 2006; 12 (148): 30–1. (in Russian)

Authors' information

Svetlana V. Guryanova – PhD, Researcher, Shemyakin-Ovchinnikov IBCH RAS, MSHE of Russia; Associate Prof. of the Biology and General Genetics Chair, Medical Institute of RUDN, MSHE of Russia; R&D Director RPPHC AO «Peptek», Moscow, Russian Federation
E-mail: svgur@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6186-2462>

Natalya V. Kolesnikova – Dr.Sci, PhD, Prof., Prof. of the Clinical Immunology, Allergology and Lab. Diagnostics Chair, «KubSMU», MOH of Russia, Krasnodar, Russian Federation
E-mail: nvk24071954@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9773-3408>

Georgii O. Gudima – Dr.Sci, PhD, Prof., Head of the Physiology of Immunity and Allergy Lab., NRC Institute of Immunology of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: g.gudima@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

Nino L. Lezhava – PhD, Assistant of the Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry Chair, Medical Institute of RUDN, MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: pincho72@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0624-843X>

Alexander V. Karaulov – Acad. of RAS, MD, PhD, Prof., Head of the Clinical Immunology and Allergology Chair of the I.M. Sechenov First MSU (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
E-mail: drkaraulov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>