

ПРИМЕНЕНИЕ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В ТЕРАПИИ ПАРОДОНТИТА

Мудров В.П.¹, Нелюбин В.Н.², Воробьева Е.С.³, Лысюк Е.Ю.⁴,
Мяндиев М.С.⁵, Фоменков И.С.⁵, Иванов С.Ю.⁵

¹ ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр» Министерства обороны РФ, Москва, Россия

² «Научно-исследовательский медико-стоматологический институт МГМСУ им. Евдокимова», Москва Россия

³ ООО «ДжиЭф Групп», Москва, Россия

⁴ ФГБУН «Институт биологии гена» Российской академии наук, Москва, Россия

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

Резюме. Заболевания пародонта, в том числе заболевания десен, гингивит, периодонтит и пародонтит часто связаны с прогрессирующей потерей костной и мягкой ткани пародонта. Исследования последних лет говорят об эффективности тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов и других ростовых факторов, стимулирующих регенерацию соединительной и костной ткани. Ряд цитокинов и факторов роста участвуют в регулировании ангиогенеза, но васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) является самым мощным агентом, действующим непосредственно на эндотелий сосудов. VEGF обнаруживается в слюне и эндотелиальных клетках пародонта. VEGF играет доминирующую роль в поддержании как здоровья пародонта, так и хронических воспалительных заболеваний пародонта.

Целью работы стала разработка применения эндотелиального фактора роста (VEGF) в пародонтологии и поиск лабораторных маркеров эффективности терапии пародонтита.

Обследовано 19 человек в возрасте 53–79 лет с пародонтитом I–II степени. В пародонтальной терапии пациентов применялся препарат «Ребон. Гель для десен» (ООО «ДжиЭф Групп», Россия). Препарат представляет собой набор биорезорбируемых карбогидратов на основе карбоксиметилцеллюлозы, формирующих клеточную основу, аналогичную экстраклеточному матриксу. Содержит соли натрия, калия, фосфора, хлора для обеспечения баланса рН тканей и комплекс рекомбинантных гликозилированных полипептидов, идентичных цитокинам и факторам роста человека. В пробе определяли иммуноферментным методом фактор роста эндотелия сосудов человека, изоформа А-165 (ООО «СайСторЛаб», Россия) и IFN γ (АО «Вектор-Бест», Россия).

Все наши пациенты отметили снижение болевого синдрома после применения препарата, а также значительное ускорение процессов заживления в мягких тканях. Наблюдение состояния полости рта показало хорошую динамику и ускорение регенерации костной ткани. После лечения уровень IFN γ возрос с 14,48 до 27,45 пг/мл. Хотя диапазон значений после лечения был существенным, различия в группе до и после лечения были значимыми, $p = 0,022$. VEGF в зубодесневой жидкости показал большой разброс значений от 26–279,3 пг/мл до лечения и 16–198,2 пг/мл после лечения, но в целом обнаружена тенденция к снижению уровня VEGF после терапии.

Для диагностики текущего состояния пародонта актуален анализ различных соединений жидкости десневой борозды, а разработанные диагностические подходы на основе измерения уровня IFN γ , VEGF в скрининге и мониторинге помогают эффективнее проводить лечение.

Введение в терапию препарата с комплексом ростовых факторов и пептидогликан-распознающим белком ускоряет процессы эпителизации и регенерации соединительной и костной ткани.

Ключевые слова: пародонтит, зубодесневая жидкость, цитокины, факторы роста, IFN γ , VEGF

Адрес для переписки:

Мудров Валерий Павлович
ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр»
Министерства обороны РФ
123298, Россия, Москва, ул. Левченко, 1/436.
Тел.: 8 (916) 174-44-77.
E-mail: vpmudrov@yandex.ru

Address for correspondence:

Mudrov Valeriy P.
9th Medical-Diagnostic Centre
123298, Russian Federation, Moscow, Levchenko str., 1,
apt 436.
Phone: 7 (916) 174-44-77.
E-mail: vpmudrov@yandex.ru

Образец цитирования:

В.П. Мудров, В.Н. Нелюбин, Е.С. Воробьева, Е.Ю. Лысюк, М.С. Мяндиев, И.С. Фоменков, С.Ю. Иванов «Применение ростовых факторов в терапии пародонтита» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 3. С. 439-444. doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-439-444

For citation:

V.P. Mudrov, V.N. Nelyubin, E.S. Vorobieva, E.Yu. Lysiuk, M.S. Miandiev, I.S. Fomenkov, S.Yu. Ivanov "The use of growth factors in periodontitis treatment", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 3, pp. 439-444. doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-439-444

© Мудров В.П. и соавт., 2018

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-439-444

THE USE OF GROWTH FACTORS IN PERIODONTITIS TREATMENT

Mudrov V.P.^a, Nelyubin V.N.^b, Vorobieva E.S.^c, Lysiuk E.Yu.^d,
Miandiev M.S.^e, Fomenkov I.S.^e, Ivanov S.Yu.^e

^a 9th Medical-Diagnostic Centre, Moscow, Russian Federation

^b Moscow State A.I. Evdokimov Medico-Stomatological University, Moscow, Russian Federation

^c GF group LLC, Moscow, Russian Federation

^d Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

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

Abstract. Periodontal disease, including gum disease, gingivitis, periodontitis and periodontal disease is frequently associated with progressive loss of bone and soft periodontal tissues. Recent studies suggest effectiveness of platelet-derived growth factor, fibroblast growth factor and other growth factors, which may stimulate regeneration of connective and bone tissue. A number of cytokines and growth factors participate in regulation of angiogenesis, but vascular endothelial growth factor (VEGF) is the most powerful agent, acting directly on the vascular endothelium. VEGF detected in saliva and endothelial cells of periodontium. VEGF plays a dominant role both in periodontal health maintenance as well as in chronic inflammatory periodontal disease. The aim of this work was to develop implementation of VEGF in periodontology, and a search for laboratory markers of therapeutic efficiency in periodontitis.

We observed 19 patients aged 53–79 years with I-II grade periodontitis. In frames of periodontal therapy, the patients used a drug “Rebon. Gel for Gum” (“GF group”, Russia). The drug represents a composition of bioresorbable carbohydrates on the basis of carboxymethylcellulose, forming the cellular basis for similar extracellular matrix. It contains different sodium, potassium, phosphorus, chlorine salts in order to balance the tissue pH, and a complex of glycosylated recombinant polypeptides identical to cytokines and human growth factors. ELISA method was used in the biological samples for detection of VEGF, human isoform A-165 (“SCI store” Ltd., Russia), and IFN γ (JSC “Vector Best”, Russia).

All our patients noted a decrease in pain after the treatment, as well as a significant acceleration of healing processes in oral cavity. Observation of the oral cavity state showed good dynamics and acceleration of bone tissue regeneration. After the treatment course, the level of IFN γ increased from 14.48 to 27.45 pg/ml. The difference before and after treatment values was significant ($p = 0.022$), despite a sufficient range of measured values. VEGF in gingival fluid showed a large scatter of values, from 26 to 279 pg/ml before treatment, and 16 to 198 pg/ml after treatment. Generally, a tendency for VEGF decrease was observed after treatment.

To diagnose the current state of the periodontium, an importance of analyses of the gingival sulcus fluid is actual. The developed diagnostic approaches based on measuring the IFN γ , VEGF levels in screening and monitoring regimens help to provide a more effective treatment. Introduction of a complex preparation with growth factors and peptidoglycan-recognizing protein seems to accelerate epithelialization and regeneration of connective and bone tissue.

Keywords: periodontitis, dento-gingival fluid, cytokines, growth factors, IFN γ , VEGF

Введение

Заболевания пародонта, в том числе заболевания десен, гингивит, периодонтит и пародонтит, связаны с прогрессирующей потерей костной и мягкой ткани пародонта. Клиническим исходом в этих случаях становится потеря 1–3 и более зубов. При этом выраженная потеря костной ткани, связанная с низкой рецессией десны, не позволяет добиться регенерации пародонта.

Новые данные о взаимодействии иммунной системы и костной ткани показывают, что важную функцию в процессе потери костной массы играют Th1-лимфоциты, влияющие на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз остеокла-

стов. Ключевая роль в воспалительно-индуцированной костной резорбции принадлежит IL-12, IFN γ , TNF α , IL-1. Активность остеокластов повышают Th17-лимфоциты под влиянием IFN γ и IL-17 [10].

Эти факты дают новые теоретические объяснения взаимосвязи метаболизма костной и иммунной системы, а также могут предложить новые перспективные решения профилактики и лечения патологической потери костной массы.

Для диагностики текущего состояния пародонта актуален анализ различных соединений жидкости десневой борозды. В их числе – цитокиновый профиль. Так, при пародонтите

в пародонте может быть обнаружено более 36 цитокинов: IL-8, IL-16, TGF- β 2, TNF β , интерферон-индуцируемый белок-10, ангиогенин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-3, остеопротегерин, эпидермальный фактор роста, глиальный нейротрофический фактор, онкостатин М, фактор роста фибробластов-4, плацентарный фактор роста и многие другие. Результаты показывают, что количественная оценка этих цитокинов в зубодесневой жидкости дает полезную информацию для диагностики состояния пародонта [8].

Существуют данные об использовании в стоматологии тромбоцитарного геля – продукта крови, предназначенного для переливания с лечебной целью и произведенного путем объединения тромбоконцентрата с криопреципитатом [3]. Тромбоцитарный гель стимулирует рост тканей, так как в α -гранулах тромбоцитов содержатся многочисленные факторы роста (PDGF, TGF- β , IGF-1, IGF-2, EGF, VEGF, FGF). Его применение в челюстно-лицевой хирургии является общепризнанным и хорошо описано в литературе последних лет. Используется этот биоматериал, в частности, для полостей с диаметром > 2 см, так как он обладает остеогенными, остеоиндуктивными, остеокондуктивными свойствами. Однако существуют ограничения на его использование, связанные как с донорскими, так и физико-химическими характеристиками, влияющими на восстановление костной ткани [1].

Другие исследования последних лет говорят об эффективности тромбоцитарного фактора роста (ТВР), фактора роста фибробластов и других ростовых факторов, стимулирующих регенерацию пародонта [2].

Несмотря на разрешение применения ТФР в стоматологии, рандомизированные исследования сообщают о противоречивых результатах. Тем не менее метаанализ известных данных показал, что тромбоцитарный фактор роста и фактор роста фибробластов могут использоваться в клинической практике пародонтологии [5].

Таким образом, можно говорить о пародонтите как хроническом воспалительном заболевании сосудистой ткани зубов, в котором ангиогенез является важным процессом патогенеза. Ангиогенез способствует развитию воспаления, и образование новых кровеносных сосудов увеличивает потенциал производства цитокинов, молекул адгезии и других факторов воспаления. Эту экспрессию VEGF могут индуцировать IL-1 β и TNF α . С другой стороны, VEGF, вероятно, сам является этиологическим фактором гингивита и прогрессирования пародонтита, инициируя расширение сосудистой сети на участках активного воспаления пародонта, что, в свою очередь,

может быть вызвано увеличением концентрации IL-1 β [4].

Итак, ряд цитокинов и факторов роста участвуют в регулировании ангиогенеза, но VEGF является самым мощным агентом, действующим непосредственно на эндотелий сосудов, индуцирующим проницаемость жидкости и белков в 50 000 раз больше, чем гистамин. При этом VEGF играет двоякую роль в поддержании как здоровья пародонта, так и хронических воспалительных заболеваний пародонта [7]. VEGF обнаруживается в слюне и эндотелиальных клетках пародонта, что позволяет использовать его как диагностический маркер воспаления.

Целью работы стала разработка применения фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в пародонтологии и поиск лабораторных маркеров эффективности терапии пародонтита.

Материалы и методы

Обследовано 19 человек в возрасте 53-79 лет с пародонтитом I степени (6 ч.) и II степени (13 ч.). В пародонтальной терапии пациентов применялся препарат «Ребон. Гель для десен» (ООО «ДжиЭф Групп», Россия). Препарат представляет собой комплекс биорезорбируемых углеводов на основе карбоксиметилцеллюлозы, формирующей клеточную основу, аналогичную экстраклеточному матриксу зубодесневого кармана. Содержит соли натрия, калия, фосфора, хлора для обеспечения баланса рН тканей и рекомбинантный гликозилированный полипептид, идентичный фактору роста эндотелия сосудов человека.

Критериями исключения из группы, получающей этот препарат, стали курение, алкоголизм, ревматоидный артрит, онкологические заболевания, острый генерализованный пародонтит, длительное применение противовоспалительных и антибиотических медикаментов. От пациентов получено письменное информированное согласие.

Оценка состояния пародонта проводилась по стандартным клиническим критериям, включавшим в себя подвижность зубов, размер зубодесневого кармана. Плотность костной ткани оценивалась по данным периапикальной рентгенограммы.

После проведения осмотра и оценки состояния пародонта бралась проба зубодесневой жидкости бумажным пародонтальным штифтом. Время экспозиции штифта в пародонтальном кармане составляло 5 минут. После чего штифт помещался в 1 мл 0,9% изотонического раствора NaCl. Проба замораживалась при -70 °С.

После взятия пробы *ex tempore* готовился препарат «Ребон. Гель для десен». 1 мл геля при по-

мощи 2 мл шприца с обрезанным кончиком иглы переносили в лиофилизат. После растворения препарат с помощью этого же шприца вводили в пародонтальный карман на 3/4 глубины. Далее пациенты приходили на контрольный осмотр спустя 1, 2, 7 суток. Через 14 дней из пародонтального кармана бралась контрольная проба

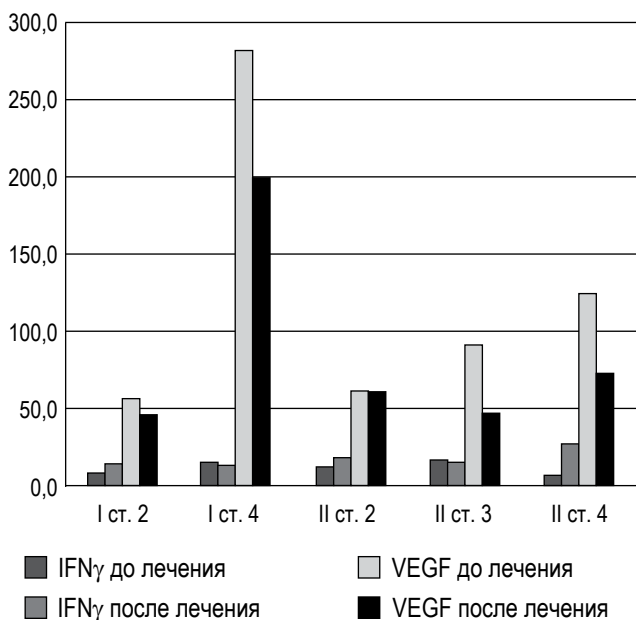


Рисунок 2. Динамика IFN γ и VEGF в зависимости от степени пародонтита и количества удаленных по показаниям зубов

Figure 2. The dynamics of IFN γ and VEGF, depending on the degree of periodontitis and the number of remote according to the testimony of the teeth

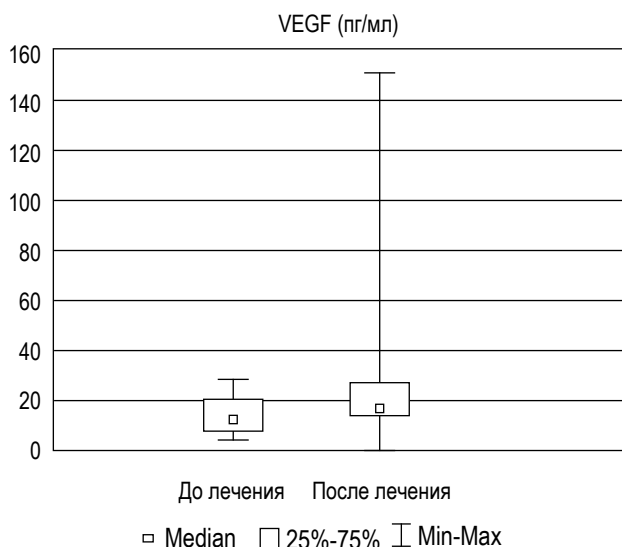


Рисунок 3. Динамика IFN γ до и после терапии VEGF при пародонтите

Figure 3. IFN γ dynamics before and after VEGF therapy in parodontitis

зубодесневой жидкости по вышеописанной методике.

В пробе зубодесневой жидкости определяли фактор роста эндотелия сосудов человека, изоформа А-165 (ООО «СайСторЛаб», Россия) и IFN γ (АО «Вектор-Бест», Россия) иммуноферментным методом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). В качестве критерия достоверности использовали статистический параметр Манна–Уитни, а также Краскела–Уоллиса. Достоверными принимались значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После применения препарата было отмечено снижение болевого синдрома всеми нашими пациентами. Наблюдение состояния полости рта показало хорошую динамику эпителизации, значительное ускорение процессов заживления в мягких тканях и ускорение регенерации костной ткани (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

В зависимости от степени пародонтита и количества удаленных по показаниям зубов была получена следующая картина динамики IFN γ и VEGF (рис. 2).

Полученные данные показали общую закономерность в росте уровня IFN γ и снижения уровня VEGF в зубодесневом кармане после проведенного лечения. Другой выявленной тенденцией стал рост концентрации VEGF в зависимости от тяжести течения заболевания и неблагоприятный прогноз сохранения зубов.

В силу малого объема полученных данных достоверно значимых различий при таком делении на группы выявлено не было, потому все полученные данные были объединены и сравнены до и после лечения.

После лечения уровень IFN γ возрос с 14,48 до 27,45 пг/мл. Хотя диапазон значений после лечения был существенным, различия в группе до и после лечения были значимыми, $p = 0,022$ (рис. 3).

Также полученные данные были рассмотрены с возрастной точки зрения на пациентов. Для этого пациенты были разбиты на три возрастные группы: 40-е (7 чел.), 50-е (9 чел.), 60-е годы (3 чел.) рождения. Хотя статистически достоверных различий по IFN γ между этими группами пациентов выявлено не было по причине малого объема выборки, на себя обратил внимание следующий факт. До лечения в группах 60- и 70-летних пациентов средние значения IFN γ колебались в диапазоне 5-20 пг/мл, что сопоставимо с диапазоном 0-14 пг/мл в периферической крови у пациентов

без патологии. После лечения разброс значений в этих группах стал выше, при этом уровень средних значений также вырос и составил для 70-летних – 14,4 пг/мл, для 60-летних – 24,3 пг/мл. У 50-летних пациентов уровень $IFN\gamma$ до лечения составил 27,3 пг/мл, а после лечения – 26,3 пг/мл. Хотя нужно отметить, что в целом основной диапазон значений не превышал 30 пг/мл. Можно предположить, что для пациентов старше 60 лет терапевтическое воздействие VEGF будет выше. Полагаем, связано это с тем, что такой концентрации $IFN\gamma$ как фактора воспаления достаточно для существенной элиминации патогенной микрофлоры. С другой стороны, такой уровень провоспалительных факторов не будет стимулировать резорбцию костной ткани.

Полагаем также, что положительная динамика $IFN\gamma$ в терапии связана со следующими фактами. Современная интерферонотерапия сосредоточена на применении $IFN\ \alpha/\beta$ при вирусных инфекциях: гриппа, герпеса, ВИЧ, гепатитов. А накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что отдельные подтипы интерферонов обладают дифференциальной эффективностью в активации противовирусных механизмов [8]. И хотя исследования последних лет говорят об участии в развитии пародонтита вирусного компонента, в частности вируса Эпштейна–Барр, превалирующее значение в этой патологии имеет бактериальная пародонтогенная анаэробная микрофлора [9].

Подавляющее большинство современных публикаций говорит об исследовании уровня $IFN\gamma$ в периферической крови [10]. Но тогда этот показатель следует оценивать как системный. В нашем исследовании мы предлагаем использовать $IFN\gamma$ как показатель местного иммунного ответа. Таким образом, существует возможность использования уровня $IFN\gamma$ в пародонтальном экссудате как дополнительного лабораторного показателя местного воспаления, как прогностического маркера заболевания и контрольного показателя терапии фактором роста эндотелия.

Исследование уровня VEGF до и после терапии комплексом стволовых факторов также показали большой разброс от 26-279,3 пг/мл до лечения и 16-198,2 пг/мл после лечения (рис. 4).

Исследования различных авторов связи экспрессии VEGF и васкуляризации с учетом количества и диаметра кровеносных сосудов говорят, что рост VEGF может быть в большей степени отнесен к процессу исцеления пародонтоза, чем разрушения костной ткани [4, 7]. Эти исследования показали, что средний уровень VEGF увеличивается после лечения и снижается через 3 мес. Однако при сравнении изменений средних

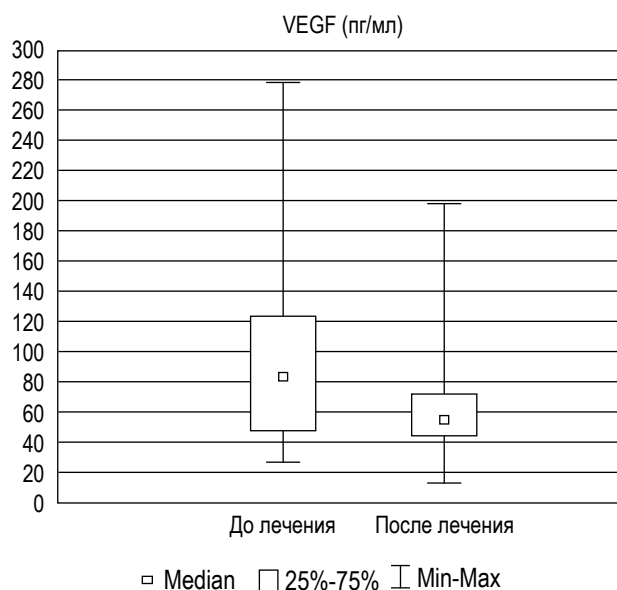


Рисунок 4. Динамика VEGF до и после терапии VEGF при пародонтите

Figure 3. VEGF dynamics before and after VEGF therapy in parodontitis

уровней VEGF от исходного уровня статистически значимых изменений в этих наблюдениях не было. Это может свидетельствовать о длительной продукции провоспалительных цитокинов после хирургического вмешательства. Что, в свою очередь, оказывает влияние на длительное заживление раны после хирургического вмешательства. Некоторые исследователи связывают это только с хирургическим или нехирургическим способом лечения пародонтита, что может быть связано с множеством факторов: активностью воспаления, величиной рецессии десны, кровоточивостью десны, глубиной зондирования десны (4-6 мм или ≥ 7 мм) [6].

Исследования других зарубежных авторов показывают, что средняя концентрация VEGF в зубодесневой жидкости при хроническом периодонтите наоборот снижается после лечения и составляет до лечения $99,375 \pm 37,979$ пг/мл, а в группе со здоровым состоянием пародонта и отсутствием клинических проявлений заболеваний – $42,025 \pm 4,669$ пг/мл. И в этих же исследованиях средняя концентрация VEGF в группе пролеченных с пародонтитом ($54,6 \pm 10,085$ пг/мл) была промежуточной между здоровым пародонтом и пародонтитом [7]. Таким образом, наши данные о VEGF в зубодесневой жидкости согласуются с данными авторов, показавшими снижение концентрации эндотелиального фактора роста.

Выводы

Для диагностики текущего состояния пародонта актуален анализ различных соединений жидкости десневой борозды, а разработанный диагностический подход на основе скрининга и мониторинга уровня IFN γ и VEGF помогает эффективнее проводить лечение.

Введение в терапию комплекса карбоксиметилцеллюлозы с фактором роста эндотелия сосу-

дов ускоряет процессы эпителизации и регенерации соединительной и костной ткани.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность руководителю НИМСИ Цареву В.Н. и сотрудникам молекулярно-биологической лаборатории отдела фундаментальных исследований за оказание научно-практической помощи в проведении исследований.

Список литературы / References

1. Aljateeli M., Koticha T., Bashutski J., Sugai J.V., Braun T.M., Giannobile W.V., Hom-Lay W. Surgical periodontal therapy with and without initial scaling and root planning in the management of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J. Clin. Periodontol.*, 2014, Vol. 41, no. 7, pp. 693-700
2. Cooke J.W., Sarment D.P., Whitesman L.A., Miller S.E., Jin Q., Lynch S.E., Giannobile W.V. Effect of rhPDGF-BB delivery on mediators of periodontal wound repair. *Tissue Engineering*, 2006, no. 12, pp. 1441-1450.
3. Dominijanni A., Cristofaro M.G., Brescia A., Giudice M. Platelet gel in oral and maxillofacial surgery: a single-centre experience. *Blood Transfus.*, 2012, Vol. 10, no. 2, pp. 200-204.
4. Johnson R.B., Serio F.G., Dai X. Vascular endothelial growth factors and progression of periodontal diseases. *J. periodontol.*, 1999, Vol. 70, no. 8, pp. 848-852.
5. Li F., Yu F., Xu X., Li C., Huang D., Zhou X., Ye L., Zheng L. Evaluation of recombinant human FGF-2 and PDGF-BB in periodontal regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.*, 2017, no. 7, p. 65.
6. Liu H., Luo T., Tan J., Li M., Guo J. Osteoimmunology offers new perspectives for the treatment of pathological bone loss. *Curr. Pharm. Des.*, 2017, Vol. 23, no. 41, pp. 6272-6278.
7. Prapulla D.V., Sujatha P.B., Pradeep A.R. Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *J. Periodontol.*, 2007, Vol. 78, no. 9, pp. 1783-1787.
8. Sakai A., Ohshima M., Sugano N., Otsuka K., Ito K. Profiling the cytokines in gingival crevicular fluid using a cytokine antibody array. *J. Periodontol.*, 2006, Vol. 77, no. 5, pp. 856-864.
9. Teles R., Sakellari D., Teles F., Konstantinidis A., Kent R., Socransky S., Haffajee A. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease and the subgingival microbiota. *J. Periodontol.*, 2010, no. 81, pp. 89-98.
10. Zein Elabdeen H.R., Mustafa M., Ali R., Bolstad A.I. Cytokine profile in gingival crevicular fluid and plasma of patients with aggressive periodontitis. *Acta Odontol. Scand.*, 2017, Vol. 75, no. 8, pp. 616-622.

Авторы:

Мудров В.П. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр» Министерства обороны РФ, Москва, Россия

Нелюбин В.Н. — д.м.н., ведущий научный сотрудник, «Научно-исследовательский медикостоматологический институт МГМСУ им. Евдокимова», Москва, Россия

Воробьева Е.С. — к.м.н., младший научный сотрудник, ООО «ДжиЭф Групп», Москва, Россия

Лысюк Е.Ю. — к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт биологии гена» Российской академии наук, Москва, Россия

Мяндиев М.С. — аспирант ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Фоменков И.С. — аспирант ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Иванов С.Ю. — д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Mudrov V.P., PhD (Medicine), Doctor (Clinical Laboratory Diagnostics), 9th Medical-Diagnostic Centre, Moscow, Russian Federation

Nelyubin V.N., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Moscow State A.I. Evdokimov Medico-Stomatological University, Moscow, Russian Federation

Vorobieva E.S., PhD (Medicine), Junior Research Associate, GF group LLC, Moscow, Russian Federation

Lysiuk E. Yu., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Miandiev M.S., Research Fellow, First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Fomenkov I.S., Research Fellow, First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Ivanov S. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Faciomaxilar Surgery, First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 05.08.2017

Отправлена на доработку 25.09.2017

Принята к печати 13.10.2017

Received 05.08.2017

Revision received 25.09.2017

Accepted 13.10.2017