

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА**В.П. Мудров^{1,2*}**¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва² ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва**THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN TREATING CHRONIC PERIODONTITIS****V.P. Mudrov^{1,2*}**¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia² Diagnostic Clinical Center No 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

* E-mail: vpmudrov@yandex.ru

Аннотация

Пародонтит — одно из наиболее распространенных заболеваний, вызываемое воспалительной реакцией хозяина на компоненты микробиома полости рта, поражающее соединительную ткань пародонта и сопровождаемое остеодеструктивными процессами. Регенерация пародонта зависит от взаимодействия между барьерными клетками, факторами роста и кровоснабжением. Определенную роль в патогенезе пародонтита может играть фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Цель исследования — изучить роль экзогенного фактора роста эндотелия сосудов при пародонтите. Обследовано 62 пациента с легкой степенью пародонтита и 38 со средней степенью. Из них 59 проведена стандартная терапия пародонтита и 41 — комплексная терапия с рекомбинантным фактором роста эндотелия сосудов локально. После комплексной терапии значения VEGF составили 78.2 пг/мл при легкой степени хронического генерализованного пародонтита (ХГП) до лечения и 45.9 пг/мл после лечения, при средней степени тяжести ХГП — 91.2 пг/мл до лечения и 59.6 пг/мл после лечения. Ввод экзогенного VEGF подавляет локальную выработку собственного фактора, поэтому выбор VEGF в качестве мишени может служить эффективным терапевтическим подходом к пародонтиту в клинической практике.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, пародонтит.

Abstract

Periodontitis is one of the most common diseases caused by the host's inflammatory response to the components of oral microbiome. The disease affects periodontal connective tissue and is accompanied by osteodestructive processes. Periodontal regeneration depends on the interaction between barrier cells, growth factors and blood supply. Vascular endothelial growth factor (VEGF) may play a role in the pathogenesis of periodontitis.

The purpose of this trial was to assess the role of exogenous vascular endothelial growth factor in periodontitis. 62 patients with mild periodontitis and 38 with moderate one were examined. Out of them, 59 had standard therapy for periodontitis and 41 had combined therapy with local recombinant vascular endothelial growth factor. In patients with mild chronic generalized periodontitis (CGP), VEGF values before treatment were 78.2 pg/ml and after it — 45.9 pg/ml; in moderate CGP VEGF values before treatment were 91.2 pg/ml and 59.6 pg/ml after it. The exogenous VEGF suppresses local production of the factor, so the choice of VEGF as a target can serve as an effective therapeutic approach for managing periodontitis in clinical practice.

Key words: vascular endothelial growth factor, periodontitis.

Ссылка для цитирования: Мудров В.П. Фактор роста эндотелия сосудов в терапии хронического пародонтита. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 3: 31–34

Пародонтит — одно из наиболее распространенных заболеваний, вызываемое воспалительной реакцией хозяина на компоненты микробиома полости рта и поражающее соединительную ткань пародонта [1]. Пародонтит признан серьезной глобальной затратной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей около 10–15% населения мира [2, 3].

Развитию пародонтита способствуют генетические и эпигенетические молекулярные механизмы [4]. В связи с этим большое значение имеют изучение потенциальных молекулярных мишеней и дальнейшее проведение эффективной профилактики у пациентов с пародонтитом. Анализ молекулярных механизмов профилактики и лечения пародонтита с использованием методов сете-

вой фармакологии и молекулярного докинга в качестве потенциальных мишеней действия выявил следующие маркеры: интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли, матриксная металлопротеиназа 9, ИЛ-10, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и др.

Важным звеном в патогенезе быстропрогрессирующего пародонтита является структурное и функциональное нарушение микроциркуляции в структуре пародонта. Показано, что VEGF, участвующий в пролиферации клеток, клеточной адгезии и хемотаксисе, выше у пациентов с пародонтитом [5]. VEGF принимает непосредственное участие в ремоделировании кости и формировании новой кости. Однако роль VEGF в патогенезе пародонтита до конца не выяснена. Это свидетельствует о том, что VEGF тесно связан

Возрастной состав участников исследования

Вид терапии	Степень тяжести пародонтита	n	Me	LQ	UQ
Стандартная терапия	Легкая	38	61	48	67
	Средняя	24	61	56	66
Комплексная терапия (стандартная + гель с VEGF)	Легкая	21	63	60	75
	Средняя	17	62	60	65

Примечание. Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль.

с патогенезом пародонтита и потенциально может стать терапевтической стратегией при лечении пародонтита.

После стандартного лечения может наблюдаться неполное восстановление кровотока в сосудах микроциркуляторного звена с сохранением нарушения кровоснабжения тканей пародонта. Необходимо стимулирование неоваскуляризации во время регенерации пародонта, и процесс регенерации пародонта может быть усилен путем включения сигнальных молекул, модулирующих клеточные функции.

Для более успешного лечения были разработаны модели трехмерной тканевой инженерии слизистой оболочки полости рта человека, но одним из основных клинических ограничений биоискусственных тканей является отсутствие васкуляризации, что может привести к гипоксии тканей после трансплантации *in vivo* [6].

Основные области применения биоискусственной слизистой оболочки полости рта включают клиническую трансплантацию в челюстно-лицевой хирургии, пародонтологии и др. Были разработаны различные стратегии для стимулирования образования кровеносных сосудов в биоинженерных тканях, в том числе включение эндотелиальных клеток, обогащение биоматериалов эндотелиальными факторами роста или прямая инъекция эндотелиальных клеток в место имплантации, хотя ни одна из этих стратегий не продемонстрировала свою исключительную эффективность [7].

Большой интерес для тканевой инженерии представляют биополимеры бактериального происхождения из полиоксидутиратов, способные благодаря своей микроструктуре к поддержанию роста клеток в объеме, при этом биосовместимые, нетоксичные, биоразлагаемые, нагружаемые препаратами, поддерживающими дифференцировку мезенхимных клеток [8–10]. Другое решение задачи остеорегенерации – препарат на основе биорезорбируемых углеводов с фактором роста эндотелия сосудов [11].

Цель исследования – определить влияние экзогенного фактора роста эндотелия сосудов на основе биоразлагаемой конструкции при пародонтите.

Материалы и методы

В клинике челюстно-лицевой хирургии УКБ № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проведено обследование и лечение пациентов с легкой и средней степенью тяжести хронического пародонтита (K05.3 по МКБ-10). Пациенты были разделены на две группы, информированы о предстоящем лечении. Было получено добровольное информированное согласие. В первой группе была проведена стандартная терапия пародонтита, во второй группе к стандартной терапии был добавлен гель на основе карбоксиметилцеллюлозы, содержащий рекомбинантный VEGF (табл. 1).

После проведения осмотра и оценки состояния пародонта у пациентов брали биопсийный материал из кармана пародонта и биологическую пробу зубодесневой жидкости, помещая эндодонтический штифт в пародонтальный карман на 60 с, затем переносили в стерильную пробирку объемом 1.5 мл с 1 мл стерильного 0.9%-ного изотонического раствора NaCl. Через 14 дней после начала терапии из пародонтального кармана забирали контрольную пробу биопсийного материала и зубодесневой жидкости по вышеописанной методике.

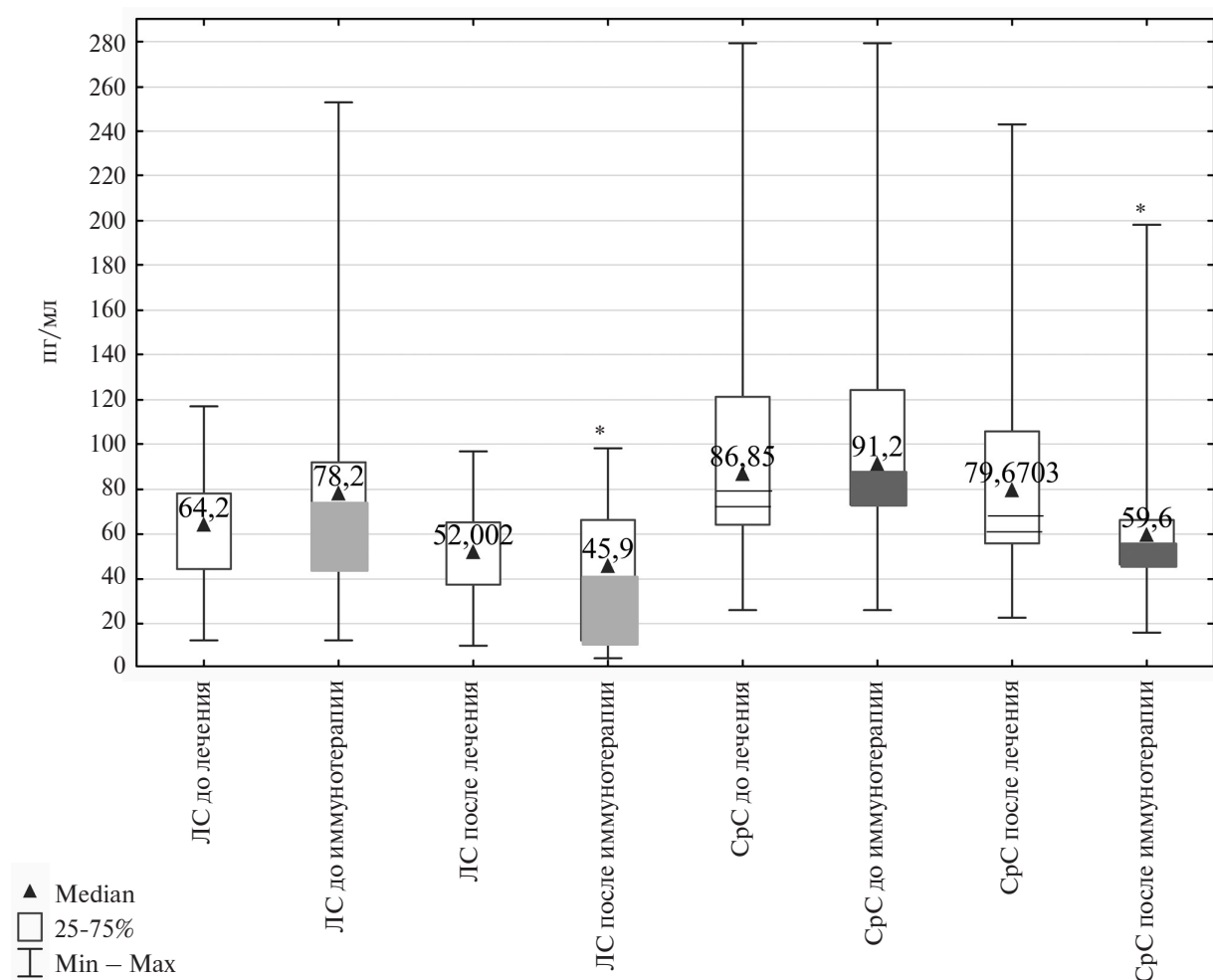
Фактор роста эндотелия сосудов человека определяли в пробе зубодесневой жидкости иммуноферментным методом наборами реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия). Клинико-морфологическое исследование биопсийного материала пародонта проводили с помощью световой микроскопии и иммуногистохимического метода.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, США), версия 12.0, с расчетом медианы, верхнего и нижнего квартиля. В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна – Уитни для двух несвязанных групп и Краскелла – Уоллиса ANOVA для трех и более несвязанных групп. Достоверными считали различия при $p < 0.05$.

Результаты

После комбинированной терапии с фактором роста во всех образцах обнаружили нормальную гистоархитектонику слизистой десны, умеренное количество кровеносных и лимфатических сосудов со слабой лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией. До лечения во всех образцах отмечали выраженную положительную реакцию на VEGF-A в иммунокомпетентных клетках, фибробластах и экстрацеллюлярном матриксе, после лечения – относительное, в три раза, снижение в клетках и полное его исчезновение в аморфном компоненте межклеточного вещества. Коллагеновые волокна после лечения были построены из коллагена III типа и коллагена I типа, что указывает на активацию пластических процессов волокнистого компонента и укрепление структур пародонта на фоне проводимого комплексного лечения с ростовыми факторами.

В результате исследования было выявлено, что при пародонтите уровень VEGF в зубодесневой жидкости пародонтального кармана повышен. Эта картина более выражена при средней степени деструкции пародонта (рис. 1). Независимо от вида проведенной терапии происходило снижение уровня VEGF, но при стандартной терапии динамика снижения составляла 8.3–19%, а при комбинированной с ростовым фактором схеме лечения – 34.6–41.3%. Важным моментом в исследовании при комбинированной терапии



Примечание. Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль; ЛС – легкая степень тяжести пародонтита, СрС – средняя степень тяжести пародонтита; иммунотерапия – комплексная терапия с фактором роста эндотелия сосудов; * степень достоверности различий $p=0.012$.

Рис. 1. VEGF зубодесневой жидкости при легкой и средней степени тяжести хронического пародонтита до и после стандартной и комплексной терапии

с ростовым фактором оказались значения VEGF 78.2 пг/мл при легкой степени ХГП до лечения и 45.9 пг/мл после, а при средней ХГП – 91.2 пг/мл до лечения и 59.6 пг/мл после. Эти результаты значительно отличались от полученных после стандартной терапии ($p=0.012$).

Обсуждение

Выявленное в результате иммуногистохимического исследования изменение окрашивания VEGF-A указывает на уменьшение его внеклеточной секреции и снижение активности воспаления. Таким образом, применение геля с рекомбинантным VEGF вызывает снижение выработки эндогенного VEGF и является более успешным при легкой степени пародонтита. Достигается существенное снижение как средневзвешенного значения, так и средневзвешенного интервала концентрации фактора роста эндотелия сосудов при легкой степени тяжести ХГП по сравнению со средней степенью тяжести ХГП. Тем не менее положительный эффект действия комбинированной терапии с VEGF достигался и при легкой, и при средней степени тяжести пародонтита.

На сегодняшний день уже показано значительное повышение уровней ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, IFN- γ , MMP-8, FGF и VEGF по сравнению со здоровыми участками пародонта десневой борозды в области внутрикостных дефектов [12, 13]. Важным моментом является то, что остеогенез может быть индуцирован паракринным действием эндотелиальных клеток. VEGF, FGF, PDGF и TGF, секретируемые эндотелиальными клетками, могут усиливать экспрессию Runx2 и ALP посредством активации сигнальных путей MAPK и ERK [14]. VEGF в основном действует на эндотелиальные клетки, способствуя гемостатической активности, повышению проницаемости сосудов и ангиогенезу. VEGF-рецепторы экспрессируются в остеобластах, а непосредственное введение VEGF способствует минерализации остеобластов. Известно, что продукция VEGF усиливается в остеобластах через митоген-активированный протеинкиназный путь. Это способствует костеобразованию за счет усиления ангиогенеза, а не минерализации остеобластов. В связи с этим VEGF может клинически применяться для улучшения ангиогенеза.

Для сложного процесса регенерации тканей пародонта необходима доставка нескольких биоактивных реагентов, действующих на локальную инфекцию и воспаление, создающих стабильную среду для формирования новых тканей и последующего высвобождения факторов роста. Поэтому антибактериальные препараты должны высвобождаться в первую очередь для контроля местной бактериальной инфекции в системе пародонта [15].

Другим важным аспектом применения ростового фактора является форма доставки препарата в область хронического воспаления. Так как большинство факторов роста имеют узкое терапевтическое окно, нужно контролировать характер высвобождения лекарственных препаратов из носителей для достижения стабильного долгосрочного действия и предотвращения побочных эффектов. Этому способствует инженерная структура использованного геля на основе биоразлагаемой карбоксиметилцеллюлозы.

Заключение

Результаты исследования показали, что при пародонтите локальный уровень экспрессии VEGF прямо зависит от тяжести заболевания. Локальное применение экзогенного VEGF подавляет локальную выработку собственного VEGF. Таким образом, выбор VEGF в качестве мишени может служить эффективным терапевтическим подходом к пародонтиту в клинической практике.

Автор выражает благодарность В.Н. Нелюбину за помощь в разработке дизайна исследования; С.Ю. Иванову, А.А. Мураеву, М.С. Мяндиёву и И.С. Фоменкову за помощь в организации и сборе биоматериала; Г.А. Демьяшину за проведение гистологических и иммуногистохимических исследований; С.П. Казакову за критические замечания в процессе исследования.

Литература

1. Nashef A. et al. Integration of murine and human studies for mapping periodontitis susceptibility // J Dent Res. – 2018. – V. 97. – № 5. – P. 537–546.
2. Gross A.J. et al. Periodontitis: a global disease and the primary care provider's role // Postgrad Med J. – 2017. – V. 93. – № 1103. – P. 560–565.
3. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future // Periodontol 2000. – 2017. – V. 75. – № 1. – P. 7–23.
4. Fouad A.F. et al. Genetic and epigenetic characterization of pulpal and periapical inflammation // Front Physiol. – 2020. – V. 11. – P. 21.
5. Ren B. et al. VEGF as a potential molecular target in periodontitis: a meta-analysis and microarray data validation // J Inflamm (Lond). – 2021. – V. 18. – P. 18.
6. Blanco-Elices C. et al. Generation of a novel model of bioengineered human oral mucosa with increased vascularization potential // J Periodontal Res. – 2021. – V. 56. – № 6. – P. 1116–1131.
7. Koidou V.P. et al. Molecular profiling of intrabony defects' gingival crevicular fluid // J Periodontal Res. – 2022. – V. 57. – № 1. – P. 152–161.
8. Ольхов А.А. и др. Структура и свойства биорезорбируемых материалов на основе полилактида для регенеративной медицины // Все материалы. Энциклопедический справочник. – 2021. – № 1. – С. 7–15. [Olkhov A.A. et al. Structure and properties of bioresorbed

materials based on polylactide for regenerative medicine // Все материалы. Энциклопедический справочник (All materials. Encyclopedic reference). – 2021. – № 1. – P. 7–15. In Russian].

9. Акулина Е.А. и др. Рост мезенхимальных стволовых клеток на матриксах на основе поли-3-оксибутирата, загруженных симвастатином // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2021. – № 1. – С. 70–76. [Akulina E.A. et al. Growth of mesenchymal stem cells on poly(3-hydroxybutyrate) scaffolds loaded with simvastatin // Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine (Bulletin of experimental biology and medicine). – 2021. – V. 1. – № 1. – P. 70–76. In Russian].
10. Стамболиев И.А. и др. Разработка тканеинженерной терапевтической системы на основе гибридной конструкции из поли-3-оксибутирата с гидроксиапатитом, заполненной альгинатным гидрогелем, содержащим мезенхимальные стволовые клетки // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 9. – С. 70–78. [Stamboliev I.A. et al. Development of a tissue-engineered therapeutic system based on a hybrid construction of poly(3-hydroxybutyrate) with hydroxyapatite filled with alginate hydrogel containing mesenchymal stem cells // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke (Health and education in the XXI century). – 2018. – V. 20. – № 9. – P. 70–78. In Russian].
11. Мудров В.П. и др. Фактор роста эндотелия сосудов в терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13. – № 2–1 (22). – С. 432–434. [Mudrov V.P. et al. The vascular endothelial growth factor in the treatment of chronic inflammatory periodontal diseases // Rossiysky immunologichesky zhurnal (Russian journal of immunology). – 2019. – V. 13. – № 2–1 (22). – P. 432–434. In Russian].
12. Казаков С.П. и др. Клинико-иммунологическая диагностика и терапия хронического пародонтита. – М.: Эко-Пресс. – 2022. – С. 136. [Kasakov S.P. et al. Clinical and immunological diagnostics and therapy of chronic periodontitis. – Moscow: EKO-Press. – 2022. – P. 136. In Russian].
13. Павлов А.В. и др. Потенциальные предикторы эффективности иммунотерапии // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 5. – № 3. – С. 63–69. [Pavlov A.V. et al. Potential predictors of immunotherapy efficacy // Medicinsky vestnik GVKG im. N.N. Burdenko (Medical bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko). – 2021. – V. 5. – № 3. – P. 63–69. In Russian].
14. Marconi G.D. et al. Enhanced VEGF/VEGF-R and RUNX2 expression in human periodontal ligament stem cells cultured on sandblasted/etched titanium disk // Front Cell Dev Biol. – 2020. – № 8. – P. 315.
15. Иванов С.Ю. и др. Антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика гнойной инфекции в челюстно-лицевой хирургии. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – С. 112. [Ivanov S.Y. et al. Antibiotic therapy and antibiotic prophylaxis of purulent infection in maxillofacial surgery. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2017. – P. 112. In Russian].