

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ЧЕЛЮСТИ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Паскова Е.В.<sup>1</sup>, Маркелова Е.В.<sup>1</sup>, Голицына А.А.<sup>1</sup>, Русакова Е.Ю.<sup>2</sup>, Романчук А.Л.<sup>1</sup>, Невежкин Д.А.<sup>1</sup>, Кныш С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

**Резюме.** В статье представлены результаты спонтанной и стимулированной продукции цитокинов IFN $\gamma$ , IL-4, IL-13 клетками крови пациентов с переломами челюсти и посттравматическим остеомиелитом. Остеомиелит челюсти является одной из актуальных проблем современной медицины. Причин возникновения гнойно-некротических процессов челюстных костей достаточно много, в том числе играют роль нарушения в системах врожденного и адаптивного иммунитета. В настоящее время иммунологические аспекты посттравматических осложнений челюстно-лицевой области остаются малоизучены, нет однозначных и систематизированных исследований иммунных механизмов в патогенезе посттравматического остеомиелита нижней челюсти. Цель исследования состояла в теоретическом обосновании применения рекомбинантных интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN $\gamma$ ) у пациентов с переломами челюсти с целью профилактики остеомиелита на основании проведения спонтанной и индуцированной продукции цитокинов (IFN $\gamma$ , IL-4, IL-13). Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов IFN $\gamma$ , IL-4, IL-13 клетками крови проводили с использованием наборов специфических реагентов фирмы R&D Diagnostic Inc. (США). Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Статистическую достоверность различий между группами определяли методом Манна–Уитни. Уровень статистической значимости, при котором отклонялись нулевые гипотезы, составлял менее 0,05. Для стратификации больных с посттравматическим остеомиелитом и неосложненным переломом нижней челюсти были разработаны модели с помощью однослойной нейронной сети пакета nnet R-studio. Для оценки качества моделей применяли площадь под ROC-кривой (AUC), критерий Акаике (AIC) и относительную точность классификации (ОТК), которую определяли, как отношение количества корректно установленных модельных диагнозов к общему количеству больных. В проведенном исследовании зарегистрировано, что у пациентов с переломами челюсти выявлено умеренное нарушение ЛПС индуцированной

### Адрес для переписки:

Паскова Елена Владимировна  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 4.  
Тел.: 8 (950) 288-53-45.  
E-mail: popovavl@list.ru

### Address for correspondence:

Paskova Elena V.  
Pacific State Medical University  
690002, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakov ave., 4.  
Phone: 7 (950) 288-53-45.  
E-mail: popovavl@list.ru

### Образец цитирования:

Е.В. Паскова, Е.В. Маркелова, А.А. Голицына, Е.Ю. Русакова, А.Л. Романчук, Д.А. Невежкин, С.В. Кныш «Патогенетическое обоснование применения рекомбинантных интерлейкинов у пациентов с переломами челюсти с целью профилактики посттравматического остеомиелита» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 1. С. 133-140.  
doi: 10.46235/1028-7221-979-PRF

© Паскова Е.В. и соавт., 2021

### For citation:

E.V. Paskova, E.V. Markelova, A.A. Golitsyna, E.Yu. Rusakova, A.L. Romanchuk, D.A. Nevezhkin, S.V. Knysh "Pathogenetic rationale for usage of recombinant interleukins in the patients with mandibular fractures to prevent post-traumatic osteomyelitis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 133-140.  
doi: 10.46235/1028-7221-979-PRF

DOI: 10.46235/1028-7221-979-PRF

продукции лейкоцитами IL-4 и IFN $\gamma$  при активации IL-13. При остеомиелите зарегистрировано усугубление этого дисбаланса, что свидетельствует об истощении способности клеток продуцировать IL-4 и IFN $\gamma$ . Вероятность применения иммуномодулятора в терапию пациентам с переломами челюсти описывается соотношением  $P = 1/(1+e^{-z})$ , где показатель  $z$  определяется через уровень рекомбинантных IL-1 $\beta$ , IL-2 и IFN $\gamma$  в первый день наблюдения. Добавление рекомбинантных IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$  *in vitro* модулирует функцию клеток, улучшая цитокиновый профиль. На основе прогностических моделей, имитирующих бинарную логистическую регрессию выявлено, что рекомбинантный IL-1 $\beta$  может быть включен для профилактики посттравматического остеомиелита у пациентов с переломами челюсти (AIC = 13,2, AUC = 0,96,  $p = 0,026$ ).

*Ключевые слова:* посттравматический остеомиелит челюсти, цитокины, бинарный классификатор, искусственная нейронная сеть, интерлейкины, интерфероны

## PATHOGENETIC RATIONALE FOR USAGE OF RECOMBINANT INTERLEUKINS IN THE PATIENTS WITH MANDIBULAR FRACTURES TO PREVENT POST-TRAUMATIC OSTEOMYELITIS

Paskova E.V.<sup>a</sup>, Markelova E.V.<sup>a</sup>, Golitsyna A.A.<sup>a</sup>, Rusakova E.Yu.<sup>b</sup>,  
Romanchuk A.L.<sup>a</sup>, Nevezhkin D.A.<sup>a</sup>, Knysh S.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>b</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

**Abstract.** The paper presents the results on spontaneous and induced production of IFN $\gamma$ , IL-4, IL-13 cytokines in blood cells of patients with mandibular fractures and post-traumatic osteomyelitis. Osteomyelitis of the jaw represents one of the urgent challenges in modern medicine. There are many reasons for development of purulent necrotic processes of the jaw bones, including disorders of innate and adaptive immune response. Currently, the immunological aspects of post-traumatic complications of maxillofacial region remain poorly understood. There are no unambiguous and systematic studies of immune mechanisms in pathogenesis of post-traumatic osteomyelitis of the lower jaw. The aim of our study was to theoretically confirm application of recombinant interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN $\gamma$ ) in the patients with jaw fractures, in order to prevent osteomyelitis, as based on the studies of spontaneous and induced cytokine production (IFN $\gamma$ , IL-4, IL-13). Spontaneous and stimulated production of IFN $\gamma$ , IL-4, and IL-13 cytokines by blood cells was determined using specific reagent kits from R&D Diagnostic Inc. (USA). The results were recorded using an ELISA Multiscan analyzer (Finland). Statistical significance of intergroup differences was determined by the Mann–Whitney method. The level of statistical significance at which the null hypotheses were rejected was  $< 0.05$ . To stratify the cases of post-traumatic osteomyelitis and uncomplicated mandibular fracture, the models were developed with a single-layer neural network, using the nnet R-studio package. To assess quality of the models, the areas under the ROC curves (AUC), Akaike criterion (AIC), and the relative classification accuracy (OTC) were used, which was determined as the ratio of correctly established model diagnosis numbers to the total number of patients. The study results demonstrate that the patients with mandibular fractures exhibit a moderate impairment of LPS-induced IL-4 and IFN $\gamma$  production by leukocytes with IL-13 activation. In presence of osteomyelitis, this imbalance is promoted, thus suggesting an impaired ability of the cells to produce IL-4 and IFN $\gamma$ . An opportunity for usage immunomodulation when treating the patients with mandibular fractures is represented by  $P = 1/(1+e^{-z})$  where  $z$  is defined via IL-1 $\beta$ , IL-2 and IFN $\gamma$  levels on the first day of observation. *In vitro* supplementation with recombinant IL-1 $\beta$  and IFN $\gamma$  modulates cell function, improving the cytokine profile. The prognostic models, imitating binary logistic regression, were used to demonstrate that recombinant IL-1 $\beta$  could be used to prevent patients with mandibular fractures from developing post-traumatic osteomyelitis (AIC = 13.2, AUC = 0.96,  $p = 0.026$ ).

*Keywords:* osteomyelitis, post-traumatic, mandibular, cytokines, binary classification, artificial neural network, interleukins, interferons

Посттравматический остеомиелит является наиболее частым осложнением переломов челюсти [1, 3, 10]. Особое влияние на развитие деструктивного процесса в кости и его распространенность оказывает состояние врожденного и адаптивного иммунитета [3, 5, 6]. Нарушение микроциркуляции, венозного и лимфатического оттока в области перелома [2] способствует снижению репаративных процессов, удлинению сроков консолидации отломков и создает благоприятные условия для развития остеомиелита [3, 4]. Развивающаяся при этом хроническая гипоксия тканей может служить дополнительным фактором системной воспалительной реакции и иммунной супрессии, способствуя, таким образом, вторичному инфицированию [5].

В настоящее время иммунологические аспекты посттравматических осложнений челюстно-лицевой области остаются малоизучены, нет однозначных и систематизированных исследований иммунных механизмов в патогенезе посттравматического остеомиелита нижней челюсти.

Цель исследования состояла в теоретическом обосновании применения рекомбинантных интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN $\gamma$ ) у пациентов с переломами челюсти с целью профилактики остеомиелита на основании проведения спонтанной и индуцированной продукции цитокинов (IFN $\gamma$ , IL-4, IL-13).

## Материалы и методы

Пациенты ретроспективно были разделены на 3 исследуемые группы. В I группу были включены 130 пациентов с односторонними и двусторонними переломами нижней челюсти, в основном в области угла (66%, S02.66) и тела (34%, S02.61), поступивших на стационарное лечение в течение 24 часов с момента травмы.

II группу составили 50 пациентов с диагнозом острый посттравматический остеомиелит нижней челюсти (K10.21), поступивших в отделение челюстно-лицевой хирургии на 9-12 сутки после травмы (10 $\pm$ 0,1 дней). Клиническими критериями острого остеомиелита явились нарастание признаков интоксикации (84%), интенсивные боли в области одного зуба, ряда зубов или участка нижней челюсти (100%), реактивный отек мягких тканей окологлазничной области (100%), наличие жевательной контрактуры (57%), нарушение поверхностной чувствительности красной каймы нижней губы, слизистой оболочки преддверия рта, кожи подбородка соответствующей стороны (75%). Пациенты были экстренно госпитализированы с целью купирования гнойного

очага и, в среднем, стационарное лечение продолжалось 15 $\pm$ 0,5 дней.

В III группу включены 45 пациентов с диагнозом хронический посттравматический остеомиелит нижней челюсти (K10.25), поступивших в стационар на 7-9-й неделе (36 $\pm$ 2 дня) с момента травмы. Показаниями для плановой госпитализации пациентов явились наличие сформировавшихся секвестров и длительно функционирующих свищей. Фистулосеквестрнекротомия была проведена всем пациентам, поступившим в стационар.

Группу контроля составили 50 практически здоровых человек. На момент исследования участники этой группы не имели никакой стоматологической патологии, травм и каких-либо заболеваний воспалительного генеза в полости рта, а также хронических воспалительных заболеваний.

Для постановки опыта брали цельную кровь людей контрольной группы, а также больных с неосложненными переломами челюсти и посттравматическим остеомиелитом в первые сутки поступления в стационар. Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов IFN $\gamma$ , IL-4, IL-13 клетками крови проводили с использованием наборов специфических реагентов фирмы R&D Diagnostic Inc. (США). В соответствии с инструкцией цельную кровь разводили в 5 раз, одну часть инкубировали в культуральной среде «Биолот» (Medium eagle MEM, fluidum) без добавок (спонтанная продукция цитокинов), а другую с добавлением: 1) липополисахарида (ЛПС, *Escherichia coli* 0111:B4, 10 мкг/мл); 2) рекомбинантного IFN $\gamma$  (ингарон, 32 МЕ/мл); 3) рекомбинантного IL-1 $\beta$  (беталейкин, 20 нг/мл); 4) рекомбинантного IL-2 (ронколейкин, 100 МЕ/мл). Культивирование проводили при 37 °С в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в течение 24 ч. Затем образцы центрифугировали 10 мин при 3000 об./мин, после чего собирали супернатанты и хранили при температуре -70 °С до тестирования. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Статистическую достоверность различий между группами определяли методом Манна–Уитни. Уровень статистической значимости, при котором отклонялись нулевые гипотезы, составлял менее 0,05. Для стратификации больных с посттравматическим остеомиелитом и неосложненным переломом нижней челюсти были разработаны модели с помощью однослойной нейронной сети пакета nnet R-studio. Для оценки качества моделей применяли площадь под ROC-кривой (AUC), критерий Акаике

(AIC) и относительную точность классификации (ОТК), которую определяли как отношение количества корректно установленных модельных диагнозов к общему количеству больных.

## Результаты и обсуждение

В системе *in vitro* спонтанная продукция  $IFN\gamma$  мононуклеарами пациентов с переломами челюсти составила 10,11 пг/мл и была статистически значимо ниже референсных величин. При добавлении митогена ЛПС продукция  $IFN\gamma$  повысилась и составила – 181,98 пг/мл, но также не достигала уровня контроля. В то же время у пациентов с посттравматическим остеомиелитом спонтанная продукция  $IFN\gamma$  была достоверно выше референсных величин и в 2 раза превышала аналогичный показатель у больных с неосложненными переломами нижней челюсти. Добавление ЛПС усиливало продукцию цитокина, уровень которого составил 162,12 пг/мл. Под влиянием рекомбинантного  $IL-1\beta$  и рекомбинантного  $IFN\gamma$  в группе с переломами нижней челюсти продукция  $IFN\gamma$  увеличивалась и составила 90,46 пг/мл и 119,37 пг/мл соответственно. При использовании рекомбинантного  $IL-1\beta$  у пациентов с посттравматическим остеомиелитом продукция  $IFN\gamma$  статистически значимо не отличалась от значений у лиц с неосложненными переломами. Концентрация  $IFN\gamma$  под действием рекомбинантного  $IFN\gamma$  была достоверно снижена по сравнению с первой группой (82,10 пг/мл против 119,37 пг/мл,  $p < 0,01$ ). При добавлении рекомбинантного  $IL-2$  у пациентов с

посттравматическим остеомиелитом продукция  $IFN\gamma$  была значимо выше значений группы с неосложненными переломами (117,43 пг/мл против 95,10 пг/мл,  $p < 0,01$ ).

В качестве дополнительной характеристики цитокинпродуцирующей активности был использован индекс стимуляции продукции цитокинов, которое рассчитывали, как частное от деления индивидуальных показателей индуцированной и спонтанной продукции цитокина. Статистический анализ стимуляции  $IFN\gamma$  показал (рис. 1), что под действием ЛПС и рекомбинантных  $IFN\gamma$  и  $IL-2$  у лиц с посттравматическим остеомиелитом продемонстрирован значимо сниженный цитокиновый ответ по сравнению с группами здоровых и больных с неосложненными переломами нижней челюсти снижен. Под влиянием рекомбинантного  $IL-1\beta$  секреция  $IFN\gamma$  существенно не отличалась у обследованных всех групп.

Спонтанная продукция  $IL-4$  мононуклеарами больных с неосложненными переломами в культуре клеток составляла 8,54 пг/мл, добавление ЛПС умеренно увеличивало уровень  $IL-4$  до 10,25 пг/мл. Во II группе пациентов с посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти в системе *in vitro* спонтанная продукция  $IL-4$  была в 2 раза повышена по сравнению с результатами группы с неосложненными переломами (17,32 пг/мл против 8,54 пг/мл,  $p < 0,01$ ). При этом добавление митогена ЛПС повышало уровень  $IL-4$  до 18,78 пг/мл. При применении рекомбинантных  $IL-1\beta$  и  $IFN\gamma$  в группе с

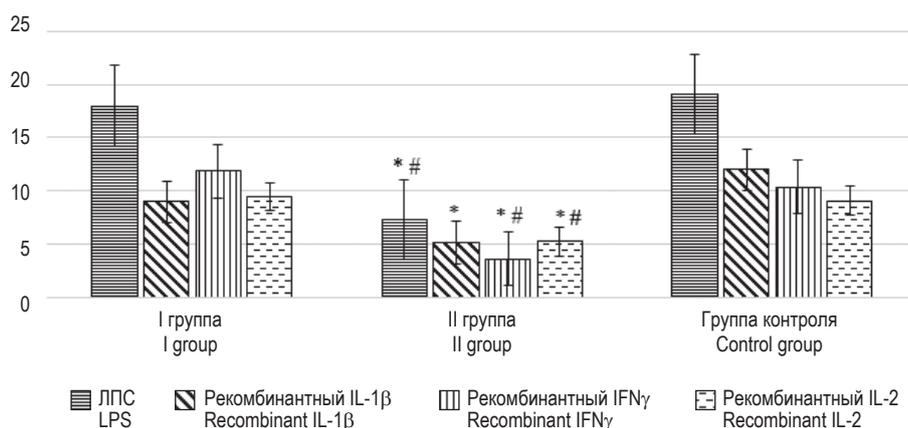
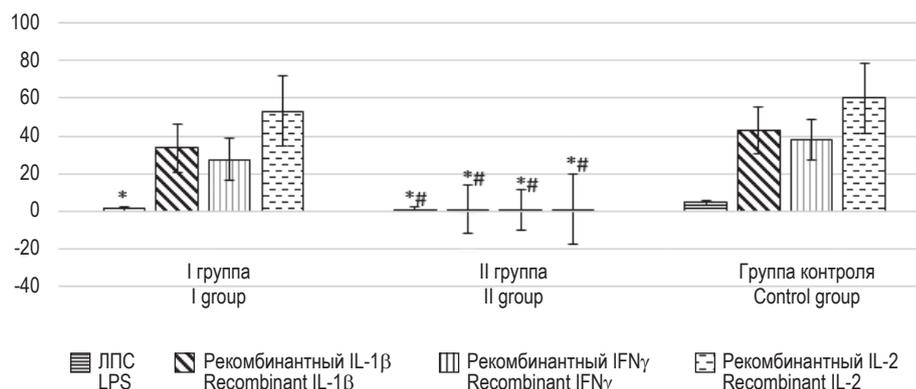


Рисунок 1. Индекс стимуляции  $IFN\gamma$

Примечание. Статистическая достоверность различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,01$ . Статистическая достоверность различий между группами пациентов: # –  $p < 0,01$ , где 1, 2 – исследуемые группы.

Figure 1.  $IFN\gamma$  stimulation index

Note. Statistical significance of differences with the control group: \*,  $p < 0.01$ . Statistical significance of differences between patient groups: #,  $p < 0.01$ , where 1, 2 are the study groups.



**Рисунок 2. Индекс стимуляции IL-4**

**Примечание.** Статистическая достоверность различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,001$ . Статистическая достоверность различий между группами пациентов: # –  $p < 0,001$ , где 1, 2 – исследуемые группы.

Figure 2. IL-4 stimulation index

Note. Statistical significance of differences with the control group: \*,  $p < 0.001$ . Statistical significance of differences between patient groups: #,  $p < 0.001$ , where 1, 2 are the study groups.

неосложненными переломами продукция IL-4 составила 142,08 пг/мл и 160,95 пг/мл. Использование рекомбинантного IL-1β у пациентов с посттравматическим остеомиелитом показало, что продукция IL-4 их мононуклеарами существенно не отличалось от результатов группы с неосложненными переломами. Одновременно продукция IL-4 под действием рекомбинантного IFNγ была статистически значимо снижена в сравнении с первой группой (129,33 пг/мл против 160,95 пг/мл,  $p < 0,05$ ). Под влиянием рекомбинантного IL-2 у пациентов с травмами нижней челюсти продукция IL-4 статистически значимо не отличалась от значений группы с посттравматическим остеомиелитом.

Оценка коэффициента стимулированной и спонтанной продукции IL-4 (индекса стимуляции) показала, что добавление ЛПС оказывало слабый индуцирующий эффект на его продукцию как в группе с переломами нижней челюсти, так и у пациентов с острым остеомиелитом в сравнении с референсными значениями. При использовании рекомбинантных IL-1β, IFNγ и IL-2 установлено существенное снижение продукции IL-4 *in vitro* у больных с посттравматическим остеомиелитом по сравнению с контролем, тогда как при переломах нижней челюсти коэффициент стимуляции IL-4 соответствовал контрольным величинам (рис. 2).

Спонтанная продукция IL-13 мононуклеарными клетками пациентов I группы (с переломами нижней челюсти) была в 2 раза выше референсных значений, но в 2 раза ниже, чем у пациентов с острым посттравматическим остео-

миелитом. Добавление митогена ЛПС к клеткам крови пациентов с травмами увеличивало уровень IL-13 в 19 раз в сравнении с контролем, а у пациентов с посттравматическим остеомиелитом – в 21 раз. Под влиянием рекомбинантного IL-1β во II группе продукция IL-13 была в 1,5 раза снижена по сравнению с переломами нижней челюсти, но в 2 раза превышала уровень контрольной группы. При добавлении рекомбинантного IFNγ и рекомбинантного IL-2 к клеткам крови пациентов с острым остеомиелитом продукция IL-13 была снижена в сравнении с референсными величинами, тогда как в группе с переломами нижней челюсти уровень IL-13 входил в границы контрольных значений.

Оценивая индекс стимуляции IL-13 нами установлено, что под влиянием ЛПС продемонстрирован высокий цитокиновый ответ по уровню IL-13 как в группе с неосложненными переломами, так и с острым посттравматическим остеомиелитом в сравнении с контрольными данными. Под действием рекомбинантного IL-1β у пациентов с переломами нижней челюсти индекс стимуляции IL-13 соответствовал контролю и был в 2 раза выше значений, чем при посттравматическом остеомиелите. Не зафиксировано существенных изменений прироста уровня цитокина под влиянием рекомбинантного IFNγ в исследуемых группах. Использование *in vitro* рекомбинантного IL-2 у пациентов с переломами нижней челюсти и с посттравматическим остеомиелитом приводило к существенному снижению продукции IL-13 в сравнении с референсными величинами (рис. 3).

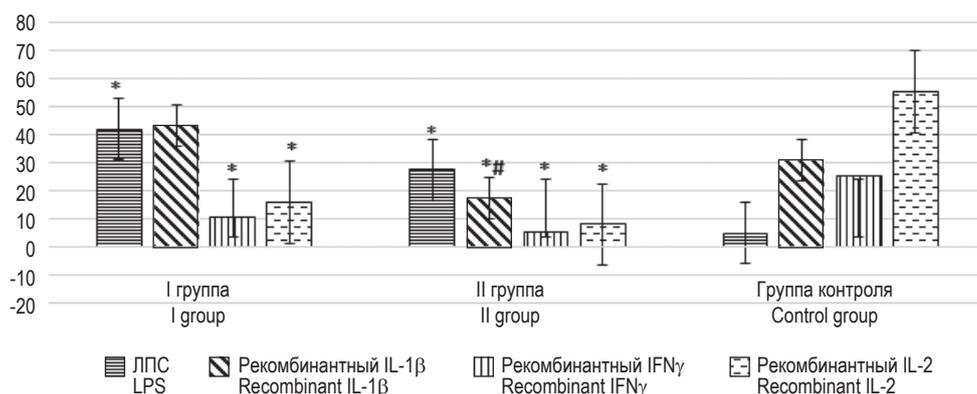


Рисунок 3. Индекс стимуляции IL-13

Примечание. Статистическая достоверность различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,01$ . Статистическая достоверность различий между группами пациентов: #,  $p < 0,01$ , где 1, 2 – исследуемые группы.

Figure 3. IL-13 stimulation index

Note. Statistical significance of differences with the control group: \*,  $p < 0.01$ . Statistical significance of differences between patient groups: #,  $p < 0.01$ , where 1, 2 are the study groups.

## Заключение

У пациентов с переломами нижней челюсти выявлено умеренное нарушение ЛПС индуцированной продукцией лейкоцитами IL-4 и IFN $\gamma$  при активации IL-13. При остеомиелите зарегистрировано усугубление этого дисбаланса, что свидетельствует об истощении способности клеток продуцировать IL-4 и IFN $\gamma$ .

Нами дополнительно были построены модели бинарного классификатора для всех исследованных рекомбинантных цитокинов с целью определения препарата выбора для профилактики посттравматического остеомиелита челюсти. Вероятность включения иммуномодулятора в терапию пациентам с переломами челюсти описывается соотношением  $P = 1/(1+e^{-z})$ , где показатель  $z$  определяется через уровень рекомбинантных IL-1 $\beta$ , IL-2 и IFN $\gamma$  в первый день наблюдения.

Для рекомбинантного IL-1 $\beta$  значимость модели имеет  $p = 0,026$ , информационный критерий Акаике AIC = 13,2, AUC = 0,96. Модель на основе рекомбинантного IL-2 имеет значимость  $p = 0,37$ , AIC = 11,5, AUC = 0,96. Значимость модели для рекомбинантного IFN $\gamma$   $p = 0,079$ , информационный критерий Акаике AIC = 11, площадь под ROC-кривой AUC = 0,96.

## Выводы

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что добавление рекомбинантных IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$  *in vitro* модулирует функцию клеток, улучшая цитокиновый профиль. На основе наилучшей логистической модели установлено, что рекомбинантный IL-1 $\beta$  может быть применен для профилактики посттравматического остеомиелита у пациентов с переломами челюсти (AIC = 13,2, AUC = 0,96,  $p = 0,026$ ).

## Список литературы / References

1. Кирпичников М.В., Подольский В.В. К вопросу об этиологических факторах травматического остеомиелита нижней челюсти // Актуальные вопросы стоматологии, 2017. С. 172-176. [Kirpichnikov M.V., Podolsky V.V. On the issue of etiological factors of traumatic osteomyelitis of the mandible. *Aktualnye voprosy stomatologii = Topical Issues of Dentistry*, 2017, pp. 172-176. (In Russ.)]
2. Кулигин Д.А. Этиологические факторы травматического остеомиелита // Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2017. Т. 7, № 10. С. 1536-1537. [Kuligin D.A. Etiological factors of traumatic osteomyelitis. *Byulleten meditsinskoy Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2017, Vol. 7, no. 10, pp. 1536-1537. (In Russ.)]
3. Латышина Л.С., Бережная Е.С., Долгушин И.И., Финадеев А.П., Павлиенко Ю.В. Влияние иммунотерапии рекомбинантным IL-1 $\beta$  на клинико-иммунологические показатели пациентов с осложненными переломами нижней челюсти // Проблемы стоматологии, 2017. Т. 13, № 2. С. 49-53. [Latyshina L.S., Berezhnaya E.S., Dolgushin I.I. The effect of immunotherapy with recombinant IL-1 $\beta$  on clinical and immunological parameters of patients with complicated fracture of the mandible. *Problemy stomatologii = Problems of Dentistry*, 2017, Vol. 13, no. 2, pp. 49-53. (In Russ.)]

4. Малютина А.В., Николаева Б.В., Пинелис И.С., Турчина Е.В. Причинно-следственные связи развития травматического остеомиелита челюстей // Медицина завтрашнего дня: материалы XVI Межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых: сб. научных трудов: электронный ресурс. Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии, 2017. С. 137-138. [Malyutina A.V., Nikolaeva B.V., Pinelis I.S., Turchina E.V. Cause-and-effect relations of development of traumatic osteomyelitis of jaws. *Medicine of Tomorrow: Materials of the XVI Interregional Scientific-Practical Conference of Students and Young Scientists: Collection of Scientific Papers: Electronic Resource*]. Editorial and Publishing Center of the Chita State Medical Academy, 2017, pp. 137-138.
5. Матчин А.А., Абдуллаев М.Д., Ахмерова Р.И., Рахматуллин Т.Р. Клинический анализ иммунологических факторов риска развития воспалительно-деструктивного процесса в костях лицевого скелета // Современные медицинские исследования: сб. статей XVIII Международной научной медицинской конференции, г. Кемерово, 19 марта 2018 г. / Отв. ред. П.И. Никитин. Кемерово: Плутон, 2018. С. 27-29. [Matchin A.A., Abdullayev M.D., Akhmerova R.I., Rakhmatullin T.R. Clinical analysis of immunological risk factors for the development of inflammatory-destructive process in the bones of the facial skeleton. *Modern Medical Research: Collection of Articles of the XVIII International Scientific Medical Conference, Kemerovo, March 19, 2018*, pp. 27-29. Ed. P.I. Nikitin. Kemerovo: Pluton, 2018, pp. 27-29.
6. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб: Фолиант, 2018. 512 с. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p.
7. Delsing C.E., Becker K.L., Simon A., Kullberg B.J., Bleeker-Rovers C.P., van de Veerdonk F.L., Netea M.G. Th17 cytokine deficiency in patients with *Aspergillus* skull base osteomyelitis. *BMC Infect. Dis.*, 2015, Vol. 15, 140. doi: 10.1186/s12879-015-0891-2.
8. Kim S.M., Eo M.Y., Cho Y.J. Immunoprecipitation high performance liquid chromatographic analysis of healing process in chronic suppurative osteomyelitis of the jaw. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 2018, Vol. 46, no. 1, pp. 119-127.
9. Kharazmi M., Hallberg P. Mucosal trauma and osteonecrosis. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 2018, Vol. 154, no. 2, p. 155.
10. Morita M., Iwasaki R., Sato Y. Elevation of pro-inflammatory cytokine levels following antiresorptive drug treatment is required for osteonecrosis development in infectious osteomyelitis. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, 46322. doi: 10.1038/srep46322.

---

**Авторы:**

**Паскова Е.В.** — к.м.н., ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Маркелова Е.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Голицына А.А.** — аспирант ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Русакова Е.Ю.** — д.м.н., профессор Школы биомедицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

**Authors:**

**Paskova E.V.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Markelova E.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Golitsyna A.A.**, Postgraduate Student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Rusakova E.Yu.**, PhD, MD (Medicine), Professor, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

**Романчук А.Л.** — аспирант ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Romanchuk A.L.**, Postgraduate Student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Невежкин Д.А.** — аспирант ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Nevezhkin D.A.**, Postgraduate Student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Кныш С.В.** — к.м.н., ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Knysh S.V.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

---

Поступила 01.02.2021  
Принята к печати 22.03.2021

---

Received 01.02.2021  
Accepted 22.03.2021