

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.314085:616.34

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-324-331>

Поступила в редакцию 29.07.2025

Received 29.07.2025

**М. А. Постников¹, С. П. Рубникович², Ю. Н. Батталова³, Ю. Л. Денисова²,
Л. Т. Волова¹, Н. К. Осина¹, М. В. Свечникова¹, Е. М. Постникова¹**

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь³Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий –
Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневого,
Москва, Российская Федерация

ИНГИБИРОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРЕПАРАТОМ «АЛЬВОСТАЗ» В МОДЕЛИ *IN VITRO*

Аннотация. Цель исследования – изучить молекулярный механизм действия лекарственного препарата (ЛП) «Альвостаз».

В работе использовали следующую схему оценки молекулярного механизма действия ЛП «Альвостаз»: для запуска воспаления и цитокинового синтеза клетки стимулировали триггером воспаления ТНФ-α (первая серия экспериментов), а для оценки биологической активности ЛП «Альвостаз» клетки обрабатывали смесью ТНФ-α с ЛП «Альвостаз» в разной концентрации (вторая серия экспериментов). Опосредованный эффект ТНФ-α на клетки оценивали по уровню секреции цитокинов ИЛ-6 и MCP-1, принимающих участие в патогенезе альвеолярного воспаления и поддержании гомеостаза костной ткани.

При стимуляции воспаления с помощью ТНФ фибробласты резко увеличивали продукцию MCP-1 и ИЛ-6. В первой серии экспериментов были подобраны оптимальные концентрации триггера воспаления ТНФ-α и ЛП «Альвостаз», при которых фибробласты человека сохраняли жизнеспособность и отвечали на стимуляцию воспаления синтезом цитокинов ИЛ-6 и MCP-1. Увеличение концентраций MCP-1 в культуральной среде коррелировало с уменьшением концентрации ЛП «Альвостаз», что указывает на ингибирующий эффект ЛП «Альвостаз» на MCP-1. При тех же условиях продукция ИЛ-6 фибробластами носит прямо противоположный характер по сравнению с MCP-1. Сам по себе ЛП «Альвостаз» не вызывает синтез и секрецию цитокина ИЛ-6 нестимулированными фибробластами во внеклеточную среду без добавления ТНФ. ТНФ-стимулированные фибробласты демонстрировали уменьшение продукции ИЛ-6 пропорционально уменьшению дозы ЛП «Альвостаз» в культуральной среде, что указывает на корреляцию между синтезом ИЛ-6 и наличием ЛП «Альвостаз» в культуральной среде клеток.

Ключевые слова: цитокины, альвеолит, *in vitro*, фибробласты

Для цитирования: Ингибирование противовоспалительных цитокинов препаратом «Альвостаз» в модели *in vitro* / М. А. Постников, С. П. Рубникович, Ю. Н. Батталова [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сэрыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 4. – С. 324–331. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-324-331>

**Mikhail A. Postnikov¹, Sergey P. Rubnikovich², Yulia N. Battalova³, Yulia L. Denisova²,
Larisa T. Volova¹, Natalia K. Osina¹, Maria V. Svechnikova¹, Elizaveta M. Postnikova¹**

¹Samarsky State Medical University, Moscow, Russian Federation²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus³National Medical Research Center for High Medical Technologies –
A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

INHIBITION OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES BY THE DRUG “ALVOSTAZ” IN THE *IN VITRO* SYSTEM

Abstract. The aim of the work is to study the molecular mechanism of action of the drug “Alvostaz”.

The following scheme was used to evaluate the molecular mechanism of action of “Alvostaz”: to trigger inflammation and cytokine synthesis, cells were stimulated by the inflammatory trigger TNF-α (1 series of experiments), and to assess the biological activity of “Alvostaz”, cells were treated with a mixture of TNF-α and “Alvostaz” in different concentrations (2 series of experiments). The mediated effect of TNF-α on cells was assessed by the level of secretion of cytokines IL-6 and MCP-1, involved in the pathogenesis of alveolar inflammation and the maintenance of bone homeostasis. When inflammation was stimulated by TNF, fibroblasts dramatically increased the production of MCP-1 and IL-6. In the first series of experiments, optimal concentrations of the inflammatory trigger TNF-α and “Alvostaz” were selected, at which human fibroblasts remained viable and responded to inflammation stimulation by synthesizing cytokines IL-6 and MCP-1. An increase in MCP-1 concentrations in the culture medium correlated with a decrease in the concentration of “Alvostaz”;

which indicates the MCP-1 inhibitory effect of “Alvostaz”. Under the same conditions, the production of IL-6 by fibroblasts is exactly the opposite in nature compared to MCP-1. By itself, “Alvostaz” does not cause synthesis and secretion of cytokine IL-6 into the extracellular medium by unstimulated fibroblasts without the addition of TNF. TNF-stimulated fibroblasts demonstrated a decrease in IL-6 production in proportion to a decrease in the dose of “Alvostaz” in the culture medium, which indicates a correlation between IL-6 synthesis and the presence of “Alvostaz” in the cell culture medium.

Keywords: cytokines, alveolitis, *in vitro*, fibroblasts

For citation: Postnikov M. A., Rubnikovich S. P., Battalova Yu. N., Denisova Yu. L., Volova L. T., Ossina N. K., Svechnikova M. V., Postnikova E. M. Inhibition of anti-inflammatory cytokines by the drug “Alvostaz” in the *in vitro* system. *Vesti Natsyuanal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya medytsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 4, pp. 324–331 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-4-324-331>

Введение. К тканям периодонта относятся окружающие зуб ткани, обеспечивающие зубодесневое соединение. Развитие хронического периодонтита обусловлено появлением специфических субгингивальных бактерий, проникающих из глубоких отделов десневой борозды (экзотоксинов и эндотоксинов, продуцируемых периодонтопатогенными микроорганизмами), что приводит к длительному воспалению и разрушению тканей периодонта с последующим образованием периодонтальных карманов [1, 2].

Воспаление опосредуется преимущественно клетками так называемого моноцитарного звена – нейтрофилами, моноцитами/макрофагами и Т- и В-лимфоцитами, которые перемещаются в область воспаления путем хемотаксиса, привлекаемые специальными молекулами (хемокинами). В результате привлечения клеток моноцитарного звена в очаг воспаления эти клетки начинают вырабатывать медиаторы воспаления, которые способствуют деградации тканей и резорбции кости [3–5]. Одним из известных триггеров воспаления является фактор некроза опухоли (ТНФ- α), который инициирует локальное высвобождение цитокинов, стимулирует адгезию, миграцию и активацию лейкоцитов в месте инвазии. Интерлейкины – наиболее многочисленное семейство цитокинов, участвующих в межклеточной коммуникации. Известно, что совместно с инфильтрирующими клетками воспаления (моноциты/макрофаги) десневые фибробласты способны продуцировать цитокины, хемокины и матриксные металлопротеиназы, которые принимают участие как в поддержании гомеостаза костной ткани, так и в патогенезе воспаления [6–8]. Фибробласты периодонтальной связки, как ключевые клетки соединительной ткани, играют важную роль в паракринной сигнализации воспаления, обеспечивая регуляцию различных клеточных функций и процессов, таких как воспаление, регенерация и ремоделирование тканей [9, 10]. Паракринная сигнализация – это форма клеточной коммуникации, при которой фибробласты выделяют сигнальные молекулы (цитокины, факторы роста и другие медиаторы) и действуют на соседние клетки в пределах локальной области. Все это способствует привлечению иммунных клеток (моноцитов, макрофагов) к месту воспаления, увеличению проницаемости сосудов, что позволяет лейкоцитам и плазме проникать в ткани и стимулировать регенеративные процессы, способствуя восстановлению поврежденных тканей.

В клинической практике для профилактики и лечения альвеолита применяется специальное средство – «Альвостаз-губка». Предполагается, что это средство можно вводить в периодонтальный карман при лечении хронического генерализованного периодонтита средней степени тяжести.

Цель работы – изучить молекулярный механизм действия лекарственного препарата «Альвостаз».

Материалы и методы исследования. Приготовление вытяжки препарата «Альвостаз» осуществлялось согласно ГОСТ Р ИСО 10993.12-99. Так, в культуральную жидкость М199 («Биолот», Россия) помещали губку «Альвостаз» и оставляли на 24 ч при перемешивании на магнитной мешалке. После 24-часовой инкубации в питательной среде М199 вытяжку фильтровали через фильтр 0,22 мк («Биолот») для стерилизации. Проведено серийное разведение ЛП в концентрациях $\times 2$, $\times 4$, $\times 8$, $\times 16$, $\times 32$ и $\times 64$.

Посев клеток на 96-луночный планшет. Клетки в экспоненциальной фазе роста снимали с культурального флакона стандартным способом с использованием трипсина. Суспензию клеток отмывали и подсчитывали их концентрацию с помощью камеры Горяева. Необходимая посевная доза – 15 тыс. клеток на лунку. Клетки высевали в лунки 96-луночного планшета,

обработанные желатином. Объем среды в лунках доводили до 200 мкл. Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе при 37 °C и 5 % CO₂ до конfluenceции 80–90 %.

МТТ-тест. Метаболическую активность клеток исследовали путем проведения МТТ-теста по стандартному протоколу. МТТ-тест позволяет колориметрически определить жизнеспособность клеток по интенсивности реакции восстановления тетразолиевого красителя НАДФ-Н-зависимыми оксидоредуктазными ферментами. После 24 ч культивирования клеток в присутствии вытяжки «Альвостаз» в лунки добавляли тетразолиевый краситель и инкубировали в течение 4 ч при 37 °C, что приводило к образованию не растворимых в воде фиолетовых кристаллов. Далее среду удаляли, вносили по 200 мкл ДМСО (Sigma, Россия) для растворения кристаллов, а полученный окрашенный раствор переносили в 96-луночный планшет по 100 мкл/лунку. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине волны 540 нм. Отрицательным контролем служили лунки без клеток, наполненные полной питательной средой.

Титрование триггера воспаления TNF-α. Проводили серийное 10-кратное разведение TNF-α. В лунки, содержащие культуру клеток фибробластов человека, добавляли 200 мкл раствора TNF-α в конечных концентрациях 200; 20; 2; 0,2; 0,02; 0,002 и 0,0002 нг/мл.

Тестирование действия ЛП «Альвостаз». Смесь 5 нг/мл TNF-α с серийно разведенным ЛП «Альвостаз» добавляли в лунки, содержащие культуру клеток фибробластов человека, с последующей инкубацией клеток в CO₂-инкубаторе. Через 20 ± 2 ч осуществляли сбор питательных сред из лунок 96-луночного планшета в эппендорфы. Культуральные среды хранили при –20 °C для последующего иммуноферментного анализа (ИФА).

ИФА-анализ. Анализ проводили в соответствии с инструкциями производителя наборов ИФА-ИЛ-6 и ИФА МСР-1 («Вектор-Бест», Россия). Чувствительность ИФА составляла: для ИЛ-6 – 0,5 пг/мл, для ИЛ-8 – 2, для МСР-1 – 15 пг/мл.

Результаты и их обсуждение. *Определение оптимальной дозы TNF-α для стимуляции синтеза цитокинов ИЛ-6 и МСР-1.* В первой серии экспериментов была выбрана оптимальная концентрация TNF-α для стимуляции воспаления в клеточной культуре фибробластов. Провоспалительный эффект TNF-α на культуру фибробластов человека оценивали по уровню секреции цитокинов ИЛ-6 и МСР-1, принимающих участие в патогенезе альвеолярного воспаления. Кондиционированная среда от клеток, не обработанных TNF-α (0), содержала следовые количества данных факторов (рис. 1, 2). После обработки клеток TNF-α в концентрации от 0,2 до 200 нг/мл содержание цитокинов в кондиционированной среде возрастало пропорционально TNF-дозам (рис. 1, 2). Как видно из рис. 1, 2, дозы TNF-α в пределах от 2 до 10 нг/мл были оптимальными для стимуляции продукции обоих цитокинов.

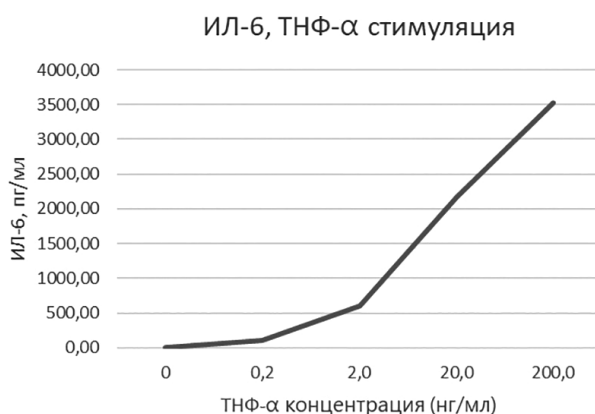


Рис. 1. Продукция ИЛ-6 в ответ на стимуляцию триггером воспаления TNF-α. Концентрация ИЛ-6 в культуральной среде первичной культуры клеток фибробластов увеличивалась пропорционально увеличению концентрации TNF-α (0,2–200 нг/мл). Контрольные фибробласты (0 нг/мл TNF) продуцировали 2,08 ± 0,47 пг/мл ИЛ-6

Fig. 1. IL-6 production in response to stimulation by the TNF-α inflammatory trigger.

The concentration of IL-6 in the culture medium of the primary fibroblast cell culture increased in proportion to the increase in TNF-α concentration (0.2–200 ng/ml). Control fibroblasts (0 ng/ml TNF) produced 2.08 ± 0.47 pg/ml IL-6

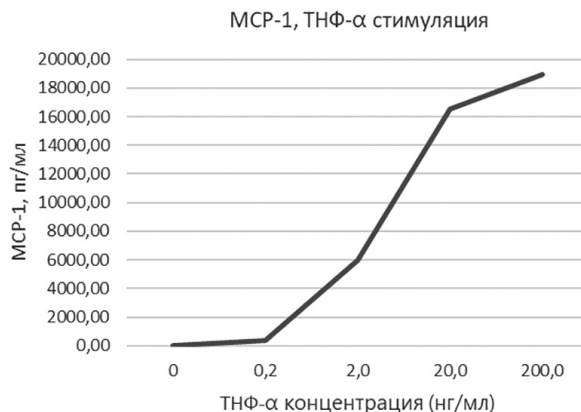


Рис. 2. Продукция MCP-1 в ответ на стимуляцию триггером воспаления TNF-α. Концентрация MCP-1 в культуральной среде первичной культуры клеток фибробластов увеличивалась пропорционально увеличению концентрации TNF-α (0,2–200 нг/мл). Контрольные фибробласты (0 нг/мл TNF) продуцировали $18,27 \pm 1,66$ пг/мл MCP-1

Fig. 2. MCP-1 in response to stimulation by the TNF-α inflammatory trigger. The concentration of MCP-1 in the culture medium of the primary fibroblast cell culture increased in proportion to the increase in TNF-α concentration (0.2–200 ng/ml). Control fibroblasts (0 ng/ml TNF) produced 18.27 ± 1.66 pg/ml MCP-1

Присутствие в культуральной среде TNF-α в концентрации 5 нг/мл приводит к накоплению в культуральной среде фибробластов MCP-1 и ИЛ-6 до ~7 500 и ~1 000 пг/мл соответственно. Таким образом, TNF-α-стимулированные фибробласты вырабатывают в клеточную среду в сотни раз больше MCP-1 и ИЛ-6 по сравнению с контрольными нестимулированными клетками.

Определение цитотоксичности вытяжки «Альвостаз». Для определения цитотоксичности «Альвостаз» проведен МТТ-тест через 48 ч после обработки TNF-α-стимулированных фибробластов вытяжкой «Альвостаз» в разведении $\times 1$, $\times 2$, $\times 4$, $\times 8$, $\times 16$, $\times 32$ и $\times 64$. Контрольные клетки (жизнеспособность 100 %) – это клетки, которые выращивали *in vitro* в среде, не содержащей «Альвостаз». МТТ-тест показал, что только 10–15 % фибробластов жизнеспособны в присутствии концентрированных форм вытяжки «Альвостаз» в разведении $\times 1$, $\times 2$ и $\times 4$. Как видно из рис. 3, начиная с разведения вытяжки $\times 8$ клетки демонстрируют стабильную жизнеспособность в пределах 90 %.

Таким образом, в рамках второго этапа исследований стимуляцию триггером воспаления TNF-α (5 нг/мл) проводили при серийных разведениях вытяжки ЛП «Альвостаз» от $\times 8$ до $\times 64$, при которых клетки демонстрируют стабильную жизнеспособность в пределах 90 %.

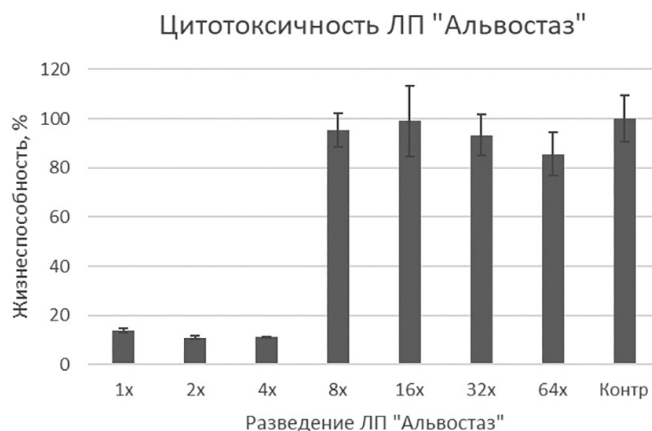


Рис. 3. Жизнеспособность дермальных фибробластов человека в присутствии вытяжки ЛП «Альвостаз» (МТТ-тест)

Fig. 3. Viability of human dermal fibroblasts in the presence of an extract of “Alvostaz” (MTT test)

Влияние ЛП «Альвостаз» на продукцию ИЛ-6 фибробластами человека. Нестимулированные фибробласты демонстрируют отсутствие продукции цитокина ИЛ-6. Уменьшение концентраций ЛП «Альвостаз» в культуральной среде коррелирует с уменьшением продукции ИЛ-6 TNF- α -стимулированными фибробластами (рис. 4).

ИЛ-6 – цитокин плеiotропного действия, участвующий не только в воспалительных реакциях на инфекцию, но и в регуляции обменных и регенеративных процессов [12]. Плеiotропные биологические эффекты ИЛ-6 определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ-6-рецепторы (мембранный аналог IL-6R или цитоплазматический аналог sIL-6R) и сигнальные молекулы gp130 (см. рис. 1). При классической передаче сигналов ИЛ-6 стимулирует клетки-мишени через мембранно-связанный рецептор интерлейкина-6 (IL-6R), который экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы и др.). В кровяном русле и некоторых тканях присутствует растворимая (s) форма – sIL-6R, которая в комбинации с ИЛ-6 активирует транс-сигнальную активацию посредством связывания с рецептором gp130, который присутствует практически на всех клетках организма человека. Полагают, что транс-сигнализация в большей степени определяет патогенные эффекты ИЛ-6, чем классическая сигнализация [13].

Наши данные, к сожалению, не позволяют определить, какой из сигнальных каскадов – классический или транс-сигнальный – активируется в альвеолярном пространстве в присутствии ЛП «Альвостаз». Учитывая результаты клинических исследований, можно предположить, что наличие «Альвостаза» в альвеолярном пространстве приводит к активации ИЛ-6 классического каскада сигнальных реакций, которые опосредуют противовоспалительное и регенеративное действие препарата.

Влияние ЛП «Альвостаз» на продукцию MCP-1 фибробластами человека. Не стимулированные триггером воспаления фибробласты демонстрируют низкий конститутивный уровень продукции хемокина MCP-1. Однако в присутствии TNF- α продукция MCP-1 резко возрастает. Высокие дозы ($\times 8$) ЛП «Альвостаз» полностью ингибируют продукцию MCP-1 до уровня продукции контрольными нестимулированными фибробластами. Уменьшение ЛП «Альвостаз» ($\times 8$, $\times 16$, $\times 32$, $\times 64$) в культуральной среде приводит к дозозависимому увеличению синтеза MCP-1 (рис. 5).

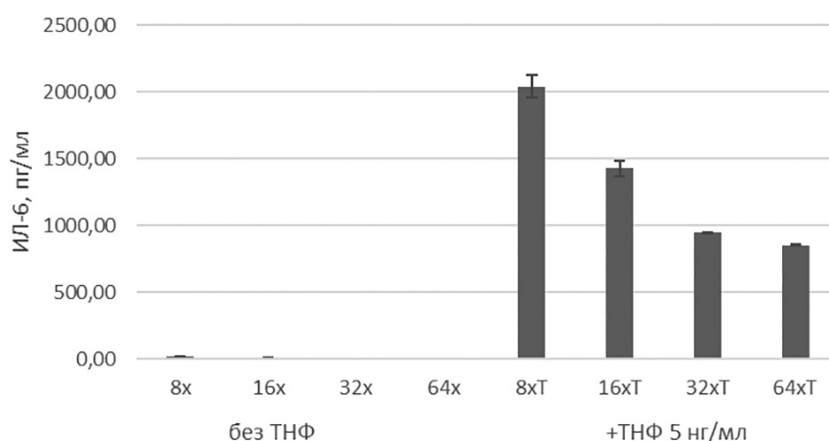


Рис. 4. ИФА-анализ ИЛ-6 в культуральной среде нестимулированных фибробластов (без TNF- α) и фибробластов, стимулированных триггером воспаления TNF- α (+TNF- α). Концентрация ИЛ-6 в культуральной среде фибробластов меняется в зависимости от степени разбавления вытяжки (разведения $\times 8$, $\times 16$, $\times 32$, $\times 64$).

С уменьшением дозы ЛП «Альвостаз» происходит уменьшение синтеза ИЛ-6, что указывает на корреляцию синтеза ИЛ-6 с наличием ЛП «Альвостаз»

Fig. 4. ELISA analysis of IL-6 in a culture medium of unstimulated fibroblasts (without TNF- α) and stimulated by the inflammatory trigger TNF- α (+TNF- α). The concentration of IL-6 in the fibroblast culture medium varies depending on the degree of dilution of the extract (8, $\times 16$, $\times 32$, $\times 64$ dilutions). With a decrease in the dose of “Alvostaz”, IL-6 synthesis decreases, which indicates a correlation of IL-6 synthesis with the presence of “Alvostaz”

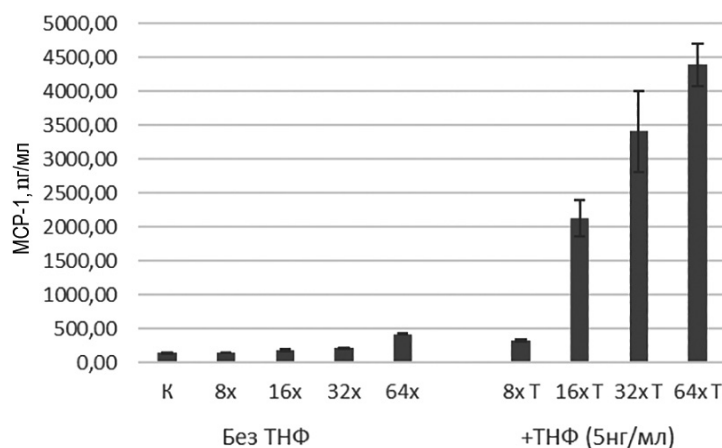


Рис. 5. ИФА-анализ MCP-1 в культуральной среде нестимулированных фибробластов (без TNF- α) и фибробластов, стимулированных триггером воспаления TNF- α (+TNF- α). Концентрация MCP-1 в культуральной среде фибробластов меняется в зависимости от степени разбавления вытяжки (разведения $\times 8$, $\times 16$, $\times 32$, $\times 64$)

Fig. 5. ELISA analysis of MCP-1 in a culture medium of unstimulated fibroblasts (Without TNF- α) and fibroblasts stimulated by the inflammatory trigger TNF- α (+TNF- α). The concentration of MCP-1 in the fibroblast culture medium varies depending on the degree of dilution of the extract ($\times 8$, $\times 16$, $\times 32$, $\times 64$ dilutions)

Таким образом, ЛП «Альвостаз» обладает MCP-1-ингибирующими характеристиками. В настоящее время для снятия воспалительного процесса ведется активный поиск антагонистов MCP-1, действие которых направлено на ограничение миграции лейкоцитов. Исследуются противовоспалительные свойства ингибирующих MCP-1 моноклональных антител, мутантных рекомбинантных форм MCP-1, ингибиторов вирусной природы и др. В клинической практике ЛП «Альвостаз» применяется как средство для профилактики и лечения альвеолита. Помещенный в альвеолярный отросток, ЛП «Альвостаз» быстро снимает воспаление и боль.

Заключение. Проведенные исследования продемонстрировали, что средство «Альвостаз-губка» является мощным ингибитором продукции хемокина MCP-1, что ограничивает миграцию клеток моноцитарного звена в зону периодонтального пространства и приводит к предотвращению воспалительного каскада, опосредуемого моноцитами/макрофагами. Параллельно с MCP-1-ингибирующим действием средство «Альвостаз-губка» стимулирует умеренную продукцию ИЛ-6. Основываясь на результатах клинических исследований, демонстрирующих ускоренное восстановление периодонтального комплекса, можно предположить, что умеренная стимуляция продукции ИЛ-6 опосредует классический ИЛ-6 каскад активации сигнальных молекул, который связан с противовоспалительным и регенеративным действием.

Анализ результатов проведенного лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести с применением средства «Альвостаз-губка» позволяет повысить эффективность лечения и сократить сроки реабилитации пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Ретроспективный анализ обращаемости пациентов с хроническим пародонтитом в лечебные учреждения стоматологического профиля г. Самары / А. М. Нестеров, М. И. Садыков, С. Е. Чигарина [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 75–80.
2. Междисциплинарный системный подход и концепция экспериментально-аналитического метода выбора материала и планирования конструкции с целью повышения эффективности лечения пародонтита / Н. Б. Асташина, Е. П. Рогожникова, А. Ф. Мерзляков, В. Н. Никитин // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 4. – С. 112–120.
3. Yucel-Lindberg, T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis / T. Yucel-Lindberg, T. Båge // Expert Reviews in Molecular Medicine. – 2013. – Vol. 15. – P. e7. <https://doi.org/10.1017/erm.2013.8>
4. Ling, M. R. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis / M. R. Ling, I. L. Chapple, J. B. Matthews // Innate Immunity. – 2015. – Vol. 21, N 7. – P. 714–725. <https://doi.org/10.1177/1753425915589387>

5. Impaired neutrophil directional chemotactic accuracy in chronic periodontitis patients / H. M. Roberts, M. R. Ling, R. Insall [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2015. – Vol. 42, N 1. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12326>
6. Baek, K. J. Gingival fibroblasts from periodontitis patients exhibit inflammatory characteristics *in vitro* / K. J. Baek, Y. Choi, S. Ji // *Archives of Oral Biology*. – 2013. – Vol. 58, N 10. – P. 1282–1292. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.07.007>
7. Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-1 production via activation of MAPK/AP-1 and NF- κ B in human gingival fibroblasts / Y. Kida, M. Kobayashi, T. Suzuki [et al.] // *Cytokine*. – 2005. – Vol. 29, N 4. – P. 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.10.009>
8. Gingival and periodontal ligament fibroblasts differ in their inflammatory response to viable *Porphyromonas gingivalis* / N. Scheres, M. L. Laine, T. J. de Vries [et al.] // *Journal of Periodontal Research*. – 2010. – Vol. 45, N 2. – P. 262–270. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2009.01229.x>
9. Sokos, D. Role of periodontal ligament fibroblasts in osteoclastogenesis: a review / D. Sokos, V. Everts, T. J. de Vries // *Journal of Periodontal Research*. – 2015. – Vol. 50, N 2. – P. 152–159. <https://doi.org/10.1111/jre.12197>
10. Direct cell–cell contact between periodontal ligament fibroblasts and osteoclast precursors synergistically increases the expression of genes related to osteoclastogenesis / V. Bloemen, T. Schoenmaker, T. J. de Vries, V. Everts // *Journal of Cellular Physiology*. – 2010. – Vol. 222, N 3. – P. 565–573. <https://doi.org/10.1002/jcp.21971>
11. Клеточные тест-системы *in vitro* для поиска и сравнения ингибиторов TNF- α и IL-17A / Н. К. Осина, Е. И. Пугачев, Е. В. Орлов, Л. Т. Волова // *Биотехнология*. – 2022. – Т. 38, № 4. – С. 114–120.
12. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, S. Rose-John // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. – 2011. – Vol. 1813, N 5. – P. 878–888. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>
13. Rose-John, S. The soluble interleukin-6 receptor and related proteins / S. Rose-John // *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 29, N 5. – P. 787–797. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.001>

References

1. Nesterov A. M., Sadykov M. I., Chigarina S. E., Khaikin M. B., Trunin D. A. A retrospective analysis of the treatment of patients with chronic periodontitis in dental institutions in Samara. *Problemy stomatologii* [Problems of dentistry], 2020, vol. 16, no. 1, pp. 75–80 (in Russian).
2. Astashina N. B., Rogozhnikova E. P., Merzlyakov A. F., Nikitin V. N. Interdisciplinary system approach and concept of experimental and analytical method of material selection and design planning in order to improve effectiveness of periodontitis treatment. *Permskii meditsinskii zhurnal* [Perm medical journal], 2021, vol. 38, no. 4, pp. 112–120 (in Russian).
3. Yucel-Lindberg T., Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2013, vol. 15, p. e7. <https://doi.org/10.1017/erm.2013.8>
4. Ling M. R., Chapple I. L., Matthews J. B. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis. *Innate Immunity*, 2015, vol. 21, no. 7, pp. 714–725. <https://doi.org/10.1177/1753425915589387>
5. Roberts H. M., Ling M. R., Insall R., Kalna G., Spengler J., Grant M. M., Chapple I. L. Impaired neutrophil directional chemotactic accuracy in chronic periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 2015, vol. 42, no. 1, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12326>
6. Baek K. J., Choi Y., Ji S. Gingival fibroblasts from periodontitis patients exhibit inflammatory characteristics *in vitro*. *Archives of Oral Biology*, 2013, vol. 58, no. 10, pp. 1282–1292. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.07.007>
7. Kida Y., Kobayashi M., Suzuki T., Takeshita A., Okamatsu Y., Hanazawa S., Yasui T., Hasegawa K. Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-1 production via activation of MAPK/AP-1 and NF- κ B in human gingival fibroblasts. *Cytokine*, 2005, vol. 29, no. 4, pp. 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.10.009>
8. Scheres N., Laine M. L., de Vries T. J., Everts V., van Winkelhoff A. J. Gingival and periodontal ligament fibroblasts differ in their inflammatory response to viable *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Periodontal Research*, 2010, vol. 45, no. 2, pp. 262–270. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2009.01229.x>
9. Sokos D., Everts V., de Vries T. J. Role of periodontal ligament fibroblasts in osteoclastogenesis: a review. *Journal of Periodontal Research*, 2015, vol. 50, no. 2, pp. 152–159. <https://doi.org/10.1111/jre.12197>
10. Bloemen V., Schoenmaker T., de Vries T. J., Everts V. Direct cell–cell contact between periodontal ligament fibroblasts and osteoclast precursors synergistically increases the expression of genes related to osteoclastogenesis. *Journal of Cellular Physiology*, 2010, vol. 222, no. 3, pp. 565–573. <https://doi.org/10.1002/jcp.21971>
11. Osina N. K., Pugachev E. I., Orlov E. V., Volova L. T. *In vitro* cell test systems for the search and comparison of TNF- α and IL-17A inhibitors. *Biotechnologiya* [Biotechnology], 2022, vol. 38, no. 4, pp. 114–120 (in Russian).
12. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, 2011, vol. 1813, no. 5, pp. 878–888. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>
13. Rose-John S. The soluble interleukin-6 receptor and related proteins. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, vol. 29, no. 5, pp. 787–797. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.001>

Информация об авторах

Постников Михаил Александрович – д-р мед. наук, заведующий кафедрой. Самарский государственный медицинский университет (ул. Гагарина, 18А, 443079, г. Самара, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>. E-mail: m.a.postnikov@samsmu.ru

Рубников Сергей Петрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, ректор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Держинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>. E-mail: rubnikovich@mail.ru

Батталова Юлия Нурсахиевна – врач стоматолог-терапевт. Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневого Министерства обороны Российской Федерации (ул. Маршала Бирюзова, 1, 143003, г. Москва, Российская Федерация). <https://orcid.org/0009-0000-2378-0378>. E-mail: battalovastoma@yandex.ru

Денисова Юлия Леонидовна – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (ул. Сухая, 28, 220004, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-0917-7972>. E-mail: periostom@bsmu.by

Волова Лариса Теодоровна – д-р мед. наук, профессор, директор биотехнологического центра «Биотех» Самарского государственного медицинского университета (ул. Гагарина, 18А, 443079, г. Самара, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0002-8510-3118>. E-mail: l.t.volova@samsmu.ru

Осина Наталья Константиновна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Научно-исследовательский институт биотехнологии Самарского государственного медицинского университета (ул. Гагарина, 20, 443079, г. Самара, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0002-0444-8174>. E-mail: n.k.osina@samsmu.ru

Свечникова Мария Вячеславовна – канд. мед. наук, доцент. Самарский государственный медицинский университет (ул. Гагарина, 18А, 443079, г. Самара, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0002-8450-7399>. E-mail: umka86@list.ru

Постникова Елизавета Михайловна – аспирант. Самарский государственный медицинский университет (ул. Чапаевская, 89, 443001, г. Самара, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0002-5989-1704>. E-mail: postnikova.e.m@gymnlsam.ru

Information about the authors

Mikhail A. Postnikov – D. Sc. (Med.), Head of the Department. Samara State Medical University (18A, Gagarin Str., 443079, Samara, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>. E-mail: m.a.postnikov@samsmu.ru

Sergey P. Rubnikovich – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>. E-mail: rubnikovich@mail.ru

Yulia N. Battalova – General Dentist. National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky of the Ministry of Defense of the Russian Federation (1, Marshal Biryuzov Str., 143003, Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-2378-0378>. E-mail: battalovastoma@yandex.ru

Yulia L. Denisova – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (28, Sukhaya Str., 220004, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-0917-7972>. E-mail: periostom@bsmu.by

Larisa T. Volova – D. Sc. (Med.), Professor, Director of the Biotech Center of Samara State Medical University (18A, Gagarin Str., 443079, Samara, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8510-3118>. E-mail: l.t.volova@samsmu.ru

Natalia K. Osina – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Scientific Research Institute of Biotechnology, Samara State Medical University (20, Gagarin Str., 443079, Samara, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0444-8174>. E-mail: n.k.osina@samsmu.ru

Maria V. Svechnikova – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Samara State Medical University (18A, Gagarin Str., 443079, Samara, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8450-7399>. E-mail: umka86@list.ru

Elizaveta M. Postnikova – Postgraduate student. Samara State Medical University (89, Chapaevskaya Str., 443001, Samara, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5989-1704>. E-mail: postnikova.e.m@gymnlsam.ru