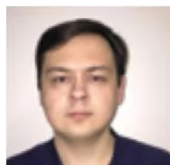


**ВЛИЯНИЕ
АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОНА
НАТРИЯ КАК КОМПОНЕНТА
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
НА ДИНАМИКУ
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ
ОСТЕОМИЕЛИТОМ**

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Цискарашвили¹ Р.Э. Меликова²Д.С. Горбатьюк³

¹ к. м. н., заведующий отделением последствий травм опорно-двигательной системы и костно-суставной инфекции № 5 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, ООО «Научно-производственный центр БИООРТОТЕХ» Инновационного центра «Сколково», Москва, Россия

² врач травматолог-ортопед отделения последствий травм опорно-двигательной системы и костно-суставной инфекции № 5 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия

³ врач травматолог-ортопед ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: костно-суставная инфекция, иммунный статус, хронический остеомиелит, чрескостный остеосинтез, иммуномодулирующий препарат

В настоящее время для коррекции иммунного статуса пациентов предложены различные иммуномодулирующие препараты, но данных об их применении у пациентов с костно-суставной инфекцией практически нет. В рамках данного исследования нами прослежено влияние иммуномодулирующего препарата аминодигидрофалазиндиона натрия (Тамерон[®]) на иммунный статус пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом, которым выполнено хирургическое лечение с применением чрескостного остеосинтеза и проводилась антибактериальная и симптоматическая терапия в послеоперационном периоде.

Взаимодействие между костью и иммунной системой — давно признанный факт, но только последние исследования, связанные с фенотипами костей, подчеркнули важность этого взаимодействия, тем самым проложив путь к появлению новой междисциплинарной области, называемой «остеоиммунология». Она изучает взаимосвязь между скелетом человека и иммунной системой (остеоиммунная система), уделяя особое внимание её различным взаимосвязанным клеткам и молекулярным сигнальным путям, регулирующим эти процессы при ряде воспалительных состояний, таких как хронический остеомиелит, остеопороз и т. д. [1]. Функции опорно-двигательного аппарата не исчерпываются реализацией возможности движения и защиты внутренних органов. Органы и ткани костно-суставной системы участвуют в поддержании гомеостаза организма, а также принимают участие в таких процессах, как метаболизм глюкозы, регуляция энергетического баланса, секреция остеокальцина и других [2, 3]. Ещё в начале 70-х годов прошлого века была доказана физиологическая связь между костной тканью и иммунной системой, реализуемая за счёт высвобождения иммунными клетками медиаторов, активирующих дифференцировку и пролиферацию остеокластов, «ответственных» за резорбцию костной ткани [4, 5]. Примером таких клеток иммунной системы являются Т-лимфоциты. По данным J.R. Arton и Y. Choi, они участвуют в секреции RANKL и IFN- γ лигандов, регулирующих функцию остеокластов,

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

подчеркивая двустороннюю связь между скелетной и иммунной системами, особенно наблюдаемую при различных воспалительных заболеваниях костей [6–8].

Известно, что клетки иммунной и костной систем функционируют в одной и той же микросреде, у них имеются общие сигнальные молекулы (например, цитокины, хемокины, факторы транскрипции, прочие сигнальные молекулы). Связь в данной системе — двусторонняя: клетки костной ткани также способны влиять на иммунные клетки. Предполагается, что наличие подобных связей обусловлено эволюционно сложившимся одновременным развитием и совершенствованием костной и иммунной систем, в частности компонентов, реализующих функции приобретённого иммунитета [7]. На основе данных фактов оказалось возможным выделить самостоятельное направление в науке и медицине — остеоиммунология [6, 9], которая ориентирована на изучение закономерностей взаимодействия между клетками иммунной и костной систем в нормальном и патологическом состояниях.

Иммунологические реакции играют важную роль в патологии костной ткани. Поскольку в патологическом состоянии больше задействованы остеокласты, имеющие общее происхождение с иммунокомпетентными клетками (и те, и другие происходят из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга), то подавляющее большинство исследований посвящено в основном изучению влияния клеток иммунной системы и их медиаторов на физиологию именно на этот тип костных клеток.

Таким образом, лечение инфекционно-воспалительного процесса костной ткани требует комплексного мультидисциплинарного подхода с участием не только травма-

толога-ортопеда, клинического фармаколога, микробиолога, но и клинического иммунолога.

В настоящее время для коррекции иммунного статуса предложены различные иммуномодулирующие препараты, но данных об их применении у пациентов с костно-суставной инфекцией практически нет. В рамках данного исследования нами прослежено влияние иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндиона натрия (Тамерон®) на иммунный статус пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом, которым выполнено хирургическое лечение с применением чрескостного остеосинтеза и проводилась антибактериальная и симптоматическая терапия в послеоперационном периоде. Вышеуказанный препарат способен воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток: моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров. Кроме того, аминодигидрофталазиндион натрия нормализует антигенообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки безопасности и влияния на иммунологические показатели пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом препарата аминодигидрофталазиндиона натрия (Тамерон®) был выбран проспективный сравнительный дизайн исследования без рандомизации на базе одной медицинской организации.

Всего в исследовании участвовало 40 пациентов с хроническим остеомиелитом длинных костей, которым была выполнена хирургическая санация, фиксация аппаратами для наружного остеосинтеза. Все пациенты были разделены на 2 группы: основная (n=20) и кон-

трольная (n=20). Основная группа, наряду с антибактериальной, противовоспалительной и симптоматической терапией, дополнительно в послеоперационном периоде получала препарат аминодигидрофталазиндиона натрия (Тамерон®), который вводили внутримышечно в дозировке 200 мг 1 раз в день в течение 10 дней (первая инъекция выполнялась в день операции), контрольная группа данный препарат в послеоперационном периоде не получала.

Всем пациентам производился забор периферической крови в день операции и на 10 сутки в послеоперационном периоде для определения уровня таких иммунологических показателей, как: Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-цитотоксические клетки, иммунорегуляторный индекс, В-лимфоциты, естественные киллеры, Т-естественные киллеры, показатели фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), иммуноглобулины А (IgA), М (IgM), G (IgG), E (IgE); лейкоцитарная формула с определением доли (в %) и концентрации (тыс. клеток/мкл) нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов.

С целью статистической обработки полученных данных для начала мы определяли нормальность распределения выборки с помощью критерия Шапиро–Уилка. Последний критерий показал, что распределение всех параметров в выборке не является нормальным. По данной причине для выявления достоверности результатов исследования был выбран критерий Манна–Уитни. Сравнение показателей для одной и той же группы сравнения до и после проведённого лечения проводилось с использованием критерия Уилкоксона. Достоверными считались значения при $p=0,05$ и менее.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов в основной группе составил 42 года, в контрольной — 33 года. Мужчин в основной группе было 12 (60,0%), женщин — 8 (40,0%), в контрольной группе — 15 (75,0%) и 5 (25,0%), соответственно. Статистических различий по возрасту и полу пациентов в сравниваемых группах не обнаружено ($p>0,05$). Помимо всего, пациенты обеих групп в начале лечения были сопоставимы ($p>0,05$) как по уровню гемоглобина и маркеров воспаления крови (лейкоциты, СОЭ, фибриноген, С-реактивного белка), так и по всем иммунологическим показателям крови ($p>0,05$), за исключением уровней Т-лимфоцитов, Т-цитотоксинов, показателей фагоцитоза гранулоцитов и иммуноглобулина А, которые были выше в контрольной группе.

Анализ динамики количественных переменных на 10 сутки после проведенного лечения препаратом аминодигидрофталазиндиона натрия (Тамерон®) показал, что у пациентов основной группы обнаружены статистически достоверные ($p<0,05$) снижение доли (%) В-лимфоцитов, снижение показателя фагоцитоза моноцитов (%) и повышение концентрации эозинофилов. Одновременно с этим у пациентов контрольной группы значимо ($p<0,05$) повысились концентрации циркулирующих иммунных комплексов, Т-цитотоксических клеток и уровни показателей фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов, снизилась концентрация иммуноглобулинов М и G, возросла доля в формуле (%) эозинофилов, равно как и их концентрация.

На основании полученных результатов можно предположить, что приём препарата в послеоперационном периоде в основной группе по сравнению с контрольной способствовал повышению иммунного

На основании полученных результатов можно предположить, что приём препарата в послеоперационном периоде в основной группе по сравнению с контрольной способствовал повышению иммунного статуса пациента с хроническим посттравматическим остеомиелитом, что, в свою очередь, возможно способствует ингибированию резорбции при инфекционно-воспалительном процессе костной ткани остеокластами, активизирующимися под воздействием В-лимфоцитов, макрофагов и Т-цитотоксических клеток

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

статуса пациента с хроническим посттравматическим остеомиелитом, что, в свою очередь, возможно способствует ингибированию резорбции при инфекционно-воспалительном процессе костной ткани остеокластами, активизирующимися под воздействием В-лимфоцитов, макрофагов и Т-цитотоксических клеток.

Остеокластогенез — многоэтапный процесс с задействованием, помимо прочих, остеобластов и мезенхимальных стромальных клеток [9]. Остеокласты — многоядерные клетки миелоидной линии, «ответственные» за резорбцию костной ткани; для их созревания необходимы колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) и задействование рецептора-активатора лиганда ядерного фактора (RANKL)/RANK [10]. Остеокластогенез регулируется на всех этапах созревания клеток — от предшественников до зрелых остеокластов. Взаимодействия по линии остеобласт-остеокласт играют ключевую роль в ремоделировании костной ткани и обмене кальция.

Как известно, *В-лимфоциты*, «ответственные» за реализацию функций гуморального иммунитета и являющиеся предшественниками плазматических клеток — основных продуцентов антител, связаны с ремоделированием костной ткани. Данные клетки способны вырабатывать RANKL для ауто- и паракринной регуляции в рамках «собственных нужд», однако тот же лиганд, в зависимости от физиологических или патологических состояний, может стимулировать дифференциацию и пролиферацию остеокластов, вызывающих резорбцию костной ткани [11, 12]. Итогом деятельности В-клеток становится смещение баланса костного ремоделирования в сторону резорбции. *Т-лимфоциты* можно идентифицировать по набору молекул их клеточной поверхности (CD — Cluster

of Differentiation). CD4+ клетки — Т-хелперы, которые, в свою очередь, подразделяются на подгруппы Th1, Th2, Th17 и регуляторные Т-клетки. Подгруппы различаются по набору продуцируемых цитокинов и, следовательно, по функциям [13]. Адаптивный иммунитет против биоплёночных форм костной инфекции состоит из клеточно-опосредованных ответов, в которых доминируют Т-клетки, и ответов гуморальных антител, опосредованных В-клетками. Клетки CD4+ Т-хелперов 1 (Th1) облегчают клеточные иммунные реакции против внутриклеточных бактерий, в то время как клетки Th2 опосредуют гуморальный иммунитет против внеклеточного патогена [14, 15]. В настоящее время известно, что клетки Th17, хотя традиционно считается, что они дополняют клетки

Th1 в опосредовании внутриклеточного бактериального клиренса, способствуют хроническому воспалительному процессу, связанному с биоплёночной инфекцией [16]. Т-клетки участвуют в основном в развитии приобретённого иммунитета, но они также способны влиять на процессы активности взаимодействия клетками костной ткани, в основном на остеокласты за счёт индукции ряда специфических провоспалительных медиаторов, в том числе секреции RANKL и TNF α , обеспечиваемый в основном клетками Т-хелперами. Сведений о влиянии Т-цитотоксических лимфоцитов на костную ткань мало, однако известно, что они, высвобождая перфорин, гранзимы и активируя рецепторы FAS-лиганда, индуцируют апоптоз (гибель) клеток-мишеней [17].

Аминодигидрофталазиндион натрия (Тамерон®) эффективен как иммуномодулирующее средство и часть комплексного лечения инфекционно-воспалительной патологии у пациентов с костно-суставной инфекцией. Препарат безопасен в отношении нежелательных явлений у пациентов данной когорты

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Моноциты являются клетками-предшественниками макрофагов и дендритных клеток. После циркуляции в крови в течение 1 дня моноциты покидают кровоток и превращаются в макрофаги в ткани, окружающей кровеносные сосуды. Оба типа клеток способны к фагоцитозу и находятся в тесном взаимодействии с клетками костной ткани [18], в зависимости от своего фенотипа (M1 или M2) они способны оказывать как воспалительное, так и противовоспалительное воздействие. Соотношение M1/M2 тесно связано с течением воспалительных процессов, в том числе аутоиммунных.

Макрофаги M1 с провоспалительным фенотипом могут активироваться ЛПС и IFN- γ , что усугубляет воспалительную реакцию и приводит к хроническому воспалению. Классически активированные макрофаги (M1) вызывают реакции, такие как индуцируемая синтезом оксида азота (iNOS), экспрессия TNF α , IL-1 β и IFN- γ , против внутриклеточного *S. aureus* и эффективно способствуют бактериальному клиренсу. Бактериальные биоплёнки активно уклоняются от распознавания толл-подобными рецепторами (TLR2 и TLR9) и искажают реакции макрофагов в сторону противовоспалительного состояния (альтернативно активированного, M2) [19–21].

Макрофаги M2, активированные IL-1 и IL-13, способствуют заживлению ран [22]. При патологии костной ткани данные клетки не только высвобождают сложный набор медиаторов, но и в ряде случаев дифференцируются в остеокласт [23]. Однако надо отметить, что M2-макрофаги были неэффективны в фагоцитозировании клеток *S. aureus* в бактериальной биоплёнке и способствовали созданию про-фиброзной среды, которая обогащала образование биоплёнки [21, 24].

Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению аутоагрессии. Стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным процессам [25].

Гранулоциты. Сведения о роли гранулоцитов (с точки зрения остеоиммунологии) на текущий момент также ограничены. Общеизвестно, что гранулоциты, в особенности нейтрофилы, являются одним из типов клеток, которые быстрее всего реагируют на инфекционно-воспалительный процесс, индуцируя высвобождение множества факторов, таких как миелопероксидаза, лизосомальные ферменты и др. [26], которые активизируют хемотаксис Т-хелперов в очаг инфекции, запускающие, в свою очередь, процессы резорбции костной ткани. Также известно, что нейтрофильные гранулоциты при воспалении костной ткани способны самостоятельно экспрессировать RANKL в очаге воспаления и тем самым опосредованно участвовать в остеокластогенезе. Надо отметить, что избыточное снижение количества нейтрофилов может значительно снизить качество костной ткани за счёт изменений в секреции IL-17 [27, 28]. Пока роль нейтрофилов в остеоиммунологии исследована не до конца, однако имеющиеся данные позволяют предполагать, что активированные формы нейтрофилов являются индукторами остеокластогенеза; предполагается наличие как прямого, так и опосредованного механизма. В целом, иммунная система способна оказывать двунаправленное влияние на костную ткань, но при патологическом состоянии иммунологические реакции больше направлены на резорбцию костной

ткани. Так, было изучено, что при ревматоидном артрите и пародонтите, то есть при инфекционно-воспалительном состоянии костной ткани, клетки иммунной системы (В-лимфоциты, Т-лимфоциты и др.) способствуют потере костной ткани за счёт экспрессии RANKL, который активирует остеокласты и запускает остеокластогенез.

Как показал анализ, проведённый в рамках нашего наблюдения, наряду с тщательной хирургической санацией очага инфекции, стабильным остеосинтезом повреждённого сегмента, адекватным дренированием раны, послеоперационной этиотропной антибактериальной, противовоспалительной и симптоматической терапии, немаловажны исследование и поддержание иммунного статуса пациента. Приём иммуномодулирующих препаратов у пациентов с костно-суставной инфекцией способствует снижению уровня В-лимфоцитов, показателя фагоцитоза моноцитов (%), что может указывать на своеобразный «остеопротективный» эффект препарата.

Таким образом, дальнейшие исследования в области остеоиммунологии позволят обнаружить и затем внедрить в клиническую практику новые возможности воздействия на взаимосвязанные механизмы иммунной и костной систем; на текущем этапе приоритетным и перспективным видится воздействие через подавление процессов остеокластогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Аминодигидрофталазиндион натрия (Тамерон®) эффективен как иммуномодулирующее средство и часть комплексного лечения инфекционно-воспалительной патологии у пациентов с костно-суставной инфекцией. Препарат безопасен в отношении нежелательных явлений у пациентов данной когорты; в рамках исследования таких яв-

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

лений не наблюдалось в течение 30 дней контроля.

Сегодня имеется определённый дефицит научных исследований влияния иммуномодуляторов на течение и лабораторные показатели при костно-суставной инфекции, по данной причине детальный анализ такого влияния — перспективное направление на стыке иммунологии и травматологии-ортопедии. Дальнейшие исследования, в том числе многоцентровые, позволят детализировать показания к применению препарата у пациентов с инфекциями костей и суставов.

Литература

- Hamid Y, Azam Z, Anupam R, et al. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system. *Frontiers in Bioscience (Landmark)*. 2018; 23(1):464–492.
- Fernandez-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94:237–245.
- Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-age male subjects. *Diabetes Met. Res. Rev.* 2009; 25:768–772.
- Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, et al. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*. 1972; 177:793–5. <https://doi.org/10.1126/science.177.4051.793>
- Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, et al. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med*. 1974; 291:1041–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM19741142912001>
- Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000; 408:535–6. <https://doi.org/10.1038/35046196>
- Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2019 Oct; 19(10):626–642. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0178-8>
- Guder C, Gravius S, Burger C, et al. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System. *Front Immunol*. 2020 Jan 31; 11:58. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00058>
- Takayanagi H, et al. T cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature*. 2000; 408:600–605.
- Sharma S, et al. Epigenetic and transcriptional regulation of osteoclastogenesis in the pathogenesis of skeletal diseases: A systematic review. *Bone*. 2020; 138:115507.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423(6937):337–342.
- Hashimoto D, Chow A, Noizat C, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity*. 2013; 38:792–804. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.004>
- Meednu N, Zhang H, Owen T, et al. Production of RANKL by memory B cells: a link between B cells and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68:805–16. <https://doi.org/10.1002/art.39489>
- Heim CE, Vidlak D, Scherr TD, et al. IL-12 promotes myeloid-derived suppressor cell recruitment and bacterial persistence during *Staphylococcus aureus* orthopedic implant infection. *J Immunol*. 2015; 194(8):3861–72. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402689>
- Broker BM, Mrochen D, Peton V. The T cell response to *Staphylococcus aureus*. *Pathogens*. 2016; 5(1):E31. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010031>
- Peck A, Mellins ED. Precarious balance: Th17 cells in host defense. *Infect Immun*. 2010; 78(1):32–8. <https://doi.org/10.1128/IAI.00929-09>
- Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008; 112:1557–69. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-078154>
- Andersen MH, Schrama D, thor Straten P, Becker JC. Cytotoxic T cells. *J. Investig. Dermatol*. 2006; 126:32–41. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700001>
- Gries CM, Kielian T. Staphylococcal biofilms and immune polarization during prosthetic joint infection. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017; 25(Suppl 1):S20–4. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00636>
- Thurlow LR, Hanke ML, Fritz T, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo. *J Immunol*. 2011; 186(11):6585–96. <https://doi.org/10.4049/jimmunol>
- Scherr TD, Heim CE, Morrison JM, Kielian T. Hiding in plain sight: interplay between staphylococcal biofilms and host immunity. *Front Immunol*. 2014; 5:37. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00037>
- Sinder BP, Pettit AR, McCauley LK. Macrophages: their emerging roles in bone. *J Bone Miner Res*. 2015; 30:2140–9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2735>
- Zhou F, Zhang G, Wu Y, Xiong Y. Inflammasome Complexes: Crucial mediators in osteoimmunology and bone diseases. *Int Immunopharmacol*. 2022 Sep; 110:109072. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109072>
- Scherr TD, Roux CM, Hanke ML, et al. Global transcriptome analysis of *Staphylococcus aureus* biofilms in response to innate immune cells. *Infect Immun*. 2013; 81(12):4363–76. <https://doi.org/10.1128/IAI.00819-13>
- Ricciardi BF, Muthukrishnan G, Masters E, et al. *Staphylococcus aureus* Evasion of Host Immunity in the Setting of Prosthetic Joint Infection: Biofilm and Beyond. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2018; 11:389–400. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9501-4>
- Munoz J, Akhavan NS, Mullins AP, Arjmandi BH. Macrophage Polarization and Osteoporosis: A Review. *Nutrients*. 2020 Sep 30; 12(10):2999. <https://doi.org/10.3390/nu12102999>
- Del Fabbro M, Francetti L, Pizzoni L, et al. Fisiologia dei neutrofili: ruolo e meccanismi di azione nella risposta immune a livello dei tessuti gengivali. *Minerva Stomatol*. 2000; 49:227–48.
- Moutsopoulos NM, Konkel J, Sarmadi M, et al. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Sci. Transl. Med*. 2014; 6:229ra40. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007696>

