

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ РЕКСОДА® НА ПРОЦЕССЫ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ В КОЖЕ КРЫС

К.В. Целуйко¹, А.В. Задорожний¹, Е.Н. Чуян², М.Ю. Раваева², В.Л. Попков^{3,*},
П.А. Галенко-Ярошевский⁴(мл.), О.Н. Гулевская³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский Федеральный университет им. В.И. Вернадского», просп. Академика Вернадского, д. 4., г. Симферополь, 295007, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 17 г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Симферопольская, д. 16, г. Краснодар, 350080, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Активация свободнорадикального окисления лежит в основе многих патологических процессов в различных органах и тканях, в том числе в коже. Важнейшим антиоксидантом, препятствующим воздействию свободных радикалов на организм, является супероксиддисмутаза (СОД). Среди СОД-содержащих лекарственных препаратов особое место принадлежит рекомбинантной супероксиддисмутазе человека — Рексоду, который нашёл широкое применение в различных областях медицины в виде лиофилизата. Создание новой инъекционной формы Рексода® в виде раствора диктует необходимость её углублённого изучения, в частности влияния на микрогемоциркуляцию в коже, тем более что специальные исследования в этом аспекте ранее не проводились.

Цель исследования — выявить наличие у новой инъекционной формы Рексода® положительного влияния на микрогемоциркуляцию в коже крыс.

Методы. Исследование влияния новой инъекционной формы Рексода® на микрогемоциркуляцию в коже проводили методом лазерной доплеровской флуометрии, при этом регистрировали следующие неосцилляторные данные базального кровотока: показатели микроциркуляции (ПМ), средние квадратичные отклонения (СКО), коэффициенты вариации (Кв), кроме того, методом вейвлет-анализа устанавливали амплитуды колебаний кровотока в разных частотных диапазонах: 0,0095–0,02, 0,02–0,046, 0,07–0,15, 0,15–0,4 и 0,8–0,16 Гц, отражающих соответственно эндотелиальные (АзП), нейрогенные (АнП), миогенные (АмП), дыхательные (АдП) и пульсовые (АпП) процессы.

Результаты. Установлено, что новая инъекционная форма Рексода® в дозе 8000 ЕД/кг спустя 15 мин после внутрибрюшинного введения крысам вызвала статистически значимое ($p < 0,05$) повышение амплитуды колебаний кровотока АзП (на 43,1%), АнП (на 43,4%), АмП (на 60,8%), АдП (на 58,3%) и АпП (на 32,0%) по сравнению с данными

полученными у животных в контрольной группе. Исходя из того, что амплитуды колебаний АэП совпадают с релизингом оксида азота (NO), увеличение этого показателя указывает на повышение секреции NO эндотелиальными клетками, что влечёт за собой развитие эндотелий-зависимой вазодилатации.

Отмеченные изменения показателей микрогемоциркуляции в коже нашли свое отражение и в повышении интегральных показателей базального кровотока: ПМ увеличивался на 33,4%, СКО — на 14,0% и Кв — на 27,6%, однако при этом только первый и последний показатели оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Основываясь на полученных результатах исследований, можно полагать, что новая инъекционная форма Рексода® повышает секрецию NO клетками эндотелия, оказывает релаксирующее действие на гладкомышечные клетки артериол и артериовенулярных анастомозов связанное с адренергическими процессами, уменьшает тонус прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных артериол вследствие формирования Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации, проявляет влияние на дыхательную модуляцию веноулярного отдела микрогемоциркуляторной сети и вегетативное обеспечения действия сердца, увеличивает приток артериальной крови за счет повышения эффективности сердечного выброса.

Заключение. Применение новой инъекционной формы Рексода® вызывает активизацию микрогемодинамических процессов в коже крыс за счёт повышения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, увеличения метаболических процессов в эндотелии сосудов, уменьшения адренергической вазомоторной активности и нивелирования периферического сопротивления микрососудистой сети. Совокупность отмеченных процессов приводит к увеличению поступления крови в нутритивное микрососудистое русло и способствует нормализации веноулярного оттока.

Полученные результаты исследования расширяют представления о фармакодинамических свойствах рекомбинантной СОД человека (Рексода).

Ключевые слова: Рексод® (рекомбинантная супероксиддисмутаза человека), лазерная доплеровская флуометрия, микрогемоциркуляция в коже крыс

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Целуйко К.В., Задорожний А.В., Чуян Е.Н., Попков В.Л., Раваева М.Ю., Галенко-Ярошевский П.А. (мл.), Гулевская О.Н. Влияние новой инъекционной формы Рексод® на процессы микрогемоциркуляции в коже крыс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 100–113. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-100-113>

Поступила 30.07.2020

Принята после доработки 11.08.2020

Опубликована 27.10.2020

IMPACT OF NEW REXOD® INJECTION FORM ON BLOOD MICROCIRCULATION IN RAT SKIN

Kristina V. Tseluyko¹, Andrey V. Zadorozhny¹, Elena N. Chuyan², Marina Y. Ravayeva², Victor L. Popkov^{3,*}, Pavel A. Galenko-Yaroshevsky⁴(jun.), Olga N. Gulevskaya³

¹ Rostov State Medical University,
Nakhichevskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Vernadsky Crimean Federal University,
Akademika Vernadskogo prosp., 4. Simferopol, 295007, Russia

³ Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

⁴ City Outpatient Hospital No. 17,
Simferopolskaya str., 16, Krasnodar, 350080, Russia

ABSTRACT

Background. Free radical oxidation underlies many morbid processes in various organs and tissues, including skin. A major antioxidant preventing the free radical impact is superoxide dismutase (SOD). A particularly valued SOD-containing agent is recombinant human SOD, Rexod, possessing a wide spectrum of medical applications in form of lyophilisate. Marketing of a new Rexod® injection preparation in form of solution requires research into its properties, including the impact on blood microcirculation in skin, especially with the lack of relevant clinical trials.

Objectives. Evaluation of anticipated positive effects of the new injection form of Rexod® on blood microcirculation in rat skin.

Methods. The new Rexod® preparation impact on blood microcirculation in skin was studied with laser Doppler fluometry by recording the following non-oscillatory parameters of the basal blood flow: microcirculation (MC), mean squared deviation (MSD) and coefficient of variation (CV). Blood flow fluctuations were measured in a wavelet analysis at different frequency bands: 0.0095–0.02, 0.02–0.046, 0.07–0.15, 0.15–0.4 and 0.8–0.16 Hz corresponding to endothelial (Ae), neurogenic (An), myogenic (Am), respiratory (Ar) and pulse (Ap) rhythm amplitudes, respectively.

Results. The new Rexod® injection preparation at a dose of 8000 U/kg after 15 min of intraperitoneal administration in rats caused a statistically significant ($p < 0.05$) increase in the blood flow fluctuation amplitudes Ae (43.1%), An (43.4%), Am (60.8%), Ar (58.3%) and Ap (32.0%) compared to the control group. Because the Ae fluctuations coincide with nitric oxide (NO) emission episodes, such a growth indicates an elevated NO excretion by endothelial cells leading to endothelium-dependent vasodilation. The observed changes in blood microcirculation in skin are also associated with higher integral values of the basal blood flow, MC (33.4% increase), MSD (14.0%) and CV (27.6%), although only MC and CV values were statistically significant ($p < 0.05$). The results obtained suggest that the new injection form of Rexod® stimulates endothelial NO excretion, exerts adrenergic relaxation in smooth muscle cells of arterioles and arteriovenular anastomoses, reduces precapillary sphincter and arteriolar contractility through Ca^{2+} -dependent muscle relaxation, affects respiratory modulation of the venular blood microcirculatory compartment and vegetative cardiac support, intensifies arterial blood flow by increasing the cardiac output.

Conclusion. Application of the new Rexod® injection form improves blood microdynamics in rat skin via stimulating endothelium-dependent and independent vasodilatation and endothelial metabolism, decelerating adrenergic vasomotor activity and peripheral microvascular resistance. These processes in coupling improve blood flow to nutritive microvascular bed and normalise venular outflow. Our results provide further insights into pharmacodynamics of recombinant human SOD (Rexod).

Keywords: Rexod® (recombinant human superoxide dismutase), laser Doppler fluometry, blood microcirculation in rat skin

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tseluyko K.V., Zadorozhny A.V., Chuyan E.N., Ravayeva M.Yu., Popkov V.L., Galenko-Yaroshevsky P.A. (jun.), Gulevskaya O.N. Impact of new Rexod® injection form on blood microcirculation in rat skin. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 100–113. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-100-113>

Submitted 30.07.2020

Revised 11.08.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что активация процессов свободнорадикального окисления, вызывающая окислительный стресс и избыточные образования активных форм кислорода (супероксидного анион-радикала, пероксида водорода, синглетного кислорода, гидроксильного радикала), индуцирующих дезорганизацию биологических мембран и цитозоля клеток, лежит в основе многих патологических процессов в различных органах и тканях, включая кожные покровы.

Важнейшим природным антиоксидантом, препятствующим воздействию свободных радикалов на ткани организма (путем нейтрализации супероксидного анион-радикала), является супероксиддисмутаза (СОД) [1–3].

Всевозрастающий интерес специалистов различных отраслей медицины к СОД объясняется её диагностической [4–6] и прогностической [7] значимостью, высокой лечебной активностью при многих патологических процессах [8–13].

Среди СОД-содержащих лекарственных средств, разработанных к настоящему времени, особое место принадлежит рекомбинантной СОД человека — Рексоду. Препарат представляет собой металлопротеин, состоящий из двух идентичных субъединиц, каждая из которых содержит по одному иону меди и цинка, синтезирована штаммом дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134, в генную цепочку которых внедрен фрагмент гена Cu, Zn-СОД человека. Рексод является оригинальным российским лекарственным средством, изначально разработанным в виде лиофилизата Федеральным государственным унитарным предприятием «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России), обладает выраженными противовоспалительным, антицитолическим, цитопротективным и другими свойствами [14, 15]. Препарат нашёл широкое применение в травматологии и ортопедии, дерматологии, онкологии, офтальмологии, стоматологии и других областях медицины. Так, Рексод предупреждает и снижает риск развития син-

дрома имплантации костного цемента при эндопротезировании крупных суставов. Препарат в комплексе с озон/NO-ультразвуковым методом проявляет выраженную терапевтическую активность при лечении больных с лучевыми фиброзами кожных покровов и подлежащих мягких тканей. Рексод способен повышать выживаемость кожи при редуцированном в ней кровообращении в экспериментах на животных, и особенно его свойства усиливаются в комплексном применении с препаратами метаболического типа действия — реамберин, эноксифолом, мафусолом и другими на фоне нормо- и гипергликемии, вызванной экспериментальным (аллоксановым) сахарным диабетом, осложненным экзогенной гиперхолестеринемией. При экспериментальной глаукоме применение Рексода нивелирует дегенеративные нарушения в зрительном нерве животных (кроликов). Использование препарата в условиях стационара показало его высокую результативность при первичной открытоугольной глаукоме, вторичных кератопатиях, герпетических и аденовирусных поражениях глаз, возрастной макулодистрофии. Включение Рексода в схемы комплексного лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области значительно повышает эффективность проводимой фармакотерапии в клинических условиях [1, 15, 16].

Широкомасштабные экспериментально-клинические исследования, выполненные под руководством академика В.К. Леонтьева, показали перспективность применения Рексода при лечении воспалительной патологии тканей пародонта. Комплексная фармакотерапия, включающая Рексод, хронического генерализованного пародонтита (ХГП) способна повышать пролиферативную активность остеобластов и, как следствие, репаративную регенерацию костной ткани альвеолярных отростков, способствуя её продуктивной дифференциальной реорганизации и увеличению плотности матричного состава костной структуры. Морфологические исследования механизмов регенераторных процессов в исходе обострения ХГП позволили констатировать не встречавшийся прежде феномен усиления полноценной восстановительной регенерации слизистой оболочки десны (реституция)

у больных с ХГП, заключающийся в том, что Рексод, а также ряд других лекарственных средств (цитофлавин, реамберин, мексидол и др.), способен активно влиять на внутриклеточные метаболические процессы, проявляя антиоксидантный, антигипоксический эффекты, при этом активизирует восстановительные процессы в слизистой оболочке десны, нормализуя морфофункциональное состояние её эпителиального покрова [1, 17]. Выявленное «Явление активизации репаративной регенерации тканей десны организма человека» признано как научное открытие (Диплом № 496 на открытие от 19.04.2010 г.).

При создании Рексод в виде лиофилизата сотрудниками ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России параллельно велось изучение возможности выпуска этого препарата в виде водного раствора. В результате этих исследований была разработана новая инъекционная форма (НИФ) Рексод® (ампулы по 3,2 млн. ЕД) с сохранением всех фармакологических показателей качества (регистрационное удостоверение Минздрава России — ЛП–004754).

Учитывая вышеперечисленные положительные свойства Рексод и появление на фармацевтическом рынке его НИФ этого лекарственного средства, представлялось важным изучить влияние препарата на состояние микрогемодинамики (МГЦ) в коже; специальные исследования в этом аспекте не проводились.

Цель исследования — выявить наличие у новой инъекционной формы Рексод® положительного влияния на микрогемодинамику в коже крыс.

МЕТОДЫ

Проведенные исследования в зимний период (февраль) 2020 года осуществлены на 36 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Перед проведением экспериментов животные были определены на карантин продолжительностью не менее 14 дней (согласно требованиям Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей»). В течение изоляции были отобраны здоровые крысы со следующими внешними показателями (включения): чистая и блестящая шерсть, умеренная локомоторная активность, отсутствие признаков поражения конъюнктивы глаз, слизистых оболочек носа и полости рта. Нездоровые животные, имеющие противоположные признаки отмеченных показателей, были изъяты (исключения).

Крысы, отобранные для проведения исследований, содержались в типовых условиях вивария

согласно принятым требованиям (ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур») на полноценном гранулированном корме (ГОСТ Р-50258-92).

Проведены две серии опытов, при этом как первая, так и вторая включали контрольную и подопытную группы крыс (по 8 и 10 особей соответственно). В первой серии экспериментов исследовали влияние НИФ Рексод® (международное непатентованное наименование: супероксиддисмутаза) на МГЦ через 15 и 45 мин после внутрибрюшинного (в/бр) введения в дозе 8000 ЕД/кг (0,02 мг/кг), объемом 0,2 мл, во второй — через 30 мин проводили аналогичные инъекции препарата в соответствующих дозе и объеме. Животным контрольных групп вводили физиологический раствор в объеме эквивалентном вводимому НИФ Рексод®.

Регистрацию параметров МГЦ осуществляли с помощью лазерного анализатора кровотока «Лазма-МЦ» (производство ООО НПП «Лазма», Россия) с применением программы LDF 2.20.0.507WL. В качестве показателей, определяемых при помощи лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ), фиксировали неосцилляторные данные базального кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ, пф. ед.), среднее квадратичное отклонение (СКО, пф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %) [18, 19, 20].

Используя вейвлет-анализ определяли амплитуды пульсации потока крови (АППК) в микрососудах кожи в диапазонах следующих частот: 0,0095–0,02, 0,02–0,046, 0,07–0,15, 0,15–0,4 и 0,8–0,16 Гц, отражающих соответственно эндотелиальные (АзП), нейрогенные (АнП), миогенные (АмП), дыхательные (АдП) и пульсовые (АпП) процессы. Учитывая тот факт, что при проведении экспериментов имела место вариабельность колебаний АППК, их нормированный параметр вычисляли по формуле [18]:

$$A_{\text{норм}} = A/3\sigma,$$

где А — амплитуда колебаний, σ — среднее квадратичное отклонение.

С целью уменьшения влияния внешнего воздействия на исследуемые объекты (крысы) и повышения точности регистрации получаемых показателей при использовании ЛДФ-метрии, животных помещали в камеры конструкции А.Х. Когана. Хвосты крыс плотно закреплялись на поверхности в горизонтальном положении с помощью медицинского пластыря. Оптоволоконный зонд лазерного анализатора кровотока

«Лазма-МЦ» закрепляли в перпендикулярном положении относительно хвостов. Регистрацию и запись сигналов осуществляли при нахождении животных в спокойном состоянии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических методов, поскольку распределение значений переменных отличалось от нормального. Расчеты и статистическая обработка данных проводились с использованием программы Microsoft Excel и программного пакета Stat Soft\Statistica 8,0. Статистическую значимость различий между значениями показателей контрольной и подопытной групп для различных сроков наблюдения (через 15, 30 и 45 мин после введения препарата) определяли с помощью критерия Манна—Уитни, предварительно проводя проверку на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка. Распределения числовых значений для большинства показателей статистически значимо отличались от нормального распределения. При $p < 0,05$ считали различия значений статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что спустя 15 мин после в/бр инъекирования крысам НИФ Рексода® наблюдались существенные изменения активности всех компонентов, регулирующих состояние МГЦ, по сравнению с данными полученными в контрольной группе (рисунок). Так, препарат повышал АППК крови в микрососудах кожи, отражающие диапазоны колебаний АэП, АнП и АмП, на 43,1%, 43,4% и 60,8% ($p < 0,05$ во всех случаях) соответственно (табл. 1).

Учитывая тот факт, что амплитуды АэП колебаний проявляются одновременно с релизингом

оксида азота (NO), увеличение этого параметра указывает на повышения секреции NO клетками эндотелия с последующим формированием эндотелий-зависимой вазодилатации.

Возрастание амплитуд колебаний показателей ЛДФ-граммы в диапазоне АнП, которые могут быть обусловлены воздействием адренергических процессов на гладкомышечные клетки (ГМК) артериол и артериоларные участки артериовенулярных анастомозов, указывает на уменьшение периферического сосудистого сопротивления в отмеченных образованиях микрососудистой сети, приводящего к увеличению транскпиллярного (нутритивного) кровотока (рис.).

Повышение под влиянием НИФ Рексода® АмП может свидетельствовать об уменьшении тонуса прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол. Известно, что АмП во многом определяются изменениями концентрации ионов Ca^{2+} , проходящего через мембраны ГМК. В связи с этим отмеченное в наших экспериментах увеличение АмП даёт основание полагать, что уменьшение тонуса прекапилляров является следствием формирования Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации кровеносных сосудов, вызванной введением НИФ препарата.

На фоне действия НИФ Рексода® отмечалось изменение АППК, проявляющееся повышением АдП на 58,3% ($p < 0,05$) (табл. 1). Отмеченный эффект препарата может быть обусловлен его непосредственным влиянием на дыхательную модуляцию веноулярного отдела микрогемоциркуляторной сети и респираторными воздействиями на вегетативное обеспечение деятельности сердца.

Введение животным НИФ Рексода® также вызывало повышение АППК в микрососудах кожи, отражающее АнП на 32,0% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения показателей компонентов МГЦ в коже крыс для контрольных и подопытных групп при исследовании НИФ Рексода® в различные сроки наблюдения

Table 1. Average rat skin blood MC values in control and Rexod® trials at different time intervals

Сроки наблюдения, мин	Группы животных	Показатели компонентов МГЦ, усл. ед.				
		АэП	АнП	АмП	АдП	АпП
15	Контрольная, $n = 8$	4,89±0,61	5,00±0,50	5,82±0,90	5,83±0,85	7,56±0,90
	Подопытная (Рексода®), $n = 10$	7,00±0,76 $p < 0,05$	7,17±0,72 $p < 0,05$	9,36±1,27 $p < 0,05$	9,23±1,30 $p < 0,05$	9,98±0,70 $p < 0,05$
30	Контрольная, $n = 8$	6,48±1,44	8,18±1,70	8,20 ±2,65	8,07±2,26	7,37±1,91
	Подопытная (Рексода®), $n = 10$	6,08±1,17	7,89±0,81	10,05±1,85	10,53±2,42	10,56±2,34
45	Контрольная, $n = 8$	5,05±0,91	5,83±0,58	5,9±0,86	6,05±0,63	7,95±0,97
	Подопытная (Рексода®), $n = 10$	4,94±0,80	5,51±0,81	6,79±0,93	7,33±1,39	8,98±1,55

Примечание: $p < 0,05$ — уровень статистической значимости различий показателей в подопытной группе по отношению к таковым в контрольной (критерий Манна—Уитни).

Note: $p < 0.05$ — Mann—Whitney significance values of trial vs. control comparisons.

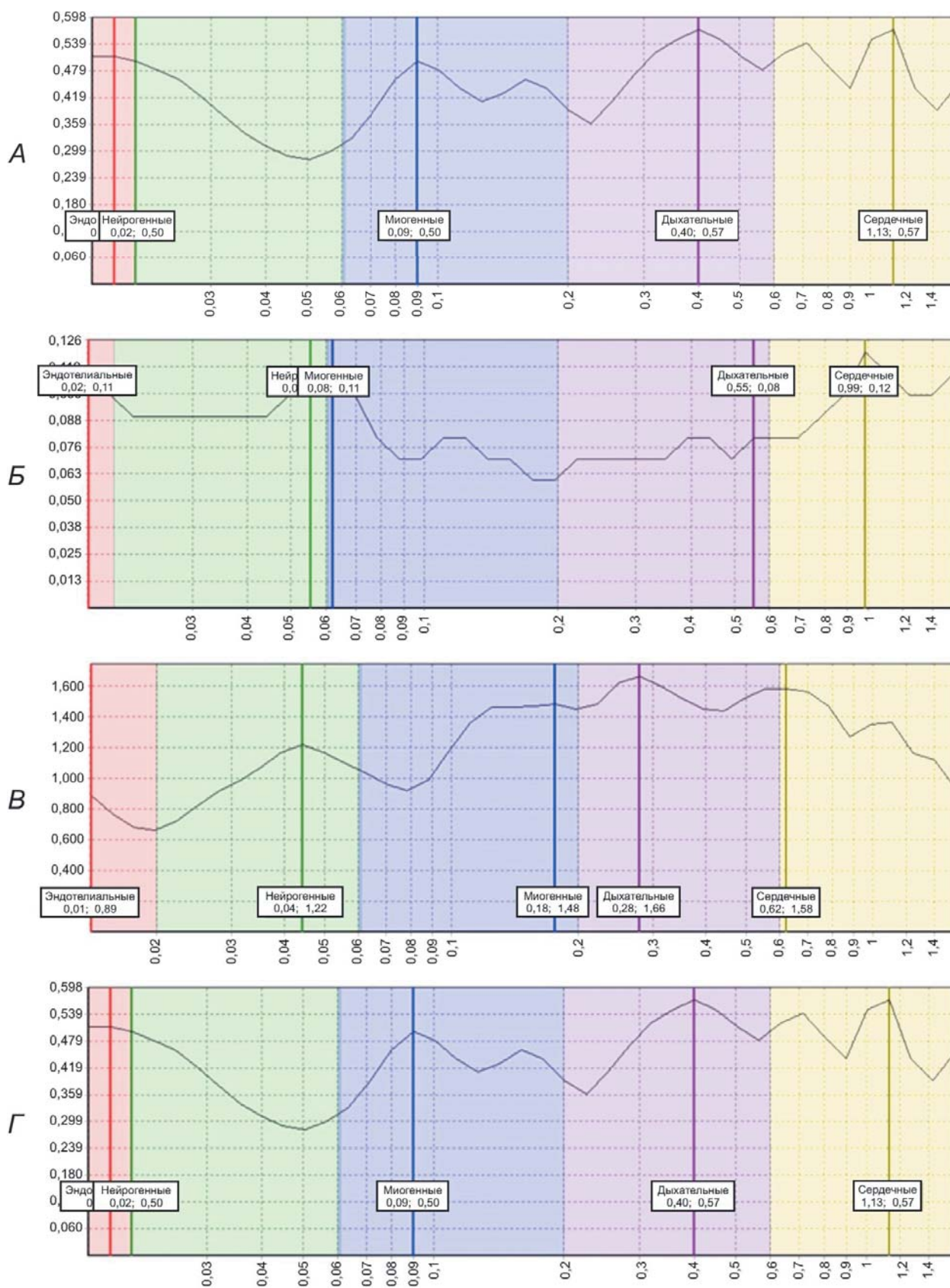


Рис. Вейвлет-анализ ЛДФ-грамм у крыс в контрольной группе (А) и через 15 (Б), 30 (В) и 45 мин (Г) после введения НИФ Рексод®.

Fig. Wavelet transformation of rat LDF-metry in control (A) and in 15 (Б), 30 (В), 45 (Г) min after administration of new Rexod® injection form.

Данный параметр регуляции сосудистого компонента характеризует состояние перфузионного давления в периферических микрососудах и зависит от эффективности сердечного выброса, разницы между систолическим и диастолическим давлением и состояния посткапиллярного гидродинамического сопротивления венул и мелких вен. Следовательно, повышение данного показателя указывает на то, что НИФ Рексода® стимулирует МГЦ в коже (за счёт притока артериальной крови).

Выявленные изменения показателей МГЦ в коже крыс, спустя 15 мин после инъектирования НИФ Рексода®, нашли своё отражение и в повышении интегральных показателей базального микрокровотока. Так, показатель ПМ увеличился на 33,4%, СКО — на 14,0% и Кв — на 27,6% по отношению к аналогичным показателям в контрольной группе животных. При этом следует отметить, что только первый (ПМ) и последний (Кв) показатели оказались статистически значимыми ($p < 0,05$) (табл. 2).

Исходя из того, что ПМ отражает усреднённую величину перфузии в основных сосудистых компонентах МГЦ, СКО — усреднённую модуляцию кровотока во всех исследуемых частотных диапазонах, а Кв указывает на процентный вклад вазомоторного компонента в общую модуляцию тканевого кровотока, можно сделать заключение, что при в/бр введении животным НИФ Рексода® через 15 мин увеличивается кровоток в микроциркуляторном русле кожи.

Спустя 30 и 45 мин после в/бр инъектирования крысам НИФ Рексода® все исследованные показатели МГЦ приближались к значениям в контрольных группах животных (табл. 1, 2).

Таким образом, в/бр введение крысам НИФ Рексода® в дозе 8000 ед/кг (0,02 мг/кг), объёмом 0,2 мл (через 15 мин) приводит к статистически

значимому повышению показателей, отражающих функциональную активность компонентов микрогемодиализационной сети и, как следствие, улучшению кожной МГЦ. Данный эффект проявляется в увеличении эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, усилении метаболической активности эндотелия сосудов, снижении адренергической регуляции вазомоторных реакций, уменьшении периферического сосудистого сопротивления, повышении притока крови в трансапикальное (нутритивное) русло и улучшении посткапиллярного оттока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые исследования показали, что в экспериментах на крысах с использованием метода ЛДФ-метрии в/бр введение НИФ Рексода® улучшает процессы тканевой МГЦ: активируются неосцилляторные показатели базального кровотока и возрастает эффективность влияния гуморально-метаболических факторов на микрососудистое русло. Полученные данные расширяют представления о фармакодинамических свойствах Рексода.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведённое исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия), протокол № 18/17 от 26 октября 2017 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the local independent committee for ethics of Rostov State Medical University (Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, Russia), Protocol No. 18/17 of 26 October, 2017.

Таблица 2. Средние значения неосцилляторных показателей базального кровотока в коже крыс для контрольных и подопытных групп при исследовании НИФ Рексода® в различные сроки наблюдения

Table 2. Average non-oscillatory values of rat skin basal blood flow in control and Rexod® trials at different time intervals

Сроки наблюдения, мин	Группы животных	Неосцилляторные показатели базального кровотока		
		ПМ, пф. ед.	СКО, пф. ед.	Кв, %
15	Контрольная, $n = 8$	5,95±0,65	2,57±0,42	25,82±2,15
	Подопытная (Рексода®), $n = 10$	7,94±0,51 $p < 0,05$	2,94±0,29	32,96±2,25 $p < 0,05$
30	Контрольная, $n=8$	8,67±1,02	3,09±0,60	35,60±5,78
	Подопытная (Рексода®), $n = 10$	6,87±0,30	3,39±0,35	41,18±4,47
45	Контрольная, $n=8$	6,15±1,06	2,65±0,63	29,98±4,73
	Подопытная (Рексода®), $n = 10$	5,22±0,59	2,24±0,42	34,69±4,70

Примечание: $p < 0,05$ — уровень статистической значимости различий показателей в подопытной группе по отношению к таковым в контрольной (критерий Манна—Уитни).

Note: $p < 0.05$ — Mann—Whitney significance values of trial vs. control comparisons.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В., Зеленская А.В., Хананашвили Я.А., Нефедов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016; 3: 4–15.
2. Srivastava S., Singh D., Singh M.R. Folate-Conjugated Superoxide Dismutase Adsorbed Over Antioxidant Mimicking Nanomatrix Frameworks for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J. Pharm. Sci.* 2018; 107(6): 1530–1539. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.01.026
3. Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J. Cell. Biol.* 2018 Jun 4; 217(6): 1915–1928. doi: 10.1083/jcb.201708007
4. Ikelle L., Naash M.I., Al-Ubaidi M.R. Oxidative Stress, Diabetic Retinopathy, and Superoxide Dismutase 3. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1185: 335–339. DOI: 10.1007/978-3-030-27378-1_55
5. Li J., Lei J., He L., Fan X., Yi F., Zhang W. Evaluation and Monitoring of Superoxide Dismutase (SOD) Activity and its Clinical Significance in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 2032–2042. DOI: 10.12659/MSM.913375
6. Zhao J.S., Jin H.X., Gao J.L., Pu C., Zhang P., Huang J.J., Cheng L., Feng G. Serum Extracellular Superoxide Dismutase Is Associated with Diabetic Retinopathy Stage in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis. Markers*. 2018; 2018: 8721379. DOI: 10.1155/2018/8721379
7. Romuk E., Jacheć W., Kozielska-Nowalany E., Birkner E., Zemła-Woszek A., Wojciechowska C. Superoxide dismutase activity as a predictor of adverse outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Cell Stress Chaperones*. 2019; 24(3): 661–673. DOI: 10.1007/s12192-019-00991-3
8. Сароян К.В., Сытник И.Н., Солдатов В.О., Першина М.А., Жернакова Н.И., Поветкин С.В., Сернов Л.Н. Эндотелиальная дисфункция при воздействии ионизирующего излучения: патогенетические основы и возможности фармакологической коррекции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(4): 124–131. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-4-124-131
9. Bioss A., Sanchez-Martinez A., Filograna R., Terriente-Felix A., Alam S.M., Beltrami M., Bubacco L., Bisaglia M., Whitworth A.J. Superoxide dismutating molecules rescue the toxic effects of PINK1 and parkin loss. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27(9): 1618–1629. DOI: 10.1093/hmg/ddy069
10. Jiang W., Bian Y., Wang Z., Chang T.M. Hepatoprotective effects of Poly-[hemoglobin-superoxide dismutase-catalase-carbonic anhydrase] on alcohol-damaged primary rat hepatocyte culture in vitro. *Artif. Cells. Nanomed. Biotechnol.* 2017; 45(1): 46–50. DOI: 10.1080/21691401.2016.1191229
11. Nguyen C.T., Sah S.K., Zouboulis C.C., Kim T.Y. Author Correction: Inhibitory effects of superoxide dismutase 3 on Propionibacterium acnes-induced skin inflammation. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 13150. DOI: 10.1038/s41598-018-31453-y
12. Shi Y., Hu X., Zhang X., Cheng J., Duan X., Fu X., Zhang J., Ao Y. Superoxide dismutase 3 facilitates the chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 509(4): 983–987. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.042
13. Yoon Y., Kim T.J., Lee J.M., Kim D.Y. SOD2 is upregulated in periodontitis to reduce further inflammation progression. *Oral. Dis.* 2018; 24(8): 1572–1580. DOI: 10.1111/odi.12933
14. Леонтьев В.К., Целуйко К.В., Задорожний А.В., Попков В.Л., Галенко-Ярошевский П.А. Влияние сочетания наносеребра и новой инъекционной формы рексода на состояние тканей пародонта при экспериментальном пародонтите у крыс. *Стоматология для всех*. 2020; 2(91): 12–16. DOI: 10.35556/idr-2020-2(91):12–16
15. Шафранова С.К., Гайворонская Т.В., Казарян А.С., Парамонова О.А. Динамика морфологических характеристик раневого процесса у пациентов с одонтогенными флегмонами при антиоксидантной терапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(5): 111–115. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-111-115
16. Seletskaya V.V., Galenko-Yaroshevsky P.A. Dermatoprotective activity of a combination of enoxifol with rexod in a reduced form the blood circulation in the skin in diabetes mellitus and hypercholinesterinemia. *Research Results in Pharmacology*. 2017; 3(1): 32–48. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-32-48
17. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А., Зеленская А.В., Нефедов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Препараты янтарной кислоты и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016; 3: 16–30.
18. Чуян Е.Н., Раваева М.Ю., Нефедов Д.А., Зеленская А.В., Галенко-Ярошевский П.А. Влияние димефосфона на микрогемодинамику в коже. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; (5): 90–95. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-90-95

19. Galenko-Yaroshevsky P.A., Nefedov D.A., Zelenskaya A.V., Pavlyuchenko I.I., Chuyan E.N., Ravavaeva M.Y., Tkharakhova N.K. Effects of Dimephosphone on skin survival in conditions of reduced blood circulation. *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(4): 41–52. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.31880
20. Galenko-Yaroshevsky P.A., Popkov V.L., Bedrosova K.A., Faustov L.A., Sukoyan G.V., Zadorozhny A.V., Gulevskaya O.N., Uvarov A.V., Dobrodomova V.S. Benzofurocaine: effects on experimental periodontitis, anti-diabetic activity and molecular mechanisms of action. *Research Results in Pharmacology*. 2019; 5(1): 15–30. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.33100

REFERENCES

1. Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Seletskaya V.V., Zelenskaya A.V., Khananashvili Ya.A., Nefedov D.A., Galenko-Yaroshevsky P.A. Antioxidants: classification, pharmacological properties the use in the practice of medicine. *Zhurnal Fundamental'noi Meditsiny i Biologii*. 2016; 3: 4–15. (In Russ., English abstract).
2. Srivastava S., Singh D., Singh M.R. Folate-Conjugated Superoxide Dismutase Adsorbed Over Antioxidant Mimicking Nanomatrix Frameworks for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J. Pharm. Sci.* 2018; 107(6): 1530–1539. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.01.026
3. Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J. Cell. Biol.* 2018 Jun 4;217(6):1915–1928. doi: 10.1083/jcb.201708007
4. Ikelle L., Naash M.I., Al-Ubaidi M.R. Oxidative Stress, Diabetic Retinopathy, and Superoxide Dismutase 3. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1185: 335–339. DOI: 10.1007/978-3-030-27378-1_55
5. Li J., Lei J., He L., Fan X., Yi F., Zhang W. Evaluation and Monitoring of Superoxide Dismutase (SOD) Activity and its Clinical Significance in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 2032–2042. DOI: 10.12659/MSM.913375
6. Zhao J.S., Jin H.X., Gao J.L., Pu C., Zhang P., Huang J.J., Cheng L., Feng G. Serum Extracellular Superoxide Dismutase Is Associated with Diabetic Retinopathy Stage in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis. Markers*. 2018; 2018: 8721379. DOI: 10.1155/2018/8721379
7. Romuk E., Jacheć W., Kozielska-Nowalany E., Birkner E., Zemła-Woszek A., Wojciechowska C. Superoxide dismutase activity as a predictor of adverse outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Cell Stress Chaperones*. 2019; 24(3): 661–673. DOI: 10.1007/s12192-019-00991-3
8. Saroyan K.V., Sytnik I.N., Soldatov V.O., Pershina M.A., Zhernakova N.I., Povetkin S.V., Sernov L.N. Endothelial dysfunction under influence of ionizing radiation: pathogenetic basis and opportunities of pharmacological correction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018; 25(4): 124–131. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-4-124-131
9. Biossa A., Sanchez-Martinez A., Filograna R., Terriente-Felix A., Alam S.M., Beltrami M., Bubacco L., Bisaglia M., Whitworth A.J. Superoxide dismutating molecules rescue the toxic effects of PINK1 and parkin loss. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27(9): 1618–1629. DOI: 10.1093/hmg/ddy069
10. Jiang W., Bian Y., Wang Z., Chang T.M. Hepatoprotective effects of Poly-[hemoglobin-superoxide dismutase-catalase-carbonic anhydrase] on alcohol-damaged primary rat hepatocyte culture in vitro. *Artif. Cells. Nanomed. Biotechnol.* 2017; 45(1): 46–50. DOI: 10.1080/21691401.2016.1191229
11. Nguyen C.T., Sah S.K., Zouboulis C.C., Kim T.Y. Author Correction: Inhibitory effects of superoxide dismutase 3 on *Propionibacterium acnes*-induced skin inflammation. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 13150. DOI: 10.1038/s41598-018-31453-y
12. Shi Y., Hu X., Zhang X., Cheng J., Duan X., Fu X., Zhang J., Ao Y. Superoxide dismutase 3 facilitates the chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 509(4): 983–987. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.042
13. Yoon Y., Kim T.J., Lee J.M., Kim D.Y. SOD2 is upregulated in periodontitis to reduce further inflammation progression. *Oral. Dis.* 2018; 24(8): 1572–1580. DOI: 10.1111/odi.12933
14. Leontyev V.K., Tseluyko K.V., Zadorozhny A.V., Popkov V.L., Galenko-Yaroshevsky P.A. The effect of combining nanosilver and new injection form of rexod on the periodontal tissues state on experimental periodontitis in rats. *International Dental Review*. 2020; 2(91): 12–16. (In Russ., English abstract). DOI: 10.35556/idr-2020-2(91):12–16
15. Shafranov S.K., Gaivoronskaya T.V., Kazaryan A.S., Paramonova O.A. Dynamics of morphological characteristics of the wound process in patients with odontogenic flegmons in antioxidant therapy. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018; 25(5): 111–115. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-111-115
16. Seletskaya V.V., Galenko-Yaroshevsky P.A. Dermatoprotective activity of a combination of enoxifol with rexod in a reduced form the blood circulation in the skin in diabetes mellitus and hypercholinesterinemia. *Research Results in Pharmacology*. 2017; 3(1): 32–48. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-32-48
17. Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Seletskaya V.V., Zelenskaya A.V., Khananashvili Ya.A., Nefedov D.A., Galenko-Yaroshevsky P.A. Antioxidants: classification, pharmacological properties the use in

- the practice of medicine. *Fundamental'noi Meditsiny i Biologii*. 2016; 3: 16–30. (In Russ., English abstract).
18. Chuyan E.N., Ravayeva M.Y., Nefedov D.A., Zelenskaya A.V., Galenko-Yaroshevsky P.A. Dimephosphon effects on skin microhaemodynamics. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. (In Russ., English abstract). 2017; (5): 90–95. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-90-95
 19. Galenko-Yaroshevsky P.A., Nefedov D.A., Zelenskaya A.V., Pavlyuchenko I.I., Chuyan E.N., Ravayeva M.Y., Tkharkakhova N.K. Effects of Dimephosphon on skin survival in conditions of reduced blood circulation. *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(4): 41–52. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.31880
 20. Galenko-Yaroshevsky P.A., Popkov V.L., Bedrosova K.A., Faustov L.A., Sukoyan G.V., Zadorozhny A.V., Gulevskaya O.N., Uvarov A.V., Dobrodomova V.S. Benzofurocaine: effects on experimental periodontitis, anti-diabetic activity and molecular mechanisms of action. *Research Results in Pharmacology*. 2019; 5(1): 15–30. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.33100

ВКЛАД АВТОРОВ

Целуйко К.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Задорожний А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление НИФ Рексода®.

Чуян Е.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Раваева М.Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление, реагентов, измерительных приборов.

Попков В.Л.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, консультация, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне, коррекция и подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных и других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Галенко-Ярошевский П.А. (мл.)

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Гулевская О.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне, коррекция и создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант.

Визуализация — коррекция визуализации данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tseluyko K.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of patients, laboratory samples for analyses.

Zadorozhny A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting analyses, data interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of Rexod® preparations.

Chuyan E.N.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and presentation of the published work with data visualisation and display.

Ravayeva M.Yu.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting analyses, data interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of reagents and measuring equipment.

Popkov V.L.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — counselling, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; revision, preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and presentation of the published work with data visualisation and display.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Galenko-Yaroshevsky P.A. (jun.)

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Gulevskaya O.N.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; revision and preparation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — visualised data correction.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Целуйко Кристина Владимировна — аспирант кафедры стоматологии детского возраста федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6856-1777>

Задорожний Андрей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой стоматологии детского возраста Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9552-8542>

Чуян Елена Николаевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных и биофизики факультета биологии и химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный университет им. В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0003-0672-3771>

Раваева Марина Юрьевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики, факультета биологии и химии, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный университет им. В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-1955-9758>

Попков Виктор Леонидович* — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры ортопедической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7362-0073>

Контактная информация: e-mail: vict.popkoff2015@yandex.ru, тел.: +7(988) 245-68-17;

ул. им. Кирова, д. 75, г. Краснодар, 350000, Россия.

Kristina V. Tseluyko — Postgraduate Student, Chair of Paediatric Dentistry, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6856-1777>

Andrey V. Zadorozhny — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Paediatric Dentistry, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9552-8542>

Elena N. Chuyan — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Head of the Chair of Human and Animal Physiology and Biophysics, Faculty of Biology and Chemistry, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0003-0672-3771>

Marina Yu. Ravayeva — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Human and Animal Physiology and Biophysics, Faculty of Biology and Chemistry, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-1955-9758>

Viktor L. Popkov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Orthopaedic Dentistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7362-0073>

Contact information: e-mail: vict.popkoff2015@yandex.ru, tel.: +7(988) 245-68-17;

Kirova str., 75, Krasnodar, 350000, Russia.

Галенко-Ярошевский Павел Александрович (мл.) — врач-онколог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 17 г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-6279-024>

Гулевская Ольга Николаевна — старший преподаватель кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7205-2473>

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky (jun.) — Oncologist, City Outpatient Hospital No. 17.

<https://orcid.org/0000-0002-6279-024>

Olga N. Gulevskaya — Senior Lecturer, Chair of Pharmacology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7205-2473>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author