

# ВЛИЯНИЕ ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И СОЧЕТАНИЯ ЕЕ С СОДЕРМ®-ФОРТЕ И НОВОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМОЙ РЕКСОДА® НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ У КРЫС

П. А. Галенко-Ярошевский<sup>1,5,\*</sup>, К. В. Целуйко<sup>2</sup>, И. И. Павлюченко<sup>1</sup>, В. К. Леонтьев<sup>3</sup>, А. В. Задорожний<sup>2</sup>, В. Л. Попков<sup>1</sup>, С. А. Лебедева<sup>4</sup>, А. В. Зеленская<sup>1</sup>, М. А. Задорожний<sup>2</sup>, В. Я. Зобенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ул. Большая Пироговская, д. 2/4, г. Москва, 119991, Россия

<sup>5</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** В развитии пародонтита значительная роль принадлежит как пародонтопатогенной микрофлоре, так и нарушениям в антиоксидантно-прооксидантной системе организма, что обуславливает необходимость комплексного применения как противомикробных, так и антиоксидантных средств.

**Цель исследования** — провести сравнительную оценку состояния антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов у крыс на фоне применения традиционной медикаментозной терапии и сочетания ее с Содерм®-Форте и новой инъекционной формой Рексода® в условиях экспериментального пародонтита.

**Методы.** Проведено сравнительное исследование влияния традиционной медикаментозной терапии (ТМТ) и сочетания ее с гелем Содерм®-Форте, содержащим наносе-

ребро и рекомбинантную супероксиддисмутазу человека (Рексод®), и новую инъекционную форму (НИФ) Рексода® на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов при экспериментальном пародонтите (ЭП) у крыс. Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Wistar массой 210–230 г. ЭП вызывали лигатурным методом. Животные были разделены случайным образом на 5 сравнимых по всем параметрам групп по 12 особей: 1-я группа — с интактным пародонтом; 2-я — с ЭП; 3-я — с ЭП, где использовалась ТМТ, включающая орошение полости рта хлоргекседином (0,05% раствор) и наложение зубодесневой повязки Septo-Pack; 4-я — с ЭП, применением ТМТ и геля Содерм®-Форте (вводился в пародонтальные карманы нижних резцов); 5-я — с ЭП, использованием ТМТ в сочетании с гелем Содерм®-Форте и НИФ Рексода®, которую вводили внутривентрально в дозе 8000 ЕД/кг. Лечение крыс с ЭП (3–5-я группы) проводили в течение 12 дней. Период наблюдения за всеми животными составлял 42 дня. Оценку состояния антиоксидантно-прооксидантной системы проводили с помощью биохимических тестов и путем вычисления антиоксидантно-прооксидантного индекса. Статистическая обработка полученных результатов исследований осуществлялась посредством параметрических и непараметрических методов с использованием программы Microsoft Excel (Microsoft, США) и надстроек «Пакет анализа» и AtteStat, а также программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США).

**Результаты.** Применение ТМТ на фоне развившегося ЭП вызывало умеренную позитивную коррекцию показателей системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Включение в ТМТ животных с ЭП Содерм®-Форте и особенно Содерм®-Форте в сочетании с НИФ Рексода® для усиления потенциала системы АОЗ вызывало более значимую позитивную динамику баланса в антиоксидантно-прооксидантной системе по сравнению с ТМТ.

**Заключение.** Сочетание ТМТ с Содерм®-Форте и НИФ Рексода® обладает более значимым позитивным коррекционным эффектом на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов крыс при ЭП, чем композиция ТМТ с Содерм®-Форте и ТМТ, используемых отдельно.

**Ключевые слова:** экспериментальный пародонтит, антиоксидантно-прооксидантная система, окислительный стресс, традиционная медикаментозная терапия, Содерм®-Форте, новая инъекционная форма Рексода®

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Галенко-Ярошевский П.А., Целуйко К.В., Павлюченко И.И., Леонтьев В.К., Задорожний А.В., Попков В.Л., Лебедева С.А., Зеленская А.В., Задорожний М.А., Зобенко В.Я. Влияние традиционной медикаментозной терапии и сочетания ее с Содерм®-Форте и новой инъекционной формой Рексода® на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов при экспериментальном пародонтите у крыс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4): 32–52. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-32-52>

*Поступила 12.04.2022*

*Принята после доработки 20.05.2022*

*Опубликована 29.08.2022*

# EFFECT OF TRADITIONAL DRUG THERAPY AND ITS COMBINATION WITH SODERM<sup>®</sup>-FORTE AND NEW INJECTABLE FORM OF REXOD<sup>®</sup> ON THE ANTIOXIDANT-PROOXIDANT RED BLOOD CELL SYSTEM IN RATS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky<sup>1,5,\*</sup>, Kristina V. Tseluiko<sup>2</sup>, Ivan I. Pavlyuchenko<sup>1</sup>, Valery K. Leontiev<sup>3</sup>, Andrey V. Zadorozhny<sup>2</sup>, Viktor L. Popkov<sup>1</sup>, Svetlana A. Lebedeva<sup>4</sup>, Anait V. Zelenskaya<sup>1</sup>, Mark A. Zadorozhny<sup>2</sup>, Vladimir Y. Zobenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup>Rostov State Medical University  
Nahichevansky av., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

<sup>3</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Delegatskaya str., 20–1, Moscow, 127473, Russia

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University  
Bolshaya Pirogovskaya str., 2/4, Moscow, 119991, Russia

<sup>5</sup>The Research Institute of Living Systems Pharmacology of Belgorod State University  
Pobedy str, 85, Belgorod, 308015, Russia

## ABSTRACT

**Background.** The development of periodontitis is strongly linked with both periodontopathogenic microflora and antioxidant-proxidant system disorders, which determines the need for the combined use of antimicrobial and antioxidant agents.

**Objectives.** A comparative evaluation of the antioxidant-prooxidant system of red blood cells in rats with experimental periodontitis against the background of the traditional drug therapy and its combination with Soderm<sup>®</sup>-Forte and new injectable form of Rexod<sup>®</sup>.

**Methods.** The authors conducted a comparative study of the effect of traditional drug therapy (TDT) and its combination with Soderm<sup>®</sup>-Forte gel containing silver nanoparticles, recombinant human superoxide dismutase (Rexod<sup>®</sup>) and new injectable form (NIF) of Rexod<sup>®</sup> on the condition of the antioxidant-prooxidant system of red blood cells in rats with experimental periodontitis (EP). The experiments were performed on Wistar male rats of 210–230 g. EP was induced by ligature method. The rats were randomly divided into 5 comparable groups of 12 animals: group 1 — with intact periodontium; group 2 — with EP; group 3 — with EP, where TDT was used, including oral irrigation with chlorhexidine (0.05% solution) and application of Septo-Pack dento-gingival dressing; group 4 — with EP, TDT and Soderm<sup>®</sup>-Forte gel (applied into the periodontal pockets of the lower incisors); group 5 — with EP, TDT in combination with Soderm<sup>®</sup>-Forte gel and NIF of Rexod<sup>®</sup>, which was injected intraperitoneally at a dose of 8000 U/kg. Treatment of rats with EP (groups 3–5) was carried out for 12 days. The observation period for all animals lasted 42 days. The biochemical tests and the antioxidant-prooxidant index were used to assess the condition of antioxidant-prooxidant system. Statistical analysis of the obtained results was carried out with parametric and non-parametric methods of Microsoft Excel (Microsoft, USA), Analysis package and AtteStat, as well as Statistica 8.0 (StatSoft, USA) software.

**Results.** The application of TDT against the developed EP caused a moderate positive correction of the indicators of Antioxidant protection system (APS). The enrichment of TDT for the EP animals with Soderm<sup>®</sup>-Forte and especially Soderm<sup>®</sup>-Forte in combination with NIF of Rexod<sup>®</sup> to enhance the APS potential caused more significant positive dynamics of the balance in the antioxidant-prooxidant system compared to TDT.

**Conclusion.** The combination of TDT with Soderm®-Forte and NIF of Rexod® has the most significant positive corrective effect on the condition of antioxidant-prooxidant system of red blood cells in rats with EP in comparison with the complex of TDT with Soderm®-Forte and TDT used separately.

**Keywords:** experimental periodontitis, antioxidant-prooxidant system, oxidative stress, traditional drug therapy, Soderm®-Forte, new injectable form of Rexod®.

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

**For citation:** Galenko-Yaroshevsky P.A., Tseluiko K.V., Pavlyuchenko I.I., Leontiev V.K., Zadorozhny A.V., Popkov V.L., Lebedeva S.A., Zelenskaya A.V., Zadorozhny M.A., Zobenko V.Y. Effect of Traditional Drug Therapy and its Combination with Soderm®-Forte and New Injectable Form of Rexod® on the Antioxidant-prooxidant Red Blood Cell System in Rats with Experimental Periodontitis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 32–52. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-32-52>

*Received 12.04.2022*

*Adopted after revision 20.05.2022*

*Published 29.08.2022*

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания пародонтального комплекса воспалительного характера представляют большую проблему в современной стоматологии [1]. Количество пациентов с этой патологией составляет 95–100% [2]. В этом аспекте превалирует хронический генерализованный пародонтит (ХГП), который вызывает не только нарушение функции пародонта отдельных зубов, но и приводит всю зубочелюстную систему к деградации [3–5].

Несмотря на наличие значительного количества различных фармакотерапевтических средств, схем и методов комплексного лечения больных с ХГП, это заболевание продолжает оставаться актуальным [6, 7].

В развитии ХГП большая роль отводится изменениям гомеостаза организма, инициируемым различными факторами, среди которых значительную роль играет пародонтопатогенная микрофлора, вызывающая формирование воспалительного процесса в пародонте, проявляющегося клеточной и тканевой инфильтрацией, эмиграцией лейкоцитов в очаг воспаления, которые могут быть продуцентами медиаторов вторичной альтерации и явиться генераторами активных форм кислорода (АФК), вызывающих окислительный стресс (ОС) [4, 5, 8–11].

Арсенал лекарственных средств (ЛС), оказывающих воздействие на патогенную микрофлору, способствующую развитию и прогрессированию ХГП, весьма обширен и включает антисептики и антибиотики. Однако в клинической практике они не всегда приводят к ожидаемому эффекту — стойкой ремиссии, тем более полному выздоровлению, что в значительной мере связано с развитием устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, в частности

к антибиотикам, не всегда к достаточной концентрации их в десневой жидкости и микробной бляшке, которая, как известно, является защитным барьером, препятствующим действию противомикробных ЛС на бактериальные клетки [5, 12, 16].

Известно, что ионы серебра, в особенности его наночастицы (в отличие от первых обладают большей активностью и безопасностью для человека), имеют широкий спектр бактериостатического и бактерицидного действия, включая антибиотикорезистентные грамположительные и грамотрицательные штаммы [14–20].

Кроме того, наносеребро обладает широким спектром противовоспалительных свойств [21, 22]. Недавно выявлена высокая эффективность наносеребра при местном лечении больных с пародонтитом различной степени тяжести. В ряде работ приводятся данные об успешном использовании наносеребра в терапии пародонтита [8, 23, 24].

Следует отметить, что активация процессов свободно-радикального окисления (СРО) и патогенное воздействие его продуктов на ткани пародонтального комплекса влечет за собой развитие морфофункциональных нарушений в нем. В связи с этим применение фармакологических препаратов, обладающих сочетанными противомикробными, антиоксидантными свойствами, в пародонтологии представляется патогенетически обоснованным. Среди средств, нивелирующих пагубное действие свободных радикалов, в частности АФК и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), важное место отводится рекомбинантной супероксиддисмутазе (СОД) человека — Рексоду, особенно его новой инъекционной форме — НИФ [25]. Большого

внимания заслуживает комбинированное средство Содерм®-Форте, представляющее собой гель мицеллярный смешанного типа, содержащий нанокластерные нульвалентное металлическое серебро в виде кластерных мономеров типа  $\text{Agn}^{\text{K}+}$  и мицеллы мономеров, структура которых состоит из металлического ядра и поверхностного двойного электрического слоя (мицеллы эмульсии сформированы смесью неионогенных поверхностно-активных веществ (полиэтиленгликолей), масла и водной фазы, включающей СОД)].

Ранее нами было показано, что сочетание традиционной медикаментозной терапии (ТМТ) с Содерм®-Форте и НИФ Рексода® обладает высокой лечебной эффективностью при экспериментальном пародонтите (ЭП) у крыс, которая характеризовалась резким уменьшением количества десневой жидкости, пробой Шиллера — Писарева и индексом кровоточивости Muhlemann — Cowell, а также абсолютным подавлением патогенных микроорганизмов.

Исходя из вышеизложенного представляло интерес провести сравнительное исследование влияния ТМТ и сочетания ее с Содерм®-Форте и НИФ Рексода® на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов при ЭП у крыс.

**Цель исследования** — провести сравнительную оценку состояния антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов у крыс на фоне применения традиционной медикаментозной терапии и сочетания ее с Содерм®-Форте и новой инъекционной формы Рексода® в условиях экспериментального пародонтита.

## МЕТОДЫ

### Экспериментальные животные

Эксперименты проводились на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 210–230 г, полученных из вивария федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России) в осенне-зимний период.

### Размещение и содержание

Крысы имели круглосуточный доступ к кормушкам и поилкам *ad libitum* и содержались в стандартизированных условиях вивария (Постановление от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»; директива Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей»). Животных содержали группами по 5 особей при регулируемом совмещенном световом режиме (12/12 ч) и температуре 20–22 °С. За 12 часов до эксперимента животных лишали пищи, но при этом сохранялся свободный доступ к воде.

**Дизайн исследования**

Нами выполнено рандомизированное исследование. Эксперименты выполнены в лаборатории кафедры стоматологии № 4 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России осенью и зимой 2021 года. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

### Объем выборки

Крысы были разделены на пять групп по 12 особей в каждой: первая группа включала животных с интактным пародонтом; вторая — с ЭП, который формировался в течение 30 дней после наложения лигатур в области сулькулярного отдела десны (этой группе животных лечение не проводилось); третья — с ЭП, где лечение проводилось ЛС, входящими в ТМТ, включающую орошение полости рта раствором хлоргексидина биглюконата (0,05%), наложение зубодесневой повязки Septo-Pack (производитель Septodont, Франция); четвертая — с ЭП, где лечение проводилось с включением в ТМТ геля Содерм®-Форте, последний вводился в пародонтальные карманы нижних резцов (в том числе в пятой группе животных) с помощью шприца и одноразовых прозрачных изогнутых канюль (Disposable Syringe Tips Cannulae, производитель Bisco Inc., США); пятая — с ЭП, где применялась ТМТ в сочетании с гелем Содерм®-Форте и НИФ Рексода®, которую использовали внутривнутрибрюшинно в дозе 8000 ЕД/кг. Лечение животных с ЭП (3–5 группы) проводили в течение 12 дней. Период наблюдения за всеми группами животных составлял 42 дня. Все животные, участвующие в экспериментах, завершили программу исследования в полном объеме. На момент включения в проводимые исследования животные во всех группах были сопоставимыми по породе, полу и отсутствию видимой патологии развития, а также, однородны по массе тела и возрасту, (табл. 1).

### Уровень значения критерия Краскела

Уровень значения критерия Краскела — Уоллиса указывает на однородность показателей в сравниваемых группах, различия медиан статистически не значимы ( $p = 0,467$  для массы и  $p = 0,329$  для возраста, т. е.  $p > 0,05$ ).

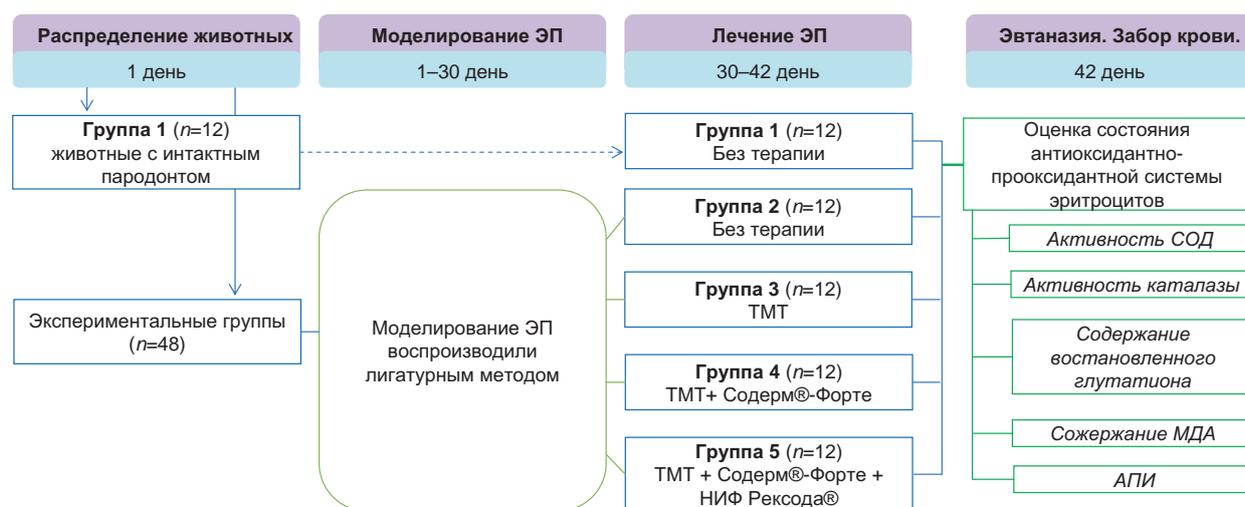


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: ЭП — экспериментальный пародонтит; ТМТ — традиционная медикаментозная терапия; НИФ — новая инъекционная форма; СОД — супероксиддисмутаза; МДА — малоновый диальдегид; АПИ — антиоксидантно-прооксидантный индекс.

Fig. 1. Study schematic diagram.

Note: ЭП — experimental periodontitis (EP); ТМТ — traditional drug therapy (TDT); НИФ — new injectable form (NIF); СОД — superoxide dismutase (Sod); МДА — malondialdehyde (MDA); АПИ — antioxidant-prooxidant index (API).

Таблица 1. Значения медиан показателей  $Me (Q_1; Q_3)$ : массы и возраста у крыс различных групп сравнения до эксперимента

Table 1.  $Me$  median values ( $Q_1; Q_3$ ): weight and age of rats from different comparison groups before the experiment

Показатели и их размерность	Группы животных [1–5]					$p$ -критерий (Краскел — Уоллис)
	Интактный пародонт [1], $n = 12$	ЭП без лечения [2], $n = 12$	ЭП + ТМТ [3], $n = 12$	ЭП + ТМТ + Содерм®-Форте [4], $n = 12$	ЭП + ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® [5]	
Масса, г	222,1 (219,3; 226,0)	217,6 (213,6; 222,2)	219,4 (216,7; 225,2)	217,7 (213,6; 222,1)	216,4 (213,0; 220,7)	0,467
Возраст, мес.	9,0 (5,0; 14,0)	10,5 (6,0; 11,0)	10,5 (5,0; 11,0)	10,0 (5,0; 11,0)	10,5 (5,0; 11,3)	0,329

## Критерии включения и исключения

### Критерии включения

Для проведения экспериментов были отобраны крысы-самцы линии Wistar без внешних признаков заболеваний, находившиеся в течение двух недель на карантине в виварии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. У части животных, участвовавших в исследованиях, был смоделирован ЭП.

### Критерии невключения

В исследования не включались крысы, вес которых был меньше 210 и больше 230 г, а также не включались самки животных.

### Критерии исключения

В процессе исследования крысы могли произвольно травмировать десну нижних резцов, а также удалить лигатуру с шейки отмеченных зубов, обеспечивающую моделирование ЭП,

что соответствовало критерию исключения из эксперимента.

### Рандомизация

Формирование групп исследования для проведения эксперимента осуществлялось случайным способом (метод «конвертов»).

### Обеспечение анонимности данных

О распределении животных на группы во время проведения экспериментов, при оценке результатов и анализе полученных данных информацией владел руководитель исследований.

### Итоговые показатели (исходы исследования)

Сравнительная оценка состояния баланса в антиоксидантно-прооксидантной системе эритроцитов крови крыс в условиях ЭП под влиянием ТМТ и сочетания ее с Содерм®-Форте и НИФ Рексода®.

### Экспериментальные процедуры

После распределения на группы ЭП воспроизводили лигатурным методом в течение 30 дней в четырех группах животных. Лечение крыс избранными медикаментозными композициями проводили в течение 12 дней согласно ранее описанному протоколу. Затем, на 42-й день от начала эксперимента, животных всех групп подвергали эвтаназии путем декапитации под легким наркозом, вызванным диэтиловым эфиром, и осуществляли забор крови в центрифужные пробирки, содержащие гепарин в дозе 25 ЕД/мл, с последующим центрифугированием (1500 об./мин, 5 мин). После удаления из пробирок плазмы осадок эритроцитарной массы подвергали ресуспендированию, используя 10 мл 0,01 М трис-НСI буфера (рН 7,4) в физиологическом растворе (0,9% водный раствор NaCl), и центрифугированию (2000 об./мин, 5 мин). Выделенные таким путем эритроциты трехкратно промывали физиологическим раствором и гемолизировали бидистиллированной водой. Для осаждения мембранных оболочек эритроцитов их центрифугировали (10 000 об./мин, 20 мин) и образовавшийся гемолитат сохраняли на холоде<sup>2</sup>.

*Активность СОД* в гемолитате эритроцитов оценивали по ингибированию процесса восстановления нитротетразолия синего (НТС) в условиях генерации супероксидного анион-радикала ( $O_2^{\cdot -}$ ) согласно методу, описанному Е. Е. Дубининой (1988)<sup>2</sup>. Оптическую плотность опытных и контрольных проб проводили с помощью спектрофотометра DU 800 (производитель Beckman Coulter, США) при  $\lambda = 540$  нм против образца, содержащего компоненты инкубационной среды, исключая восстановленную форму НАД.

Расчет ингибирования скорости восстановления НТС ( $T$ ) СОД проводили по формуле:

$$T\% = \frac{E_k - E_0}{E_k} \cdot 100\%,$$

где  $E_k$  — экстинкция контрольной пробы;  $E_0$  — экстинкция опытной пробы.

Показатель активности СОД в гемолитате эритроцитах рассчитывали по формуле:

$$A_{\text{усл.ед./мгHb}} = \frac{20 \cdot T\%}{(100\% - T\%) \cdot C}$$

где 20 — кратность разведения гемолитата эритроцитов;  $C$  — концентрация гемоглобина (мг) в 1 мл 1% гемолитата.

*Активность каталазы (КАТ)* исследовали в гемолитате эритроцитов по методу М. А. Королюк и соавт. (1988)<sup>3</sup>. В опытные пробирки вносили в равных объемах (по 2 мл) 0,034% пероксида водорода и 0,05 мл 1% гемолитата эритроцитов крови, а в контрольные — только 0,05 мл дистиллированной воды. Подготовленные пробы подвергали инкубированию в течение 2 мин при температуре 25 °С. Реакционный процесс в опытных пробирках блокировали путем внесения в них 1 мл 4% раствора  $(NH_4)_2MoO_4$ . Измерение оптической плотности полученных проб проводили спектрофотометрически при  $\lambda = 410$  нм. Показатель активности КАТ в эритроцитах рассчитывали по формуле:

$$A_{\text{мкмольH}_2\text{O}_2 / \text{мгHb} / \text{мин}} = \frac{(E_k - E_0) \cdot K}{M \cdot t \cdot C \cdot 0,001}$$

где  $M$  — молекулярная масса  $H_2O_2$ ;  $E_k$  — оптическая плотность контрольной пробы,  $E_0$  — опытной пробы;  $K$  — коэффициент пересчета (по калибровочному графику) единиц оптической плотности в  $mgH_2O_2$ ;  $t$  — время реакции в мин;  $C$  — концентрация гемоглобина (мг) в исследованной пробе.

*Содержание восстановленного глутатиона (GSH)* определяли в гемолитате эритроцитов по методу G. L. Ellman (1959) [26] в модификации А. В. Арутюняна и соавт. (2000)<sup>4</sup>. К 0,6 мл 10% гемолитата эритроцитов (1 объем отмытых эритроцитов и 9 объемов бидистиллированной воды) добавляли 0,2 мл 20% раствора сульфосалициловой кислоты. Пробы перемешивали и через 10 мин центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 мин при температуре 2 °С. Затем 0,2 мл супернатанта переносили в пробирки, содержащие 2,55 мл 0,1 М трис-НСI буфера с 0,01% этилендиаминтетрауксусной кислотой. К полученной смеси добавляли 25 мкл 0,4% метанолового раствора 5,5'-дитио-бис-2-нитробензойной кислоты. Измеряли оптическую плотность пробы против дистиллированной воды при 412 нм в кювете с толщиной оптического слоя 10 мм на спектрофотометре. Определение содержания восстановленного глутатиона производили с помощью калибровочной кривой, для построения

<sup>1</sup> Казеннов А. М., Маслова М. Н., Шалабодов А. Д. Исследование активности Na, К-АТФазы в эритроцитах млекопитающих. *Биохимия*. 1984; 49 (7): 1089–1095.

<sup>2</sup> Дубинина Е. Е. Активность и свойства супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека в онтогенезе. *Укр. биохим. журнал*. 1988; 60 (3): 20–24.

<sup>3</sup> Королюк М. А., Иванова Л. Н., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело*. 1988; 1: 16–19.

<sup>4</sup> Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации*: СПб.: 2000. ИКФ «Фолиант».

которой использовали растворы восстановленного GSH с концентрациями от 0,02 до 2,0 мМ.

*Содержание малонового диальдегида (МДА)* в мембранах эритроцитов определяли по методу, описанному Н.К. Кличхановым и соавт. (2012)<sup>5</sup>. К 2 мл 5% гемолизата эритроцитов добавляли (перемешивая) 1 мл 17% раствора трихлоруксусной кислоты, после чего вносили 1 мл раствора тиобарбитуровой кислоты. Полученную смесь подвергали нагреванию в течение 10 мин (используя кипящую водяную баню), а затем осуществляли центрифугирование (3000 об./мин, 10 мин) и проводили определение оптической плотности в бутанольной фазе при  $\lambda = 515$  и 532 нм по сравнению с чистым бутанолом. Содержание МДА рассчитывали, используя коэффициент его молярной экстинкции [ $156 \cdot 10^5$  л/(М·см)] по формуле:

$$C = \frac{(E_{532} - E_{515}) \cdot 10^6 \cdot 4}{1,56 \cdot 10^5 \cdot 0,2}$$

где  $C$  — содержание МДА (мкмоль/л); 4 — объем бутанольной фазы (мл); 0,2 — объем гемолизата эритроцитов.

*Антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ)*, отражающий дисбаланс в системе антиоксиданты/прооксиданты, рассчитывали по М.А. Левицкому и соавт. (2010)<sup>6</sup>, используя формулу:

$$АПИ = \frac{A_{КАТ} \cdot 10}{[МДА]}$$

где  $A_{КАТ}$  — активность каталазы (в мкмоль $_2$  O $_2$ /мгНв/мин); [МДА] — концентрация МДА (в мкмоль/л).

#### Уход за животными и мониторинг

Весь объем проведенных исследований осуществлялся в соответствии с правилами и стандартами лабораторной практики доклинических исследований в Российской Федерации (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н), а также согласно правилам и международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1986 г.).

Во время проведения исследований животные находились под наблюдением и имели свобод-

ный доступ к пище и воде, что отвечает ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г. Все группы животных, участвовавших в экспериментальных исследованиях, находились в равнозначных условиях, при этом температура в помещении составляла 21–23 °С, относительная влажность воздуха была равна 45–55%, освещение было естественным. Продолжительность исследования была равна 42 дням.

В процессе всего периода наблюдений за животными нежелательных явлений не было зафиксировано.

#### Статистические методы

Статистическая обработка полученных результатов исследований осуществлялась посредством параметрических и непараметрических методов с использованием программы Microsoft Excel (Microsoft, США) и надстроек «Пакет анализа» и AtteStat, а также программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Центры распределения числовых значений показателей представлены или в формате ( $M \pm m$ ), где  $M$  — выборочное среднее,  $m$  — ошибка среднего, или в формате  $Me (Q_1; Q_3)$ , где  $Me$  — медиана,  $Q_1$  — первая квартиль,  $Q_3$  — третья квартиль.

Значимость различий между центрами распределений показателей контрольных и основных групп попарно для различных сроков наблюдения определяли с помощью параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна — Уитни, предварительно проводя проверку на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка.

При определении влияния степени факторов воздействия применяли дисперсионный анализ (при условии наличия нормального закона распределения количественного показателя) или критерий Краскела — Уоллиса (при условии отсутствия нормального закона распределения показателя).

При сравнении средних величин или медиан статистически значимыми считали различия между ними при  $p < 0,05$ .

<sup>5</sup> Кличханов Н.К., Исмаилова Ж.Г., Астаева М.Д. *Свободнорадикальные процессы в биологических системах: учебное пособие*. Махачкала: Издательство ДГУ, 2012.

<sup>6</sup> Левицкий А.П., Деньга О.В., Макаренко О.А., Демьяненко С.А., Россаханова Л.Н., Кнава О.Э. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации*. Одесса, 2010.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что при ЭП у крыс (2-я группа) в гемолизате эритроцитов средние показатели активности СОД были в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у интактных животных (1-я группа). У крыс 3, 4 и 5-й групп на фоне 12-дневного применения ТМТ, сочетаний ТМТ + Содерм®-Форте и ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® активность СОД была выше в 1,1, 1,6 и 2,2 раза ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ) соответственно по сравнению с активностью этого фермента во 2-й группе животных с ЭП (табл. 2, рис. 2), но оставалась ниже показателей контрольной группы, за исключением 5 группы животных, где ее показатели соответствовали показателям группы интактных крыс.

Полученные результаты отражают протективный антиоксидантный эффект комплексного ис-

пользования избранных нами медикаментозных композиций, а также ТМТ, на фоне которых снижение активности СОД в гемолизате эритроцитов крыс значимо ниже относительно контроля по сравнению с аналогичными показателями во 2-й группе животных с ЭП. По способности поддерживать активность СОД в экспериментах с моделированием воспалительного процесса в пародонте избранные композиции могут быть расположены в следующий убывающий ряд: ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® > ТМТ + Содерм®-Форте > ТМТ.

При исследовании активности КАТ в гемолизате эритроцитов крыс в условиях ЭП (2-я группа) было установлено, что она в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у интактных животных (1-я группа). В случаях применения ТМТ, ТМТ + Содерм®-

Таблица 2. Средние значения показателей ( $M \pm m$ ): активности СОД и КАТ, содержания GSH и МДА и индекса АПИ в эритроцитах крови при ЭП у крыс различных групп сравнения  
Table 2. Mean values ( $M \pm m$ ) of: Sod and CAT activities, GSH and MDA content, API index in red blood cells in rats with EP from different comparison groups

Показатели и их размерность	Группы животных [1–5]				
	Интактный пародонт [1], $n = 12$	ЭП без лечения [2], $n = 12$	ЭП + ТМТ [3], $n = 12$	ЭП + ТМТ + Содерм®-Форте [4], $n = 12$	ЭП + ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® [5]
СОД, усл. ед./мгНб	2,54 ± 0,07	1,18 ± 0,05 $p_{1-2} < 0,001$	1,29 ± 0,01 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	1,94 ± 0,04 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	2,62 ± 0,06 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$
КАТ, мкмольН <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мгНб/мин	42,6 ± 1,2	20,2 ± 1,8 $p_{1-2} < 0,001$	26,5 ± 2,2 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	35,4 ± 1,6 $p_{1-4} < 0,002$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$	41,5 ± 1,4 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,01$
GSH, мкмоль/л	2,57 ± 0,03	1,64 ± 0,04 $p_{1-2} < 0,001$	1,88 ± 0,04 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	2,42 ± 0,03 $p_{1-4} < 0,002$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	2,60 ± 0,03 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$
МДА, мкмоль/л	44,82 ± 1,20	62,53 ± 0,74 $p_{1-2} < 0,001$	56,08 ± 1,02 $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	45,14 ± 0,83 $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	41,22 ± 0,55 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$
АПИ, ед.	9,5 ± 0,9	3,2 ± 0,4 $p_{1-2} < 0,001$	4,7 ± 0,5 $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	7,8 ± 0,8 $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$	9,8 ± 1,0 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} > 0,05$

Примечание: индекс при уровне достоверности  $p$  указывает на номера сравниваемых групп. Например:  $p_{1-2}$  — это уровень значимости различий между значениями показателей группы 1 и группы 2. Аналогично для остальных уровней достоверности 2. В квадратных скобках — номера групп животных.

Note: index at the  $p$ -level of significance indicates the numbers of the compared groups. For example:  $p_{1-2}$  is the level of significance of differences between the values of group 1 and group 2. Similarly for other levels of significance 2. In square brackets — animal group numbers

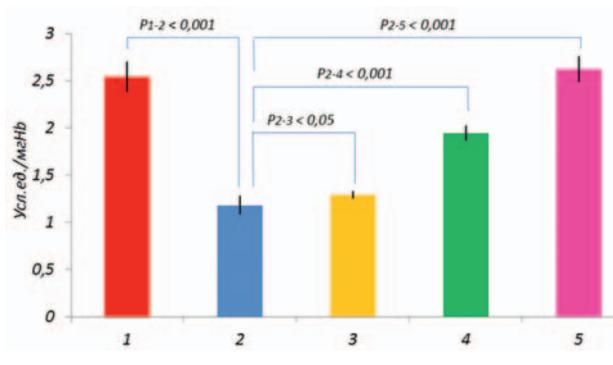


Рис. 2. Средние значения активности СОД в различных группах крыс.

Fig. 2. Mean Sod activity values in different rat groups.

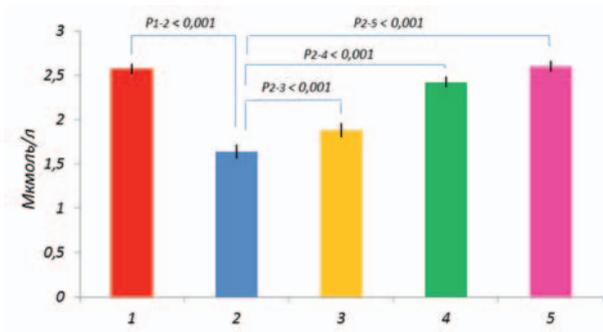


Рис. 4. Средние значения содержания GSH в различных группах крыс.

Fig. 4. Mean GSH content values in different rat groups.

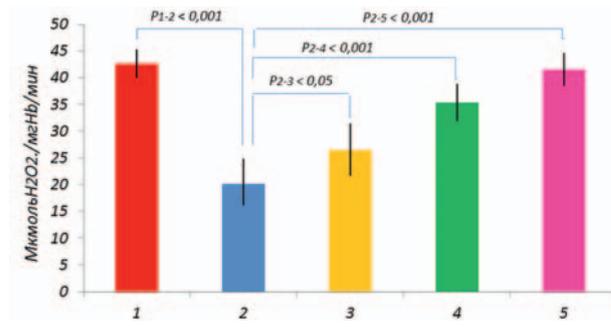


Рис. 3. Средние значения активности КАТ в различных группах крыс.

Fig. 3. Mean CAT activity values in different rat groups.

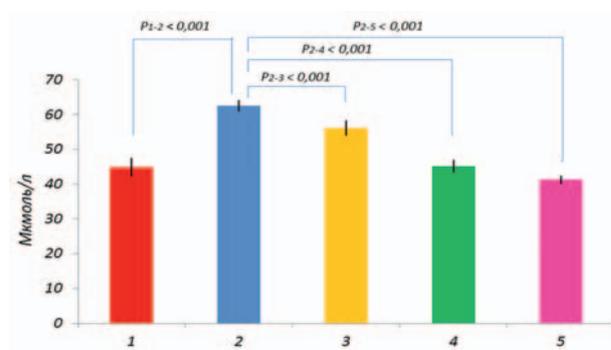


Рис. 5. Средние значения содержания МДА в различных группах крыс.

Fig. 5. Mean MDA content values in different rat groups.

Форте и TMT + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® на фоне ЭП по истечении 12-дневного их применения активность КАТ была выше в 1,3, 1,8 и 2,1 раза ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ) соответственно относительно показателей 2-й группы животных с ЭП (табл. 2, рис. 3).

Данные результаты по исследованию медикаментозных композиций, в том числе TMT, отражают их способность оказывать положительное влияние на активность КАТ в гемолизате эритроцитов крыс с ЭП, поддерживая ее уровень на более высоких значениях, чем у животных с ЭП без лечения.

Таким образом, по способности позитивного влияния на активность КАТ избранные композиции, как и в случаях с СОД, могут быть расположены следующим образом: TMT + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® > TMT + Содерм®-Форте > TMT.

Проведенные исследования показали неравнозначное влияние избранных медикаментозных средств на показатели неферментного звена системы антиоксидантной защиты (АОЗ) эритроцитов при ЭП. Так, в гемолизате эритроцитов крыс

с ЭП средние показатели содержания GSH были в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе интактных животных, а после 12-дневного применения TMT, сочетаний TMT + Содерм®-Форте и TMT + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® содержание GSH, по сравнению с таковым при ЭП без лечения было выше в 1,1 и 1,5 и 1,6 раза ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ) соответственно (табл. 2, рис. 4).

Таким образом, все три исследуемые медикаментозные композиции, включая TMT, способствуют менее выраженному снижению уровня GSH в гемолизате эритроцитов крыс с ЭП относительно показателей интактной группы животных. По способности поддерживать уровень GSH при ЭП с активацией процессов СРО избранные композиции могут быть расположены в следующем порядке: TMT + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® > TMT + Содерм®-Форте > TMT.

При исследовании показателей уровня прооксидантной нагрузки и выраженности процессов, характеризующих ОС при ЭП, получены показатели, отражающие антиоксидантные и антирадикальные свойства применяемых медикаментозных композиций. Установлено, что на фоне

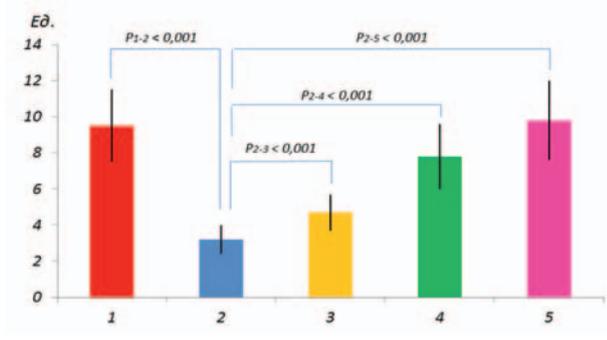


Рис. 6. Средние значения индекса АПИ в различных группах крыс.

Fig. 6. Mean IPA Index Values in different rat groups.

ЭП у крыс в гемолизате эритроцитов содержание МДА было в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) выше, чем у интактных крыс, что отражает активацию свободно-радикальных процессов и ПОЛ при ЭП. После 12-дневного применения ТМТ, сочетаний ТМТ + Содерм<sup>®</sup>-Форте и ТМТ + Содерм<sup>®</sup>-Форте + НИФ Рексода<sup>®</sup> содержание МДА, по сравнению с таковым при ЭП без лечения было ниже в 1,1, 1,4 и 1,5 раза ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ) соответственно (табл. 2, рис. 5).

Таким образом, исследованные медикаментозные композиции, в том числе ТМТ, способствуют менее выраженному повышению МДА в гемолизате эритроцитов крыс с ЭП. По способности ограничивать содержание МДА при ОС избранные композиции могут быть расположены следующим образом: ТМТ + Содерм<sup>®</sup>-Форте + НИФ Рексода<sup>®</sup> > ТМТ + Содерм<sup>®</sup>-Форте > ТМТ.

При расчете АПИ установлено, что этот показатель при ЭП был в 3 раза ( $p < 0,001$ ) ниже относительно его показателей в группе интактных животных. Это свидетельствует о существенном дисбалансе в антиоксидантно-прооксидантной системе эритроцитов крови крыс с ЭП в сторону превалирования прооксидантного звена. Применение ТМТ, сочетаний ТМТ + Содерм<sup>®</sup>-Форте и ТМТ + Содерм<sup>®</sup>-Форте + НИФ Рексода<sup>®</sup> в течение 12 дней выявило повышение АПИ по сравнению с данными на фоне ЭП без лечения в 1,5, 2,4 и 3,1 раза ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ) соответственно, что указывает на стабилизирующее влияние исследованных медикаментозных композиций, а также ТМТ, на антиоксидантно-прооксидантную систему эритроцитов крови крыс (табл. 2, рис. 6).

Таким образом, избранные медикаментозные композиции способны оказывать положительный корригирующий эффект на показатели антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов крови при ЭП у крыс. По способности повышать

АПИ исследованные композиции можно расположить в следующий ряд: ТМТ + Содерм<sup>®</sup>-Форте + НИФ Рексода<sup>®</sup> = ТМТ + Содерм<sup>®</sup>-Форте > ТМТ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Интерпретация / научная значимость

Наиболее выраженным протективным действием в отношении антиоксидантных компонентов организма при ЭП у крыс обладает сочетание ТМТ с Содерм<sup>®</sup>-Форте и НИФ Рексода<sup>®</sup>, которое способствует восстановлению баланса в антиоксидантно-прооксидантной системе, нарушенного за счет воспалительного процесса в пародонтальном комплексе.

Полученные данные указывают на необходимость включения в схемы лечения пародонтита средств с выраженными антибактериальными свойствами, в частности препаратов, содержащих наночастицы серебра, а также антиоксидантные вещества прямого действия, содержащие факторы эндогенной природы — супероксиддисмутазу, которая относится к ферментам первой линии антирадикальной защиты. Кроме того, результаты проведенных исследований расширят представления о механизмах сочетанного фармакотерапевтического действия наносеребра и ферментов антиоксидантной направленности при воспалительных заболеваниях.

Известно, что большое значение при оценке тяжести и прогноза развития патологических процессов, включая ХГП, имеет синдром эндогенной интоксикации (ЭИ) и его сопутствующий ОС, представляющие собой сложные патофизиохимические состояния, сопровождающиеся избыточным катаболизмом, нарушением функционирования механизмов естественной детоксикации, развитием депрессии иммунных систем организма.

Основным патогенетическим проявлением синдрома ЭИ является накопление в организме большого избыточного количества продуктов нормального или патологически измененного обмена или клеточного реагирования — эндогенных токсических субстанций, оказывающих токсическое воздействие на органы и системы жизнеобеспечения.

Вторичная аутоагрессия и напряжение всех функциональных систем организма в условиях выраженной ЭИ становятся причиной срыва систем АОЗ и развития состояния, характеризующегося как ОС, являющегося одним из наиболее распространенных видов стресса как у про-, так и у эукариотов. ОС возникает в ответ на воздействие высокорезакционных АФК на структурные элементы клеток, харак-

теризуется срывом системы АОЗ, интенсификацией процессов СРО и сопровождается накоплением в органах и тканях токсичных продуктов окислительной модификации биомолекул, что замыкает порочный патогенетический круг между ЭИ и ОС.

В системе ингибирования АФК в живой клетке участвуют ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные превращения GSH и аскорбата — GSH-зависимая редуктаза и дегидрогеназа, а также ферменты, расщепляющие перекиси — КАТ и пероксидазы. За устранение супероксидного анион-радикала отвечает СОД, Результатом действия этого фермента является образование пероксида водорода, утилизацию которого осуществляет КАТ или пероксидаза. Это указывает не только на тесную взаимосвязь всех факторов системы АОЗ, но и на важнейшую защитную роль специализированных ферментных систем организма, сформировавшихся у аэробных организмов в процессе эволюции.

Фермент СОД эритроцитов принадлежит к периферическим белкам эритроцитарной мембраны, который удерживается на мембране при помощи ионных взаимодействий, при этом количество и активность сорбированной СОД определяют структуру мембраны.

Регуляция активности СОД осуществляется всей многокомпонентной редокс-системой клетки. Интермедиаты окислительного метаболизма (НАДФН)-зависимой редокс-цепи митохондрий, эндоплазматического ретикулума, являясь генераторами супероксидного анион-радикала, могут выполнять триггерную роль: инициировать синтез фермента при увеличении концентрации доноров электронов или подавлять активность при смещении донорно-акцепторного равновесия в сторону накопления акцепторов.

Активность СОД связана с интенсивностью реакций ПОЛ и зависит от накопления интермедиатов этого процесса. Промежуточные и конечные продукты ПОЛ вызывают подавление активности СОД, а снижение ее активности, обусловленное действием различных факторов, может привести к увеличению содержания перекисей липидов.

Несмотря на относительную устойчивость и стабильность СОД к различным воздействиям, ее активность выражено меняется при различных заболеваниях, включая пародонтит, и причины изменения активности, могут быть абсолютно разные.

Нарушение функционирования СОД может вызывать накопление супероксидного анион-ра-

дикала, других интермедиатов кислорода и перекисей липидов, что, в свою очередь, приводит к нарушению структурной и функциональной организации клеточных мембран, их проницаемости и ионному дисбалансу, повреждению ДНК, мутациям и нарушению биосинтеза белка, разобщению окислительного фосфорилирования и окислению SH-групп белков, образованию стабильных реактивных комплексов с витаминами, гормонами и ЛС.

Изучение активности СОД имеет важное значение для диагностики ОС у различных категорий больных. В литературе описаны весьма противоречивые данные об изменении активности этого фермента не только у больных с патологией различного генеза и степени выраженности патофизиологических проявлений болезни, но и среди больных одной нозологической группы. Отмечается порой реверсивный характер изменения активности фермента на различных этапах патологического процесса. Имеются сообщения о противоречивых изменениях активности СОД и при целом ряде заболеваний, в частности при сахарном диабете, почечной патологии, при катаральном генерализованном гингивите и генерализованном пародонтите [7].

Благодаря своим биологическим и фармакологическим свойствам СОД нашла широкое применение в медицинской практике, где она используется в ряде ЛС: «Эрисод» (используется в послеоперационном периоде при удалении катаракты, при открытоугольной глаукоме, травмах, ожогах, вирусных поражениях глаз), «Пероксинорм» (применяется в ревматологии), «Содерм®-Форте» (используется при ожогах, трещинах кожи, ранах, диатезах). Кроме того, в ряде работ было показано, что СОД, заключенная вместе с КАТ в липосомы, эффективна в комплексной терапии воспалительных и иммунодефицитных заболеваний [29].

Фермент второй линии системы АОЗ — КАТ по своей химической природе относится к хромопротеидам (железосодержащий геминовый фермент) и состоит из четырех субъединиц, каждая из которых имеет в качестве простетической группы железопропорфирин IX. Железо в молекуле КАТ находится в окисленном состоянии, которое является очень стабильным и не изменяется в ходе выполняемых этим ферментом функций.

КАТ, основной фермент эритроцитов, является синергистом СОД в клетке, так как препятствует накоплению пероксида водорода — ингибитора СОД. Между активностью КАТ и СОД обнаружена высокая степень корреляции. Вместе с други-

ми ферментами системы АОЗ данный фермент подавляет перекисное окисление в эритроцитарных мембранах, биополимеры которых склонны к деструкции под действием АФК из-за относительно высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот, а также из-за присутствия большого количества вне- и внутриклеточного кислорода.

Имеющиеся сведения по определению активности КАТ выявили значительные колебания ее активности при различных заболеваниях и в разные их периоды, как в сторону повышения, так и в сторону понижения. Описана динамика изменения активности КАТ в период обострения и ремиссии хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, хронический гломерулонефрит, хроническая обструктивная болезнь легких, при катаральном генерализованном гингивите и генерализованном пародонтите. Повышение активности КАТ под действием физических и химических факторов свидетельствует, по-видимому, о возрастании неспецифической резистентности организма.

Помимо специфических ферментов, участвующих в антиоксидантной и антирадикальной защите организма, в клетках и внеклеточных средах различных органов и тканей имеется большая группа разнообразных органических соединений, которые обладают антиоксидантными свойствами. К ним относятся низкомолекулярные (витамин Е, убихинон, каротиноиды, аскорбиновая кислота, липоевая кислота, GSH и др.) и высокомолекулярные (церулоплазмин, трансферрин, альбумины плазмы, гистоны, гаптоглобин, липопротеины высокой плотности, гепарин) соединения.

Среди тканевых антиоксидантов тиолы занимают особое место, прежде всего потому, что обладают высокой реакционной способностью. Пептидные и аминокислотные тиоловые группы (GSH и цистеина), гораздо легче окисляясь различными формами АФК, чем SH-группы внутриклеточных и внеклеточных белковых молекул, тем самым защищают последние от окислительной модификации. При этом наиболее важную роль среди неферментных антиоксидантов играет трипептид GSH.

Восстановленная форма GSH особенно важна для эритроцитов, где она играет роль своеобразного сульфгидрильного буфера, который поддерживает в восстановленном состоянии SH-группы гемоглобина и других эритроцитарных белков, в том числе мембранных.

Общеизвестен факт изменения содержания в крови и тканях свободных тиоловых групп, пре-

жде всего низкомолекулярных веществ, таких как GSH, при действии на организм разнообразных патогенных факторов и при различных заболеваниях. Принято считать, что их количество только снижается при формировании патологического процесса, при этом их уровень достаточно объективно отражает глубину структурно-функциональных изменений в органах и тканях и выраженность ОС. Как правило, динамика снижения SH-групп коррелирует с тяжестью заболевания, а также с периодами обострения хронического процесса.

Наиболее часто в экспериментальной и клинической практике для оценки состояния системы про-/антиоксиданты и выраженности ОС прибегают к исследованию активности ферментов системы АОЗ и ее основных неферментных факторов эндогенной природы, в основном это тиолсодержащие компоненты.

Проведенными исследованиями в данной работе было установлено снижение активности ферментов первой и второй линии АОЗ, а также уровня GSH в эритроцитарном звене крови различной степени выраженности, что описано выше. При использовании ТМТ пародонтита снижение активности после курса проведенного лечения несколько нивелируется, но эффект малозначимый. При использовании в терапии ЭП ЛС с прямой антиоксидантной составляющей, особенно при применении комбинации Содерм®-Форте, содержащего наносеребро и СОД, с НИФ Рексод® явления ОС сглаживаются и отмечается статистически значимый антиоксидантный терапевтический эффект.

В целом необходимо отметить, что применение средств антиоксидантной коррекции имеет важное значение при воспалительных процессах, в том числе и при заболеваниях зубочелюстной системы с воспалительной компонентой. Наиболее успешными оказываются композиции медикаментозных средств с установленной прямой и опосредованной антиоксидантной активностью.

#### Ограничения исследования

К ограничениям проведенных исследований можно отнести отсутствие наблюдения за животными свыше 42 дней, что не позволяет судить о наличии каких-либо отдаленных эффектов применения изучаемых композиций; данный аспект требует проведения дальнейшего изучения.

#### Обобщаемость/экстраполяция

При ЭП у крыс имеют место выраженные патобиохимические изменения в антиоксидантно-прооксидантной системе эритроцитов, свидетельствующие о развитии ОС. Применение

ТМТ на фоне смоделированного ЭП вызывает умеренную стабилизацию показателей системы АОЗ. Включение в терапию животных с ЭП Содерм®-Форте и особенно Содерм®-Форте + НИФ Рексода® совместно с ТМТ вызывает более значимую позитивную коррекцию баланса в системе антиоксиданты-прооксиданты эритроцитов у экспериментальных животных в сравнении с отдельно проводимой ТМТ в принятых условиях эксперимента.

Полученные данные о высокой эффективности терапевтического действия сочетанного использования ТМТ + Содерм®-Форте + НИФ Рексода® в условиях ЭП позволяют думать о возможном применении отмеченного сочетания при других воспалительных процессах в организме, сопровождающихся нарушением баланса в антиоксидантно-прооксидантной системе, проявляющегося ОС.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Установлено, что сочетание ТМТ с Содерм®-Форте и НИФ Рексода® обладает выраженным позитивным влиянием на систему прооксидантов-антиоксидантов эритроцитов при ЭП у крыс, более значимым, чем композиция ТМТ с Содерм®-Форте и ТМТ, используемых отдельно.

Полученные экспериментальные данные дают основание рекомендовать проведение клинических исследований сочетания ТМТ с Содерм®-Форте и НИФ Рексода® для коррекции воспалительного процесса в пародонтальном комплексе и снижения оксидативной нагрузки на ткани в области очага поражения и на организм в целом.

### **Регистрация протокола исследования**

Протокол (включая вопросы исследования, основные особенности дизайна и план анализа) был подготовлен до начала исследования и одобрен комиссией по биоэтике при ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

### **Доступ к данным**

Данные о проведенных исследованиях относятся к свободно доступным для машиночитаемого использования и дальнейшей република-

ции без ограничений авторского права, патентов и других механизмов контроля.

### **СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ**

Протокол исследования одобрен Комиссией по биоэтике 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 № 17/18 от 25.10.2018 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

### **COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS**

The study was approved by the Bioethics Committee of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29), Minutes No. 17/18 dated 25.10.2018. The laboratory animal care has been provided in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, Directive 2010/63/EU "on the protection of animals used for scientific purposes" dated 22.09.2010, GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice", approved by the Federal Agency on Technical Regulating and Metrology (order No. 1700-St, November 20, 2014).

### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении данного исследования.

### **FINANCING SOURCE**

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Токмакова С.И., Кузикова В.А., Бондаренко О.В., Воблова Т.В., Мокренко Е.В. Качество оказания помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта при сопутствующей соматической патологии. *Клиническая стоматология*. 2022; 25(1): 122–129. DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_1\_122
2. Gürsoy U.K., Pussinen P.J., Salomaa V., Syrjäläinen S., Könönen E. Cumulative use of salivary markers with an adaptive design improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds. *Acta Odontol. Scand.* 2018; 76(7): 493–496. DOI: 10.1080/00016357.2018.1441436
3. Керимов Х.Н., Арутюнов С.Д., Малова Е.С., Морозов В.Г., Дегтярева Ю.С., Харах Я.Н., Балмасова И.П., Царев В.Н. Заболевания пародонта и неалкогольная жировая болезнь печени. *Пародонтология*. 2022; 27(1): 4–12. DOI: 10.33925/1683-3759-2022-27-1-4-12
4. Germen M., Baser U., Lacin C.C., Firatlı E., İşsever H., Yalcin F. Periodontitis Prevalence, Severity, and Risk Factors: A Comparison of the AAP/CDC Case Definition and the EFP/AAP Classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(7): 3459. DOI: 10.3390/ijerph18073459
5. Espindola L.C.P., Picão R.C., Mançano S.M.C.N., Martins do Souto R., Colombo A.P.V. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacilli in subgingival biofilm associated with periodontal diseases. *J. Periodontol*. 2022; 93(1): 69–79. DOI: 10.1002/JPER.20-0829
6. Costea C.A., Micu L.C., Soanca A., Roman A., Stratul Ș.I. Complex associations between periodontitis and cerebrovascular disease. *Romanian Journal of Stomatology*. 2020; 66(3): 155–161 DOI: 10.37897/RJS.2020.3.1
7. Jain P., Hassan N., Khatoon K., Mirza M.A., Naseef P.P., Kuruniyan M.S., Iqbal Z. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. *Pharmaceutics*. 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175
8. Леонтьев В.К., Целуйко К.В., Задорожний А.В., Попков В.Л., Галенко-Ярошевский П.А. Влияние сочетания наносеребра и новой инъекционной формы рексод 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
9. Duarte P.M., Nogueira C.F.P., Silva S.M., Pannuti C.M., Schey K.C., Miranda T.S. Impact of Smoking Cessation on Periodontal Tissues. *Int. Dent. J.* 2022; 72(1): 31–36. DOI: 10.1016/j.identj.2021.01.016
10. Lyra P., Botelho J., Machado V., Rota S., Walker R., Staunton J., Proença L., Chaudhuri K.R., Mendes J.J. Self-reported periodontitis and C-reactive protein in Parkinson's disease: a cross-sectional study of two American cohorts. *NPJ Parkinsons. Dis.* 2022; 8(1): 40. DOI: 10.1038/s41531-022-00302-1
11. Saxena P., Selvaraj K., Khare S.K., Chaudhary N. Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases. *Biotechnol. Lett.* 2022; 44(1): 1–22. DOI: 10.1007/s10529-021-03200-3
12. Журавлева М.В., Родионов Б.А., Лысенко М.А., Яковлев С.В., Андреев С.С., Илюхина Н.Н., Прокофьев А.Б. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021; 66(3–4): 27–34. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34
13. Bakhit M., Hoffmann T., Scott A.M., Beller E., Rathbone J., Del Mar C. Resistance decay in individuals after antibiotic exposure in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2018; 16(1): 126. DOI: 10.1186/s12916-018-1109-4
14. Yunusov K.H.E., Sarymsakov A.A., Mullaionova S.V., Turakulov F.M., Rashidova S.S.H. Bactericidal effect of cotton fabric treated with polymer solution containing silver nanoparticles of different sizes and shapes. *Asian Journal of Chemistry*. 2020; 32(6): 1335–1342. DOI: 10.14233/ajchem.2020.22266
15. Ahmad S.A., Das S.S., Khatoon A., Ansari M.T., Afzal M., Hasnain M.S., Nayak A.K. Bactericidal activity of silver nanoparticles: A mechanistic review. *Materials Science for Energy Technologies*. 2020; 3: 756–769. DOI: 10.1016/j.mset.2020.09.002
16. Enan E.T., Ashour A.A., Basha S., Felemban N.H., Gad El-Rab S.M.F. Antimicrobial activity of biosynthesized silver nanoparticles, amoxicillin, and glass-ionomer cement against *Streptococcus mutans* and *Staphylococcus aureus*. *Nanotechnology*. 2021; 32(21). DOI: 10.1088/1361-6528/abe577
17. Farheen S., Oanz A.M., Khan N., Umar M.S., Jamal F., Kashif M., Alshameri A., Khan S., Owais M. Antimicrobial effect of nano-silver against oral streptococci: implications in containment of bacterial biofilm on orthodontal appliances. *Preprints*. 2021: 2021020436. DOI: 10.20944/preprints202102.0436.v1
18. Bharkhavy K.V., Pushpalatha C., Anandakrishna L. Silver, the magic bullet in dentistry — A review. *Materials Today: Proceedings*. 2022; 50 (2): 181–186. DOI: 10.1016/j.matpr.2021.12.200
19. Feng B., Zhang S., Wang D., Li Y., Zheng P., Gao L., Huo D., Cheng L., Wei S. Study on antibacterial wood coatings with soybean protein isolate nano-silver hydrosol. *Prog. Org. Coat.* 2022; 165: 106766. DOI: 10.1016/j.porgcoat.2022.106766
20. Wu Y., Clark C.J. 2nd, Lin C., Chen G. Neutrally charged nanosilver antimicrobial effects: A surface thermodynamic perspective. *Colloids. Surf. B. Biointerfaces*. 2022; 212: 112390. DOI: 10.1016/j.col-surf.2022.112390

21. Fehaid I., Fujii R., Sato T., Taniguchi A. Silver nanoparticles affect the inflammatory response in a lung epithelial cell line. *The Open Biotechnology Journal*. 2020. 14: 113–123. DOI:10.2174/1874070702014010113
22. Kubyshekin A., Pisareva O., Bessalova Y., Fomochkina I. The prospects of using the silver nanoparticles composition in sodium alginate matrix. *MATEC Web of Conferences*. 2020; 315(74): 09001. DOI: 10.1051/mateconf/202031509001
23. Kadam P., Mahale S., Sonar P., Chaudhari D., Shimpi S., Kathurwar A. Efficacy of silver nanoparticles in chronic periodontitis patients: a clinico-microbiological study. *Iberoamerican Journal of Medicine*. 2020; 2(3): 142–147. DOI: 10.5281/zenodo.3749621
24. Fernandez C.C., Sokolonski A.R., Fonseca M.S., Stanicic D., Araújo D.B., Azevedo V., Portela R.D., Tasic L. Applications of Silver Nanoparticles in Dentistry: Advances and Technological Innovation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5): 2485. DOI: 10.3390/ijms22052485
25. Galenko-Yaroshevsky P.A., Tseluiko K.V., Leontev V.K., Zadorozhnyi M.A., Popkov V.L., Zelenskaya A.V. et al. The effectiveness of Soderm® — forte gel and a new injectable dosage form of Rexod® in the complex treatment of experimental periodontitis in rats. *Research Results in Pharmacology*. 2022; 8(1): 51–58. DOI:10.3897/rrpharmacology.8.79641
26. Ellman G.L. Reprint of: Tissue Sulfhydryl Groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 2022: 109245. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109245

## REFERENCES

1. Tokmakova S.I., Kuzikova V.A., Bondarenko O.V., Voblova T.V., Mokrenko E.V. Quality of care to patients with inflammatory periodontal diseases with accompanying somatic pathology. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25(1): 122–129 (In Russ., English abstract). DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_1\_122
2. Gürsoy U.K., Pussinen P.J., Salomaa V., Syrjäläinen S., Könönen E. Cumulative use of salivary markers with an adaptive design improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds. *Acta Odontol. Scand.* 2018; 76(7): 493–496. DOI: 10.1080/00016357.2018.1441436
3. Kerimov K.N., Arutyunov S.D., Malova E.S., Morozov V.G., Degtyareva Yu.S., Kharakh Ya.N., Balmasova I.P., Tsarev V.N. Periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Parodontologiya*. 2022; 27(1): 4–12 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33925/1683-3759-2022-27-1-4-12
4. Germen M., Baser U., Lacin C.C., Firatlı E., İşsever H., Yalcin F. Periodontitis Prevalence, Severity, and Risk Factors: A Comparison of the AAP/CDC Case Definition and the EFP/AAP Classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(7): 3459. DOI: 10.3390/ijerph18073459
5. Espíndola L.C.P., Picão R.C., Maçano S.M.C.N., Martins do Souto R., Colombo A.P.V. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacilli in subgingival biofilm associated with periodontal diseases. *J. Periodontol.* 2022; 93(1): 69–79. DOI: 10.1002/JPER.20-0829
6. Costea C.A., Micu L.C., Soanca A., Roman A., Stratul Ș.I. Complex associations between periodontitis and cerebrovascular disease. *Romanian Journal of Stomatology*. 2020; 66(3): 155–161. DOI: 10.37897/RJS.2020.3.1
7. Jain P., Hassan N., Khatoon K., Mirza M.A., Naseef P.P., Kuruniyan M.S., Iqbal Z. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. *Pharmaceutics*. 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175
8. Leontyev V.K., Tseluyko K.V., Zadorozhny A.V., Popkov V., 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. *Stomatology for All*. 2020; 2(91): 12–16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35556/idr-2020-2(91):12–16
9. Duarte P.M., Nogueira C.F.P., Silva S.M., Pannuti C.M., Schey K.C., Miranda T.S. Impact of Smoking Cessation on Periodontal Tissues. *Int. Dent. J.* 2022; 72(1): 31–36. DOI: 10.1016/j.identj.2021.01.016
10. Lyra P., Botelho J., Machado V., Rota S., Walker R., Staunton J., Proença L., Chaudhuri K.R., Mendes J.J. Self-reported periodontitis and C-reactive protein in Parkinson's disease: a cross-sectional study of two American cohorts. *NPJ Parkinsons. Dis.* 2022; 8(1): 40. DOI: 10.1038/s41531-022-00302-1
11. Saxena P., Selvaraj K., Khare S.K., Chaudhary N. Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases. *Biotechnol. Lett.* 2022; 44(1): 1–22. DOI: 10.1007/s10529-021-03200-3
12. Zhuravleva M.V., Rodionov B.A., Lysenko M.A., Yakovlev S.V., Andreev S.S., Ilyukhina N.N., Prokofiev A.B. Study of Cases of Bacteremia with Gram-Negative Pathogens with Multiple and Extreme Antibiotic Resistance in Real Clinical Practice. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66(3–4): 27–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34
13. Bakhit M., Hoffmann T., Scott A.M., Beller E., Rathbone J., Del Mar C. Resistance decay in individuals after antibiotic exposure in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2018; 16(1): 126. DOI: 10.1186/s12916-018-1109-4
14. Yunusov K.H.E., Sarymsakov A.A., Mullajonova S.V., Turakulov F.M., Rashidova S.S.H. Bactericidal effect of cotton fabric treated with polymer solution containing silver nanoparticles of different sizes and shapes. *Asian Journal of Chemistry*. 2020; 32(6): 1335–1342. DOI: 10.14233/ajchem.2020.22266
15. Ahmad S.A., Das S.S., Khatoon A., Ansari M.T., Afzal M., Hasnain M.S., Nayak A.K. Bactericidal activity of

- silver nanoparticles: A mechanistic review. *Materials Science for Energy Technologies*. 2020; 3: 756–769. DOI: 10.1016/j.mset.2020.09.002
16. Enan E.T., Ashour A.A., Basha S., Felemban N.H., Gad El-Rab S.M.F. Antimicrobial activity of biosynthesized silver nanoparticles, amoxicillin, and glass-ionomer cement against *Streptococcus mutans* and *Staphylococcus aureus*. *Nanotechnology*. 2021; 32(21). DOI: 10.1088/1361-6528/abe577
17. Farheen S., Oanz A.M., Khan N., Umar M.S., Jamal F., Kashif M., Alshameri A., Khan S., Owais M. Antimicrobial effect of nano-silver against oral streptococci: implications in containment of bacterial biofilm on orthodontal appliances. *Preprints*. 2021: 2021020436. DOI: 10.20944/preprints202102.0436.v1
18. Bharkhavy K.V., Pushpalatha C., Anandakrishna L. Silver, the magic bullet in dentistry — A review. *Materials Today: Proceedings*. 2022; 50 (2): 181–186. DOI: 10.1016/j.matpr.2021.12.200
19. Feng B., Zhang S., Wang D., Li Y., Zheng P., Gao L., Huo D., Cheng L., Wei S. Study on antibacterial wood coatings with soybean protein isolate nano-silver hydrosol. *Prog. Org. Coat.* 2022; 165: 106766. DOI: 10.1016/j.porgcoat.2022.106766
20. Wu Y., Clark C.J. 2nd, Lin C., Chen G. Neutrally charged nanosilver antimicrobial effects: A surface thermodynamic perspective. *Colloids. Surf. B. Biointerfaces*. 2022; 212: 112390. DOI: 10.1016/j.col-surf.2022.112390
21. Fehaid I., Fujii R., Sato T., Taniguchi A. Silver nanoparticles affect the inflammatory response in a lung epithelial cell line. *The Open Biotechnology Journal*. 2020. 14: 113–123. DOI:10.2174/1874070702014010113
22. Kubyshekin A., Pisareva O., Bessalova Y., Fomochkina I. The prospects of using the silver nanoparticles composition in sodium alginate matrix. *MATEC Web of Conferences*. 2020; 315(74): 09001. DOI: 10.1051/mateconf/202031509001
23. Kadam P., Mahale S., Sonar P., Chaudhari D., Shimpi S., Kathurwar A. Efficacy of silver nanoparticles in chronic periodontitis patients: a clinico-microbiological study. *Iberoamerican Journal of Medicine*. 2020; 2(3): 142–147. DOI: 10.5281/zenodo.3749621
24. Fernandez C.C., Sokolonski A.R., Fonseca M.S., Stanisic D., Araújo D.B., Azevedo V., Portela R.D., Tasic L. Applications of Silver Nanoparticles in Dentistry: Advances and Technological Innovation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5): 2485. DOI: 10.3390/ijms22052485
25. Galenko-Yaroshevsky P.A., Tseluiko K.V., Leontev V.K., Zadorozhnyi M.A., Popkov V.L., Zelenskaya A.V. et al. The effectiveness of Soderm® — forte gel and a new injectable dosage form of Rexod® in the complex treatment of experimental periodontitis in rats. *Research Results in Pharmacology*. 2022; 8(1): 51–58. DOI: 10.3897/rrpharmacology.8.79641
26. Ellman G.L. Reprint of: Tissue Sulfhydryl Groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 2022: 109245. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109245

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Галенко-Ярошевский П.А.

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

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного содержания. Подготовка и создание опубликованной работы в части визуализации и отображения данных.

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

### Целуйко К.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

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

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

### Павлюченко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач; анализ и интерпретация полученных данных.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

### Леонтьев В.К.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач; интерпретация полученных данных.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

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

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

#### **Задорожний А.В.**

Разработка концепции — формирование идеи; формирование и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

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

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

#### **Попков В.Л.**

Разработка концепции — формирование идеи; формирование и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

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

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

#### **Лебедева С.А.**

Разработка концепции — формирование идеи; формирование и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический его пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

#### **Зеленская А.В.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ литературных источников по проблеме исследования.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

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

#### **Задорожний М.А.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне. Подготовка и создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

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

#### **Зобенко В.Я.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление вычислительной техники для анализа.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

#### **Galenko-Yaroshevskiy P.A.**

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

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with the valuable intellectual investment; preparation and creation of a published paper in terms of visualisation and data display.

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

#### **Tseluiko K.V.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

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

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

**Pavlyuchenko I.I.**

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

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

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

**Leontiev V.K.**

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

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

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

**Zadorozhny A.V.**

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

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

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

**Popkov V.L.**

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

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

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

**Lebedeva S.A.**

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

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content; contribution to the scientific layout.

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

**Zelenskaya A.V.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — bibliographic review on the topic of research.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version; contribution to the scientific layout.

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

**Zadorozhny M.A.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout. Preparation and creation of the published paper in terms of visualisation and data display.

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

**Zobenko V.Y.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version; contribution to the scientific layout.

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

Resourcing of the study — providing computer equipment for the analysis.

Performing statistical analysis — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of data.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Галенко-Ярошевский Павел Александрович\*** — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Контактная информация: e-mail: Galenko.Yarochesky@gmail.com;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

**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>

**Павлюченко Иван Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8019-9598>

**Леонтьев Валерий Константинович** — академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2296-8904>

**Задорожний Андрей Владимирович** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии № 4 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**Попков Виктор Леонидович** — доктор медицинских наук, 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>

**Pavel A. Galenko-Yaroshevsky** — Dr.Sci.(Med.), RAS Corresponding Member, Professor, Head of the Department of Pharmacology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

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

Contact information: e-mail: Galenko.Yarochesky@gmail.com;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

**Kristina V. Tseluiko** — post-graduate student of the Department of Pediatric Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

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

**Ivan I. Pavlyuchenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biology with a program of medical genetics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-8019-9598>

**Valery K. Leontiev** — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry".

<https://orcid.org/0000-0003-2296-8904>

**Andrey V. Zadorozhny** — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Head of the Department of Dentistry No. 4 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

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

**Viktor L. Popkov** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Orthopedic Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

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

**Лебедева Светлана Анатольевна** — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

<https://orcid.org/0000-0003-0325-6397>

**Зеленская Анаит Владимировна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9512-2526>

**Задорожний Марк Андреевич** — аспирант кафедры стоматологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7528-6109>

**Зобенко Владимир Яковлевич** — кандидат технических наук, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2561-8136>

**Svetlana A. Lebedeva** — Doctor of Biological Science, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-0325-6397>

**Anait V. Zelenskaya** — Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Pharmacology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-9512-2526>

**Mark A. Zadorozhny** — Post-graduate student of the Department of Dentistry No. 1 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-7528-6109>

**Vladimir Y. Zobenko** — Candidate of Technical Science, Associate Professor of the Department of Public Health, Healthcare and History of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-2561-8136>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author