

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-3-72-77

УДК 616.311.2-002

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРОДОНТАЛЬНОГО ИНДЕКСА КРЫС (ПИК) В КАЧЕСТВЕ ОБЪЕКТИВНОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПАРОДОНТА КРЫС ЛИНИИ W1STAR. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Попов В. А., Горбатова Л. Н., Журба И. А., Поздеев Н. В., Звездина Ю. М., Преображенская Е. С., Дубинина А. С.

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия

Аннотация

Актуальность. В настоящее время сохраняется высокий уровень распространенности воспалительных заболеваний пародонта (далее — ВЗП). Разработка фармацевтических средств для профилактики и лечения ВЗП остается перспективной задачей. Для оценки эффективности таких средств необходимы надежные способы, однако известные методы не всегда применимы при экспериментальном моделировании ВЗП у лабораторных животных. Для решения указанной проблемы нами был предложен пародонтальный индекс крыс (далее — ПИК). **Цель.** Оценить практическое применение ПИК при моделировании экспериментального гингивита у крыс линии Wistar. **Материалы и методы.** Для исследования отобраны 30 взрослых самцов крыс линии Wistar. Животные разделены на 3 группы: 2 группы вмешательства и 1 группа контроля. Эксперимент проводился 16 дней. Первый этап эксперимента — моделирование экспериментального гингивита. Животным создавали дисбактериоз пасти и наносили механическое повреждение десны в области резцов нижней челюсти. Второй этап — лечение гингивита препаратами «Асепта», «Стоматофит». На 10-е и 16-е сутки проводилась визуальная и инструментальная оценка кровоточивости, цвета и консистенции десны с помощью ПИК.

Результаты. В ходе эксперимента на 16-е сутки у всех групп регистрировалось снижение показателей ПИК. Однако кровоточивость и консистенция десны была выше в группе «Стоматофит». Среднее значение показателя «Цвет десны» варьировало в диапазоне 0,6–1,2 и значимо отличалось в группах наблюдения. При анализе признаков ВЗП до и после терапии гингивита внутри групп выявлены статистически значимые отличия признака «Консистенция десны» (0,7 vs. 0) в группе «Асепта». При изучении изменения средних показателей признаков в группе «Стоматофит» отмечено увеличение кровоточивости с 0,8 до 1,2. В контрольной группе животных отмечена нормализация цвета десны. **Заключение.** Предложенный индекс может быть эффективным инструментом при оценке новых фармацевтических средств для профилактики и лечения ВЗП.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, доклинические исследования, пародонтальный индекс, крысы линии Wistar, гингивит

Источник финансирования. Экспериментальная работа, подготовка и публикация статьи осуществлены в рамках диссертационного исследования на соискание степени кандидата медицинских наук.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Вячеслав Анатольевич ПОПОВ ORCID ID 0000-0002-5218-437X

магистр общественного здоровья, врач-стоматолог первой квалификационной категории, ассистент кафедры стоматологии детского возраста, Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия
nka-nenec@yandex.ru

Любовь Николаевна ГОРБАТОВА ORCID ID 0000-00030675-3647

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста, Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия
info@nsmi.ru

Семен Иванович ЖУРБА ORCID ID 0009-0001-5954-8236

студент 4 курса стоматологического факультета, Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия
thebloodsunrise@yandex.ru

Никита Владимирович ПОЗДЕЕВ ORCID ID 0009-0002-9233-9476

студент 4 курса стоматологического факультета, Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия
rozdeev.n@yandex.ru

Юлия Михайловна ЗВЕЗДИНА ORCID ID 0000-0002-5725-0145

врач клинической лабораторной диагностики второй квалификационной категории, цитолог, младший научный сотрудник научной клинико-диагностической лаборатории ЦНИЛ, Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия
julia.rawlovskaya@yandex.ru

Елена Сергеевна ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ ORCID ID 0009-0009-1196-0457

клинический ординатор кафедры стоматологии детского возраста, Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия
elenapr1994@mail.ru

Александра Сергеевна ДУБИНИНА ORCID ID 0009-0009-5873-7439

клинический ординатор кафедры стоматологии детского возраста, ассистент кафедры фармакологии и фармации, Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия
shura.dubinina00@mail.ru

Адрес для переписки: Вячеслав Анатольевич ПОПОВ

163000, г. Архангельск, ул. Садовая, д. 48, кв. 195

+7 (902) 1994645

nka-nenec@yandex.ru

Образец цитирования:

Попов В. А., Горбатова Л. Н., Журба И. А., Поздеев Н. В., Звездина Ю. М., Преображенская Е. С., Дубинина А. С.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРОДОНТАЛЬНОГО ИНДЕКСА КРЫС (ПИК) В КАЧЕСТВЕ ОБЪЕКТИВНОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПАРОДОНТА КРЫС ЛИНИИ W1STAR. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. Проблемы стоматологии. 2024; 3: 72-77.

© Попов В. А. и др., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-3-72-77

Поступила 16.09.2024. Принята к печати 02.10.2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-3-72-77

USE OF THE RAT PERIODONTAL INDEX (PIOR) AS AN OBJECTIVE METHOD FOR STUDYING THE PERIODONTAL CONDITION OF WISTAR RATS. EXPERIMENTAL RESEARCH

Popov V.A., Gorbatova L.N., Zhurba I.A., Pozdeev N.V., Zvezdina Y.M., Preobrazhenskaya E.S., Dubinina A.S.

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Annotation

Relevance. Currently, there is a high prevalence of inflammatory periodontal diseases (hereinafter referred to as IPD). The development of pharmaceutical products for the prevention and treatment of IPD remains a promising task. Reliable methods are needed to evaluate the effectiveness of such tools, however, known methods are not always applicable in experimental modeling of IPD in laboratory animals. To solve this problem, we proposed the periodontal index of rats (hereinafter referred to as the PIoR).

Goal. To evaluate the practical application of PIoR in modeling experimental gingivitis in Wistar rats.

Materials and methods. 30 adult male Wistar rats were selected for the study. The animals are divided into 3 groups: 2 intervention groups and 1 control group. The experiment was conducted for 16 days. The first stage of the experiment is the simulation of experimental gingivitis. Dysbiosis of the mouth was created in animals and mechanical damage to the gums was inflicted in the area of the incisors of the lower jaw. The second stage is the treatment of gingivitis with drugs "Asepta", "Stomatophyte". On the 10th and 16th days, a visual and instrumental assessment of bleeding, color and consistency of the gum was performed using PIoR.

Results. During the experiment, on the 16th day, a decrease in PIoR values was recorded in all groups. However, bleeding and gum consistency were higher in the Stomatophyte group. The average value of the indicator "Gum color" varied in the range of 0.6–1.2 and significantly differed in the observation groups. When analyzing the signs of IPD before and after gingivitis therapy, statistically significant differences in the «Gum consistency» sign were revealed within the groups (0.7 vs. 0) in the Asepta group. When studying the changes in the average indicators of signs in the Stomatophyte group, an increase in bleeding was noted from 0.8 to 1.2. In the control group of animals, normalization of gum color was noted.

Conclusion. The proposed index can be an effective tool in evaluating new pharmaceutical products for the prevention and treatment of IPD.

Keywords: inflammatory periodontal diseases, preclinical studies, periodontal index, Wistar rats, gingivitis

Funding source. The experimental work, preparation, and publication of the article were carried out as part of a dissertation research for the degree of Candidate of medical Sciences.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of the article.

Vyacheslav A. POPOV ORCID ID 0000-0002-5218-437X

Master of Public Health, Dentist of the First Qualification Category, Assistant at the Department of Pediatric Dentistry, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
nka-nenec@yandex.ru

Lyubov N. GORBATOVA ORCID 0000-0003-0675-3647

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
info@nsmu.ru

Semyon I. ZHURBA ORCID ID 0009-0001-5954-8236

4th year Student of the Faculty of Dentistry, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
thebloodsunrise@yandex.ru

Nikita V. POZDEEV ORCID ID 0009-0002-9233-9476

4th year Student of the Faculty of Dentistry, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
pozdeev.n@yandex.ru

Yulia M. ZVEZDINA ORCID ID 0000-0002-5725-0145

Clinical Laboratory Diagnostics of the Second Qualification Category, Cytologist, Researcher at the Scientific Clinical and Diagnostic laboratory of the Central Research Institute, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
julia.pawlovskaya@yandex.ru

Elena S. PREOBRAZHENSKAYA ORCID ID 0009-0009-1196-0457

Clinical Resident of the the Department of Pediatric Dentistry, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
elenapr1994@mail.ru

Alexandra S. DUBININA ORCID ID 0009-0009-5873-7439

Clinical Resident of the Department of Pediatric Dentistry, Assistant of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
shura.dubinina00@mail.ru

Correspondence address: Vyacheslav A. POPOV

Sadovaya str. 48–195, Arkhangelsk, 163000

+7 (902) 1994645

nka-nenec@yandex.ru

For citation:

Popov V.A., Gorbatova L.N., Zhurba I.A., Pozdeev N.V., Zvezdina Y.M., Preobrazhenskaya E.S., Dubinina A.S.

USE OF THE RAT PERIODONTAL INDEX (PIOR) AS AN OBJECTIVE METHOD FOR STUDYING THE PERIODONTAL CONDITION OF WISTAR RATS. EXPERIMENTAL RESEARCH. *Actual problems in dentistry.* 2024; 3: 72-77. (In Russ.)

© Popov V.A. et al., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-3-72-77

Received 16.09.2024. Accepted 02.10.2024

Введение

Уровень распространенности признаков воспалительных заболеваний пародонта (далее — ВЗП) в России остается на высоком уровне и достигает 62–94% у взрослых, причем у лиц в возрасте 18–24 лет, проживающих в различных регионах России, распространенность ВЗП составляет 83,6–96,6% [1, 2]. Также в последнее время произошло резкое увеличение числа лиц молодого возраста с тяжелыми деструктивными и атрофическими изменениями пародонта [2]. В Архангельской области тоже наблюдается высокая распространенность признаков ВЗП: 92–95%. Высокий уровень распространенности ВЗП, а также определенный дефицит лекарственных и гигиенических средств на отечественном рынке мотивирует научное сообщество разрабатывать новые фармацевтические формы для профилактики и лечения заболеваний пародонта [3]. Любое новое фармацевтическое вещество должно пройти обязательные этапы подтверждения эффективности на лабораторном, доклиническом (экспериментальном на лабораторных животных, чаще всего крыс линии Wistar) и клиническом уровнях [4]. Существуют различные методы оценки эффективности и безопасности применения новых форм на лабораторном и клиническом уровнях. В то же время нет комплексного простого способа оценки эффективности применения новых средств для лечения и профилактики ВЗП у лабораторных животных.

В настоящее время в различных экспериментальных работах применяют адаптированные к животным аппаратные методы оценки состояния тканей пародонта или адаптированные к применению у животных пародонтальные индексы. К функциональным методам можно отнести метод лазерной или ультразвуковой доплерографии — данный метод оценивает состояние гемодинамики сосудов тканей пародонта [11]; анализ ротовой жидкости или «салива-тест» применяется для оценки состава и pH слюны [12]; периостетметрия — опосредованная оценка опорных тканей пародонта; рентгенография. Обобщая данные литературы, следует отметить, что перечисленные методы имеют ряд недостатков, подробно описанных в проведенных ранее исследованиях. Общим недостатком, с точки зрения доклинической оценки фармацевтических средств, является сложность адаптации методов к работе с животными.

Многие исследователи пытаются адаптировать к животным различные классические пародонтальные индексы, применяемые у людей. Известен индекс ПМА: папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс в модификации Рагма. При проведении индекса производится окрашивание тканей пародонта йодным раствором, что сделать у животных технически сложно. Индекс имеет относительную субъективность оценки полученных значений окрашивания [13]. Еще один индекс, который применяется для определения состояния тканей пародонта, — CPI, ком-

плексный пародонтальный индекс. Недостаток этого индекса — отсутствие возможности интерпретации полученных данных, применимость только в рамках эпидемиологических исследований. Данный индекс также не предназначен к применению у животных. Наиболее удобным является индекс оценки тканей пародонта индексом гингивита (модификация индекса Loe & Silness). Недостатком данного метода является ограниченная возможность применения, отсутствие значимых критериев заболеваний пародонта (подвижность зубов, наличие пародонтальных карманов), а также отсутствие возможности постановки заключения после расчета индекса.

Для решения указанных трудностей был предложен пародонтальный индекс крыс, поэтому целью настоящей работы является оценка практического применения предложенного индекса в ходе моделирования экспериментального гингивита у крыс линии Wistar.

Материалы и методы

На основании применяемых у человека пародонтальных индексов был разработан пародонтальный индекс крыс (ПИК). Данный индекс может являться объективной и унифицированной системой оценки состояния тканей пародонта у лабораторных животных в условиях моделирования гингивита.

Материально-техническое оснащение исследовательской группы должно отвечать следующим требованиям: проведение индекса в условиях лаборатории, стандартное освещение (возможно использование дополнительного освещения), перчатки, пародонтальный зонд с диаметром пуговчатой части не более 0,5 мм, расходные материалы для проведения наркоза и соблюдения норм санэпидрежима.

Погружение животного в состояние медикаментозного сна (наркоза) — обязательное условие к проведению индекса (исходя из принципов гуманного отношения к лабораторным животным и принципов безопасности исследователя). Индекс определяют в области пародонтальных тканей зоны интереса (чаще центральные резцы нижней челюсти и первые моляры верхней челюсти) методом визуального осмотра и инструментального изучения состояния тканей пародонта. Критерии, методика расчета и интерпретация индекса представлены в таблице 1.

Экспериментальная часть работы выполнена на базе Лаборатории фармацевтических разработок Института фармакологии и фармации, Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России. Содержание лабораторных животных осуществлялось в виварном комплексе ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России.

Работа была выполнена на 30 белых лабораторных крысах линии Вистар, массой 220–250 гр., которые находились на стандартном пищевом и водном рационе, условия содержания соответствовали требованиям указанных выше документов.

Таблица 1

Пародонтальный индекс крыс
Table 1. Periodontal index of rats

Индексные зубы	Резцы нижней челюсти
Цвет десны	0 баллов — бледно-розовая 1 балл — розовая 2 балла — ярко-красная / застойно-гиперемированная
Кровоточивость	0 баллов — не кровоточит 1 балл — незначительное кровотечение при зондировании 2 балла — обильное кровотечение при зондировании
Консистенция десны	0 баллов — плотная 1 балл — гипертрофированная, рыхлая, отечная
Пародонтальные карманы	0 баллов — нет 1 балл — есть
Расчет индекса: Сумма баллов/ количество зубов	Интерпретация индекса: 0 баллов — нет воспаления 1–2 балла — незначительное воспаление десны 3 и более баллов — выраженное воспаление десны

Животные были разделены на 3 равные группы:

- 1 группа — животные с экспериментальным гингивитом, получающие лечение местными препаратами на основе метронидазола (бальзам адгезивный «Асепта», регистрационное удостоверение РЗН 2014/1780 от 29.07.2014);
- 2 группа — животные с экспериментальным гингивитом, получающие лечение местным фитопрепаратом («Стоматофит», регистрационное удостоверение П N013059/01 от 07.08.2007);
- 3 группа — контрольная.

В ходе экспериментального моделирования гингивита проводилась ежедневная визуальная оценка лабораторных животных (общее состояние, состояние шерсти, поведение, активность, аппетит, подвижность), а также визуальное и инструментальное изучение состояния тканей пародонта. Для инструментальной оценки состояния тканей пародонта использовался стоматологический пинцет и пародонтальный зонд. Особое внимание уделялось цвету слизистой (бледно-розовая / розовая / ярко-красная), наличию или отсутствию кровоточивости, подвижности изучаемых зубов, наличию или отсутствию пародонтальных карманов.

Группы животных до начала исследования и после завершения эксперимента были представлены как независимые выборки.

Перед началом моделирования экспериментального гингивита животные были переведены на высокоуглеводистую диету по А. И. Евдокимову. Состав диеты: пшеничная мука — 35%, сухое обезжиренное молоко — 30%, крахмал — 20%, сахар — 15% [10].

Первый этап (5 дней) — генерация дисбактериоза ротовой полости животных путем внутримышечного введения в бедро животного линкомицина гидрохлорида (30 мг на 100 гр. веса два раза в день). Вторым этапом (5 дней) — локальное механическое повреждение тканей пародонта и слизистой преддверия рта между губой и зубами в области резцов нижней челюсти и аппликация суспензией пчелиного яда (2 мг на 100 гр. веса два раза в день). Начиная с 10-го дня опыта крысам 1, 2 групп осуществляли аппликации препаратами местного действия «Стоматофит», «Асепта».

Аппликации осуществлялись 2 раза в день, утром и вечером, с помощью стерильного ватного тампона, среднее время аппликации составляло 10–12 минут. Контрольной (3-й) группе животных лечебные манипуляции не проводились. После завершения исследования, на 16 день, проводилось выведение животных из эксперимента методом декапитации. Декапитация животных осуществлялась в условиях передозировки эфира.

Этический аспект

Были получены положительные заключения на проведение экспериментального исследования от локального этического комитета ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (протокол № 07/11-20 от 25.11.2020 г., протокол 01/02-21 от 17.02.2021 г., протокол 02.03-21 от 31.03.2021 г., протокол № 09/11-21 от 24.11.2021 г.). Экспериментальное исследование на лабораторных животных проводилось с соблюдением требований нормативно-правовых актов: «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986 г.) [5], «Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (Женева, 1985 г.) [6], «Положением о контроле качества лабораторных животных, питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденными РАМН и МЗ РФ 22.08.2003 г., Приказом № 742 Министерства высшего и среднего специального образования СССР [7], Приказом МЗ РФ и № 199Н «Об утверждении Правил надлежущей лабораторной практики» от 01.04.2016 г. [8]. Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)», утвержденными Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.11.2013 г. № 64 [7].

Результаты

На 10-е и 16-е сутки эксперимента макроскопически выявлена положительная динамика процессов снижения уровня воспаления в тканях пародонта у всех групп лабораторных животных.

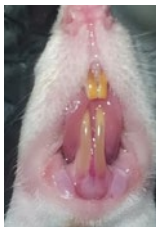
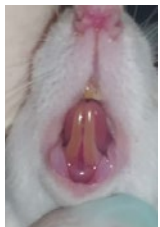
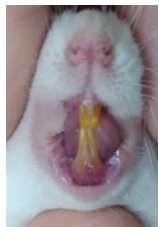
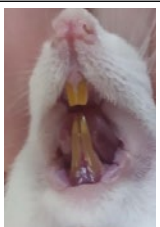

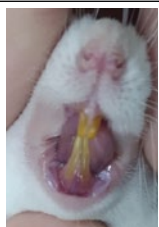
Визуально отмечалась нормализация цвета и консистенции десны, а также уменьшение ее кровоточивости

при зондировании. Пародонтальные карманы на этапах эксперимента выявлены не были (табл. 2).

Таблица 2

Макроскопическая клиническая картина на 10-е и 16-е сутки эксперимента

Table 1. Macroscopic clinical picture on the 10th and 16th days of the experiment

Сутки эксперимента	Группы лабораторных животных		
	Асепта	Стоматофит	Контрольная
10-й день эксперимента			
16-й день эксперимента			

Данные, полученные в ходе визуальной оценки, были подтверждены с помощью предложенного пародонтального индекса крыс (ПИК). Значение всех критериев, которые оценивались в ходе эксперимента до терапии экспериментального гингивита, не имели статистически значимых различий.

Среднее значение признака «кровоточивость при зондировании» после проведенного лечения экспериментального гингивита было выше в группе «Стоматофит» — $1,2 \pm 0,91$, в группе «Асепта» — $0,1 \pm 0,31$, «Контрольная» — $0,3 \pm 0,48$, ($p = 0,004$).

Среднее значение признака пародонтального индекса «Консистенция десны» также было выше в группе «Стоматофит» — $0,5 \pm 0,52$, в других группах среднее значение показателя было равно нулю ($p < 0,001$).

Среднее значение показателя «Цвет десны» варьировало в диапазоне 0,6–1,2 и значимо отличалось в группах наблюдения ($p = 0,043$).

При проведении статистического анализа средних значений признаков воспалительных заболеваний пародонта до и после терапии экспериментального гингивита в каждой группе отдельно выявлены статистически значимые отличия в группе получавших лечение «Асепта» в признаке «Консистенция десны» (0,7 vs. 0). Среднее значение признака «Кровоточивость при зондировании» и «Цвет десны» значимо не отличался. При изучении изменения средних показателей признаков в группе лечения препаратом «Стоматофит» выявлены значимые отличия в признаке «Кровоточивость при зондировании» с 0,8 до 1,2 ($p = 0,012$). В контрольной группе животных средние значения основных признаков, кроме признака «Цвет десны» (с 1,5 до 0,7 ($p = 0,014$)), остались без статистически значимых изменений (табл. 3).

Выводы
В данном исследовании была успешно воспроизведена модель экспериментального гингивита на крысах линии Wistar. Данные, полученные в ходе эксперимента, подтверждают возможность применения ПИК в качестве инструмента для оценки эффективности различных методов лечения гингивита у крыс.

Таблица 3

Признаки воспалительных заболеваний пародонта крыс на 10-е и 16-ые сутки эксперимента

Table 2. Signs of inflammatory periodontal diseases in rats on the 10th and 16th days of the experiment

Группы лабораторных животных	Сутки эксперимента	Признак пародонтального индекса крыс		
		Кровоточивость при зондировании	Консистенция десны	Цвет десны
Асепта	10	$0,6 \pm 0,51$	$0,7 \pm 0,48$	$1,2 \pm 0,63$
	16	$0,1 \pm 0,31$	0	$0,7 \pm 0,67$
	p	0,057	0,003*	0,236
Стоматофит	10	$0,8 \pm 0,42$	$0,7 \pm 0,48$	$1,5 \pm 0,85$
	16	$1,2 \pm 0,91$	$0,5 \pm 0,527$	$1,2 \pm 0,91$
	p	0,012*	0,650	0,648
Контрольная	10	$0,6 \pm 0,51$	$0,2 \pm 0,42$	$1,5 \pm 0,70$
	16	$0,3 \pm 0,48$	0	$0,7 \pm 0,48$
	p	0,370	0,474	0,014*

*Примечание: сравнение средних значений между группами проводился с применением хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера и критическим уровнем значимости $p = 0,05$

Литература/References

1. Кравцова-Кухмар Н.Г. Заболеваемость маргинального пародонтита у детей. Инновационные технологии в практической стоматологии. Сборник материалов. Минск : БелМАПО. 2020:103-104. [N.G. Kravtsova-Kukhmar. Incidence of marginal periodontal disease in children. Innovative technologies in practical dentistry. Collection of materials. Minsk : BelMAPO. 2020:103-104. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47272060>
2. Лукичев М.М., Ермолаева Л.А. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта. Институт стоматологии. 2018;1(78):92-94. [M.M. Lukichev, L.A. Ermolaeva. Modern ideas about the role of microflora in the pathogenesis of periodontal diseases. Institute of Dentistry. 2018;1(78):92-94. (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_34964799_68497750.pdf.
3. Тельнова Е.А. Анализ и оценка проблем лекарственного обеспечения Российской Федерации в современных условиях. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021;3(29):415-420. [E.A. Telnova. Analysis and assessment of the problems of drug supply in the Russian Federation in modern conditions. Problems of social hygiene, healthcare and the history of medicine. 2021;3(29):415-420. (In Russ.)]. DOI 10.32687/0869-866X-2021-29-3-415-420.
4. Бирюкова Н.П., Русаков С.В., Напалков В.В. Общие признаки доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения. Ветеринарная фармакология с токсикологией. 2018;1:3-9 [N.P. Biryukova, S.V. Rusakov, V.V. Napalkov. General signs of preclinical safety assessment of pharmacological medicines for veterinary use. Veterinary pharmacology with toxicology. 2018;1:3-9 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/obshchie-printsipy-doklinicheskoy-otsenki-bezopasnosti-farmakologicheskikh-lekarstvennyh-sredstv-dlya-veterinarnogo-primeneniya/viewer>
5. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Сакаян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть I. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019;1(27):80-92. [V.A. Lipatov, A.A. Kryukov, D.A. Severinov, A.R. Sakayan. Ethical and legal aspects of conducting experimental biomedical research *in vivo*. Part I. Russian Biomedical Bulletin named after Academician I.P. Pavlov. 2019;1(27):80-92. (In Russ.)]. DOI 10.23888/PAVLOVJ201927180-92.
6. Германчук В.Г., Семакова А.П., Шавина Н.Ю. Этические принципы при обращении с лабораторными животными в эксперименте с патогенными биологическими агентами I–II групп. Проблемы особо опасных инфекций. 2018;4:33-38. [V.G. Germanchuk, A.P. Semakova, N.U. Shavina. Ethical principles in the treatment of laboratory animals in an experiment with pathogenic biological agents of groups I–II. Problems of particularly dangerous infections. 2018;4:33-38. (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2018-4-33-38
7. Бондарева Е.Д., Макарова М.Н., Ковалева М.А. и др. Нормативно-правовое регулирование деятельности питомников и экспериментально-биологических клиник (vivariumов). Лабораторные животные для научных исследований. 2018;4:100-115. [E.D. Bondareva, M.N. Makarova, M.A. Kovaleva et al. Regulatory and legal regulation of nurseries and experimental biological clinics (vivariums). Laboratory animals for scientific research. 2018;4:100-115. (In Russ.)]. doi 10.29296/2618723x-2018-04-08
8. Вельц Н.Ю., Букатина Т.М., Пастернак Е.Ю. и др. Правила надлежащей лабораторной практики: анализ изменений законодательства. Безопасность и риск фармакотерапии. 2017;5(1):27-31. [N.Yu. Velts, T.M. Bukatina, E.Yu. Pasternak et al. Rules of good laboratory practice: analysis of legislative changes. Safety and risk of pharmacotherapy. 2017;5(1):27-31. (In Russ.)]. <https://www.risksafety.ru/jour/article/view/64>.
9. Крылов И.А., Горбатова Л.Н., Горбатова М.А., Попов В.А., Попова Д.А., Невзгоров Д.В. Дентальный гель на основе морских водорослей и экстракта хвои. Патент RU № 2733845 С1. заявл. 22.05.2020. опубл. 07.10.2020. заявитель, патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения РФ. [I.A. Krylov, L.N. Gorbatoва, M.A. Gorbatoва, V.A. Popov, D.A. Popova, D.V. Nevzgorov. Dental gel based on seaweed and pine needles extract application. Patent RU № 2733845 C1. 05.22.2020. publ. 07.10.2020. applicant, patent holder Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health Russian Federation. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44112442>
10. Дзампаева Ж.В. Экспериментальное моделирование воспалительных заболеваний пародонтита. Сборник научных трудов XVII Итоговой научной конференции молодых ученых СОГМА «Молодые ученые – медицине». Владикавказ. 2018;104-108. [Zh.V. Dzampaeva. Experimental modeling of inflammatory periodontitis diseases. Collection of scientific papers of the XVII Final scientific conference of young scientists of SOGMA «Young scientists in medicine». Vladikavkaz. 2018;104-108. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp>
11. Орехова Л.Ю. Значение ультразвуковой доплерографии в динамике лечения воспалительных заболеваний пародонта. Евразийский союз ученых. 2016;30(1):89-94. [L.Y. Orekhova. The importance of ultrasound dopplerography in the dynamics of treatment of inflammatory periodontal diseases. Eurasian Union of Scientists. 2016;30(1):89-94. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27316055>
12. Раимкулова Ч.А., Аронбаев С.Д., Аронбаев Д.М. Измерение pH смешанной слюны с использованием потенциометрического проточно-инъекционного датчика. Universum: химия и биология. 2022;6-2(96):5-12. [Ch.A. Raimkulova, S.D. Aronbayev, D.M. Aronbayev. Measurement of the pH of mixed saliva using a potentiometric flow-injection sensor. Universum: chemistry and biology. 2022;6-2(96):5-12. (In Russ.)]. DOI 10.32743/UniChem.2022.96.6.13801.
13. Жулев Е.Н. Изучение состояния тканей пародонта у пациентов с частичной потерей зубов с помощью индексной оценки. Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2020;22(2):26-31. [E.N. Zhulev. Studying the condition of periodontal tissues in patients with partial tooth loss using an index assessment. Pulse Medical and Pharmaceutical Journal. 2020;22(2):26-31 (In Russ.)]. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-2-26-31.