

DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-115-120  
УДК: 616.314-089.843:615.465]092.9-07

## ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВНУТРИМЫШЕЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ДИОКСИДА ТИТАНА, ОБРАБОТАННОГО ПЕПТИДОМ ВАРНЕРИНОМ

Шулятникова О.А.<sup>1</sup>, Четвертных В.А.<sup>1</sup>, Рогожников Г.И.<sup>1</sup>,  
Четвертных Л.А.<sup>1</sup>, Коробов В.П.<sup>2</sup>, Лемкина Л.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН, г. Пермь, Россия

### Аннотация

**Предмет.** Создание материалов и покрытий, уменьшающих адгезию и формирование микробных пленок на поверхности ортопедических конструкций, в том числе дентальных имплантатах и системах для остеосинтеза, позволяет предупредить возможные осложнения при стоматологическом хирургическом и ортопедическом лечении. В статье рассматриваются варианты использования отечественных разработок: наноразмерного диоксида титана и низкомолекулярного катионного пептида варнерина для снижения биопленкообразования на поверхности конструкционных материалов.

**Цель** — изучение физиологических и гематологических изменений в структурно-функциональном гомеостазе половозрелых крыс-самцов при имплантации им в мышечную ткань бедра образцов диоксида титана с наноструктурированной поверхностью и дополнительно обработанных вновь синтезированным пептидом варнерином в различных концентрациях.

**Методология.** Разработана и предложена авторская методика нанесения на изделия медицинского назначения, выполненные из титана, наноструктурированного поверхностного слоя диоксида титана и низкомолекулярного катионного пептида варнерина. Для обеспечения доказательной базы преимуществ использования предложенных антибактериальных покрытий проведено экспериментально-лабораторное исследование с изучением физиологических и гематологических показателей опытных животных (беспородные белые крысы) при внутримышечной имплантации изучаемых образцов и определением оптимальной дозировки пептида варнерина.

**Результаты.** Экспериментальные образцы наноструктурированного диоксида титана с варнерином в дозе 120 мг/мл потенцировали цитотоксические и цитолитические реакции организма животных. При введении имплантатов, обработанных варнерином в дозе 60 и 30 мг/мл, формировался широкий спектр протективных механизмов, которые под действием низкомолекулярного пептида варнерина «организовывались» в единый комплекс реагирования, обеспечивая более (с варнерином 60 мг/мл) или менее (с варнерином 30 мг/мл) эффективную защиту органов и тканей и адаптацию организма на генетически чужеродный материал.

**Выводы.** Полученные результаты исследования определили оптимальную дозировку низкомолекулярного катионного пептида варнерина (60 мг/мл) в качестве антибактериального средства, предупреждающего образование микробных пленок на конструкционном материале на основе наноструктурированного диоксида титана, и открывают широкие перспективы для его использования в практической деятельности врача-стоматолога.

**Ключевые слова:** эксперимент, диоксид титана, пептид варнерин, гематологические показатели

---

### Адрес для переписки:

Оксана Александровна ШУЛЯТНИКОВА  
614007, г. Пермь, ул. Революции, д. 18, кв. 15  
anasko06@mail.ru  
Тел. +7(902)8386222

### Correspondence address:

Oksana A. SHULIATNIKOVA  
614007, Perm, Revoluzii. 18-15  
anasko06@mail.ru  
+7(902)8386222

### Образец цитирования:

Шулятникова О.А., Четвертных В.А., Рогожников Г.И.,  
Четвертных Л.А., Коробов В.П., Лемкина Л.М.  
ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ  
ВНУТРИМЫШЕЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ДИОКСИДА ТИТАНА,  
ОБРАБОТАННОГО ПЕПТИДОМ ВАРНЕРИНОМ  
Проблемы стоматологии, 2018, Том 14, № 2, стр. 115-120  
© Шулятникова О.А. и др. 2018  
DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-115-120

### For citation:

O. A. Shuliatnikova, V. A. Chetvertnyh, G. I. Rogozhnikov,  
L. A. Chetvertnyh, V. P. Korobov, L. M. Lemkina  
EVALUATION OF CHANGES IN PHYSIOLOGICAL AND  
HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN EXPERIMENTAL ANIMALS  
AFTER INTRAMUSCULAR IMPLANTATION OF TITANIUM  
DIOXIDE TREATED WITH PEPTIDE VALNERINA  
Actual problems in dentistry, 2018, Vol. 14, № 2, pp. 115-120  
DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-115-120

## EVALUATION OF CHANGES IN PHYSIOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN EXPERIMENTAL ANIMALS AFTER INTRAMUSCULAR IMPLANTATION OF TITANIUM DIOXIDE TREATED WITH PEPTIDE VALNERINA

Shuliatnikova O.A.<sup>1</sup>, Chetvertnyh V.A.<sup>1</sup>, Rogozhnikov G.I.<sup>1</sup>,  
Chetvertnyh L.A.<sup>1</sup>, Korobov V.P.<sup>2</sup>, Lemkina L.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Office of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

### Abstract

**Importance** Creation of materials and coatings that reduce adhesion and formation of microbial films on the surface of orthopedic structures, including dental implants and systems for osteosynthesis, allows to prevent possible complications in dental surgical and orthopedic treatment. The article discusses the use of domestic developments-nanoscale titanium dioxide and low molecular weight cationic peptide warnerin to reduce biofilm formation on the surface of structural materials.

**Objectives** The study of physiological and hematological changes in the structural and functional homeostasis of Mature male rats when implanted into the thigh muscle tissue of titanium dioxide samples with nanostructured surface, and additionally treated with newly synthesized peptide “warnerin” in various concentrations.

**Methods** Developed and proposed the author’s method of application to the medical products, made of titanium, nanostructured surface layer of titanium dioxide and low-molecular cationic peptide warnerin. To provide evidence base of the advantages of using the proposed antibacterial coatings, an experimental laboratory study was conducted with the study of physiological and hematological parameters of experimental animals (mongrel white rats) with intramuscular implantation of the studied samples and determination of the optimal dosage of the peptide «warnerin».

**Results** Experimental samples of nanostructured titanium dioxide with valnerina at a dose of 120 mg/ml was potentiate the cytotoxic and cytolytic reactions of the animal organism. With the introduction of implants treated valnerina at a dose of 60 and 30 mg/ml, formed a wide range of protective mechanisms, which under the action of low molecular weight peptide varnerin, “organized” in a uniform complex reaction, providing more (valnerina 60 mg/ml) or less (valnerina 30 mg/ml) effective protection of organs and tissues and the adaptation of the organism to the genetically foreign material.

**Conclusions and Relevance** The obtained results determined the optimal dosage of low-molecular cationic peptide warnerin (60 mg/ml) as antibacterial agent, prevents the formation of microbial films on the structural materials based on nanostructured titanium dioxide and open up broad prospects for their use in practical activity of a dentist.

**Keywords:** *experiment, titanium dioxide, peptide warnerin, hematological parameters*

### Введение

Современный уровень научно-технического прогресса во многом определяет и приоритетные направления в развитии стоматологического материаловедения. В частности, наноразмерный диоксид титана позволяет решать сложные задачи в практике врача-стоматолога [1]. Одной из них является создание материалов и покрытий, уменьшающих вероятность адгезии и формирования микробных пленок на поверхности ортопедических конструкций, в том числе дентальных имплантатах и системах для остеосинтеза, предупреждая тем самым возможные осложнения на этапах хирургического и ортопедического лечения [2—15]. Предварительно проведенные нами лабораторные исследования наноструктурированных материалов и покрытий на основе диоксида титана, полученных по разработанной авторской методике [16], выявили у них способность ингибирования микробных пленок и возможность усиления данного эффекта путем применения низкомолекулярного катионного пептида варнерина, обладающего антибактериальными свойствами [17—19]. В доступных научных источниках нами также обнаружены резуль-

таты проведенных исследований по изучению антибактериальных свойств пептидов [20—24].

Таким образом, **целью работы** явилось изучение физиологических и гематологических изменений в структурно-функциональном гомеостазе половозрелых крыс-самцов при имплантации им в мышечную ткань бедра образцов диоксида титана с наноструктурированной поверхностью и дополнительно обработанных пептидом варнерином в концентрациях 120, 60 и 30 мг/мл.

### Материалы и методы исследования

В экспериментальной части работы использованы белые беспородные крысы, которые содержались в стандартных условиях, соответствующих нормам, указанным в руководстве «The Guide for Care and Use of Laboratory Animals» (LAR publication, National Academy Press, 1996).

На этапе, предшествующем материальному моделированию, произведен тщательный отбор молодых беспородных белых крыс (*Rat outbred albus*) в возрасте 2–2,5 месяца. Грызуны, взятые из второго сентябрьского помета, имели нормальное физическое развитие. Анатомо-физио-

логические особенности, зоосоциальное поведение половозрелых 55 самцов, взятых в эксперимент, соответствовали III репродуктивному периоду. Животные были распределены на шесть групп. В первую (контрольную) вошли 9 особей с предварительной оценкой данных их индивидуального гомеостаза в исходном фоне. Масса их тела, клеточный состав периферической крови, эритроцитарные индексы соответствовали нормам для беспородных крыс-самцов, установленных на территории Российской Федерации [24, 25]. Поэтому результаты их «фоновой» биологической реактивности являлись оптимальными для сравнения с показателями жизнедеятельности остальных животных, взятых в эксперимент. Ранжирование 46 особей осуществлено в зависимости от введенного инородного материала (табл. 1). После распределения самцов на группы проведено вживление в мышечный слой задней поверхности бедра образцов из медицинского стекла и диоксида титана с различными вариантами его технологической обработки.

С целью уменьшения вреда, нанесенного *Rat outbred albus* при инвазивном вмешательстве, снижения «болевого нагрудки», сопряженной с частыми заборами крови, для дальнейшего анализа показателей групповой реактивности грызунов и особенностей мобилизации у них защитных механизмов в ответ на повреждение предпочтение было отдано простым, чувствительным, физиологичным по сути своей тестам, имеющим важное биологическое и информационное значение при оценке основных параметров жизнедеятельности организма.

### Результаты, обсуждение и выводы

Контроль массы тела половозрелых особей, начиная с исходного фона с последующей динамикой ее прироста к завершающему сроку экспериментального наблюдения (28-м суткам), рассматривался нами в качестве одного из интегральных показателей общего состояния самцов.

Анализ массы тела раскрыл двойственную природу реагирования крыс на инородный материал. В одном случае разница ежедневной прибавки веса у животных 2-, 3- и 6-й групп была минимальной (0,1–0,2 гр.), относительно результата 1-й группы —  $2,89 \pm 0,20$  гр. Это обусловило одновекторную динамику его прироста за 28 суток, а также итоговые показатели массы грызунов, которые значимо не отличались от замеров в контроле —  $398,22 \pm 3,01$ . В другом случае при мониторинге динамики массы выявлена разновекторная его направленность. Так, *Rats outbreds albus* 4-й группы с  $TiO_2$  нано/варнерином 120 мг/мл имели самые низкие значения месячного прироста и массы тела на выходе из эксперимента —  $365,09 \pm 5,86$ . В то же время в 5-й группе у самцов с введенными образцами из  $TiO_2$  нано/варнерином 60 мг/мл характеристики этого биометрического параметра статистически значимо превысили все межгрупповые данные, достигнув к концу опыта  $415,20 \pm 2,11$  гр.

При оценке физиологических показателей у грызунов 1-й группы было установлено, что к 28-м суткам в этом биотопе в послеоперационном периоде наблюдалась кратковременность повышения температуры тела и гематологических показателей крови (табл. 2), а ежедневный прирост их массы свидетельствовал о большей «пластичности» функциональной адаптации животных относительно резервных возможностей морфологической перестройки тканей. Вместе с тем возникла уверенность в том, что инвазивное вмешательство не повлияло на фенотипические проявления реактивности контрольных особей и сохранило их биоценотический уровень в «неприкосновенности». В дальнейшем это позволило использовать данных самцов в качестве неких «эталонов» при анализе показателей индивидуального гомеостаза у крыс опытных групп.

Во 2-й группе животных с имплантированными образцами  $TiO_2$  пять суток держалась базальная темпе-

Таблица 1

### Распределение крыс по группам с характеристикой контрольного и экспериментальных образцов, используемых в исследованиях

Table 1. Distribution of rats in groups with the characteristic of the control and experimental samples used in studies

| № группы | Кол-во крыс | Контрольный и экспериментальные образцы из:   | Условные сокращения        |
|----------|-------------|---|----------------------------|
| 1        | 9           | медицинского стекла марки ВС-3, ГОСТ 19808—86 (контроль)                                | Стекло                     |
| 2        | 8           | диоксида титана   | $TiO_2$                    |
| 3        | 8           | диоксида титана с наноструктурированной поверхностью                                    | $TiO_2$ нано               |
| 4        | 11          | диоксида титана с наноструктурированным слоем, обработанных варнерином в дозе 120 мг/мл | $TiO_2$ нано/ варнерин 120 |
| 5        | 10          | диоксида титана с наноструктурированным слоем, обработанные варнерином в дозе 60 мг/мл  | $TiO_2$ нано/ варнерин 60  |
| 6        | 9           | диоксида титана с наноструктурированным слоем, обработанные варнерином в дозе 30 мг/мл  | $TiO_2$ нано/ варнерин 30  |

Источник: данные авторского исследования.

Source: data of an author's research.

ратура ( $t^{\circ}$ ) с колебаниями от  $37,78 \pm 0,03$  до  $37,57 \pm 0,02^{\circ}$  при норме  $37,30 \pm 0,1^{\circ}$  [4], а локальная (в проекции имплантируемого образца) статистически значимо превышала нормативный показатель  $t^{\circ}$  зоны бедра ( $36,90 \pm 0,1^{\circ}$ ) в течение недели с диапазоном ее изменений от  $37,66 \pm 0,04$  до  $37,07 \pm 0,03^{\circ}$ . Кроме того, к завершению эксперимента в этой группе все еще выявляли умеренный лейкоцитоз ( $16,81 \pm 1,56 \times 10^3/\text{мкл}$ ) с достоверными абсолютными эозинофилией и лимфоцитозом в сравнении с указанными признаками в контроле.

При использовании в качестве имплантата  $\text{TiO}_2$  нано у животных 3-й группы к 28-му дню сохранялись лишь незначительные гематологические сдвиги в лейкоформуле с абсолютным парциальным увеличением мононуклеаров.

У особей с  $\text{TiO}_2$  нано/варнерином 120 мг/мл (4-я группа) выявлены выраженный лейкоцитоз ( $20,61 \pm 1,27 \times 10^3/\text{мкл}$ ), абсолютная и относительная базофилия, эозинофилия, абсолютная нейтрофилия с регенеративным сдвигом влево, а также абсолютный лимфо- и моноцитоз. Кроме того, увели-

чение числа эритроцитов у самцов этой группы до  $10,31 \pm 0,45 \times 10^{12}/\text{л}$ , превышающее почти в 1,5 раза данный показатель в контроле ( $6,90 \pm 0,23 \times 10^{12}/\text{л}$ ), при статистически значимом ретикулоцитозе ( $4,09 \pm 0,28\%$ ) в 4-й группе, можно было рассматривать не иначе как следствие стимулированного гемопоэза. К наиболее вероятным причинам установленного эритроцитоза относилось не только патологическое депонирование крови с ее сгущением, но и возможная избыточная выработка эритропоэтина (в почках, печени, костном мозге) вследствие тканевой гипоксии.

При уменьшении дозы варнерина до 60 мг/мл (5-я группа) наблюдались оптимизация защитно-приспособительных механизмов, развитие нормергического характера воспаления с минимально выраженной альтерацией у грызунов этой группы. Это обеспечило к концу 1-го месяца смещение локального воспалительного процесса в сторону саногенеза. Вместе с тем примером «эталонного» реагирования на инвазивное вмешательство стал и «лейкоцитарный профиль» периферической крови *Rats outbreds albus*, который

Таблица 2

**Показатели содержания лейкоцитов периферической крови у конвенциональных крыс контрольной группы и животных экспериментальных групп в возрасте 3–3,5 месяца**

*Table 2. Parameters of peripheral blood leukocyte count in conventional rats of the control group and animal experimental groups at the age of 3 to 3,5 months*

| Показатели крови             | Лейкоцитарная формула и абсолютные показатели лейкоцитов крови в $10^3/\text{мкл}$ на 28-й день эксперимента, $M \pm m$ |                    |                         |                                  |                                 |                                 |
|------------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                              | № группы животных:  |                    |                         |                                  |                                 |                                 |
|                              | 1 — стекло  | 2 — $\text{TiO}_2$ | 3 — $\text{TiO}_2$ нано | 4 — $\text{TiO}_2$ нано/варн.120 | 5 — $\text{TiO}_2$ нано/варн.60 | 6 — $\text{TiO}_2$ нано/варн.30 |
| Кол-во лейкоцитов            | $9,28 \pm 0,74$   | $16,81 \pm 1,56^*$ | $13,22 \pm 0,75^*$      | $20,61 \pm 1,27^*$               | $9,78 \pm 0,27^{**}$            | $13,19 \pm 0,68^{***}$          |
| базофилы, %                  | $0,33 \pm 0,18$   | $0,38 \pm 0,40$    | $0,25 \pm 0,17$         | $0,64 \pm 0,26$                  | $0,00 \pm 0,00^{**}$            | $0,00 \pm 0,00^{**}$            |
| базофилы абс.                | $0,24 \pm 0,12$   | $0,48 \pm 0,51$    | $0,32 \pm 0,23$         | $1,36 \pm 0,51^*$                | $0,00 \pm 0,00^{**}$            | $0,00 \pm 0,00^{**}$            |
| эозинофилы, %                | $3,33 \pm 0,61$   | $3,50 \pm 0,61$    | $3,00 \pm 0,49$         | $7,09 \pm 0,92^*$                | $2,60 \pm 0,32^{**}$            | $2,89 \pm 0,65^{**}$            |
| эозинофилы абс.              | $0,29 \pm 0,05$   | $0,59 \pm 0,11^*$  | $0,39 \pm 0,07$         | $1,40 \pm 0,15^*$                | $0,25 \pm 0,03^{**}$            | $0,38 \pm 0,09^{**}$            |
| юные нейтрофилы, %           | $0,00 \pm 0,00$   | $0,00 \pm 0,00$    | $0,00 \pm 0,00$         | $0,82 \pm 0,34^*$                | $0,00 \pm 0,00^{**}$            | $0,00 \pm 0,00^{**}$            |
| юные нейтрофилы абс.         | $0,00 \pm 0,00$   | $0,00 \pm 0,00$    | $0,00 \pm 0,00$         | $0,20 \pm 0,08^*$                | $0,00 \pm 0,00^{**}$            | $0,00 \pm 0,00^{**}$            |
| п/я нейтрофилы, %            | $0,00 \pm 0,00$   | $0,25 \pm 0,17$    | $0,25 \pm 0,17$         | $2,45 \pm 0,17^*$                | $0,20 \pm 0,14^{**}$            | $0,33 \pm 0,18^{**}$            |
| п/я нейтрофилы абс.          | $0,00 \pm 0,00$   | $0,04 \pm 0,03$    | $0,04 \pm 0,03$         | $0,51 \pm 0,05^*$                | $0,02 \pm 0,01^{**}$            | $0,04 \pm 0,02^{**}$            |
| с/я нейтрофилы, %            | $25,00 \pm 2,82$  | $20,13 \pm 2,41$   | $17,63 \pm 2,08^*$      | $22,64 \pm 1,29$                 | $17,40 \pm 1,14^{***}$          | $18,44 \pm 2,88$                |
| с/я нейтрофилы абс.          | $2,38 \pm 0,37$   | $3,24 \pm 0,27$    | $2,36 \pm 0,33$         | $4,64 \pm 0,36^*$                | $1,70 \pm 0,11^{**}$            | $2,44 \pm 0,11^{**}$            |
| индекс ядерного сдвига (ИЯС) | $0,00 \pm 0,00$   | $0,01 \pm 0,01$    | $0,01 \pm 0,01$         | $0,15 \pm 0,02^*$                | $0,01 \pm 0,01^{**}$            | $0,02 \pm 0,01^{**}$            |
| лимфоциты, %                 | $65,56 \pm 2,35$  | $71,75 \pm 2,31$   | $71,88 \pm 2,57$        | $60,91 \pm 1,71$                 | $73,00 \pm 1,70^{***}$          | $71,56 \pm 2,68^{**}$           |
| лимфоциты абс.               | $6,05 \pm 0,50$   | $12,23 \pm 1,46^*$ | $9,49 \pm 0,60^*$       | $12,57 \pm 0,88^*$               | $7,12 \pm 0,19^{***}$           | $9,42 \pm 0,59^{***}$           |
| моноциты, %                  | $5,78 \pm 0,52$   | $4,00 \pm 0,73$    | $7,00 \pm 0,81$         | $5,45 \pm 0,59$                  | $6,80 \pm 1,15$                 | $6,78 \pm 0,91$                 |
| моноциты, абс.               | $0,53 \pm 0,06$   | $0,65 \pm 0,12$    | $0,92 \pm 0,10^*$       | $1,14 \pm 0,16^*$                | $0,68 \pm 0,13^{**}$            | $0,89 \pm 0,13^*$               |

Примечание:  $M \pm m^*$  — статистически значимые различия с показателями крыс 1-й (контрольной) группы;

$M \pm m^{**}$  — статистически значимые различия с показателями самцов 4-й группы,  $p < 0,05$ .

Источник: данные авторского исследования.

Source: data of an author's research.

был представлен доминирующими мононуклеарами. При этом количество лейкоцитов ( $9,78 \pm 0,27 \times 10^3$ /мкл) у них не отличалось от общего числа «белых» клеток крови в контроле ( $9,28 \pm 0,74 \times 10^3$ /мкл). Особи с введенным  $\text{TiO}_2$  нано/варнерином 60 мг/мл имели самые высокие межгрупповые показатели относительного и абсолютного содержания лимфоцитов ( $73,00 \pm 1,70\%$ ;  $7,12 \pm 0,19 \times 10^3$ /мкл, см. табл. 2) и наиболее низкие значения нейтрофильных гранулоцитов ( $17,40 \pm 1,14\%$ ;  $1,70 \pm 0,11 \times 10^3$ /мкл).

Восстановленные параметры функционального гомеостаза к 28-му дню опыта с самым высоким межгрупповым средним результатом массы тела —  $415,20 \pm 2,11$  грамма, непродолжительный лихорадочный период после оперативного вмешательства (1-е сутки), а также «лимфоцитарный профиль» периферической крови у самцов 5-й группы в совокупности повысили их реактивность. Следовательно, перечисленные видовые признаки резистентности крыс с образцами  $\text{TiO}_2$  нано/варнерин 60 мг/мл в совокупности превзошли групповую устойчивость животных других экспериментальных групп к повреждающему экзогенному воздействию, включая контрольным *Rats outbreeds albus*.

При использовании образцов  $\text{TiO}_2$  нано/варнерин 30 мг/мл (6-я группа) к 28-м суткам наблюдения определен незначительный абсолютный лимфоцитоз, который свидетельствовал о незавершенных защитно-приспособительных механизмах в организме грызунов этой группы, выраженность которых, по-нашему

мнению, была близка к гиперэргическому типу — адекватному по качеству, но недостаточному по количеству.

Таким образом, диапазон установленных функциональных отклонений у самцов 4-й группы свидетельствовал о доминировании альтеративно-экссудативного компонента в патогенезе выявленных нарушений, тогда как у особей 5- и 6-й групп преобладали пролиферативно-репаративные процессы. Вместе с тем образцы с варнерином 120 мг/мл потенцировали цитотоксические, цитолитические реакции, способствуя возникновению вторичного повреждения в органах и тканях. В ответ же на введение имплантатов, обработанных варнерином в дозе 60 и 30 мг/мл, формировался широкий спектр протективных механизмов, которые под действием низкомолекулярного пептида варнерина «организовывались» в единый комплекс реагирования, обеспечивая более (с варнерином 60 мг/мл) или менее (с варнерином 30 мг/мл) эффективную защиту и адаптацию организма на генетически чужеродный материал.

Полученные результаты исследования позволяют перейти к клиническому изучению и определению оптимальных дозировок низкомолекулярного катионного пептида варнерина в качестве антибактериального средства, предупреждающего образование микробных пленок на конструкционном материале на основе наноструктурированного диоксида титана или с его использованием, и открывают широкие перспективы их использования в практической деятельности врача-стоматолога.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Литература

1. Путьев, В. И. Современные биокерамические материалы / В. И. Путьев // Соросовский образовательный журнал. – 2004. – № 1(8). – С. 44–50.
2. Рогожников, А. Г. Предупреждение образования биопленки на поверхности инновационных материалов для дентальной имплантации (экспериментально-лабораторное исследование) / А. Г. Рогожников, О. А. Шулятникова, Г. И. Рогожников // Сборник статей XXI Международная научная конференция «Онкология-XXI век». – 2017. – С. 175–179.
3. Ингибирование образования микробной пленки при наноструктурировании поверхности конструкционного материала / О. А. Шулятникова, С. Е. Порозова, В. П. Коробов, А. М. Ханов, Г. И. Рогожников, Л. М. Лемкина, А. А. Гуров // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 7 (140). – С. 20–24.
4. Окулич, В. К. Роль микробных биопленок в патогенезе инфекционных процессов на современном этапе / В. К. Окулич, Ф. В. Плотников, А. А. Кабанов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 4. – С. 70–82.
5. Вафин, С. М. Изучение первичной адгезии микробов к полимерным материалам / С. М. Вафин, И. Ю. Лебеденко // Стоматолог-практик. – 2014. – № 4. – С. 20–21.
6. Сидоренко, С. В. Роль бактериальных биопленок в патологии человека / С. В. Сидоренко // Инфекции в хирургии. – 2004. – № 3(2). – С. 16–20.
7. Zhao G., Usui Marcia L., Soyeon I. Lippman et al. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, no. 2(7), pp. 389–399.
8. Donald R.M., Costerton J.W. Biofilm: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, 2002, no. 5(2), pp. 167–193.
9. Плотников, Ф. В. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку / Ф. В. Плотников // Новости хирургии. – 2014. – № 5(22). – С. 575–581.
10. Стафилококки в ротовой полости и их роль в биодеструкции съёмных неметаллических протезов / А. Г. Автандилов, И. А. Воронов, И. Ю. Лебеденко, Л. В. Диденко [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 14–20.
11. Формирование биопленки на временных зубных протезах: соотношение процессов первичной микробной адгезии, коагрегации и колонизации / С. Д. Арутюнов, В. Н. Царев, Е. В. Ипполитов, С. В. Апресян [и др.] // Стоматология. – 2012. – № 5. – С. 5–10.
12. Бер, М. Устранение осложнений имплантологического лечения / М. Бер, П. Миссика, Ж. Джованьоли. – Москва : «Азбука», 2007. – 355 с.
13. Юдина, Н. А. Контроль биопленки в современной стратегии профилактики и лечения стоматологических заболеваний / Н. А. Юдина, А. Ю. Курочкина // Стоматология. – 2009. – № 3. – С. 77–81.
14. Изучение покрытия из наноструктурированного анатаза на поверхности рутила / С. Е. Порозова, А. А. Гуров, О. Ю. Каменщиков, О. А. Шулятникова, Г. И. Рогожников // Известия вузов. Порошковая металлургия и функциональные покрытия. Наноструктурированные материалы и функциональные покрытия. – 2018. – № 1. – С. 51–58. doi.org/10.17073/1997-308X-2018-1-51-58
15. Экспериментальное исследование возможности ингибирования образования биопленки *Staphylococcus epidermidis atcc 29887* на поверхности новых имплантационных материалов / А. Г. Рогожников, Г. И. Рогожников, В. П. Коробов, Л. М. Лемкина, С. Е. Порозова, О. А. Шулятникова, А. А. Гуров, И. А. Морозов // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2014. – № 2. – С. 7–13.
16. Пептид варнерин как способ ингибирования образования бактериальных пленок на инновационных конструкционных материалах / О. А. Шулятникова, В. П. Коробов, Л. М. Лемкина, Г. И. Рогожников // Сборник трудов Национального конгресса с международным участием «Паринские чтения 2016». – 2016. – С. 115–118.
17. Шулятникова, О. А. Перспективы и возможности применения низкомолекулярного катионного пептида варнерина в практической деятельности врача-стоматолога (экспериментально-клиническое исследование) / О. А. Шулятникова, Г. И. Рогожников, А. Г. Рогожников // Проблемы стоматологии. – 2017. – № 2. – С. 70–75. doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-74-79
18. Сипайлова, О. Ю. Антимикробные низкомолекулярные пептиды: факторы неспецифической защиты организма животных / О. Ю. Сипайлова, Д. В. Нестеров // Вестник Оренб. гос. ун-та. – 2013. – № 12. – С. 169–172.

19. Антибактериальное действие катионного пептида варнерина опосредовано активацией аутолитических систем атакуемых бактерий / Л. Б. Флатова, Л. М. Лемкина, Л. И. Кононова, Т. В. Поллодова, В. П. Коробов // Вестник Пермского университета. – 2010. – № 1(1). – С. 32–35.
20. Hancock R.E. Host defense (cationic) peptides: what is their future clinical potential. *Drugs*, 1999, vol. 57, no. 4, pp. 469–473.
21. Matsuzaki K. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Biomembranes*, 2009, no. 1788(8), pp. 1687–1692.
22. Jin-Jiang H., Jin-Chun L., Min L., Qing-Shan H., Guo-Dong L. The Design and Construction of K11: A Novel  $\alpha$ -Helical Antimicrobial Peptide. *International Journal of Microbiology*, 2012. Article ID 764834. doi.org/10.1155/2012/764834
23. Bechinger V., Gorr S.-U. Antimicrobial Peptides: Mechanisms of Action and Resistance. *J. Dent Res*, 2017, no. 96(3), pp. 254–260.
24. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / Т. В. Абрашова, Я. А. Гушин, М. А. Ковалева [и др.]. – Санкт-Петербург : Изд-во «Лема», 2013. – 116 с.
25. Черешнев, В. А. Иммунология / В. А. Черешнев, К. В. Шмагель. – Москва : Центр стратегического партнерства, 2014. – 520 с.

## References

1. Putlyayev V.I. [Modern bioceramic materials]. *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal = Soros educational journal*, 2004, no. 1(8), pp. 44–50. (In Russ.)
2. Rogozhnikov A.G., Shuliatnikova O.A., Rogozhnikov G.I. [Prevention of biofilm formation on the surface of innovative materials for dental implantation. Experimental and laboratory research]. *Sbornik statej XXI Mezhduнародnaya nauchnaya konferenciya «Onkologiya-XXI vek»* [Collection of articles XXI international scientific conference «Oncology-XXI century»]. 2017, pp. 175–179.
3. Shuliatnikova O.A., Porozova S.E., Korobov V.P., Hanov A.M., Rogozhnikov G.I., Lemkina L.M., Gurov A.A. [The inhibition of formation of microbial film at the nanostructured surface of the structural material]. *Ural'skij medicinskij zhurnal = Ural medical journal*, 2016, no. 7 (140), pp. 20–24. (In Russ.)
4. Okulich V.K., Plotnikov F.V., Kabanova A.A. [The role of microbial biofilms in the pathogenesis of infectious processes at the present stage]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology. Allergology. Infectology*, 2012, no. 4, pp. 70–82. (In Russ.)
5. Vafin S.M., Lebedenko I.YU. [The study of primary adhesion of microorganisms to polymeric materials]. *Stomatolog-praktik = Dental practitioner*, 2014, no. 4, pp. 20–21. (In Russ.)
6. Sidorenko S.V. [The role of bacterial biofilms in human pathology]. *Infekcii v hirurgii = Infections in surgery*, 2004, no. 3(2), pp. 16–20. (In Russ.)
7. Zhao G., Usui Marcia L., Soyeon I. Lippman et al. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, no. 2(7), pp. 389–399.
8. Donald R.M., Costerton J.W. Biofilm: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, 2002, no. 5(2), pp. 167–193.
9. Plotnikov F.V. [Complex treatment of patients with purulent wounds depending on the ability of pathogens to form a biofilm]. *Novosti hirurgii = Surgery news*, 2014, no. 5(22), pp. 575–581. (In Russ.)
10. Avtandilov A.G., Voronov I.A., Lebedenko I.YU., Didenko L.V. et al. [Staphylococcus in the oral cavity and their role in the biodegradation of removable non-metallic prostheses]. *Rossiyskij stomatologicheskij zhurnal = Russian dental journal*, 2015, no. 1, pp. 14–20. (In Russ.)
11. Arutyunov S.D., Carev V.N., Ippolitov E.V., Apresyan S.V. et al. [The formation of biofilms on temporary dentures: the ratio of the primary processes of microbial adhesion, colonization and coaggregation]. *Stomatologiya = Dentistry*, 2012, no. 5, pp. 5–10. (In Russ.)
12. Ber M., Missika P., Dzhanov'oli Z.H. *Ustraneniye oslozhneniy implantologicheskogo lecheniya* [The elimination of complications of implant treatment]. Moscow, «Alphabet», 2007, 355 p.
13. Yudina N.A., Kurochkina A.YU. [Biofilm control in the modern strategy of prevention and treatment of dental diseases]. *Stomatologiya = Dentistry*, 2009, no. 3, pp. 77–81. (In Russ.)
14. Porozova S.E., Gurov A.A., Kamenshchikov O.YU., Shuliatnikova O.A., Rogozhnikov G.I. [The study of coatings of nanostructured anatase on the surface of rutile]. *Izvestiya vuzov. Poroshkovaya metallurgiya i funktsional'nye pokrytiya. Nanostrukturirovannyye materialy i funktsional'nye pokrytiya* [News universities. Powder metallurgy and functional coatings. Nanostructured materials and functional coatings]. 2018, no. 1, pp. 51–58. doi.org/10.17073/1997-308X-2018-1-51-58 (In Russ.)
15. Rogozhnikov A.G., Rogozhnikov G.I., Korobov V.P., Lemkina L.M., Porozova S.E., Shuliatnikova O.A., Gurov A.A., Morozov I.A. [Experimental study of the possibility of inhibiting the formation of a biofilm Staphylococcus epidermidis atcc 29887 on the surface of new implant materials]. *Rossiyskij vestnik dental'noj implantologii = Russian journal of dental implantology*, 2014, no. 2, pp. 7–13. (In Russ.)
16. Shuliatnikova O.A., Korobov V.P., Lemkina L.M., Rogozhnikov G.I. [Peptide warnerin as a method of inhibiting the formation of bacterial films on innovative structural materials]. *Sbornik trudov Nacional'nogo kongressa s mezhduнародnym uchastiem «Parinskie chteniya 2016»* [Proceedings of the National Congress with international participation «Paris readings 2016»]. 2016, pp. 115–118.
17. Shuliatnikova O.A., Rogozhnikov G.I., Rogozhnikov A.G. [Prospects and possibilities of application of low-molecular cationic peptide warnerin in the practice of a dentist. Experimental and clinical study]. *Problemy stomatologii = Dental problems*, 2017(13), no. 2, pp. 70–75. doi: 10.18481/2017-7566-2017-13-2-74-79. (In Russ.)
18. Sipajlova O.YU., Nesterov D.V. [Antimicrobial low molecular weight peptides: factors of non-specific protection of animal organism]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Orenburg state University*, 2013, no. 12, pp. 169–172. (In Russ.)
19. Filatova L.B., Lemkina L.M., Kononova L.L., Polyudova T.V., Korobov V.P. [Antibacterial activity of cationic peptide warnerin mediated by activation of the autolytic system of the attacked bacteria]. *Vestnik Permskogo universiteta = Bulletin of Perm University*, 2010, no. 1(1), pp. 32–35. (In Russ.)
20. Hancock R.E. Host defense (cationic) peptides: what is their future clinical potential. *Drugs*, 1999, vol. 57, no. 4, pp. 469–473.
21. Matsuzaki K. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Biomembranes*, 2009, no. 1788(8), pp. 1687–1692.
22. Jin-Jiang H., Jin-Chun L., Min L., Qing-Shan H., Guo-Dong L. The Design and Construction of K11: A Novel  $\alpha$ -Helical Antimicrobial Peptide. *International Journal of Microbiology*, 2012. Article ID 764834. doi.org/10.1155/2012/764834
23. Bechinger V., Gorr S.-U. Antimicrobial Peptides: Mechanisms of Action and Resistance. *J. Dent Res*, 2017, no. 96(3), pp. 254–260.
24. Abrasova T.V., Gushchin YA.A., Kovaleva M.A., Rybakova A.V., Selezneva A.I., Sokolova A.P., Hod'ko S.V. *Spravochnik. Fiziologicheskiye, biokhimicheskiye i biometricheskiye pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh* [Handbook. Physiological, biochemical and biometric parameters of the norm of experimental animals]. Saint-Petersburg, Izd-vo LEMA, 2013, 116 p.
25. Chereshev V.A., SHmagel' K.V. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow, Center for strategic partnership, 2014, 520 p.

## Авторы:

### Оксана Александровна ШУЛЯТНИКОВА

к. м. н., доцент кафедры ортопедической стоматологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь. anasko06@mail.ru

### Виктор Алексеевич ЧЕТВЕРТНЫХ

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь. anasko06@mail.ru

### Геннадий Иванович РОГОЖНИКОВ

д. м. н., профессор кафедры ортопедической стоматологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь. info@digident.ru

### Лариса Анатольевна ЧЕТВЕРТНЫХ

к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь. anasko06@mail.ru

### Владимир Павлович КОРОБОВ

к. м. н., доцент, заведующий лабораторией биохимии и развития микроорганизмов, Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь. korobov@iegm.ru

### Лариса Марковна ЛЕМКИНА

к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии и развития микроорганизмов, Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь. l.lemkina@iegm.ru

## Authors:

### Oksana A. SHULIATNIKOVA

Doctor of Philosophy of Medicine, Associate Professor of the Dentistry Department of the State Budgetary Institution of Higher Professional Education of the E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation. anasko06@mail.ru

### Viktor A. CHETVERTNYH

MD, Professor, Head of the department of histology, cytology and embryology of the E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation. anasko06@mail.ru

### Gennadij I. ROGOZHNIKOV

MD, Professor, Head of the department of orthopedic stomatology of Prosthetic Dentistry of the E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation. info@digident.ru

### Larisa A. CHETVERTNYH

Doctor of Philosophy of Medicine, Associate Professor of the Department of pathological physiology of the State Budgetary Institution of Higher Professional Education of the E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation. anasko06@mail.ru

### Vladimir P. KOROBOV

Doctor of Philosophy of Medicine, Head of the Laboratory of Biochemistry of Development of Microorganisms of Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Office of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation. korobov@iegm.ru

### Larisa M. LEMKINA

Doctor of Philosophy of Medicine, Senior Research Associate of Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Office of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation. l.lemkina@iegm.ru

Поступила 16.05.2018 Received  
Принята к печати 12.06.2018 Accepted