

©Коллектив авторов, 2026
УДК 616.31-085

Иванов А.Н., Ленгерт Е.В., Савкина А.А., Ермаков А.В., Кириязи Т.С.

Эффективность мультитаргетных гелей с различным соотношением антибактериальных и противовоспалительных компонентов в коррекции экспериментального пародонтита

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Введение. Этиопатогенез хронического пародонтита, основанный на взаимодействии пародонтопатогенной флоры с иммунной системой, требует комплексного подхода к коррекции возникающих нарушений. Патогенетическое обоснование оптимального баланса противовоспалительных и антибактериальных компонентов в составе пародонтологических гелей представляет собой не только научный, но и практический интерес в связи с потенциалом повышения эффективности мультитаргетных препаратов, а также реализации современной концепции рационального применения антибактериальных препаратов. **Целью** исследования являлась оценка влияния соотношения антибактериальных и противовоспалительных компонентов в экспериментальных образцах мультитаргетных гелей на их эффективность в коррекции сывороточных концентраций маркеров воспалительных и деструктивных нарушений опорного аппарата зубов на модели пародонтита у белых крыс.

Методика. Исследование проведено на 90 крысах-самцах. Группа контроля – 10 интактных крыс. Группа сравнения – 20 животных с экспериментальным пародонтитом; опытные группы № 1, № 2 и № 3 включали по 20 крыс с пародонтитом, которым проводились аппликации гелей, содержащих микрокапсулы с наночастицами серебра, загруженные таниновой кислотой и метронидазолом в соотношениях 1:1, 2:1 и 1:2. На 3-й и 5-й неделях эксперимента в сыворотке крови оценивали концентрацию маркеров воспалительного ответа, активации эндотелия, а также деструкции костной ткани.

Результаты. Развитие пародонтита у крыс сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), Е-селектина и фрагментов коллагена I типа (СТХ). Гель с соотношением инкапсулированных таниновой кислоты и метронидазола 2:1 превосходит по эффективности гели с соотношением компонентов 1:1 и 1:2 в коррекции сывороточных концентраций MCP-1 в 5,2 и 4,76 раза на 3-й неделе эксперимента. Гель с соотношением инкапсулированных таниновой кислоты и метронидазола 2:1 на 5-й неделе эксперимента превосходит по эффективности гели с соотношением компонентов 1:1 и 1:2 в коррекции сывороточных концентраций MCP-1 на 84% и 82%, а СТХ – на 29% и 30% соответственно.

Заключение. Гель, содержащий капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, наиболее эффективно корректирует сывороточные концентрации маркеров воспаления и резорбции костной ткани у крыс с пародонтитом по сравнению с аналогами с равным соотношением капсул или с преобладанием антибактериальных компонентов.

Ключевые слова: пародонтит; наночастицы; таниновая кислота; метронидазол; костная резорбция

Для цитирования: Иванов А.Н., Ленгерт Е.В., Савкина А.А., Ермаков А.В., Кириязи Т.С. Эффективность мультитаргетных гелей с различным соотношением антибактериальных и противовоспалительных компонентов в коррекции экспериментального пародонтита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 107-116.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.107-116

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Иванов А.Н., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В.; сбор и обработка материала – Савкина А.А., Ленгерт Е.В.; статистическая обработка материала – Кириязи Т.С., Ермаков А.В.; написание текста – Кириязи Т.С., Иванов А.Н.; редактирование – Иванов А.Н.

Для корреспонденции: *Иванов Алексей Николаевич*, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией СГМУ им. В.И. Разумовского, e-mail: lex558452@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка геля, обеспечивающего доставку нескольких активных компонентов с параллельным пролонгированным высвобождением для мультитаргетной коррекции нарушений поддерживающего аппарата зубов при пародонтите» (регистрационный номер 124020300003-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.05.2025

Принята в печать 27.01.2026

Опубликована 30.06.2026

Ivanov A.N., Lengert E.V., Savkina A.A., Ermakov A.V., Kiriyaizi T.S.

The effectiveness of multitarget gels with different ratios of antibacterial and anti-inflammatory components in the correction of experimental periodontitis

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012, Saratov

Introduction. The etiopathogenesis of chronic periodontitis, which is based on the interaction of periodontal pathogens with the immune system, requires a comprehensive approach to addressing emerging disorders. The scientific and practical significance of the pathogenetic basis for the optimal balance of anti-inflammatory and antibacterial components in periodontal gel formulations is due to their potential to enhance the efficacy of multi-purpose medications, as well as to implement the modern concept of rational antibiotic use. **The aim** of this study was to evaluate the impact of the proportion of antibacterial and anti-inflammatory ingredients in experimental samples of multitarget gels on their efficacy in correcting serum levels of markers of inflammation and destructive disorders in the musculoskeletal system in a rat model of periodontitis.

Methods. The study was carried out on 90 male rats. The control group consisted of 10 intact rats. The comparison group included 20 animals with experimental periodontitis: experimental groups No. 1, No.2 and No.3 each consisted of 20 rats with periodontitis treated with gels containing microcapsules containing silver nanoparticles loaded with tannic acid and metronidazole at ratios of 1:1, 2:1 and 1:2 respectively. On the 3rd, 4th and 5th week of the experiment, concentrations of markers for the inflammatory response, endothelial activation and bone tissue destruction in the blood serum were evaluated.

Results. The development of periodontitis in rats was accompanied by an increase in the serum concentrations of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), E-selectin, and collagen type I fragments (CTX). A gel with a ratio of tannic acid to metronidazole of 2:1 was found to be more effective than those with ratios of 1:1 or 1:2 in terms of correcting the serum concentrations of MCP-1, with reductions of 5.2- and 4.76-fold, respectively, on the third week of the study. A gel with a 2:1 ratio of tannic acid and metronidazole encapsulated in the 5th week of the experiment was found to be more effective than gels with 1:1 or 1:2 ratios in correcting serum levels of MCP-1 and CTX, by 84% and 29%, respectively, and 82% and 30%.

Conclusion. The gel containing tannic acid and metronidazole capsules in a 2:1 ratio is the most effective at correcting serum levels of inflammatory and bone resorption markers in rats with periodontitis when compared to analogues with equal ratios of capsules or a predominance of antimicrobial components.

Keywords: periodontitis; nanoparticles; bone destruction; tannic acid; metronidazole

For citation: Ivanov A.N., Lengert E.V., Savkina A.A., Ermakov A.V., Kiriyaizi T.S. The effectiveness of multitarget gels with different ratios of antibacterial and anti-inflammatory components in the correction of experimental periodontitis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 107-116. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.107-116

Author's contribution: The concept and design of the study – Ivanov A.N., Lengert E.V., Ermakov A.V.; collection and processing of material – Savkina A.A., Lengert E.V.; statistical processing of the material – Kiriyaizi T.S., Ermakov A.V.; text writing – Kiriyaizi T.S., Ivanov A.N.; editing – Ivanov A.N.

For correspondence: **Alexey N. Ivanov**, Head of the Central Research Laboratory of the SSMU named after V.I. Razumovsky. e-mail: lex558452@gmail.com

Information about authors:

Ivanov A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221>Lengert E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6447-2811>Savkina A.A., <https://orcid.org/0000-0003-2357-400X>Ermakov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8105-5932>Kiriyaizi T.S. <https://orcid.org/0000-0003-1180-5560>

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after. IN AND. Razumovsky" of the Ministry of Health

of Russia «Development of a gel providing delivery of several active components with parallel prolonged release for multi-target correction of disorders of the supporting apparatus of teeth in periodontitis" (registration number 124020300003-3).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 22.05.2025

Accepted 27.01.2026

Published 30.06.2026

Введение

Пародонтит относится к наиболее распространенным воспалительным заболеваниям полости рта и составляет до 30% от общего числа обращений за медицинской помощью стоматологического профиля. Распространённость поражений пародонта в России составляет в 12–15 лет 34–40%, в 35–44 года – 81%, а у людей старше 65 лет – 91% [1]. Пародонтит является одной из основных причин потери зубов, приводящей к эстетическим нарушениям и функциональным расстройствам, негативно влияющим на питание и общее состояние здоровья пациентов [2]. Этиопатогенез хронического пародонтита, основанный на взаимодействии пародонтопатогенной флоры с иммунной системой, требует комплексного подхода к коррекции возникающих нарушений. В частности, непрерывная стимуляция локальных иммунных механизмов пародонтопатогенными бактериями вызывает развитие хронического воспаления, приводящего к деструктивным процессам в тканях опорного аппарата зубов [3], что обуславливает целесообразность сочетания антибактериальных и противовоспалительных агентов при проведении комплексной терапии пародонтита [4]. Необходимость кратного применения нескольких различных фармакологических препаратов в сочетании с длительностью терапии снижает комплаентность пациентов, что ведет к перерывам в лечении и, следовательно, негативно влияет на прогноз заболевания. Решением данной проблемы является создание мультитаргетных средств, представляющих собой комбинацию различных препаратов. Учитывая хронический характер заболевания и персистенцию условно-патогенной микрофлоры в ротовой полости, перспективным методом повышения эффективности лечения пародонтита является пролонгирование локального воздействия препаратов [4].

Новые перспективы открывает использование современных технологий наноструктурирования для создания на основе биodeградируемых материалов лекарственной формы [5], способной обеспечить адресную доставку и пролонгированное высвобождение нескольких активных компонентов, направленных на различные звенья этиопатогенеза пародонтита, что позволит модернизировать терапевтические схемы оказания пародонтологической помощи и повысить комплаентность пациентов.

На экспериментальной модели пародонтита ранее была проведена апробация гелей, содержащих мультifункциональные биodeградируемые микрокапсулы из альгината с наночастицами серебра, в ходе которой получены первые данные о безопасности применения и эффективности в качестве системы пролонгированного высвобождения одного из активных компонентов: таниновой кислоты или метронидазола [6, 7]. Метронидазол является широко используемым в области пародонтологии противомикробным средством, применяемым локально и, реже, при системном введении [8]. Таниновая кислота, являясь полифенольным соединением, обладает антиоксидантными, противовоспалительными и антимикробными свойствами [9]. Вместе с тем установлено, что гель, содержащий комбинацию метронидазола и таниновой кислоты, превосходит монокомпонентные аналоги в коррекции воспалительных и деструктивных изменений [10].

Высокая распространенность и медико-социальная значимость воспалительных заболеваний пародонта, определяющие необходимость совершенствования схем оказания пародонтологической помощи данной категории пациентов, выявленные положительные эффекты гелей на основе микрокапсул, загруженных одним активным компонентом, и потенциал технологий микрокапсулирования, который позволяет сочетать в одной лекарственной форме несколько активных компонентов, обеспечивая их параллельное пролонгированное высвобождение, что способствует максимально длительному локальному действию биоактивных молекул и одновременно минимизирует системные побочные эффекты, обуславливают перспективы применения мультитаргетного геля, содержащего антибактериальные и противовоспалительные вещества. Однако в литературе нет данных, касающихся патогенетического обоснования оптимального баланса противовоспалительных и антибактериальных компонентов в составе пародонтологических гелей, что представляет собой не только научный, но и практический интерес в связи с потенциалом повышения эффективности мультитаргетных препаратов, а также реализации современной концепции рационального применения антибактериальных препаратов, что и определило направление настоящей работы.

Целью исследования являлась оценка влияния соотношения антибактериальных и противовоспалительных

компонентов в экспериментальных образцах мультитаргетных гелей на их эффективность в коррекции сывороточных концентраций маркеров воспалительных и деструктивных нарушений опорного аппарата зубов на модели пародонтита у белых крыс.

Методика

Исследование проведено на 90 крысах-самцах, которых случайным образом разделили на контрольную группу, группу сравнения, опытные группы №1, №2 и №3. Группа контроля включала 10 крыс с интактным пародонтом. Группа сравнения состояла из 20 животных с экспериментальным пародонтитом; опытная группа №1 – 20 крыс с пародонтитом, которым на десну проводили аппликации геля, содержащего равное соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов (1:1); опытная группа №2 – 20 животных, которым на воспаленный пародонт наносили гель с преобладанием противовоспалительных компонентов (2:1); опытная группа №3 – 20 крыс с экспериментальным пародонтитом, которым наносили на поверхность десны гель с преобладанием антибактериального компонента (1:2). Все животные содержались в стандартных условиях вивария. При содержании животных обеспечивали сбалансированным кормом и водой. При выполнении эксперимента соблюдались все условия, предусмотренные Хельсинкской декларацией (1964) и документом «Положение об использовании животных в биомедицинских исследованиях», принятым 41-й Генеральной Ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1989), в которых регламентированы этические нормы проведения экспериментов на животных. При работе с экспериментальными животными руководствовались требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 года № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 13 октября 2010 г. № 18713). Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями этического комитета СГМУ (протокол №11 от 04.06.2024 года).

Всем животным за 10 минут до проведения манипуляций внутримышечно вводили «Телазол» (Zoetis Inc, Испания) из расчета 0,1 мл/кг и «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг массы тела.

Экспериментальный пародонтит у крыс моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти [11]. На 14-е сутки после вшивания лигатура удалялась.

В соответствии с ранее описанным протоколом [12] были синтезированы два типа альгинатных микрокапсул с наночастицами серебра, содержащих следующие ком-

поненты: таниновую кислоту и метронидазол с итоговой концентрацией каждого 2 мг/мл.

В образцах гелей капсулы смешивали в следующих соотношениях:

1. Гель с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 1:1.
2. Гель с преобладанием противовоспалительных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 2:1.
3. Гель с преобладанием антибактериальных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 1:2.

Аппликации гелей на поверхность десен у крыс опытных групп выполнялись ежедневно в период с 14-х по 20-е сутки эксперимента.

Для биохимических исследований у животных сравнительной и опытных групп на 21-е и 35-е сутки эксперимента (по 10 особей) под наркозом проводился забор крови путем пункции правых отделов сердца [13]. Кровь забирали в пробирки Vacuette с активатором свертывания и разделительным гелем для получения сыворотки. После забора крови животные выводились из эксперимента передозировкой препаратов для наркоза.

Сыворотку крови получали путем центрифугирования при 3000 об/мин. Затем её аликвотировали, замораживали и хранили при температуре –80 °С.

В сыворотке крови оценивали концентрацию следующих маркеров: воспалительного ответа – моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1), воспалительной активации эндотелия – sE-селектина, а также маркера деструкции костной ткани – C-терминальных белковых фрагментов коллагена I типа (CTX – C-terminal telopeptide of type I collagen). Концентрации sE-селектина, MCP-1 и C-терминальных белковых фрагментов коллагена I типа (CTX) определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов Cloud-Clone Corp (США). При выполнении ИФА определение оптической плотности проводилось с использованием микропланшетного спектрофотометра StatFax 4200 (Awareness Technology, США).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Большинство данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому рассчитывали медиану, верхний и нижний квартили. Для множественных сравнений полученных показателей использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Для детализации различий между

группами проводили попарные сравнения с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при показателе достоверности различий $p < 0,05$.

Результаты

Развитие пародонтита у белых крыс сопровождается увеличением концентрации в крови маркеров воспалительных и деструктивных изменений. На 3-й неделе эксперимента концентрации MCP-1 в 5 раз, Е-селектина на 27% и СТХ на 42% превышают значения контроля (табл. 1).

Результаты множественных сравнений, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что экспериментальные образцы геля оказывают выраженное влияние на концентрацию в сыворотке крови маркеров воспалительных

и деструктивных изменений у крыс с пародонтитом на 3-й неделе эксперимента. В ходе попарных сравнений между группами установлено, что у крыс опытной группы №1 под влиянием геля с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов отмечается снижение концентрации MCP-1 на 46%, Е-селектина на 30% и СТХ на 5% относительно крыс группы сравнения, которые не получали аппликаций геля. При этом у крыс опытной группы №1 сывороточные концентрации MCP-1 и СТХ остаются значимо выше таковых в группе контроля, а концентрация Е-селектина соответствует контрольному уровню.

У крыс опытной группы №2, получавших гель с преобладанием противовоспалительных компонентов, относительно группы сравнения отмечается выраженное снижение концентраций MCP-1 и Е-селектина, которые до-

Таблица 1/ Table 1

Сывороточная концентрация маркеров воспалительных и деструктивных изменений у белых крыс с пародонтитом на 21-е сутки эксперимента

Serum concentration of markers of inflammatory and destructive changes in white rats with periodontitis on the 21st day of the experiment

	MCP-1, пг/мл MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), pg/ml	sE-селектин, нг/мл sE-selectin, ng/ml	СТХ, пг/мл CTX (C-terminal telopeptide of type I collagen), pg/ml
Контроль (n = 10) The control group (n = 10)	70 (29; 141,9)	199,6 (181,5; 237,9)	818,8 (157,9; 996,6)
Группа сравнения (n = 10) The comparison group (n = 10)	346,2 (324,9; 361,3) $p_1 = 0,002827$	255 (239,7; 317,9) $p_1 = 0,001940$	1166,1 (1160,4; 1168,1) $p_1 = 0,000183$
Опытная группа №1 (n = 10) The experimental groups No 1 (n = 10)	185,6 (83,3; 224,7) $p_1 = 0,024969$ $p_2 = 0,006211$	178,1 (133,8; 211,1) $p_1 = 0,092682$ $p_2 = 0,000087$	1105,4 (906,3; 1136,4) $p_1 = 0,024969$ $p_2 = 0,009200$
Опытная группа №2 (n = 10) The experimental groups No 2 (n = 10)	35,6 (25,8; 78,1) $p_1 = 0,212295$ $p_2 = 0,000183$ $p_3 = 0,001736$	126,5 (39,8; 208,1) $p_1 = 0,121225$ $p_2 = 0,001008$ $p_3 = 0,306763$	1095,5 (1058,9; 1119,1) $p_1 = 0,019111$ $p_2 = 0,001706$ $p_3 = 0,629238$
Опытная группа №3 (n = 10) The experimental groups No 3 (n = 10)	169,8 (83,2; 202,2) $p_1 = 0,037636$ $p_2 = 0,005159$ $p_3 = 0,869066$ $p_4 = 0,001008$	142,6 (131,8; 232,9) $p_1 = 0,161973$ $p_2 = 0,002827$ $p_3 = 0,973699$ $p_4 = 0,344705$	1113,9 (1070,1; 1129,4) $p_1 = 0,001152$ $p_2 = 0,000507$ $p_3 = 0,668217$ $p_4 = 0,344705$
Значимость различий The significance of multiple comparisons	$p = 0,00001$	$p = 0,0002$	$p = 0,00001$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; p_1 – уровень значимости по сравнению с контролем; p_2 – по сравнению с показателями животных с пародонтитом; p_3 – по сравнению с животными, которым выполнялись аппликации геля, содержащего равное соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов; p_4 – по сравнению с животными, которым выполнялись аппликации геля с преобладанием противовоспалительного компонента; p – значимость множественных сравнений.

Notes. Data are presented as median, upper and lower quartiles; p_1 – significance level compared to control; p_2 – compared to parameters of animals with periodontitis; p_3 – compared to animals that were treated with gel containing equal ratio of anti-inflammatory and antibacterial components; p_4 – compared to animals that were treated with gel with predominantly anti-inflammatory component; p – significance of multiple comparisons.

стигают пределов вариабельности контрольной группы. Сывороточная концентрация СТХ у крыс данной группы снижается относительно группы сравнения на 5%, но остается значимо выше значений контроля.

У крыс опытной группы №3, получавших гель с преобладанием антибактериальных компонентов, на 3-й неделе эксперимента отмечается снижение концентрации МСР-1 на 50%, Е-селектина на 44% и СТХ на 5% относительно крыс группы сравнения, которые не получали аппликаций геля. У животных опытной группы №3 сывороточная концентрация Е-селектина восстанавливается полностью, а уровни МСР-1 и СТХ значимо превышают значения группы контроля.

При сравнении опытных групп между собой установлено, что у крыс опытной группы № 2 сывороточная концентрация МСР-1 на 3-й неделе эксперимента значимо ниже в 5,2 и 4,76 раза, чем в опытных группах № 1 и № 3 соответственно. Значимых различий сывороточных концентраций Е-селектина и СТХ у животных опытных групп на 3-й неделе эксперимента не выявлено (**табл. 1**).

Таким образом, соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов в геле влияет на сывороточную концентрацию маркера воспаления МСР-1 на 3-й неделе у крыс с пародонтитом, но не оказывает влияния на уровни маркеров активации эндотелиальных клеток и костной резорбции в крови. Гель с соотношением инкапсулированных таниновой кислоты и метронидазола 2:1 превосходит по эффективности гели с соотношением компонентов 1:1 и 1:2 в коррекции сывороточных концентраций МСР-1 в 5,2 и 4,76 раза на 3-й неделе эксперимента.

На 5-й неделе эксперимента в группе сравнения концентрации МСР-1 в 5 раз, sЕ-селектина в 2,1 раза, СТХ в 1,4 раза выше, чем у интактных животных. При этом отмечается значимое увеличение концентраций Е-селектина на 68% и СТХ на 2% у животных группы сравнения в период с 3-й по 5-ю неделю (**табл. 2**).

Результаты однофакторного дисперсионного анализа Краскала-Уоллиса, представленные в **таблице 2**, свидетельствуют, что гели, содержащие противовоспалительные и антибактериальные компоненты, оказывают выраженное влияние на концентрацию в крови маркеров воспаления, активации эндотелия и костной резорбции у крыс с пародонтитом.

У животных опытной группы № 1 на 35-е сутки эксперимента снижаются уровни маркеров воспаления и воспалительной активации эндотелиальных клеток – МСР-1 и sЕ-селектина в сыворотке крови на 51% и 66% соответственно по сравнению с животными с пародонтитом, не получавшими гель.

Данные **таблицы 2** свидетельствуют, что у животных, которым проводились аппликации геля с преобладанием противовоспалительных веществ, на 5-й неделе эксперимента отмечается значимое, относительно животных из группы сравнения, снижение в крови концентраций маркеров воспаления на 92%, активации эндотелия на 82% и резорбции костной ткани на 34%. Значимых различий в показателях МСР-1 и СТХ опытной группы № 2 по сравнению с интактным контролем не обнаружено, однако уровень sЕ-селектина в сыворотке крови у животных после применения геля с преобладанием противовоспалительных компонентов статистически значимо снижался на 61%.

У крыс опытной группы №3, которым применялись аппликации геля с преобладанием в составе антибактериальных веществ, на 5-й неделе происходит статистически значимое снижение концентраций маркеров воспаления МСР-1 на 57%, а sЕ-селектина на 56% по сравнению с животными, которым аппликации на воспаленную десну не выполнялись. Вместе с тем у животных опытной группы № 3 в сыворотке крови статистически значимо снижается содержание маркера резорбции костной ткани на 6%. У крыс представленной группы сохраняются высокие концентрации в сыворотке крови маркера воспаления МСР-1 и маркера костной резорбции СТХ, которые превышают контрольные значения в 2,1 и 1,4 раза соответственно.

Значимой динамики исследуемых маркеров у крыс опытных групп в период с 3-й по 5-ю неделю эксперимента не выявлено. Однако в ходе попарного сравнения установлено, что уровни МСР-1 и СТХ в сыворотке крови животных опытной группы №2 на 5-й неделе были статистически значимо снижены по сравнению с животными из групп №1 – на 84% и №3 – на 82%, а СТХ – на 29% и 30% соответственно.

Таким образом, соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов в геле влияет на концентрации биохимических маркеров воспаления и костной резорбции у крыс с экспериментальным пародонтитом на 5-й неделе эксперимента, но не оказывает влияния на уровень маркера активации эндотелиальных клеток в крови. Гель с соотношением инкапсулированных таниновой кислоты и метронидазола 2:1 превосходит по эффективности гели, с соотношением компонентов 1:1 и 1:2 в коррекции сывороточных концентраций МСР-1 на 84% и 82%, а СТХ – на 29% и 30% соответственно.

Обсуждение

В ходе проведенных исследований при экспериментальном пародонтите у крыс были выявлены повышенные по сравнению с контролем концентрации МСР-1, что со-

Таблица 2 / Table 2

Сывороточная концентрация маркеров воспалительных и деструктивных изменений у белых крыс с пародонтитом на 35-е сутки эксперимента

Serum concentration of markers of inflammatory and destructive changes in white rats with periodontitis on the 35th day of the experiment

	MCP-1, пг/мл MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), pg/ml	sE-селектин, нг/мл sE-selectin, ng/ml	CTX, пг/мл CTX (C-terminal telopeptide of type I collagen), pg/ml
Контроль ($n = 10$) The control group ($n = 10$)	70 (29; 141,9)	199,6 (181,5; 237,9)	818,8 (157,9; 996,6)
Группа сравнения ($n = 10$) The comparison group ($n = 10$)	351,1 (333,4; 397,7) $p_1 = 0,002827$ $p_d = 0,705547$	429,2 (316,3; 884,6) $p_1 = 0,000440$ $p_d = 0,049367$	1184,5 (1173,9; 1197,1) $p_1 = 0,000181$ $p_d = 0,001315$
Опытная группа №1 ($n = 10$) The experimental groups No 1 ($n = 10$)	173,3 (116,5; 199,3) $p_1 = 0,248536$ $p_2 = 0,005073$ $p_d = 0,435731$	146,8 (126,8; 197,3) $p_1 = 0,032115$ $p_2 = 0,000115$ $p_d = 0,506721$	1102,6 (937,3; 1120,9) $p_1 = 0,121042$ $p_2 = 0,000087$ $p_d = 0,452921$
Опытная группа №2 ($n = 10$) The experimental groups No 2 ($n = 10$)	27,7 (24,3; 50,8) $p_1 = 0,086274$ $p_2 = 0,000280$ $p_3 = 0,000280$ $p_d = 0,307435$	76,9 (44,8; 196,1) $p_1 = 0,037337$ $p_2 = 0,000703$ $p_3 = 0,103981$ $p_d = 1,0$	784,9 (708,9; 937,3) $p_1 = 0,838257$ $p_2 = 0,000378$ $p_3 = 0,078917$ $p_d = 0,102471$
Опытная группа №3 ($n = 10$) The experimental groups No 3 ($n = 10$)	149,4 (101,9; 188,5) $p_1 = 0,045590$ $p_2 = 0,000443$ $p_3 = 0,350847$ $p_4 = 0,000636$ $p_d = 0,755814$	190,9 (121,8; 208) $p_1 = 0,197622$ $p_2 = 0,000624$ $p_3 = 0,653237$ $p_4 = 0,111348$ $p_d = 0,755814$	1118,1 (1104; 1145,3) $p_1 = 0,002507$ $p_2 = 0,000443$ $p_3 = 0,182378$ $p_4 = 0,023742$ $p_d = 0,593955$
Значимость различий The significance of multiple comparisons	$p = 0,00001$	$p = 0,00001$	$p = 0,0001$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; p_1 – уровень значимости по сравнению с контролем; p_2 – по сравнению с показателями животных с пародонтитом; p_3 – по сравнению с животными, которым выполнялись аппликации геля, содержащего равное соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов; p_4 – по сравнению с животными, которым выполнялись аппликации геля с преобладанием противовоспалительного компонента; p_d – значимость различий по сравнению с животными той же группы на 21-е сутки эксперимента; p – значимость множественных сравнений.

Notes. Data are presented as median, upper and lower quartiles. p_1 – significance level compared to control; p_2 – compared to parameters of animals with periodontitis; p_3 – compared to animals that were treated with gel containing equal ratio of anti-inflammatory and antibacterial components; p_4 – compared to animals that were treated with gel with predominantly anti-inflammatory component; p_d – significance of differences compared to animals of the same group on the 21st day of the experiment; p – significance of multiple comparisons.

гласуется с клиническими данными, отражающими увеличение сывороточных концентраций маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с пародонтитом [14]. Кроме того, в сыворотке крови у животных с пародонтитом отмечается высокий уровень маркера воспалительной активации эндотелия – sE-селектина. Альтерация эндотелия сосудов пародонта при воспалительных заболеваниях, в частности при пародонтите, описана в литературе [15]. Вместе с тем ряд авторов указывают на системный характер дисфункции эндотелия у пациентов с пародонтитом [16]. Системное повреждение эндотелиальных клеток может быть обусловлено несколькими механиз-

мами, включая действие пародонтопатогенных бактерий в ходе транзиторной бактериемии, системными проявлениями воспалительного ответа, а также влиянием метаболических нарушений вследствие нарушения обмена веществ в тканях пародонта [17]. У крыс с пародонтитом значительно увеличивается сывороточная концентрация CTX – фрагментов коллагена I типа, которые являются маркером резорбции костной ткани, что согласуется с ранее опубликованными данными литературы [18].

Результаты предыдущих исследований продемонстрировали, что сочетание в геле инкапсулированных таниновой кислоты и метронидазола превосходит моно-

компонентные гели в коррекции нарушений микроциркуляции десен и структурно-функциональных изменений в тканях пародонта [10]. В ходе работы установлено, что аппликации геля, содержащего равное количество активных веществ, снижают сывороточные концентрации маркеров воспаления, воспалительной активации эндотелия и костной резорбции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение геля, в составе которого преобладает противовоспалительный компонент, обеспечивает полное восстановление уровня маркеров воспаления и резорбции костной ткани, значительно снижает активацию эндотелиальных клеток и экспрессию sE-селектина. Гель, содержащий капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, превосходит аналог с равным соотношением капсул по своей эффективности в коррекции сывороточных концентраций MCP-1 на 84% и СТХ на 29% к 5-й неделе эксперимента.

Показано, что полифенолы оказывают избирательное воздействие на пародонтопатогенные микроорганизмы, особенно *P. gingivalis*, вызывают снижение уровня циркулирующих ИЛ-1-бета, ФНО-альфа и ИЛ-17 воспалительных цитокинов, которые являются признанными триггерами воспаления и прогрессирования заболевания при пародонтите. Полифенолы также могут снижать выраженность инфильтрации тканей пародонта иммунными клетками, вызываемой бактериями, что может уменьшить вторичную воспалительную альтерацию [19].

В литературе имеются указания на роль метаболитов в развитии микроциркуляторных нарушений с дисфункцией эндотелия и, в первую очередь, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые вызывают альтерацию гликокаликса эндотелиальных клеток и способствуют их воспалительной активации. Повышение уровня продуктов ПОЛ и истощение ресурса антиоксидантных систем являются характерными особенностями развития воспалительных заболеваний полости рта [20]. Ранее продемонстрированы антиоксидантные свойства, характерные для таниновой кислоты [19]. Вероятно, что повышение эффективности коррекции при увеличении в составе геля доли капсул с таниновой кислотой обусловлено противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, что позволяет предотвратить альтерацию эндотелия не только бактериями, но и медиаторами системного воспалительного ответа, а также продуктами нарушения метаболизма в тканях пародонта. Увеличение содержания в геле капсул с таниновой кислотой вызывает снижение концентрации в сыворотке крови маркера костной резорбции СТХ. Это соответствует результатам авторов, демонстрировавших ранее способность по-

лифенолов снижать потерю костной ткани у животных [21]. Данный эффект может быть обусловлен тем, что полифенольные соединения с антиоксидантным эффектом, аналогичные таниновой кислоте, обладают способностью тормозить остеокластогенез [22]. С другой стороны, показано, что таниновая кислота не препятствует пролиферации и синтетической активности остеобластов [23]. В этой связи вероятно, что влияние данного геля на ремоделирование костной ткани у крыс с пародонтитом может быть обусловлено ограничением резорбтивных процессов таниновой кислотой.

В ходе выполнения работы установлено, что гель с преобладанием антибактериальных компонентов у крыс с пародонтитом способен частично корректировать воспалительный ответ, что проявляется снижением сывороточных концентраций маркеров воспаления и костной резорбции. Гель с преобладанием антибактериальных компонентов не обеспечивает полного восстановления повышенных относительно контроля концентраций в крови MCP-1 и СТХ.

Метронидазол является эффективным средством для подавления пародонтопатогенной микрофлоры как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антибактериальными агентами [24]. В литературе имеются указания, что комбинация с наночастицами серебра позволяет повысить эффективность антибактериальных препаратов за счет снижения резистентности микроорганизмов, а также за счет лучшего проникновения в бактериальные биопленки [25]. Согласно результатам исследований других авторов, опубликованных в 2022 году, использование наночастиц серебра в качестве средства доставки метронидазола (в форме соединения с пегелированными наночастицами) значимо снижает продукцию ИЛ-6 и ФНО-альфа [26]. Указанные цитокины являются стимуляторами продукции sE-селектина у пациентов с пародонтитом [27]. Вместе с тем собственные данные свидетельствуют, что увеличение доли микрокапсул с метронидазолом и уменьшение доли микрокапсул с таниновой кислотой снижает эффективность геля в коррекции костной резорбции. Это может быть обусловлено тем, что даже в относительно небольшой дозировке метронидазол в сочетании с наночастицами серебра развивает выраженный антибактериальный эффект, дальнейшее увеличение которого невозможно. Следовательно, даже при смеси капсул с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1 антибактериальное действие является достаточным для подавления микрофлоры, а изменение соотношения капсул до 1:2 в пользу преобладания метронидазола нецелесообразно и ведет к выраженному дефициту противовоспалительного эффекта.

Заключение

При моделировании пародонтита лигатурным методом у белых крыс возникают нарушения, которые сопровождаются системным воспалительным ответом с увеличением сывороточных концентраций МСР-1, повышением уровня в крови маркеров активации эндотелиальных клеток – Е-селектина, а также маркера резорбции костной ткани с увеличением сывороточной концентрации СТХ, которые прогрессируют в период с 21-х по 35-е сутки эксперимента.

Гели, содержащие микрокапсулы с наночастицами серебра, загруженные таниновой кислотой и метронидазолом, снижают повышенные концентрации маркеров воспаления и деструкции в сыворотке крови у крыс с экспериментальным пародонтитом. Гель, содержащий капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, наиболее эффективно корректирует сывороточные концентрации маркеров воспаления и резорбции костной ткани у крыс с пародонтитом по сравнению с аналогами с равным соотношением капсул и преобладанием антибактериальных компонентов.

Литература

(п.п. 8; 9; 11–27 см. References)

1. Васильева Н.А., Булгакова А.И., Солдатова Е.С. Характеристика стоматологического статуса пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. *Казанский мед. журнал*. 2017; 98(2): 204–10. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-204>
2. Ли О.Н., Поддубный Е.А., Горелова А.А. и др. Антимикробная терапия в стоматологии при заболевании пародонта. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2021; 63(12-3): 77–81. <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-12-3-77-81>
3. Иванов А.Н., Савкина А.А., Ленгерт Е.В. и др. Порочные круги в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. *Пародонтология*. 2022; 27(4): 309–17. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-4-309-317>
4. Романенко А.Р., Сирак С.В., Шаманова З.К. и др. Оценка эффективности комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом на основании индексной оценки состояния пародонта: экспериментальное рандомизированное неконтролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(4): 18–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-18-27>
5. Полковникова Ю.А., Ковалёва Н.А. Современные исследования в области микрокапсулирования (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021; 10(2): 50–61. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61>
6. Иванов А.Н., Савкина А.А., Ленгерт Е.В. и др. Влияние геля с микрокапсулами, загруженными таниновой кислотой, на развитие системных проявлений эндотелиальной дисфункции при экспериментальном пародонтите у белых крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(3): 113–21. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.03.113-121>
7. Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В. и др. Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2023; 22(3): 78–85. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85>
10. Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В. и др. Влияние сочетанной загрузки антибактериальных и противовоспалительных компонентов в микрокапсулы с наночастицами серебра на эффективность геля в коррекции ключевых звеньев патогенеза пародонтита. *Патогенез*. 2024; 22(2): 13–20. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.13-20>

References

1. Vasilyeva N.A., Bulgakova A.I., Soldatova E.S. Characteristics of the dental status of patients with inflammatory periodontal diseases. *Kazanskij medicinskij zhurnal (Kazan medical journal)*. 2017; 98(2): 204–10. (in Russian) <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-204>
2. Li O.N., Poddubny E.A., Gorelova A.A. et al. Antimicrobial therapy in dentistry for periodontal disease. *Mezhdunarodnyj zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk (International Journal of Humanities and Natural Sciences)*. 2021; 63(12-3): 77–81. (in Russian) <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-12-3-77-81>
3. Ivanov A.N., Savkina A.A., Lengert E.V. et al. Vicious circles in the pathogenesis of chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2022; 27(4): 309–17. (in Russian) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-4-309-317>
4. Romanenko A.R., Sirak S.V., Shamanova Z.K. et al. Efficacy Evaluation of Combination Therapy in Patients with Generalized Periodontitis According to the Index Estimation of Periodontal Status: Experimental Randomized Single-Arm Study. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik (Kuban Scientific Medical Bulletin)*. 2023; 30(4): 18–27. (in Russian) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-18-27>
5. Polkovnikova Yu.A., Kovaleva N.A. Modern research in the field of microencapsulation (review). *Razrabotka i registraciya lekarstvennykh sredstv (Drug development & registration)*. 2021; 10(2): 50–61. (in Russian) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61>
6. Ivanov A.N., Savkina A.A., Lengert E.V. et al. The effect of gel with microcapsules loaded with tannic acid on the development of systemic manifestations of endothelial dysfunction in experimental periodontitis in white rats. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(3): 113–21. (in Russian) <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.03.113-121>

7. Savkina A.A., Lengert E.V., Ermakov A.V. et al. The effect of gel containing silver nanoparticle microcapsules loaded with metronidazole on the state of the gingival microvasculature in animals with experimental periodontitis. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkuljacija (Regional blood circulation and microcirculation)*. 2023; 22(3): 78–85. (in Russian) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85>
8. Zussman M., Zilberman M. Injectable metronidazole-eluting gelatin-alginate hydrogels for local treatment of periodontitis. *J. Biomater. Appl.* 2022; 37(1): 166–79. <https://doi.org/10.1177/08853282221079458>
9. Flemming J., Meyer-Probst C.T., Speer K. et al. Preventive Applications of Polyphenols in Dentistry-A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(9): 4892. <https://doi.org/10.3390/ijms22094892>
10. Savkina A.A., Lengert E.V., Ermakov A.V. et al. Effect of combined loading of antibacterial and anti-inflammatory components into microcapsules with silver nanoparticles on the effectiveness of the gel in correcting key links in the pathogenesis of periodontitis. *Patogenez (Pathogenesis)*. 2024; 22(2): 13–20. (in Russian) <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.13-20>
11. Ionel A., Lucaciu O., Moga M. et al. Periodontal disease induced in Wistar rats – experimental study. *HVM Bioflux*. 2015; 7(2): 90–5. <https://hvm.bioflux.com.ro/docs/2015.90-96.pdf>
12. Lengert E.V., Savkina A.A., Ermakov A.V. et al. Influence of the new formulation based on silver alginate microcapsules loaded with tannic acid on the microcirculation of the experimental periodontitis in rats. *Materials Science and Engineering: C*. 2021; 126: 112144. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112144>
13. Beeton C., Garcia A., Chandy K.G. Drawing blood from rats through the saphenous vein and by cardiac puncture. *J. Vis. Exp.* 2007; 7: 266. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2565848>
14. Boström E.A., Kindstedt E., Sulniute R. et al. Increased eotaxin and MCP-1 levels in serum from individuals with periodontitis and in human gingival fibroblasts exposed to pro-inflammatory cytokines. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0134608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134608>
15. Manakil J.F., Sugerman P.B., Li H. et al. Cell-surface proteoglycan expression by lymphocytes from peripheral blood and gingiva in health and periodontal disease. *J. Dent. Res.* 2001; 80(8): 1704–10. <https://doi.org/10.1177/00220345010800080501>
16. Khumaedi A.I., Purnamasari D., Wijaya I.P., Soeroso Y. The relationship of diabetes, periodontitis and cardiovascular disease. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(2): 1675–8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.023>
17. Farrugia C., Stafford G.P., Potempa J. et al. Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *FEBS J.* 2021; 288(5): 1479–95. <https://doi.org/10.1111/febs.15486>
18. Xu X.C., Chen H., Zhang X. et al. Effects of oestrogen deficiency on the alveolar bone of rats with experimental periodontitis. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12(3): 3494–502. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3875>
19. Curuțiu C., Dițu L.M., Grumezescu A.M., Holban A.M. Polyphenols of honeybee origin with applications in dental medicine. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(12): 856. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120856>
20. Tripathi V., Singh S.T., Sharma V. et al. Assessment of lipid peroxidation levels and total antioxidant status in chronic and aggressive periodontitis patients: An *in vivo* study. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2018; 19(3): 287–91. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2254>
21. Basu A., Masek E., Ebersole J.L. Dietary polyphenols and periodontitis – a mini-review of literature. *Molecules*. 2018; 23(7): 1786. <https://doi.org/10.3390/molecules23071786>
22. Steffi C., Shi Z., Kong C.H. et al. Use of polyphenol tannic acid to functionalize titanium with strontium for enhancement of osteoblast differentiation and reduction of osteoclast activity. *Polymers (Basel)*. 2019; 11(8): 1256. <https://doi.org/10.3390/polym11081256>
23. Hapidin H., Romli N.A.A., Abdullah H. Proliferation study and microscopy evaluation on the effects of tannic acid in human fetal osteoblast cell line (hFOB 1.19). *Microsc. Res. Tech.* 2019; 82(11): 1928–40. <https://doi.org/10.1002/jemt.23361>
24. Muthuraj M.S.A., Janakiram S., Chithresan K. Systemic metronidazole in the treatment of periodontitis. *SunText Rev. Dental Sci.* 2020; 1(4): 124. <https://doi.org/10.51737/2766-4996.2020.024>
25. Martinez-Gutierrez F., Boegli L., Agostinho A. et al. Anti-biofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms. *Biofouling*. 2013; 29(6): 651–60. <https://doi.org/10.1080/08927014.2013.794225>
26. Steckiewicz K.P., Cieciorński P., Barcińska E. et al. Silver nanoparticles as chlorhexidine and metronidazole drug delivery platforms: Their potential use in treating periodontitis. *Int. J. Nanomedicine*. 2022; 17: 495–517. <https://doi.org/10.2147/ijn.s339046>
27. Deepa L.N., Malathi K., Kavitha P., Ramesh P. Serum soluble E-selectin in periodontal health and disease. *Journal of International Medicine and Dentistry*. 2018; 5(1): 1–10. <https://doi.org/10.18320/JIMD/201805.0101>

Сведения об авторах:

Иванов Алексей Николаевич, доктор. мед. наук, зав. отделением лабораторной диагностики Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, зав. каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Ленгерт Екатерина Владимировна, мл. научн. сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Савкина Ангелина Альбертовна, мл. научн. сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru

Ермаков Алексей Вадимович, мл. научн. сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Кириязи Татьяна Святославовна, канд. биол. наук, доцент каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России