

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ



УДК 616.314.17-008.1-092.9

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).21-25](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).21-25)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАРОДОНТЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРОДОНТИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

А.Е.Брусенцова*, Ю.Д.Ляшев*, Н.В.Цыган****, М.А.Затолокина*, Е.В.Антопольская*, А.В.Солин****

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PERIODONTIUM OF RATS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AND CHRONIC PAIN SYNDROME

A.E.Brusentsova*, Yu.D.Lyashev*, N.V.Tsygan****, M.A.Zatolokina*, E.V.Antopolskaya*, A.V.Solin****

*Курский государственный медицинский университет, brusentsovaanna81@yandex.ru**Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, 77tn77@gmail.com

***Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

****Белгородский государственный национальный исследовательский университет, medps@yandex.ru

Несмотря на достигнутые в профилактике и лечении успехи, пародонтит по-прежнему остается одной из основных проблем современной стоматологии. В последние годы значительно вырос интерес исследователей к изучению механизмов развития хронических болевых синдромов и их влияния на течение различных форм патологии, в том числе пародонтита, учитывая его высокую распространенность в обществе. Хронический болевой синдром моделировали двусторонней перевязкой седалищных нервов, а экспериментальный пародонтит — по методу, предложенному А.И.Воложиным и С.И.Виноградовой (1990). Животных выводили из эксперимента на 7, 14 и 21 сутки после моделирования экспериментального пародонтита. Показано, что моделирование пародонтита сопровождается развитием отека всех слоев пародонта, наличием воспалительных инфильтратов, дистрофическими изменениями клеток эпителия, склерозированием сосудов, постепенным развитием новообразованной соединительной ткани на протяжении 7-21 суток эксперимента. Установлены следующие особенности развития экспериментального пародонтита у крыс с предварительно сформированным хроническим болевым синдромом по сравнению с группой с экспериментальным пародонтитом: более выражены отек и дистрофические изменения клеток, достоверно выше относительный объем воспалительных инфильтратов, ниже — относительный объем новообразованной соединительной ткани. Результаты исследования позволяют сделать вывод об усилении инфильтративных процессов и торможении регенерации в пародонте у животных с экспериментальным пародонтитом и хроническим болевым синдромом.

Ключевые слова: пародонтит, хронический болевой синдром, дистрофия клеток, инфильтрат, регенерация

Для цитирования: Брусенцова А.Е., Ляшев Ю.Д., Цыган Н.В., Затолокина М.А., Антопольская Е.В., Солин А.В. Морфологические изменения в пародонте крыс с экспериментальным пародонтитом и хроническим болевым синдромом // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.21-25. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).21-25](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).21-25)

Despite the achieved success in the prevention and treatment of periodontitis, it remains one of the main problems of modern dentistry. The interest of researchers in the study of the mechanisms of chronic pain syndromes development and their influence on the course of various forms of pathology has grown significantly in recent years. It is of interest to study the effect of chronic pain on the periodontitis development due to its high prevalence in society. Chronic pain syndrome was modeled by bilateral ligation of the sciatic nerves, and experimental periodontitis — according to the method proposed by Volozhin A.I. and Vinogradova S.I. (1990). The animals were removed from the experiment on the 7th, 14th, and 21st days after modeling experimental periodontitis. It has been shown that the modeling of periodontitis is accompanied by the development of edema of all layers of the periodontium, the presence of inflammatory infiltrates, dystrophic changes in epithelial cells, vascular sclerosis, gradual development of newly formed connective tissue over 7-21 days of the experiment. The following peculiarities of the experimental periodontitis development in rats with preliminary formed chronic pain syndrome were established compared to the experimental periodontitis group: edema, dystrophic changes in cells were more pronounced, the relative volume of inflammatory infiltrates was significantly higher, and the relative volume of newly formed connective tissue was lower. The results of the study allow us to conclude that there is an increase in infiltrative processes and inhibition of regeneration in the periodontium in animals with experimental periodontitis and chronic pain syndrome.

Keywords: periodontitis, chronic pain syndrome, cell dystrophy, infiltrate, regeneration

For citation: Brusentsova A.E., Lyashev Yu.D., Tsygan N.V., Zatolokina M.A., Antopolskaya E.V., Solin A.V. Morphological changes in the periodontium of rats with experimental periodontitis and chronic pain syndrome // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.21-25. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).21-25](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).21-25)

Введение

Хроническая боль по-прежнему остается значимой медико-социальной проблемой, и ее распространенность среди населения составляет 30-50% [1]. Интенсивная хроническая боль значительно ухудшает качество жизни пациентов, вызывает нарушения психического и физического здоровья человека [2,3]. При хроническом болевом синдроме (ХБС) нарушаются регуляторно-адаптивные способности организма в целом, а также различных органов и систем, что подтверждается результатами исследования пациентов с периодонтитом [4]. Не вызывает сомнения значительное влияние ХБС на течение острых и хронических заболеваний, однако выяснение особенностей их развития при наличии хронической боли требует специального исследования.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в профилактике и лечении, хронический пародонтит и в настоящее время остается одним из наиболее распространенных заболеваний оро-фасциальной области, ухудшающим качество жизни пациентов [5,6], частота которого в возрастной группе 40-50 лет достигает 50% [7]. В медицинской практике у лиц средней и старшей возрастной групп часто наблюдается сочетание ХБС различной этиологии и хронического пародонтита. В этой связи изучение особенностей развития пародонтита на фоне ХБС будет способствовать как более глубокому пониманию патогенетических механизмов пародонтита, так и разработке патогенетически обоснованного лечения пациентов с такой патологией.

Цель работы — изучение особенностей морфологических изменений тканей при экспериментальном пародонтите на фоне ХБС.

Методика исследования

Работа выполнена на 116 крысах-самцах Вистар ($n = 116$) массой 180-220 г. Лабораторных животных содержали в стандартных условиях при свободном доступе к пище и воде. Эксперименты выполнены с соблюдением положений Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и правил надлежащей лабораторной практики (приказ МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г.). Проведение исследования одобрено региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (Протокол заседания секции доклинических исследований РЭК №2 от 19.10.2020 г.).

Экспериментальные животные были разделены на 6 групп:

- 1) интактные животные ($n = 8$);
- 2) крысы с ХБС ($n = 18$, по 6 на каждый срок эксперимента);
- 3) ложнооперированные крысы ($n = 18$, по 6 на каждый срок эксперимента),
- 4) крысы с экспериментальным пародонтитом (ЭП) ($n = 24$, по 8 на каждый срок эксперимента),
- 5) ложнооперированные животные с ЭП ($n = 24$, по 8 на каждый срок эксперимента),
- 6) крысы с ХБС и ЭП ($n = 24$, по 8 на каждый срок эксперимента).

В асептических условиях под хлоралгидратным наркозом (доза 400 мг/кг внутривенно) экспериментальным животным моделировали ХБС путем двусторонней перевязки седалищных нервов на уровне средней части бедра [8]. Через 2 недели операционная рана заживала, и животных использовали в дальнейших экспериментах. Ложнооперированным животным выполняли аналогичную операцию без перевязки седалищных нервов. Ложнооперированных крыс и животных с ХБС выводили из эксперимента через 5, 6 и 7 нед после проведения операции. Выбор указанных сроков обусловлен протоколом эксперимента по изучению течения ЭП у крыс с ХБС.

ЭП моделировали по методу, предложенному А.И. Воложиным и С.И. Виноградовой [9]. Под наркозом накладывали нить из шовного материала в виде восьмерки на резцы нижней челюсти с последующим погружением лигатуры в зубодесневой желобок и ее фиксацией дополнительными узлами. Нить оставляли на 14 дней, а затем удаляли. Крыс выводили из эксперимента на 7, 14 и 21-е сутки после снятия нити перидозировкой хлоралгидратного наркоза.

Ложнооперированным крысам и животным с ХБС моделировали ЭП через 2 недели после выполнения соответствующей операции, т. е. схема эксперимента была следующей: моделирование ХБС или ложная операция, далее, спустя 2 недели — моделирование ЭП (в течение 2 недель), а затем, через 7, 14 или 21 день после окончания формирования ЭП — выведение животных из эксперимента (общая продолжительность эксперимента — 5, 6 или 7 недель после моделирования ХБС или ложной операции).

После выведения животных из эксперимента необходимый для исследования биоматериал (фрагмент нижней челюсти) фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин по стандартной методике и изготавливали срезы толщиной 7-8 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ван-Гизона. Световую микроскопию проводили на микроскопе Nikon Eclipse Ni с использованием программного обеспечения NIS Elements AR. Рассчитывали следующие относительные показатели в процентах: плотность сосудов в сосочковом слое десны, площадь инфилтратов, площадь новообразованной волокнистой соединительной ткани (ткань без признаков деградации).

При статистической обработке полученных результатов нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка, а гомогенность дисперсий — по критерию Левена. Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна—Уитни. Применение непараметрической статистики было связано с небольшим размером выборок, разным характером распределения в вариационных рядах и неравенством дисперсий при сравнении групп. Материал представлен как медиана (Me), нижний (Q1) и верхний (Q2) квартили. В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.

Результаты исследования и их обсуждение

Структурная организация пародонта у ложнооперированных животных и животных с ХБС была не нарушена и не имела достоверных морфологических отличий от группы интактных животных.

На 7-21 сутки после окончания моделирования ЭП установлены следующие изменения тканей пародонта: отек всех слоев пародонта, дистрофические изменения клеток эпителия, преимущественно гидропическая дистрофия, отмечается акантоз эпителия. Определяются многочисленные инфильтраты, состоящие преимущественно из нейтрофилов (рис.1), медиана площади которых составляет от 47% (7 сутки) до 29% (21 сутки) (см. табл.). Сосудистые изменения проявляются уменьшением площади сосудистого русла по сравнению с интактной группой (6,5%). В субэпителиальных слоях на протяжении эксперимента развивается волокнистая соединительная ткань, которая составляет от 24% на 7 сутки до 55,5% на 21 сутки. Сосуды надкостницы склерозированы.

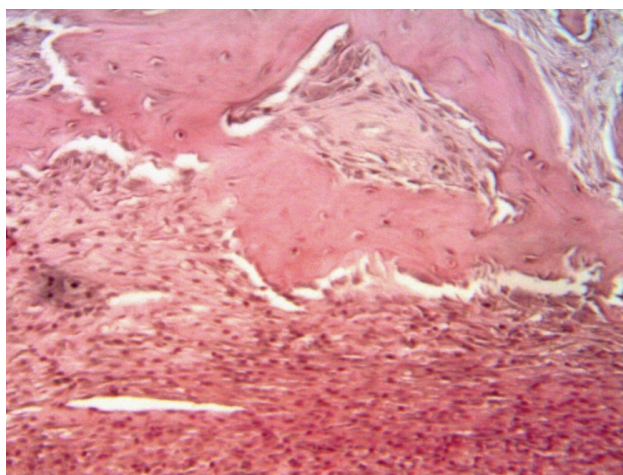


Рис.1. Пародонт крысы с экспериментальным пародонтизом. 14 сутки. Периодонтальная соединительная ткань инфильтрирована лейкоцитами, выражены признаки интерстициального отека. $\times 400$. Окраска гематоксилин+эозин

У ложнооперированных крыс с ЭП гистологические изменения в пародонте не отличались от аналогичных нарушений у животных с ЭП на всем протяжении эксперимента.

У крыс с ЭП и ХБС на 7-21 сутки после снятия нити установлено, что изменения тканей более выражены по сравнению с животными с ЭП: отек всех слоев пародонта, дистрофические изменения клеток эпителия, преимущественно гидропическая дистрофия, иногда встречаются клетки с баллонной дистрофией, отмечается акантоз эпителия. Однако на 7 сутки относительные площади, занимаемые воспалительными инфильтратами, волокнистой соединительной тканью, не отличаются статистически достоверно от аналогичных показателей в группе ЭП и ХБС. На 14-21 сутки эксперимента у животных с ЭП и ХБС площадь, занимаемая скоплениями нейтрофилов, как в эпителии, так и в субэпителиальных слоях больше на 21,9-27,6% ($p < 0,05$) по сравнению с группой ЭП (рис.2). Волокнистая соединительная ткань заполняет менее половины площади среза ($p < 0,05$ по сравнению с группой ЭП).

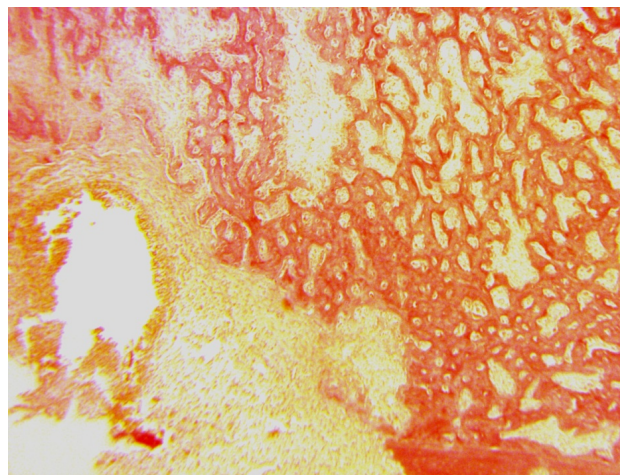


Рис.2. Пародонт крысы из группы ЭП и ХБС. Обширные локальные инфильтраты клеток воспалительного ряда, расположенные в периодонтальной щели. В соединительной ткани пародонта наблюдаются хорошо выраженные признаки интерстициального отека. $\times 400$. Окраска по методу Ван Гизона

Морфологические показатели у крыс с ЭП, ложнооперированных крыс с ЭП, крыс с ЭП на фоне хронического болевого синдрома

Группа \ Показатель	Срок эксперимента	Относительная площадь сосудов в сосочковом слое десны, %	Относительная площадь инфильтратов в десне, %	Относительная площадь волокнистой соединительной ткани в десне, %
Экспериментальный пародонит	7 сутки	6,5[5,5; 7,0]	47,0[44,0; 51,5]	24,0[22,5; 27,5]
	14 сутки	6,0[5,5; 7,0]	36,5[30,5; 40,5]	39,0[33,5; 46,5]
	21 сутки	6,0[5,0; 7,0]	29,0[24,0; 31,0]	55,5[52,0; 61,0]
Экспериментальный пародонит у ложнооперированных крыс	7 сутки	6,0[5,0; 7,0]	47,5[42,5; 50,5]	24,0[22,0; 26,0]
	14 сутки	6,0[6,0; 7,0]	32,5[30,0; 38,5]	40,0[38,5; 42,0]
	21 сутки	6,0[5,5; 7,0]	33,5[28,5; 37,0]	59,5[57,5; 61,5]
Экспериментальный пародонит у крыс с ХБС	7 сутки	5,5[5,0; 6,5]	50,5[47,0; 55,5]	27,0[25,5; 32,0]
	14 сутки	5,0[4,0; 5,0]	44,5[41,0; 48,0]*	31,5[29,5; 34,5]*
	21 сутки	7,0[6,0; 8,0]	37,0[35,5; 39,5]*	43,0[40,0; 45,5]*

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с группой экспериментальный пародонит

Полученные результаты показывают, что развитие ЭП на фоне предварительно сформированного ХБС имеет следующие особенности: увеличение относительной площади инфильтратов, уменьшение относительной площади новообразованной волокнистой соединительной ткани на 14 и 21 сутки эксперимента по сравнению с группой ЭП. Также в группе ЭП и ХБС более выражены дистрофические изменения эпителия и отек эпителия и субэпителиальных тканей.

В работе не установлено нарушений структуры ткани пародонта у крыс с ХБС. Это объясняется, по нашему мнению, развитием адаптивных процессов в организме при хронической боли. В частности, показано, что при стрессе, в том числе и болевом, наблюдается синтез нейроактивных стероидов, метаболиты которых способны снижать повреждающее действие глюкокортикоидов [10].

Полученные в работе результаты подтверждают данные литературы о характере морфологических изменений в пародонте при ЭП [7,11]. Морфологические особенности развития пародонтита у животных с предварительно сформированным ХБС обусловлены нарушением продукции биологически активных веществ под влиянием хронической боли. Ранее установлено увеличение секреции инсулиноподобных (IGF-1 и IGF-2) и эпидермального (EGF) факторов роста и нарушение продукции фибробластического фактора роста, ангиогенных факторов и вазоактивных веществ в коже у мышей с ХБС [8,12]. Данные изменения могут оказывать негативное влияние на регенеративные процессы при пародонтите. При исследовании содержания эндотелиальных факторов роста сосудов в коже у мышей с ХБС показано усиление продукции VEGF-A и VEGF-C, рецептора VEGFR-1, но снижение VEGFR-3 рецептора, а также изменение продукции биогенных аминов и снижение содержания эндотелина-1, что означает нарушение микроциркуляции в коже при ХБС [8]. Кроме того, дисбаланс эндотелиальных факторов роста сосудов может приводить к формированию незрелых капилляров, имеющих повышенную проницаемость, что вызывает развитие выраженного отека. Усиление образования инфильтратов у крыс с ЭП и ХБС может быть связано с повышением секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО_{альфа}) и металлопротеаз глиальных клетками при нейропатической боли, что показано ранее [13], а также нарушениями прооксидантно-антиоксидантного баланса [14].

Выводы

1. Формирование ХБС не вызывает развития морфологических изменений в ткани пародонта на 5, 6 и 7 неделях эксперимента.

2. У крыс с экспериментальным пародонтитом развиваются следующие изменения в ткани пародонта: отек всех слоев пародонта, наличие воспалительных инфильтратов, дистрофические изменения клеток эпителия, склерозирование сосудов, постепенное развитие волокнистой соединительной ткани на протяжении 7-21 суток эксперимента.

3. У животных с ЭП и ХБС отмечается усиление отека и образования воспалительных инфильтратов,

а также торможение регенерации в пародонте по сравнению с группой ЭП.

1. Fayaz A., Croft P., Langford R.M. et al. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies // *British Medical Journal*. 2016. Vol.20. №6(6). Article ID: e010364. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010364>
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018. Т.10. №2. С.4-11. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>
3. Kuhner R., Flor H. Structural plasticity and reorganization in chronic pain // *Nature Reviews Neuroscience*. 2017. Vol.18. №1. P.20-30. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.162>
4. Алуханян Л.О., Абушевич В.Г., Полищук С.В. и др. Влияние болевого синдрома при периодонтите на адаптивные возможности организма человека // *Российский журнал боли*. 2021. Т.19. №4. С.5-9. DOI: <https://doi.org/10.17116/pain2021190415>
5. Нагорнев С.Н., Рябцун О.И., Фролов В.К. и др. Качество жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при курсовом применении озона в сочетании с транскраниальной магнитотерапией // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018. №4. С.13-19. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/02>
6. Иорданишвили А.К., Бельских О.А., Музыкин М.И. и др. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта у взрослых при хронической болезни почек // *Пародонтология*. 2015. Т.20. №4(77). С.40-44.
7. Леонтьев В.К., Фаустов Л.А., Галенко-Ярошевский П.А. и др. Хронический генерализованный пародонтит: клиническая и экспериментальная фармакотерапия метаболитическими корректорами. Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. 403 с.
8. Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Влияние хронической боли на некоторые метаболические процессы в коже самок мышей // *Российский журнал боли*. 2018. №4(58). С.46-54. DOI: <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.027>
9. Леонтьев В.К., Целуйко К.В., Задорожний А.В. и др. Влияние сочетания наносеребра и новой инъекционной формы рексоды на состояние тканей пародонта при экспериментальном пародонтите у крыс // *Стоматология для всех*. 2020. №2(91). С.12-16. DOI: [https://doi.org/10.35556/ldr-2020-2\(91\)12-16](https://doi.org/10.35556/ldr-2020-2(91)12-16)
10. Marklund N., Peltonen M., Nilsson T.K., Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke // *Journal of Internal Medicine*. 2004. Vol.256. №1. P.15-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01334.x>
11. Кутепов И.В., Ляшев Ю.Д., Дергунов А.В. и др. Влияние синтетических аналогов индолицина на морфологические изменения при остром пародонтите // *Вестник НовГУ*. 2019. Т.113. №1. С.10-13. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1\(113\).10-13](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1(113).10-13)
12. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М. и др. Влияние хронической боли на динамику некоторых ростовых факторов в интактной и патологически измененной коже самок мышей с меланомой B16/F10 // *Российский журнал боли*. 2017. №3-4 (54). С.37-44.
13. Ru-Rong J., Temugin B., Maiken N. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? // *Pain*. 2013. Vol.154. P.S10-S28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.022>
14. Локтионов А.Л., Коноплия А.И., Лунев М.А., Караулов А.В. Иммуные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // *Иммунология*. 2015. Т.36. №5. С.319-328.

References

1. Fayaz A., Croft P., Langford R.M., Donaldson L.J., Jones G.T. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *British Medi-*

- cal Journal, 2016, vol. 20, no. 6(6), art. e010364. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010364
2. Parfenov V.A., Yahno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.C., Golovacheva V.A., Isaikin A.I., Evzikov G.Y., Karateev A.E., Habirov F.A., Shirokov V.A. Ost-aya nespetsificheskaya (skeletno-myshechnaya) poyasnich-naya bol'. Rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu boli (ROIB) [Acute nonspecific (skeletal-muscular) lumbar pain. Recommendations of Russian society for pain study (RSPS)]. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika — Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics, 2018, vol. 10, no. 2, pp. 4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
 3. Kuhner R., Flor H. Structural plasticity and reorganization in chronic pain. Nature Reviews Neuroscience, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 20–30. doi: 10.1038/nrn.2016.162
 4. Alukhanyan L.O., Abushkevich V.G., Polishchuk S.V., Serobyay A.O., Zabolotskikh N.V. Vliyaniye bolevoogo sindroma pri periodontite na adaptivnyye vozmozhnosti organizma cheloveka [Influence of pain syndrome following periodontitis on the human body adaptive capacity]. Rossiyskiy zhurnal boli — Russian Journal of Pain, 2021, vol. 19, no. 4, pp. 5–9. doi: 10.17116/pain2021190415
 5. Nagornev S.N., Ryabtsun O.I., Frolov V.K., Budnyak M.A., Gurevich K.G., Puzyreva G.A. Ka-chestvo zhizni patsiyentov s khronicheskim generalizo-vannym parodontitom pri kursovom primenenii ozona v sochetanii s transkraniyal'noy magnitoterapiyey [Quality of the life of patients with chronic generalized periodontitis in course administration of ozone in the combination with magnetotherapy]. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorovie" — Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health", 2018, no. 4, pp. 13–19. doi: 10.21626/vestnik/2018-4/02
 6. Iordanishvili A.K., Bel'skih O.A., Muzykin M.I., Chernysch V.F., Tischkov D.S. Zabolevaniya parodonta i slizistoy obolochki po-losti rta u vzroslykh pri khronicheskoy bolezni pochek [Diseases of periodontium and mucosal layer of throat cavity in adults in chronic disease of kidneys]. Parodontologiya — Periodontology, 2015, vol. 20, no. 4(77), pp. 40–44.
 7. Leontyev V.K., Faustov L.A., Galenko-Yaroshevsky P.A., Popkov V.L. Khronicheskiy generalizovanny parodon-tit: klinicheskaya i eksperimental'naya farmakoterapiya metabolicheskimi korrektorami [Chronic generalized periodontitis: clinical and experimental pharmacotherapy by metabolic correctors]. Krasnodar, Prosvesheniye-Yug Publ., 2012. 403 p.
 8. Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Kozlova L.S., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D. Vliyaniye khronicheskoy boli na nekotoryye metaboli-cheskiye protsessy v kozhe samok myshey [Influence of chronic pain on some metabolic processes in the skin of female mice]. Rossiyskiy zhurnal boli — Russian Journal of Pain, 2018, no. 4(58), pp. 46–54. doi: 10.25731/RASP.2018.04.027
 9. Leontyev V.K., Tseluyko K.V., Zadorozhny A.V., Popkov V.L., Galenko-Yaroshevsky P.A. Vliyaniye sochetaniya nanoserebra i novoy in"yeksion-noy formy reksoda na sostoyaniye tkaney parodonta pri eksperimental'nom parodontite u kryss [The effect of combining nanosilver and new injection form of rexod on the periodontal tissue state in experimental periodontitis in rats]. Stomatologiya dlya vseh — Dentistry for All, 2020, no. 2, pp. 12–16. doi: 10.35556/idr-2020-2(91)12-16
 10. Marklund N., Peltonen M., Nilsson T.K., Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. Journal of Internal Medicine, 2004, vol. 256, no. 1, pp. 15–21. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01334.x
 11. Kutepov I.V., Lyashev Yu.D., Artyushova E.B., Liashev A.Yu. Vli-yaniye sinteticheskikh analogov indolitsidina na mor-fologicheskiye izmeneniya pri ostrom parodontite [Influence of synthetic analogues of indolicidin on morphological changes in acute periodontitis]. Vestnik NovGU, 2019, vol. 113, no. 1, pp. 10–13. doi: 10.34680/2076-8052.2019.1(113).10-13
 12. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Vliya-niye khronicheskoy boli na dinamiku nekotorykh rostovykh faktorov v intaktnoy i patologicheskoy izmenen-noy kozhe samok myshey s melanomoy V16/F10 [Effect of chronic pain on dynamics of some growth factors in intact and pathologically changed skin of female mice with B16 melanoma]. Rossiyskiy zhurnal boli — Russian Journal of Pain, 2017, no. 3–4(54), pp.37–44.
 13. Ru-Rong J., Temugin B., Maiken N. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? Pain, 2013, vol. 154, pp. 10–28. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.022
 14. Loktionov A.L., Konoplya A.I., Lunyov M.A., Karaulov A.V. Immunnye i oksidantnyye narusheniya v patogene-ze vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta [Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontium diseases] Immunologiya — Immunology. 2015, vol. 36, no. 5, pp. 319–328.