

## **ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПОЛИКОМПОНЕНТНОГО СОЕДИНЕНИЯ ЛХТ-2-20 НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПАРОДОНТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ**

**Хайдар Д.А.<sup>1</sup>, Захватов А.Н.<sup>2</sup>, Яснецов В.В.<sup>3,4</sup>, Скачилова С.Я.<sup>4</sup>, Тарасова Т.В.<sup>2</sup>, Захаркин И.А.<sup>2</sup>, Климов А.В.<sup>2</sup>, Паршина А.Ю.<sup>2</sup>, Шаев А.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, e-mail: dhaidarA@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: zachvatan78@mail.ru;

<sup>3</sup>ФГБУН Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, e-mail: doc@imbp.ru;

<sup>4</sup>АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», Старая Купавна, e-mail: vnc@pc-club.ru

С учетом современных представлений об этиопатогенезе воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта одним из ключевых дестабилизирующих факторов считается дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем. В целях совершенствования комплексной терапии хронического пародонтита становится обоснованным применение средств с антиоксидантной активностью. Оценка влияния нового поликомпонентного соединения ЛХТ-2-20 на течение воспалительных и деструктивных процессов соединительнотканых структур при пародонтите в эксперименте. Экспериментальное исследование проводилось в стандартных лабораторных условиях учебного вивария на 140 белых обополюх беспородных крысах массой 180–220 г. Оценка процессов деградаци и синтеза коллагеновых структур проводилась по показателям свободного, пептидносвязанного и белковосвязанного оксипролина, уровень которых оценивался по методике П.Н. Шараева. Местный статус тканей пародонта оценивался по состоянию слизистой оболочки полости рта; наличию кровоточивости, глубине пародонтальных карманов, определяемой с использованием модифицированного пародонтологического зонда; степени подвижности зубов. Установлено, что применение ЛХТ-2-20 способствует уменьшению интенсивности процессов деградаци коллагеновых фибрилл, отмечено выраженное уменьшение воспалительных явлений пародонтальных тканей, что проявлялось в нормализации показателей местного статуса пародонта. Применение нового поликомпонентного соединения ЛХТ-2-20 способствовало выраженному уменьшению интенсивности деструктивных процессов, приближая определяемые показатели к интактным значениям. Вышеописанные изменения сопровождалась купированием локальных воспалительных явлений при визуальной оценке состояния тканей, что отражает подавление деструктивных и избыточных пролиферативных процессов пародонтального комплекса.

Ключевые слова: пародонтит, оксипролин, деструкция коллагена, воспалительные изменения, комплексная терапия.

## **THE EFFECT OF THE NEW POLYCOMPONENT COMPOUND LHT-2-20 ON THE INTENSITY OF DESTRUCTIVE PERIODONTAL PROCESSES IN EXPERIMENTAL PERIODONTITIS**

**Khaydar D.A.<sup>1</sup>, Zakhvatov A.N.<sup>2</sup>, Yasnetsov V.V.<sup>3,4</sup>, Skachilova S.Ya.<sup>4</sup>, Tarasova T.V.<sup>2</sup>, Zakharkin I.A.<sup>2</sup>, Klimov A.V.<sup>2</sup>, Parshina A.Yu.<sup>2</sup>, Shaev A.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> FGBOU VO «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, e-mail: dhaidarA@mail.ru;

<sup>2</sup> FGBOU VO «National Research Ogarev Mordovia State University», Saransk, e-mail: zachvatan78@mail.ru;

<sup>3</sup> FGBUN State Scientific Center of Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, e-mail: doc@imbp.ru;

<sup>4</sup> AO «All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety», Staraja Kupavna, e-mail: vnc@pc-club.ru

In light of current ideas about the etiopathogenesis of inflammatory and destructive processes of periodontal tissues, an imbalance of pro-oxidant and antioxidant systems is considered as one of key destabilizing factors. In order to improve the complex therapy of chronic periodontitis, the using of agents with antioxidant activity becomes explainable. The purpose of the study. Evaluation of anti-inflammatory and antioxidant activity of a new polycomponent compound LHT-2-20, which is a combination of ketoprofen and mexidol. The experimental study was conducted in standard laboratory conditions of a training vivarium on 140 white bisexual mongrel rats weighing 180–220 g. The assessment of the degradation processes of collagen structures was carried out according to the indicators of free, peptide-bound and protein-bound oxyproline, the level of which was assessed by the

method of P.N. Sharaev. The local status of periodontal tissues was assessed by the state of the oral mucosa; the presence of bleeding, the depth of periodontal pockets, determined using a modified periodontal probe; the degree of mobility of teeth. It was found that the use of LHT-2-20 contributes to a marked decrease in the intensity of the degradation of collagen fibrils, while a marked decrease in the inflammatory phenomena of periodontal tissues was noted. The use of a new multicomponent compound LHT-2-20 contributed to a marked decrease in the intensity of destructive processes, bringing the determined indicators closer to intact values. The above-described changes were accompanied by a marked decrease in inflammatory phenomena during visual assessment of the condition of periodontal tissues, which reflects the suppression of local destructive and excessive proliferative processes.

Keywords: periodontitis, oxyproline, collagen destruction, inflammatory changes, complex therapy.

В настоящее время, несмотря на совершенствование и внедрение в практику новых методов лечения, воспалительным заболеваниям пародонта подвержена половина населения планеты. При анализе данных, опубликованных Национальным центром статистики США, определено, что более 47% населения страдают заболеваниями пародонта [1]. Аналогичная динамика распространенности данной патологии демонстрируется и российскими исследователями. При оценке пародонтологического статуса у лиц в возрасте 35–44 лет признаки заболевания пародонта были обнаружены в 82% случаев [2].

На настоящий момент свободнорадикальным механизмам повреждения отводится важная роль в этиопатогенезе процессов воспаления и деструкции, протекающих в тканях пародонта [3]. Деструкция соединительнотканного матрикса осуществляется как за счет реализации защитных реакций врожденного иммунитета, выражающихся в продукции нейтрофилами активных форм кислорода, так и путем высвобождения коллагеназ, воздействующих на пептидные связи спирализованных областей коллагена [4]. Возникающие нарушения окислительного гомеостаза и микроциркуляции ведут к развитию патологических изменений тканей пародонта, характеризующихся появлением кровоточивости, формированию пародонтальных карманов и патологической подвижности [5].

Непрерывно рецидивирующее течение заболевания приводит к интенсификации дегенеративно-деструктивных процессов пародонта, следствием которых является формирование пародонтоза, приводящего к потере зубов и снижению качества жизни [6]. Важной задачей при лечении пародонтита является достижение и поддержание стойкой ремиссии [7]. Согласно клиническим рекомендациям, в стандарт лечения пародонтита включены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), применяемые в составе комплексной терапии. Несмотря на наличие выраженного противовоспалительного эффекта, применение НПВС, в частности кетопрофена, ограничивается неспособностью коррекции гомеостаза в пораженных тканях, что является следствием отсутствия выраженного антиоксидантного, антигипоксантажного, мембранстабилизирующего и регенерирующего действия. Наличие ЦОГ-ингибирующей активности НПВС в сочетании с недостаточным цитопротекторным действием может способствовать формированию эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а также развитию системных

побочных эффектов [8]. Наличие вышеперечисленных недостатков обуславливает необходимость поиска новых средств комплексного действия, которым будут присущи наряду с противовоспалительными также и антиоксидантные и цитопротекторные свойства, что будет способствовать быстрому купированию воспалительно-деструктивных процессов и стимуляции репарации тканей пародонта в сочетании с нивелированием побочных явлений. Синтез нового поликомпонентного средства 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния-2-(3-бензоилфенил)-пропаноата (лабораторное наименование ЛХТ-2-20) был осуществлен в отделе химии и технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля ВНЦ БАВ, Россия. Получен патент на изобретение № 2793537 от 04.04.2023 г. [9].

**Цель исследования.** Оценка влияния нового поликомпонентного соединения ЛХТ-2-20 на течение воспалительных и деструктивных процессов соединительнотканых структур при пародонтите в эксперименте.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальное исследование проводилось в стандартных лабораторных условиях учебного вивария на 140 белых обополах беспородных крысах массой 180–220 г. Исследование проводилось в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, и Федеральным законом от 27.12.2018 № 498-ФЗ (ред. от 27.12.2019) «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». В качестве препаратов сравнения нового поликомпонентного средства 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния-2-(3-бензоилфенил)-пропаноата (ЛХТ-2-20) были выбраны фармакологические средства кетопрофен и мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), обладающие противовоспалительным и антиоксидантным действием соответственно.

Моделирование экспериментального пародонтита проводилось на белых нелинейных крысах обоого пола массой 180–220 г в соответствии с методикой, предложенной К.Д. Школьной, В.Г. Атрушкевич [10]. Животным на 1-е, 3-е и 5-е сутки эксперимента осуществлялось внутримышечное введение преднизолона в дозах 12 мг на 1 кг массы тела. После введения последней дозы глюкокортикостероида с использованием общей анестезии осуществлялось прошивание десны между первым и вторым большим коренным зубом с последующей фиксацией узла с вестибулярной стороны пломбирочным материалом. Вывод животных из эксперимента осуществлялся на 25-е сутки исследования после прекращения лечения под изофлюрановым наркозом методом декапитации.

Экспериментальные животные были распределены на 5 серий: первая – интактная (15 особей), вторая – контрольная серия, без лечения (33 особи), третья – внутрижелудочное

введение кетопрофена в дозе 3,26 мг/кг, соответствующей 2,0% показателя LD<sub>50</sub> (32 особи), четвертая – внутрижелудочное введение мексидола в дозе 45,55 мг/кг, соответствующей 5,0% показателя LD<sub>50</sub> (33 особи), пятая – внутрижелудочное введение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния-2-(3-бензоилфенил)-пропаноата (ЛХТ-2-20) в дозе 9,68 мг/кг, соответствующей 2,0% показателя LD<sub>50</sub> (32 особи). Исследуемые соединения вводились эндогастрально 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Мониторинг результатов осуществлялся на 25-е сутки.

По направленности метаболизма коллагена оценивались процессы деградации коллагеновых структур – их интенсивность определялась по уровню свободного оксипролина (СО), а активность процессов биосинтеза новообразованных волокон – по концентрации пептидосвязанного (ПСО) и белковосвязанного (БСО) оксипролина. Вышеперечисленные показатели определялись с использованием метода Н.П. Шараева [11].

Местный статус тканей пародонта оценивался по состоянию слизистой оболочки полости рта; наличию кровоточивости, выраженность которой определялась по шкале от 0 до 3 баллов; глубине пародонтальных карманов, определяемой с использованием модифицированного пародонтологического зонда; степени подвижности зубов.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием IBM SPSS Statistics версии 20.0. После оценки нормальности распределения данных применялись однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и параметрический критерий Тьюки.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Моделирование пародонтита в контрольной серии приводило к значительному росту СО относительно интактных значений на 100,5% ( $p < 0,001$ ), что указывало на высокий уровень биodeградации коллагеновых волокон пародонта вследствие прогрессирования воспаления. На фоне продолжающихся деструктивных процессов коллагена в контрольной серии без лечения наблюдался значительный рост ПСО и БСО, превышая референсные значения на 430,5% ( $p < 0,001$ ) и 103,8% ( $p < 0,001$ ) соответственно (табл. 1).

При НПВС-терапии кетопрофеном определялось снижение уровня СО на 15,6% ( $p_1 < 0,001$ ) относительно показателей контрольной серии с сохранением его преобладания на 69,3% ( $p < 0,001$ ) над аналогичными показателями интактных животных. Отмечалось снижение роста фракций ПСО и БСО на 27,9% ( $p_1 < 0,001$ ) и 14,5% ( $p_1 < 0,001$ ) соответственно в сравнении с серией контроля, однако их уровни также были выше референсных значений на 282,4% ( $p < 0,001$ ) и 74,3% ( $p < 0,001$ ). Данная динамика изменения показателей указывала на некоторое ограничение интенсивности катаболических процессов обмена коллагена, но со значительным сохранением процессов деградации. Также отмечалась тенденция к уменьшению процессов фиброобразования в поврежденных пародонтальных тканях.

При в/ж введении мексидола определялось снижение фракций оксипролина, определяющих деструктивные процессы в пародонтальных тканях. Уровень СО сыворотки крови уменьшился на 26,7% ( $p_1 < 0,001$ ), а показатели ПСО и БСО снизились на 49,7% ( $p_1 < 0,001$ ) и 27,8% ( $p_1 < 0,001$ ) соответственно относительно показателей серии контроля. Анализируя полученные данные, можно сказать, что применение мексидола оказывало более выраженное корректирующее влияние в сравнении с серией в/ж введения кетопрофена, приводя к уменьшению интенсивности процессов катаболизма и торможению избыточной пролиферации соединительной ткани в пародонтальных тканях.

Эндогастральное введение нового соединения ЛХТ-2-20 оказывало более значимое корректирующее влияние на метаболизм коллагена. Так, уровень СО максимально снижался, превышая норму лишь на 22,3% ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о значительном уменьшении доли биodeградируемых коллагеновых волокон, ПСО превышал норму на 67,6% ( $p < 0,001$ ), а БСО – на 21,3% ( $p < 0,001$ ), отражая рост грануляционной ткани и процессы фиброзирования десневых карманов пародонта.

Таблица 1

Влияние нового комбинированного соединения ЛХТ-2-20 на показатели метаболизма коллагена при экспериментальном пародонтите

| Серии эксперимента     |                   | Свободный оксипролин, мкмоль/л | Пептидосвязанный оксипролин, мкмоль/л | Белковосвязанный оксипролин, мкмоль/л |
|------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Интактная серия (n=15) |                   | 13,72±0,51                     | 7,44±0,36                             | 51,34±1,79                            |
| Опытные серии          | Контроль (n=30)   | 27,51±0,87*                    | 39,47±1,34*                           | 104,62±2,31*                          |
|                        | Кетопрофен (n=30) | 23,23±0,74*^                   | 28,45±0,84*^                          | 89,47±1,74*^                          |
|                        | Мексидол (n=30)   | 20,16±0,60*^A                  | 19,84±0,65*^A                         | 75,56±1,27*^A                         |
|                        | ЛХТ-2-20 (n=32)   | 16,78±0,62*^AB                 | 12,47±0,49*^AB                        | 62,26±0,98*^AB                        |

Примечание: \* – достоверность различия по отношению к показателям интактных животных ( $p < 0,001$ ); ^ – достоверность различия по отношению к показателям контрольной серии ( $p_1 < 0,001$ ); A – достоверность различия по отношению к показателям серии применения кетопрофена ( $p_2 < 0,001$ ); B – достоверность различия по отношению к показателям серии применения мексидола ( $p_3 < 0,001$ ).

При оценке местного статуса полости рта лабораторных животных контрольной серии определялись выраженная гиперемия десны, кровоточивость, проявляющаяся сразу после проведения зондирования. При определении глубины пародонтальных карманов отмечались их увеличение на 1,02 мм ( $p < 0,001$ ), а также усиление подвижности зубов до 2,05 ( $p < 0,001$ ) относительно показателей интактных животных. Данные изменения свидетельствуют об имеющихся воспалительно-дегенеративных изменениях пародонтальных тканей, приводящих к формированию патологической подвижности.

В сериях применения кетопрофена и мексидола при осмотре полости рта животных определялось снижение выраженности воспалительных изменений, что проявлялось в уменьшении интенсивности гиперемии десневого края. Отмечалось уменьшение кровоточивости десны: при введении кетопрофена ее интенсивность снизилась на 31,6% ( $p_1 < 0,001$ ), при введении мексидола – на 25,6% ( $p_1 < 0,001$ ) относительно аналогичных значений группы контроля. Кроме этого, определялись уменьшение глубины пародонтальных карманов и снижение степени подвижности зубов: при применении кетопрофена – на 40% ( $p_1 < 0,001$ ) и 16,2% ( $p_1 < 0,001$ ), мексидола – на 32,1% ( $p_1 < 0,001$ ) и 30,5% ( $p_1 < 0,001$ ) соответственно в сравнении с показателем контрольных животных.

При внутрижелудочном введении ЛХТ-2-20 в ходе осмотра полости рта визуализировалась десна бледно-розового цвета с незначительной кровоточивостью: отмечалось снижение ее выраженности в сравнении с сериями применения кетопрофена и мексидола на 27% ( $p_2 < 0,001$ ) и 33% ( $p_3 < 0,001$ ) соответственно. При зондировании определялись более выраженное уменьшение глубины десневой борозды на 27,8% ( $p_2 < 0,001$ ) и 35,7% ( $p_3 < 0,001$ ) в сравнении с сериями применения кетопрофена и мексидола соответственно, а также снижение степени подвижности зубов на 33,8% ( $p_2 < 0,001$ ) и 19,5% ( $p_3 < 0,001$ ) соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Влияние нового комбинированного соединения ЛХТ-2-20 на показатели состояния пародонтальных тканей крыс при экспериментальном пародонтите

| Серии эксперимента     |                   | Кровоточивость десны, балл<br>Bleeding gums, ball | Глубина пародонтальных карманов, мм<br>Depth of periodontal pockets, mm | Подвижность зубов, степень<br>Tooth mobility, degree |
|------------------------|-------------------|---|---|--|
| Интактная серия (n=15) |                   | 0   | 0,29±0,07   | 0  |
| Опытные серии          | Контроль (n=30)   | 3,16±0,12*  | 1,31±0,18*  | 2,1±0,11*  |
|                        | Кетопрофен (n=30) | 2,16±0,05*^                                       | 0,79±0,02*^   | 1,76±0,10*^  |
|                        | Мексидол (n=30)   | 2,35±0,20*^                                       | 0,89±0,02*^A  | 1,46±0,11*^A   |
|                        | ЛХТ-2-20 (n=32)   | 1,31±0,03*^AB                                     | 0,43±0,01*^AB   | 1,05±0,11*^AB  |

Примечание: \* – достоверность различия по отношению к показателям интактных животных ( $p < 0,001$ ); ^ – достоверность различия по отношению к показателям контрольной серии ( $p_1 < 0,001$ ); A – достоверность различия по отношению к показателям серии применения кетопрофена ( $p_2 < 0,001$ ); B – достоверность различия по отношению к показателям серии применения кетопрофена ( $p_3 < 0,001$ ).

**Заключение.** Исходя из результатов проведенного исследования, при моделировании пародонтита установлен значительный рост СО, что указывает на деструктивные изменения

соединительнотканых структур пародонта. Высокие уровни ПСО и БСО свидетельствуют об активной пролиферации коллагеновых волокон патологических грануляций в области десневых карманов, а также начальных процессах фиброзной дегенерации воспаленных тканей пародонта. Выявленные метаболические нарушения коллагена подтверждаются формированием морфологических изменений тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера, что указывает на дальнейшее прогрессирование хронического пародонтита, приводящего к потере зубов.

Проведенные курсы терапии кетопрофеном и мексидолом способствовали некоторому замедлению деструктивных процессов и активации репарации относительно серии контроля, что сопровождалось улучшением местного состояния пародонтальных тканей и ограничением воспалительных процессов тканей пародонта. Однако относительно референсных значений показателей метаболизма коллагена отмечалось сохранение высокого уровня СО, а также ПСО и БСО, что говорит о сохраняющихся деструктивных процессах пародонтального комплекса.

Применение нового комбинированного соединения ЛХТ-2-20 способствовало выраженному уменьшению интенсивности процессов деградации коллагена, приближая определяемые показатели к интактным значениям. Вышеописанные изменения сопровождалось купированием воспалительных явлений при визуальной оценке состояния тканей пародонта, что отражает подавление деструктивных и избыточных пролиферативных процессов.

### Список литературы

1. Trindade D., Carvalho R., Machado V., Chambrone L., Mendes J.J., Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies // J. Clin. Periodontol. 2023. № 50(5). С. 604-626. DOI: 10.1111/jcpe.13769
2. Щипский А.В., Шакирова Р.Р., Лекомцева Ю.В. Профилактически значимая информация о стоматологическом статусе жителей большого города, обнаруженная в процессе эпидемиологического обследования по данным анкетирования // Пародонтология. 2020. №25(2). С. 116-120. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-2-116-120.
3. Atabay, V. E., Lutfioğlu, M., Avci, B., Sakallioğlu, E. E., Aydoğdu, A. Obesity and oxidative stress in patients with different periodontal status: a case-control study // Journal of Periodontal Research. 2016. №52(1). С. 51–60. DOI: 10.1111/jre.12368.
4. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое // Acta Biomedica Scientifica. 2016. №1(3(2)). С.174-180. DOI: 10.12737/article\_590823a565aa50.41723117.

5. Chen X., Zhi X., Yin Z., Li X., Qin L., Qiu Z., Su J. 18 $\beta$ -Glycyrrhetic Acid Inhibits Osteoclastogenesis In Vivo and In Vitro by Blocking RANKL-Mediated RANK–TRAF6 Interactions and NF- $\kappa$ B and MAPK Signaling Pathways // *Frontiers in Pharmacology*. 2018. №9. С. 647. DOI: 10.3389/fphar.2018.00647.
6. Petean I.B.F., Silva-Sousa A.C., Cronenbold T.J., Mazzi-Chaves J.F., Silva L.A.B.D., Segato R.A.B., Castro G.A.P., Kuchler E.C., Paula-Silva F.W.G., Sousa-Neto M.D. Genetic, Cellular and Molecular Aspects involved in Apical Periodontitis // *Brazilian dental journal*. 2022. 33(4). С. 1–11. DOI: 10.1590/0103-6440202205113.
7. Саркисов А.К., Зеленский В.А., Полунина Е.А., Саркисов К.А. Биомаркеры воспаления при хроническом генерализованном пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. №27(1). С.10-14. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16547.
8. Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Атрушкевич В.Г., Косова Е.В., Вашнева В.Ю., Петров А.А. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии // *Пародонтология*. 2021. №26(3). С. 211-222. DOI: 10.33925/1683-3759-2021-26-3-211-222.
9. Скачилова С.Я., Яснецов В.В., Симакина Е.А., Захватов А.Н., Хайдар Д.А., Тарасова Т.В., Тимошкин В.О., Паршина А.Ю. // Патент РФ № 2793537. Патентообладатель С.Я. Скачилова, В. В. Яснецов, Е. А. Симакина, А.Н. Захватов. 2023.
10. Школьная К.Д., Атрушкевич В.Г., Берченко Г.Н. Способ экспериментального моделирования пародонтита // Патент РФ № 2625295. Патентообладатель ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" МЗ РФ. 2017.
11. Шараев П.Н. Методы исследования обмена коллагена в клинике // *Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии: материалы конференции биохимиков Урала, Поволжья и Западной Сибири*. Ижевск, 2001. С. 150–153.