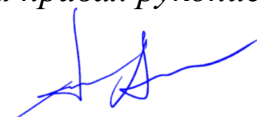


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ –
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА»

На правах рукописи



Абдуллаева Альбина Исуповна

**Экспериментально-клиническое обоснование применения метаболитического
препарата АИКАР при лечении заболеваний пародонта**

3.1.7. Стоматология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Олесова Валентина Николаевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Воспалительные заболевания полости рта: современные подходы к профилактике и лечению	14
1.2. Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе и прогрессировании воспалительных заболеваний полости рта	25
1.3. Механизмы митохондриальной дисфункции и влияние митохондриально-нацеленных препаратов при воспалительных заболеваниях полости рта	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	53
2.1. Сравнительные группы животных и моделирование экспериментального пародонтита	53
2.2. Методы исследования структурно-функциональных нарушений митохондрий	55
2.2.1. Анализ ядерной и митохондриальной ДНК	55
2.2.2. Анализ экспрессии генов матричной РНК	61
2.3. Методы анализа окислительного стресса и антиоксидантной защиты	63
2.4. Материал и методы клинического обоснования митохондриального препарата АИКАР	64
2.5. Статистическая обработка данных	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	68
3.1. Структурно-функциональные нарушения в митохондриях тканей пародонта в условиях экспериментальной модели пародонтита	68
3.1.1. Молекулярно-генетическая оценка уровня повреждений ДНК тканей пародонта при развитии пародонтита	68
3.1.2. Влияние пародонтального воспаления на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты	72

3.2. Коррекция митохондриальной дисфункции при комбинированном применении препаратов Метрогил дента и АИКАР в экспериментальной модели пародонтита	74
3.3. Влияние комбинированного применения препаратов Метрогил дента и АИКАР на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты.....	79
3.4. Оценка эффективности митохондриально-направленного препарата АИКАР в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита.....	81
3.4.1. Динамика клинических показателей состояния пародонта	81
3.4.2. Динамика пародонтальных индексов.....	85
3.5. Алгоритм комбинированного использования антибактериального препарата Метрогил дента и митохондриального стимулятора АИКАР при лечении хронического генерализованного пародонтита.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пародонтит – одно из самых распространенных заболеваний ротовой полости. Этиология заболевания включает несколько ключевых факторов: бактериальную инфекцию, механические травмы, нарушения окклюзии, табачную зависимость, аутоиммунные процессы и последствия лучевой терапии, сопутствующие заболевания (в частности, метаболический синдром, сахарный диабет) [27, 50, 62, 69, 70, 125, 183, 185, 228].

Неэффективное лечение пародонтита способно вызывать не только локальные поражения тканей пародонта, но и провоцировать системные осложнения. Согласно современным исследованиям, существует доказанная взаимосвязь между пародонтитом и кардиоваскулярными заболеваниями, эндокринными нарушениями, патологиями желудочно-кишечного тракта [7, 30, 88, 96, 117, 126, 134, 136, 192, 193, 199, 200]. Эти данные подчеркивают важность своевременной диагностики воспалительных изменений в ротовой полости и разработки новых терапевтических подходов в пародонтологии.

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза пародонтита, современные терапевтические подходы, включая базовую терапию, хирургические методы и фармакотерапию, демонстрируют ограниченную эффективность в плане восстановления пародонтальных тканей [14, 17, 56, 71, 224, 245].

Установлено, что длительное воспаление в тканях пародонта при пародонтите приводит к аномальной пролиферации клеток, подавлению их запрограммированной гибели (апоптоза), вызывает повреждение генетического материала и стимулирует секрецию провоспалительных медиаторов [250].

Исследования последнего времени раскрывают возможную связь митохондриальной дисфункции, пародонтита и его системных проявлений [149,

151, 167, 169, 206]. Как ключевые регуляторы клеточного метаболизма, митохондрии не только обеспечивают энергетический обмен, но и участвуют в поддержании клеточного гомеостаза. Их дисфункция ассоциирована с развитием широкого спектра многих патологий, включая сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, что в определенной степени может объяснять системное влияние пародонтита на организм. В условиях клиники продемонстрированы нарушения митохондриальной функции при хроническом пародонтите: мембранный потенциал митохондрий и скорость кислородного потребления клетками десны были снижены при одновременном увеличении продукции активных форм кислорода. Примечательно, что секвенирование митохондриальной ДНК (мтДНК) выявило мутации, присутствующие в пародонтальных тканях и отсутствующие в системном кровотоке. Эти данные свидетельствуют о том, что локальная митохондриальная дисфункция и тканеспецифическая генетическая гетерогенность могут играть важнейшую роль в патогенезе хронического пародонтита, модулируя окислительный стресс и регулируя воспалительные процессы. Митохондриальные нарушения, индуцированные окислительным стрессом, выявлены при изучении апоптоза фибробластов периодонтальной связки [195]. Воспалительные изменения характеризуются повышенной генерацией активных форм кислорода (АФК), гиперполяризацией митохондриальной мембраны, компенсаторным усилением синтеза митохондриальных продуктов – аденазин трифосфорной кислоты (АТФ), повышенной секреции провоспалительных медиаторов (интерлейкины, фактор некроза опухоли- α) [166, 244, 277].

Приведенные исследования раскрывают роль митохондриальных нарушений в патогенезе пародонтальных заболеваний, что открывает новые возможности как для их диагностики, так и для разработки инновационных методов лечения, направленных на коррекцию митохондриальной функции.

Степень разработанности темы исследования

Современная пародонтология располагает широким арсеналом терапевтических подходов к лечению хронического генерализованного пародонтита. Известно, что патогенная микрофлора рта является одним из факторов, способствующих развитию пародонтита. Традиционная терапия пародонтита основана на двух ключевых подходах: механическом разрушении патогенных биопленок и последующем местном применении антимикробных препаратов. В клинической практике широкое распространение получил комбинированный гель «Метрогил Дента», сочетающий метронидазол (10 мг) и хлоргексидин (0,5 мг). Однако, как показывают клинические наблюдения, продолжительное применение данного препарата может вызывать ряд нежелательных явлений, включая формирование лекарственной устойчивости у микроорганизмов и нарушение физиологического микробиоценоза полости рта [35, 50]. Эти ограничения особенно актуальны в свете высокой распространенности пародонтита (до 90% среди взрослого населения) и его потенциального влияния на развитие системных патологий, что требует поиска более эффективных и безопасных терапевтических альтернатив. В последние годы появились сведения об участии митохондриальной дисфункции в патогенезе пародонтита и его системных последствий [108, 169, 249]. Селективная коррекция функций митохондрий, таким образом, представляет собой потенциально эффективный метод в комплексной терапии заболеваний пародонта.

Известен ряд митохондриально-направленных соединений, способных корректировать функции митохондрий и активировать клеточные защитные механизмы [46, 59, 74]. Особый интерес среди них представляет 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибоза (АИКАР) — синтетический аналог аденозинмонофосфата (АМФ). Хотя молекулярные механизмы действия АИКАР требуют дальнейшего изучения, доказаны его противовоспалительные, антиоксидантные и антиканцерогенные эффекты [79, 83].

В свете современных научных достижений, углублённое исследование фармакологических свойств комбинации препаратов, объединяющих традиционные терапевтические средства с митохондриально-направленными соединениями, обладающими способностью модулировать окислительно-восстановительный гомеостаз клеточных систем, приобретает особую актуальность в контексте разработки инновационных стратегий лечения патологий пародонта.

Цель и задачи исследования

Цель: Научное обоснование и экспериментально-клиническая оценка эффективности применения митохондриального модулятора АИКАР для повышения результативности терапевтического лечения хронического генерализованного пародонтита.

Задачи:

1. Оценить в условиях экспериментальной модели пародонтита структурно-функциональные нарушения в митохондриях тканей пародонта.
2. Изучить влияние препаратов АИКАР и Метрогил дента на молекулярно-генетические показатели тканей пародонта при лечении экспериментального пародонтита.
3. Оценить уровень окислительного стресса и антиоксидантной защиты у животных в динамике лечения пародонтита с использованием митохондриального стимулятора АИКАР.
4. Изучить сравнительную динамику клинических и индексных показателей состояния пародонта при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при местном, общем и комбинированном использовании митохондриального стимулятора АИКАР.

5. Разработать практические рекомендации по комбинированному применению препаратов АИКАР и Метрогил дента при лечении хронического генерализованного пародонтита.

Научная новизна

Впервые в условиях экспериментальной модели пародонтита у крыс зафиксировано нарушение функции митохондрий, сопровождающееся значительным окислительным стрессом в тканях пародонта.

Впервые получены данные, обосновывающие комбинированное применение Метрогил дента и АИКАР для коррекции митохондриальных нарушений в тканях пародонта в эксперименте на модели пародонтита у крыс.

Впервые доказано, что комбинированное применение Метрогил дента и АИКАР (перорально и местно) при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести значительно эффективнее монотерапии Метрогилом дента как на этапе терапии, так и в отдалённом периоде (через 6 месяцев после окончания лечения).

Таким образом, результаты данной работы предлагают новые сведения о значении митохондриальной дисфункции и ее коррекции в патогенезе и лечении заболеваний пародонта.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные о механизмах формирования структурно-функциональных нарушений митохондрий в тканях пародонта и перспективных путях их коррекции при пародонтите. Приведены показатели окислительного стресса в пародонтальных тканях при развитии воспаления.

Проведенные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что комбинированное применение АИКАР (пероральное и местное введение) и препарата Метрогил дента обеспечивает более эффективное лечение пародонтита по сравнению с монотерапией Метрогил дента. Даны конкретные значения клинических и индексных показателей состояния пародонта у пациентов при лечении хронического генерализованного пародонтита (ХГП) средней степени тяжести в течение шести месяцев на фоне лечения АИКАРом. Представлена клиническая эффективность комбинированного применения АИКАР с Метрогилом дента.

Сформирована база данных «Композиции и формы митохондриально-направленных соединений для лечения заболеваний пародонта», № 2024625805 (10.01.2025).

Методология и методы исследования

При проведении экспериментальных исследований пародонтита у 18 животных (лабораторных крыс) были использованы молекулярно-генетические и биохимические методы: методы выделения нуклеиновых кислот, метод классической ПЦР, ПЦР в режиме реального времени, метод количественной ПЦР на протяженных фрагментах (ПЦР-ПФ) для определения повреждений ДНК, метод определения мутантных копий мтДНК, биохимические методы определения содержания перекиси водорода, малонового диальдегида и восстановленного глутатиона.

В клинической части исследования обследованы 88 больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Пациентов с ХГП средней степени тяжести разделили на 4 группы с стандартным комплексом местного стоматологического лечения и использованием противомикробного препарата Метрогил дента; с дополнительным пероральным или местным

применением препарата АИКАР. Определялись в динамике на протяжении шести месяцев клинические (гиперемия, кровоточивость, отек) и индексные (ОHI-S, PI, РМА, SBI) показатели состояния пародонта у пациентов при лечении ХГП. Полученные данные подвергнуты статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. В тканях пародонта в условиях экспериментальной модели пародонтита у лабораторных крыс обнаруживается митохондриальная дисфункция с выраженным окислительным стрессом.
2. Комбинированная терапия пародонтита с применением антибактериального препарата Метрогил дента и митохондриального стимулятора АИКАР приводит к более эффективному снижению структурно-функциональных нарушений митохондрий в пародонтальных тканях экспериментальных животных по сравнению с монотерапией Метрогил дента.
3. Клиническое комбинированное применение препаратов Метрогил дента и АИКАР (в рамках пероральной и местной терапии) при лечении хронического генерализованного пародонтита обеспечивает более высокую эффективность в сравнении с монотерапией Метрогил дента, как в процессе лечения, так и в отдаленные сроки после его завершения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология, пунктам направления исследования: 2 – изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта; 8 – экспериментальные исследования по изучению

этиологии, патогенеза, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний; отрасли наук – медицинские науки.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертация соответствует принципам и стандартам доказательной медицины. Достоверность полученных результатов подтверждается обоснованным выбором цели и задач исследования; количеством животных в группах для выявления и коррекции митохондриальной дисфункции в условиях экспериментальной модели пародонтита; современными методами молекулярно-генетического и биохимического анализа; репрезентативностью выборки и схемой обследования и лечения пациентов для определения сравнительной динамики клинических и индексных показателей состояния пародонта при лечении ХГП, а также методов статистической обработки данных.

Материалы исследования доложены на российских и международных конференциях: Международная научная конференция «Радиобиология и экологическая безопасность – 2023» (Беларусь, Гомель, 2023); Международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России «Ильинские чтения» (Москва, 2024, 2025), Научно-практической конференции Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России «Научный авангард» (Москва, 2025), Конференции «Актуальные вопросы стоматологии», посвященной основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ, профессору И.М. Оксману (Казань, 2025), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровое долголетие и персонализированная медицина 2025» (Казань, 2025), Международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств» (Белгород, 2025), Научно-практической конференции стоматологов ФМБА России

«Актуальные вопросы профилактики и лечения заболеваний полости рта» ФГБУЗ КЦС ФМБА России (Москва, 2024, 2025).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании экзаменационной комиссии по приему итоговой аттестации аспирантов кафедры стоматологии МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (26.09.2025, протокол № 3.1).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва), ФГБУЗ «Клинический центр стоматологии» ФМБА России (Москва); в учебный процесс на кафедре стоматологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кафедре клинической стоматологии и имплантологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провела анализ литературных данных по теме исследования, спланировала дизайн экспериментального и клинического разделов исследования. С участием автора проведен эксперимент по выявлению и коррекции митохондриальной дисфункции у животных в условиях экспериментальной модели пародонтита. Клиническая часть исследования и статистическая обработка результатов по динамике клинических и индексных показателей состояния пародонта у пациентов при лечении ХГП выполнена автором лично. Зарегистрирована база данных «Композиции и формы митохондриально-направленных соединений для лечения заболеваний пародонта».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе: 2 научные статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи – иные; 1 свидетельство о регистрации базы данных; 9 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа объемом 139 страниц содержит структурные разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Работа включает 23 рисунка и 4 таблицы. Список литературы включает 258 источников, из которых 73 отечественных и 185 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Воспалительные заболевания полости рта: современные подходы к профилактике и лечению

Методы диагностики состояния пародонта у пациентов непрерывно совершенствуются, обеспечивая более детальный и всесторонний анализ [48, 114, 139, 153, 199, 210, 225, 251].

Грудяновым А.И. с соавторами проведена серия фундаментальных и клинических исследований, посвященных оценке терапевтической эффективности современных препаратов для лечения заболеваний пародонта [27, 28, 29, 35,]. Автор определил влияния препарата на основе композиции мурамилпептидов, выделенных из клеточных стенок грамотрицательных бактерий, на выработку α -дефензинов и выявляемость *Porphyromonas gingivalis* у пациентов с агрессивной формой пародонтита. Участниками были 60 пациентов в возрасте 28-40 лет с диагнозом «агрессивный пародонтит». Грудянов А.И. пришёл к следующему заключению: препарат на основе композиции мурамилпептидов продемонстрировал способность усиливать эрадикацию *P. gingivalis* за счет активации нейтрофилов и эпителиальных клеток. Анализируя данные литературы, развитие воспалительных заболеваний пародонта связано с активацией иммунных механизмов. Авторы отмечают, что изучение механизмов работы NOD-рецепторов и их взаимодействия с другими рецепторами позволит разработать более точные методы контроля воспаления при пародонтите [29]. Так же, Грудянов А.И. с соавторами провели оценку эффективности Суперлимф Л при лечении пародонтита средней степени тяжести. 60 пациентов разделили на две группы (по 30 человек): группа А – получала комплексную терапию (механическая обработка + аппликации Суперлимф Л), группа Б – только механическая обработка. Оценка эффективности проводилась по

динамике индексов (Мюллемана, РМА, Силнесс-Лоэ) на 3, 7 и 14 сутки. На 3-й день в группе А: снижение кровоточивости десен 50%, группа Б: уменьшение симптомов $\leq 20\%$. К 14-му дню в группе А наблюдались значительные улучшения всех показателей [35]. Авторы продолжили исследования с применением препарата Суперлимф Л при лечении пациентов с ХГП легкой степени тяжести, результаты свидетельствовали о выраженном терапевтическом эффекте [28].

Значимое влияние Мельдония на состояние пародонта у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, продемонстрировал Кудяев Д.М. с соавторами [18]. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения Мельдония в комплексной терапии пародонтита у пациентов с кардиологическим анамнезом.

Интересные данные были получены Попковым В.Л. с коллегами: в эксперименте на крысах они исследовали комбинированное применение «Содерм-Форте» и энергокорректора «Цитофлавин» при моделировании воспалительных процессов в пародонте [19]. Результаты показали, что комплексная терапия этими препаратами, обладающими противомикробным, противовоспалительным, энергокорректирующим и антиоксидантным действием, приводит к следующим эффектам: уменьшению воспаления в тканях пародонта; нормализации осмотической экссудации десневой жидкости в сулькулярной зоне; восстановлению показателей индексной оценки состояния пародонтального комплекса.

В связи с недостаточно изученными вопросами эффективного лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта Унусяном О.С. с соавторами было инициировано исследование, посвященное оценке эффективности противомикробных препаратов пролонгированного действия [70]. В исследовании приняли 126 пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести (основная группа), получавших терапию масляным раствором «Ягель» с экстрактом бересты «Бетулин». Контрольная группа (37 человек) получала лечение маслом «Озонид». Авторы пришли к выводу, что полученные данные свидетельствуют о сопоставимой противомикробной эффективности препаратов.

В работах Заболотневой С.В. провела сравнительное исследование морфофункциональных характеристик пародонта у пациентов с хронической и агрессивной формами пародонтита [32, 51]. Автором использовался комплексный диагностический подход, включавший: анализ субъективных жалоб, сбор медицинского и жизненного анамнеза, детальный внешний и интраоральный осмотр с оценкой состояния пародонта и зубных рядов, а также ортопантомографическое исследование.

Провела сравнительный анализ эффективности традиционных (индексных) и цифровых методов оценки гигиенического состояния полости рта Бессонова Е.А. [13]. В данном исследовании приняли участие 25 пациентов (18 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 16 до 60 лет. Гигиенический статус оценивался параллельно с использованием классических индексов и цифровой платформы. Полученные данные были сопоставлены и подвергнуты статистическому анализу. Авторы получили результаты: в 96% случаев (24 из 25) результаты, полученные при помощи цифрового и классического методов, совпали, цифровая оценка заняла в 2 раза меньше времени по сравнению с традиционным подходом.

Ахмедбаева С.С с соавторами провела исследование, направленное на изучение воздействия озонированной воды (обработанной коротковолновым ультрафиолетовым излучением) на микробиоту пародонтальных карманов при удалении зубных отложений и гидромассаже десен. В исследовании приняли участие 102 пациента в возрасте 35-55 лет с диагнозом ХГП средней степени тяжести. Проведенный микробиологический анализ продемонстрировал повышение эффективности лечения озонированной воды в комплексе с удалением зубных отложений. Было установлено, что после применения озонированной воды снижается количество анаэробных пародонтопатогенов в пародонтальных карманах, при этом увеличивается доля представителей стабилизирующей микробиоты [41].

Совершенствовал методы диагностики хронического пародонтита Баранов И.А. с соавторами. В исследовании рассматривались актуальные вопросы

оптимизации клинико-рентгенологических обследований пациентов, страдающих хроническим пародонтитом. Авторами разработан и апробирован новый количественный метод оценки степени атрофии пародонтальных тканей, обладающий значительными диагностическим потенциалом при хроническом пародонтите. В рамках исследования проведён детальный анализ 100 конусно-лучевых компьютерных томограмм, полученных от пациентов обоего пола в возрастной группе 35-75 лет. Все обследованные лица предъявляли типичные для пародонтита жалобы, включая: болезненность и кровоточивость десен, рецессию десневого края с обнажением корней, патологическую подвижность зубов [65].

Оптимизировал комплексную терапию воспалительных заболеваний пародонта с применением фотодинамической терапии Гонтарев С.Н. [67]. Автором разработан комплексный терапевтический подход, включающий нормализацию защитных механизмов макроорганизма, применение инновационных физиотерапевтических методов, психоэмоциональный мониторинг пациентов. Для реализации программы использовался аппарат «LED-актив 03» (Россия). Особое внимание уделено психологическому аспекту терапии: оценка стрессовой нагрузки от лечения, индивидуализация терапевтических панов, мотивация пациентов к сохранению стоматологического здоровья. В исследовании участвовало 215 пациентов в возрасте от 25 до 40 лет, диагностический критерий – верифицированный хронический генерализованный пародонтит легкой степени.

Значительный вклад в изучение иммунологических механизмов регенерации пародонта внес Балыкин Р.Н., разработавший концепцию персонифицированной аутоиммунологической стимуляции репаративных процессов в послеоперационном периоде [12, 58]. Методы исследования включали: молекулярно-генетический анализ (количественное определение экспрессии гена TLR4, оценку уровня hBD-3 в десневом эпителии методом ПЦР в реальном времени); иммунологический мониторинг (измерение концентрации провоспалительного цитокина IL-6, определение уровня TGF β -1 в десневой жидкости). Все параметры оценивались в

динамике, применялись современные методы лабораторной диагностики, полученные данные, легли в основу персонализированного подхода к стимуляции репарации.

Работы Овсянниковой А.А. внесли значительный вклад в развитие биохимических методов диагностики хронического генерализованного пародонтита [15, 22, 53, 54]. Разработка инновационного биохимического метода: количественная оценка степени воспалительно-деструктивных изменений; объективный анализ состояния пародонтальных тканей; использование ротовой жидкости в качестве биологического материала. Методологические особенности: применение спектрофотометрического анализа; создание стандартизированных диагностических критериев; возможность динамического мониторинга патологического процесса.

Расширяла диагностический арсенал при хроническом генерализованном пародонтите Дикинова Б.С., включив в комплекс обследований галиметр [31].

Петрухина Н.Б. провела комплексное исследование, выявившее специфические особенности у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) [34, 47]. Методы исследования включали клинико-диагностический комплекс: стандартное стоматологическое обследование; ортопантомографию; антропометрические измерения; оценка пародонтальных индексов – индекс Силнесс – Лоэ, индекс Мюллемана и иммунологический анализ – определение цитокинового профиля в пародонтальном кармане (ПК): ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α . Разработана двухэтапная система оценки риска, учитывающая демографические показатели (возраст, пол), антропометрические данные (степень ожирения), биохимические маркеры (ФНО- α). Диагностическая система демонстрирует высокие показатели эффективности: чувствительность 88,5% и специфичность 91,2%, что позволяет достоверно прогнозировать развитие тяжелых воспалительно-деструктивных форм пародонтита.

Кристаллографическому исследованию слюны у пациентов с пародонтитом посвящены работы ряда авторов, в том числе исследования Македоновой Ю.А [9]. Были идентифицированы специфические маркеры патологии, проявляющиеся в особенностях кристаллизации жидкости десневой борозды, которые достоверно отличаются от показателей у здоровых лиц.

Кекош Е.А. предложила комплексный диагностический подход при сочетанной патологии (тиреоидит Хашимото и ХГП), включающий иммунологические и биохимические методы [39]. Автор демонстрирует эффективность дополнения базовой терапии ХГ антиоксидантами, антигипоксантами и пробиотиками, что обеспечивает: нормализацию кровообращения, выраженное противовоспалительное действие, восстановление нормальной микрофлоры.

Любомирский Г.Б. провел клиническое исследование с участием 40 пациентов в возрасте 20-60 лет для оценки эффективности инновационной адгезивной пасты, содержащей: магнитные полимеры, гексэтидин, цитилпиридиния хлорид, гиалуроновую кислоту [45]. Автор получил результаты: выраженное противовоспалительное действие при острых и подострых формах гингивита и пародонтита; значительное уменьшение индекса РМА с 50,72 до 16,31 к концу исследования; кровоостанавливающий эффект (56,25% через 14 дней применения).

Герасимова Т.П. провела сравнительное исследование эффективности комплексной терапии ХГП, включающую местную антибактериальную и противовоспалительную терапию [20, 26, 33]. Сравнительный анализ выявил достоверное превосходство данной методики по сравнению с монотерапией хлоргексидиновой пленкой, что выразилось: в более выраженном снижении индекса РМА, в значительной нормализации цитокинового профиля ротовой жидкости. Концентрация IL-1 β уменьшилась в 2,6 раза, а ФНО- α – в 1,2 раза относительно исходных показателей.

Современные подходы к терапии воспалительных заболеваний пародонта подразделяются на монотерапию и комплексные методы, что обусловлено сложным патогенезом пародонтита [10, 25, 42, 46, 78, 87, 90, 100, 132, 144, 234]. В клинической практике применяются: фармакологические противомикробные средства; физические методы воздействия, включая: фотодинамическую терапию и озонотерапию. Такое сочетание позволяет осуществлять многоуровневое воздействие на патологический процесс.

В исследовании Микляева С.В. продемонстрирована эффективность применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) у пациентов с легкой степенью хронического генерализованного пародонтита [49, 57]. Методика включала пятикратное инъекционное введение препарата в десневые сосочки и переходную складку. Результаты показали: деконтаминацию пародонтальных карманов, снижение общего микробного числа, нормализацию микрофлоры, удлинение периода ремиссии.

Сирак С.В. с коллегами провели многоцентровое проспективное исследование противорецидивной терапии хронического генерализованного пародонтита: анализ эффективности стандартной терапии (пленки с линкомицином и метронидазолом) и микросферры миноциклина гидрохлорида [10]. Шестимесячное наблюдение с оценкой пародонтальных индексов (РМА, API, SBI, OHI-S) и гематологических показателей выявило: значимую взаимосвязь между патологией пародонта и функциональными нарушениями эритроцитов, проявляющимися изменением фосфолипидного состава их мембран. Полученные данные патогенетически обосновывают применение антиоксидантной терапии, эффективность которой подтверждается достоверным снижением частоты обострений в 2,8 раза. Критика стандартного подхода основана на его ограниченном влиянии на системные проявления пародонтита.

Экспериментальное изучение клинических изменений в тканях пародонта при применении масла SANS MOTS (содержащего фитоэкстракт *marque blanche* и

фитостеролы) провела Лопатина Н.В. с соавторами, где продемонстрировала выраженную положительную динамику в лечении рецессии десны [44]. Основные результаты, которые они получили: противовоспалительный эффект (снижение интенсивности и распространённости воспаления отмечалось уже на 14-е сутки применения, полное отсутствие признаков воспаления зафиксировано к 28-м суткам эксперимента); регенеративный потенциал (ускоренное восстановление десневого края наблюдалось к 24-м суткам после моделирования рецессии, к 38-м суткам отмечено полное восстановление зубодесневых сосочков и устранение рецессии десны).

В сравнительном исследовании Прокопьев В.В. доказал клиническую эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) с применением 1% геля Хлорин («Гелеофор») при лечении пародонтита, превосходящую результаты стандартной терапии гелем Метрогил Дента [8, 60]. Через 6 месяцев наблюдения зафиксированы: значительное улучшение индексных показателей, уменьшение глубины пародонтальных карманов, снижение подвижности зубов, уплотнение структуры альвеолярной кости (по результатам ОПТГ), резкое сокращение патогенной микрофлоры (особенно *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и пигментообразующих бактерий *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*). При этом отмечено выраженное улучшение микроциркуляции.

Рабинович И.М. с соавторами продемонстрировали перспективность применения геля «Холисал» в лечении хронического пародонтита, которое приводит к значительному улучшению клинической картины уже через 14 дней [42]. Наблюдается не только статистически значимое сокращение пародонтальных карманов (в отличие от терапии с «Метрогил-Дента»), но и существенная редукция индексов гигиены, воспаления и кровоточивости (на 60-73%). Кроме того, использование «Холисала» достоверно снижал уровень маркеров воспаления в десневой крови.

В свете тотальной устойчивости бактерий к антибиотикам и серьезных побочных эффектов от их применения, поиск новых методов борьбы с инфекциями жизненно необходим. Ганненко А.С., в сравнительном исследовании доказал преимущества применения бактериофагов при хирургическом лечении пародонтита [25]. Через шесть месяцев наблюдения зафиксированы: значительное снижение провоспалительных маркеров (ИЛ-1 β на 45-50%, ИЛ-6 на 40-45%, ФНО- α на 35-40%); улучшение регуляторных показателей (ИЛ-10 на 25-30%, ТФР- β на 20-25%). Эффекты были более выражены, чем при использовании Метрогил Дента, что подтверждает иммуномодулирующее действие бактериофагов.

Черкесова С.И. с соавторами провела анализ 16 научных публикаций из международных баз данных (PubMed, Cochrane, eLIBRARY, Elsevier), охватывающих период 2015-2023 гг [71]. Критериям включения соответствовали рандомизированные контролируемые исследования и мета-анализы, нацеленные на комплексное лечение ХГП. Анализ результатов позволил авторам сделать вывод о клинической целесообразности включения физиотерапевтических технологий в общепринятые алгоритмы лечения пародонтита.

Анализ научных публикаций за последние 5 лет (российские и зарубежные), посвященные изучению активных компонентов адгезивных средств, зарегистрированных в РФ и выпускаемых в форме гелей, паст или бальзамов для местного применения провел Величко Э.В. [16]. В исследование включены препараты: Асепта (адгезивный бальзам и гель с прополисом), Афтофикс, Дентадез актив, Дентамед, Донтекс, Камистад, Курасепт (0,5% хлоргексидин), Метрогил Дента, Пародиум, Солкосерил (адгезивная паста), Стомадент ZD, Холисал, Элюгель. Клиническая эффективность оценивалась на основе фармакологических свойств действующих веществ (анестетики, НПВП, антисептики, антибактериальные компоненты) с учетом: чувствительности микрофлоры полости рта и пародонтальных карманов; отсутствия резистентности к действующим веществам; противовоспалительного и анальгезирующего действия; устойчивости к колебаниям

pH; безопасности при различных поражениях СОР (воспаление, травмы, лучевые повреждения и др.)

Современные методы эффективного лечения пародонта разными препаратами и фотодинамической терапией по материалам исследований Герасимовой Л.П. с соавт. показали основные отличия терапевтических подходов: стойкость клинического эффекта (после курса фотодинамической терапии положительный результат сохраняется в течении трех месяцев, действие Метрогил дента ограничивается периодом непосредственного применения); влияние на микрофлору полости рта ФДТ с фотосенсибилизатором «Гелеофор» обеспечивает выраженное подавление патогенных микроорганизмов, Метрогил дента демонстрирует ограниченную эффективность [66].

Долгалева А.А. с коллегами представили обзор современных методов диагностики воспалительных заболеваний пародонта с применением биохимических исследований [23]. Рассмотрены подходы, которые могут быть рекомендованы при различных формах патологии или использоваться в сочетании с другими видами диагностики и лечения (ортопедическими и хирургическими). Особое внимание уделено анализу состава слюны при пародонтитах и периимплантитах. Показано, что слюна обладает значительным диагностическим потенциалом и может служить эффективным инструментом для выявления и мониторинга заболеваний полости рта. Приведены ключевые результаты исследований, демонстрирующие изменения биохимических маркеров в слюне при воспалительных процессах пародонта: современные биохимические методы диагностики воспалений пародонта; роль слюны как биологической жидкости для неинвазивной диагностики; перспективы использования слюны в комплексном мониторинге состояния пародонта и дентальных имплантатов.

По мнению Кисельниковой Л.П. с соавторами современные исследования роли местного иммунитета полости рта и цитокиновых взаимодействий в патогенезе заболеваний пародонта открывают новые возможности для разработки эффективных

терапевтических стратегий [40]. Данные литературного анализа, которые изучали авторы, свидетельствуют о выраженном дисбалансе компонентов местной иммунной защиты (включая иммуноглобулины и цитокины) как у взрослых, так и у детей с патологией пародонта. Авторы пришли к ключевым аспектам: важная роль цитокиновой сети в развитии пародонтальной патологии; характерные нарушения местного иммунитета у пациентов разного возраста; терапевтический потенциал препаратов на основе естественных цитокинов.

Исаева А.И. пришла к выводу, что особую актуальность приобретает поиск эффективных лечебно-профилактических подходов среди молодого населения [38]. Автор считает, что традиционно применяемые синтетические препараты нередко вызывают побочные эффекты, аллергические реакции и могут терять эффективность в присутствии экссудата из зубодесневых карманов. Ключевые аспекты: высокая распространенность и прогрессирующий характер хронического катарального гингивита; ограничения синтетических препаратов (побочные эффекты, снижение эффективности); необходимость ранней диагностики и профилактики заболеваний пародонта; перспективность использования фитопрепаратов в лечении и профилактике воспалений пародонта у молодых людей.

Оценку эффективности комплексного лечения больных с ХГП провел Романенко А.Р. с соавторами [56]. Авторы считают, что хронический генерализованный пародонтит характеризуется резистентностью к стандартной терапии, что ограничивает терапевтические возможности достижением временных ремиссий, в этой связи разработка инновационных подходов к лечению воспалительно-дистрофических изменений пародонта приобретает особую клиническую значимость. Анализ полученных данных выявил следующие закономерности: 1 месяц наблюдения: клинические показатели во всех группах показали одинаковую эффективность терапии; 12 месяцев наблюдения: выявлена выраженная дифференциация терапевтического эффекта, динамика индексных показателей свидетельствует о различной степени эффективности лечения,

устойчивый клинический эффект сохранялся только в 3-й группе. Лишь пациенты 3-й группы, получавшие полный курс разработанного фармакотерапевтического комплекса, продемонстрировали: стабильные клинические показатели, сохранение терапевтического эффекта на протяжении всего периода наблюдения, положительную динамику пародонтальных индексов.

Проведенный анализ научных данных убедительно демонстрирует ключевую роль микробиологических исследований в обосновании новых терапевтических стратегий при лечении пародонтита. Современная пародонтология требует создания инновационных препаратов, эффективность которых должна подтверждаться комплексными микробиологическими исследованиями, включая оценку влияния на микробиотический баланс полости рта.

1.2. Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе и прогрессировании воспалительных заболеваний полости рта

Воспалительные заболевания полости рта (ВЗПР), включая пародонтит и пульпит, представляют собой распространённую группу патологий с высокой медико-социальной значимостью. Согласно данным ВОЗ, их распространённость достигает 50-90% в различных популяциях, что обуславливает необходимость углублённого изучения их патогенеза и терапии. Комплексное изучение ВЗПР требует междисциплинарного подхода, объединяющего достижения стоматологии, микробиологии и молекулярной медицины. Перспективным направлением представляется разработка патогенетически обоснованных методов терапии, направленных на ключевые звенья воспалительного процесса.

В данном разделе излагаются критические идеи о митохондриальной дисфункции и её роли в воспалительных реакциях при ВЗПР.

Митохондрия, органелла размером до 10 мкм, заключена в двойную мембрану и является главным энергетическим центром эукариотической клетки. Количество этих органелл варьируется и определяется энергетическими потребностями клетки. Основная их задача – генерация аденозин-5'-трифосфата (АТФ) через окислительное фосфорилирование, что делает АТФ ключевым энергоносителем для всех физиологических процессов. Митохондрии занимают центральное место в регуляции окислительного гомеостаза, поскольку, являясь основным источником активных форм кислорода (АФК) через окислительное фосфорилирование, они одновременно содержат эффективные антиоксидантные системы для контроля их уровня. [218]. Функциональный спектр митохондрий не ограничивается генерацией АТФ; они также критически важны для реализации таких процессов, как липидный обмен, дифференцировка клеток, иммунная регуляция, апоптоз, аутофагия, пролиферация и биосинтез белка [73]. Поскольку митохондрии выполняют множество критически важных функций (плейотропная роль), их повреждение или дисфункция становятся триггером серьёзных последствий. Это нарушает нормальную работу клеток и тканей, делая митохондриальную дисфункцию ключевым звеном в патологическом процессе системных заболеваний, например, сахарного диабета, рака и аутоиммунных нарушений [168].

Хронический пародонтит и пульпит — наиболее распространённые формы воспалительных заболеваний полости рта (ВЗПР), которые, помимо повреждения орофациальных тканей, ассоциированы с повышенным риском развития системных патологий [152]. Высокая распространённость и склонность к рецидивам, в сочетании с ограниченной эффективностью симптоматической терапии, значительно снижают качество жизни пациентов [184]. Данные обстоятельства подчёркивают необходимость изучения фундаментальных механизмов развития ВЗПР и создания новых целевых методов лечения.

В последнее время ключевую роль в патогенезе и прогрессировании воспалительных заболеваний полости рта (ВЗПР) отводят митохондриальной

дисфункции. Её влияние, опосредованное регуляцией окислительного стресса и активацией иммунных путей, становится предметом пристального внимания исследователей [249].

В настоящей работе систематизированы современные данные о вкладе митохондриальной дисфункции в развитие таких ВЗПР, как пародонтит, пульпит и остеорадионекроз челюсти. Кроме того, отдельно обсуждается потенциальная терапевтическая стратегия, нацеленная на митохондрии, как перспективное направление для лечения данной группы заболеваний.

Нормальное функционирование митохондрий критически зависит от сохранности их уникального генома — митохондриальной ДНК (мтДНК). Этот геном играет центральную роль в регуляции важнейших клеточных процессов, что подчеркивает его биологическую значимость.

Митохондриальная ДНК (мтДНК) демонстрирует высокую степень консервативности у всех представителей класса млекопитающих. Основные характеристики: количественные параметры — составляет 0,1-1,0% от общей клеточной ДНК, средний размер примерно 16,5 тыс. пар нуклеотидов, точная длина у человека - 16 569 п.н. (один из наиболее компактных вариантов среди эукариот); генный состав (всего кодирует 37 генов) — 13 генов белков дыхательной цепи, 22 гена транспортных РНК, 2 гена рибосомальных РНК (16S и 12S рРНК); функциональные особенности — обеспечивает автономный синтез 13 белковых субъединиц ОXPHOS-комплексов, содержит полный набор генов для собственной трансляционной системы, характеризуется высокой плотностью генов (отсутствие интронов, минимум межгенных участков). Генетические карты и механизмы экспрессии митохондриального генома детально изучены и визуализированы в научной литературе. Особый интерес представляет координированная работа ядерного и митохондриального геномов в процессе биогенеза дыхательных комплексов. Такое компактное, но крайне важное генетическое устройство позволяет митохондриям сохранять определенную автономию в синтезе ключевых

компонентов своей электрон-транспортной цепи, что принципиально важно для энергетического обеспечения клетки.

Митохондрии играют центральную роль в энергообеспечении клетки, продуцируя около 90% всего клеточного АТФ.

Эволюция взглядов на роль митохондрий перевела их из статуса простых энергоцентров в статус главных регуляторов клетки (генерация АФК, гомеостаз кальция, сигнализация, иммунитет) [227]. Однако под воздействием патогенов, старения или токсинов окислительный стресс становится триггером митохондриальной дисфункции [118]. Её ключевые признаки включают сбой окислительного фосфорилирования, повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК), дефицит АТФ, нарушение коммуникации и гиперактивность в производстве митохондриальных АФК (мтАФК), что замыкает порочный круг повреждения. [124]. Увеличение генерации мтАФК вызывает окислительный стресс в клетках, который приводит к окислительному повреждению митохондрий, образуя так называемые порочные круги [92]. Повышенная генерация мтАФК вызывает нарушения целостности митохондриальных мембран, что ведёт к высвобождению митохондриальных лигандов или молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждениями (damage associated molecular fragment, DAMP) [255]. Митохондриальные DAMP включают N-формилированные пептиды, для них характерно воздействие кардиолипина, мтАФК и мтДНК. Эти молекулы затем активируют рецепторы распознавания образов иммунной системы и запускают широкий спектр воспалительных реакций, включая активацию нейтрофилов, активацию NLRP3 (NOD-, LRR- и пиринсодержащий домен 3), а также воспалительную активацию и производство провоспалительных цитокинов и хемокинов [106]. Помимо своей ключевой роли в энергетическом обмене, митохондрии активно участвуют в модуляции иммунных процессов. Нарушение их нормального функционирования способно существенно влиять на активность иммунокомпетентных клеток, включая Т-клетки, В-клетки и макрофаги [120].

Например, митохондриальная дисфункция, вызванная чрезмерным поглощением свободных жирных кислот, может стимулировать активацию воспаления NLRP3 в макрофагах и индуцировать высвобождение интерлейкина-1 β (IL-1 β) [147].

Таким образом, митохондрии являются важными органеллами, участвующими в регуляции врождённого иммунитета и воспалительных реакций против инфекционных патогенов.

Роль митохондриальной дисфункции в этиопатогенезе хронического пародонтита

Пародонтит — это широко распространённое хроническое воспалительное заболевание, поражающее около 45% взрослого населения, причём среди лиц старше 65 лет этот показатель превышает 60%, что обуславливает его значительное медицинское, социальное и экономическое влияние [196]. К ключевым клиническим проявлениям заболевания относятся воспаление дёсен, утрата клинического прикрепления зуба и резорбция альвеолярной кости [201]. Хотя ведущую роль в развитии пародонтита играют микроорганизмы поддесневого зубного налёта, запускающие чрезмерный воспалительный ответ, существенный вклад в его патогенез и прогрессирование вносят также генетическая предрасположенность, курение, неудовлетворительная гигиена полости рта и нарушения питания [127].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза пародонтита, существующие терапевтические подходы демонстрируют ограниченную эффективность в плане полного восстановления пародонтальных тканей. Стандартный комплекс лечебных мероприятий демонстрирует недостаточную эффективность в следующих аспектах: не обеспечивает полноценной репарации тканей пародонта и не гарантирует профилактики рецидивов [198]. Р. Govindaraj и соавт. провели исследование, где было показано, что у пациентов с хроническим пародонтитом мембранный потенциал митохондрий и скорость

кислородопотребления в десневых клетках по сравнению со здоровыми людьми были снижены в 4 и 5 раз соответственно, тогда как производство АФК увеличилось на 18%. Более того, секвенирование мтДНК выявило 14 мутаций, существующих только в тканях пародонта, но не в кровообращении. Это позволяет предположить, что митохондриальная дисфункция и генетическая гетерогенность могут способствовать патогенезу хронического пародонтита [162].

Известно, что стволовые клетки периодонтальной связки (periodontal ligament stem cells, PDLSCs) представляют собой разновидность соматических мезенхимальных стромальных клеток (МСК), которые демонстрируют типичные свойства МСК, такие как самообновление, многолинейная дифференцировка и иммунорегуляция, необходимые для гомеостаза в ткани пародонта [252]. Примечательно, что PDLSCs повреждаются при пародонтите и участвуют в прогрессировании воспаления, усугубляя иммунный ответ и стимулируя дифференцировку остеокластов [195]. J. Li и соавт. применили количественный протеомный метод для исследования характера экспрессии белка во время остеогенеза PDLSCs человека. Авторы обнаружили, что белок, связанный с процессом окислительного фосфорилирования, может иметь важное значение в процессе остеогенеза, что подчеркнуло роль митохондрий в регуляции способности к дифференцировке PDLSCs [109]. Выявлялось повышение уровня мАФК, мембранного потенциала митохондрий и уровня АТФ; признаки нарушений в митохондриях [159]. J. Liu и соавт. показали, что воспалительные реакции, индуцированные липополисахаридами, в фибробластах дёсен человека (human gum fibroblasts, HGF) частично зависели от взаимодействия между белком P53 и АФК. Белок P53 и АФК образовывали петлю обратной связи и приводили к нарушению окислительно-восстановительного дисбаланса и митохондриальной дисфункции при пародонтите, вызывая повышенную секрецию IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли α [213]. J. Liu и соавт. собрали образцы ткани десны у пациентов с хроническим пародонтитом и наблюдали существенные нарушения митохондриальной структуры,

уменьшение количества копий мтДНК и более низкие уровни митохондриального белка PDK2 по сравнению с образцами здоровых людей [76]. Аналогичным образом в клетках HGF у пациентов с пародонтитом продемонстрированы повышенный уровень митохондриального p53, усиленная выработка мтАФК и секреция провоспалительных цитокинов по сравнению с HGF здоровых доноров [188].

В условиях экспериментального пародонтита у крыс регистрировались гистологические нарушения в тканях почек, а также повреждения щёточной каймы в канальцах почек, ассоциированных усилением оксидативным стрессом [195]. В другом исследовании обнаружено, что лечение мелатонином крыс с пародонтитом эффективно восстанавливает окислительно-восстановительный баланс в ткани дёсен и снижает уровень окислительного стресса в кровообращении, и это может облегчить повреждение почек [150]. X. Sun и соавт. отмечали, что у диабетических крыс с пародонтитом наблюдается более тяжёлая митохондриальная дисфункция, чем у недиабетических крыс с пародонтитом: это отражалось в снижении продукции АТФ, сниженной экспрессии генов субъединиц комплекса I цепи переноса электронов и более слабом митохондриальном биогенезе. Авторы продемонстрировали тесную корреляцию между этими митохондриальными событиями и повреждением ткани пародонта, доказав, что нарушение функции митохондрий способствует патогенезу пародонтита у диабетических крыс [170].

Современные данные убедительно свидетельствуют, что нарушения митохондриальной функции представляют собой не просто сопутствующее явление, а критически важный компонент в сложном многофакторном патогенезе пародонтита, связывая метаболические нарушения, окислительный стресс и хроническое воспаление. Следовательно, разработка новых стратегий оценки функций митохондрий у пациентов с пародонтитом может помочь в диагностике и лечении такого заболевания, а также его осложнений.

Стремительно растёт количество исследований, посвящённых митохондриально-направленному терапевтическому подходу к заболеваниям тканей

пародонта. Q. Liu и соавт. идентифицировали белок TRPA1, важный катионный канал временного рецепторного потенциала, как важный фактор разрушения пародонта при пародонтите. Авторами показано, что ингибирование TRPA1 заметно снижает окислительный стресс и уровни апоптоза в PDLSCs, обработанных липополисахаридами, за счёт ингибирования эндоплазматического ретикулума и митохондриальный стресс — за счёт подавления путей PERK/eIF2 α /ATF-4/CHOP [137]. Известно, что пародонтит тесно связан с гипоксической средой. Установлено, что при пародонтите насыщение кислородом микроокружения пародонта снижается на 6% [131]. Цементобласты обладают сходными характеристиками с остеобластами и генерируют цемент в процессе реконструкции ткани пародонта [235]. H. Wang и соавт. показали, что сверхэкспрессия рецептора гамма-коактиватора-1 альфа, активируемого пролифератором пероксисомы (PGC-1 α), — критического регулятора митохондриального биогенеза — может частично обратить вспять ингибирование минерализации цементобластов и митохондриального биогенеза, вызванное CoCl₂-индуцированной гипоксией [204].

Поскольку окислительный стресс признан одним из ключевых регуляторов пародонтита, исследуется терапевтическая эффективность нескольких антиоксидантов при этом заболевании. B. Zhao и соавт. показали, что лечение рутином ингибирует высвобождение АФК, увеличивает секрецию антиоксидантных факторов и способствует пролиферации PDLSCs через сигнальный путь PIK3/AKT в воспалительной среде [111]. Подобные эффекты наблюдались также у крыс с гипергликемическим пародонтитом [238]. Гидрокситирозол — природное фенольное соединение, обладающее антиоксидантными способностями, может ингибировать митохондриальную дисфункцию за счёт уменьшения атрофии зрительного нерва (OPA1) и повышения фосфорилирования AKT и GSK3 β , что помогает предотвратить апоптоз остеобластов, вызванный окислительным стрессом [82]. Сообщалось также, что гидрокситирозол оказывает терапевтический эффект на модели пародонтита у мышей посредством подавления RANKL-индуцированного созревания остеокластов

и стимулирования остеогенной дифференцировки. Такой эффект частично зависел от ослабления митохондриальной дисфункции и ингибирования путей ERK и JNK [131]. Помимо антиоксидантов, защитный эффект при пародонтите продемонстрировала фотодинамическая терапия (ФДТ) путём воздействия на митохондрии. С. Jiang и соавт. обнаружили, что ФДТ с метиленовым синем вызывает апоптоз макрофагов при пародонтите через регуляцию АФК и подавление митохондриального апоптоза. Данный факт позволяет предположить, что потенциал ФДТ в лечении пародонтита зависит не только от антимикробной способности [155].

Недавно продемонстрирован большой потенциал наноматериалов в области терапии пародонтита [222]. Х. Li и соавт. синтезировали нанокомпозит с активностью по улавливанию АФК путём объединения наночастиц CeO_2 на поверхности мезопористого кремнезёма. Пародонтальное введение таких наночастиц эффективно снижало уровень АФК и улучшало остеогенную способность hPDLSCs к дифференцировке при H_2O_2 -индуцированном окислительном стрессе. Та же группа авторов синтезировала наночастицы митохина (MitoQ, усилитель аутофагии) в специально разработанные наночастицы амфифильного полимера, расщепляемые АФК. Высвобождённый MitoQ эффективно индуцировал митофагию через путь PINK1-Parkin и уменьшал окислительный стресс, что способствовало окислительно-восстановительному гомеостазу и регенерации тканей пародонта [233]. Х. Qiu и соавт. изготовили наноплатформу, расщепляемую АФК, путём инкапсуляции N-ацетилцистеина в специально изготовленные наночастицы амфифильного полимера, которые могут снизить активность остеокластов и уменьшить воспаление на модели пародонтита у крыс, а также улучшить восстановление разрушенной ткани пародонта [215]. Q. Zhai и соавт. показали, что затруднённая митофагия и перегрузка Ca^{2+} приводят к накоплению дисфункциональных митохондрий в МСК у пациентов с пародонтитом и остеоартритом. Авторы разработали наночастицы, нацеленные на митохондрии и реагирующие на внутриклеточное микроокружение, для привлечения Ca^{2+} вокруг

митохондрий в МСК и регулирования потока кальция в митохондриях, что успешно восстанавливало митохондриальную функцию МСК и предотвращало повреждение тканей пародонта [176].

Х. Li и соавт. продемонстрировали, что ресвератрол может предотвратить разрушение тканей пародонта, о чём свидетельствует уменьшение глубины карманов, кровоточивости дёсен и подвижности зубов. Между тем введение ресвератрола также сократило повреждение почек, вызванное пародонтитом, за счёт уменьшения окислительного стресса, регулирования мембранного потенциала митохондрий и увеличения количества мтДНК, а также биогенеза митохондрий [218]. Было показано, что фебуксостат, мощный ингибитор ксантиноксидазы, замедляет прогрессирование пародонтита у крыс за счёт снижения концентрации воспалительных цитокинов и окислительного стресса. Он также ослаблял непереносимость глюкозы, вызванную пародонтитом, и предотвращал повышение артериального давления, что указывает на его терапевтический потенциал при лечении пациентов как с диабетом, так и с пародонтитом [177].

Роль митохондриальной дисфункции в этиопатогенезе пульпита

Пульпит — одно из наиболее распространённых воспалительных заболеваний полости рта, поражающее миллионы людей во всем мире и являющееся одной из ведущих причин потери зубов. Основным фактором, способствующим его развитию, считается кариес. Возникновение и прогрессирование пульпита тесно связаны с бактериальной инфекцией и иммунным ответом, поэтому ключевое значение в профилактике и лечении этого заболевания имеет подавление бактериальной инвазии и купирование воспаления на ранней стадии. Однако недавние исследования выявили дисбаланс в динамике митохондрий, связанный с необратимым пульпитом. S. Vaseenon и соавт. проанализировали экспрессию белка, связанную с контролем качества митохондрий, в воспалённой ткани пульпы зуба,

полученной от пациентов с пульпитом. Результаты показали, что по сравнению с контрольной группой концентрация белка Drp1 (динамин-связанный белок 1) была значительно повышена, а уровни митофузина-2 (MFN2) и OPA1 — снижены, что свидетельствует о гиперактивации процессов деления митохондрий при пульпите [182]. Н. Dogan Buzoglu и соавт. собрали образцы от здоровых доноров и доноров с пульпитом, чтобы исследовать разницу в циклах окислительного стресса. Авторы обнаружили, что воспалительная реакция, связанная с кариесом, изменила цикл окислительного стресса в ткани пульпы, а концентрация глутатиона увеличивалась из-за повышения уровня АФК (это улучшало защитную способность пульпы зуба) [121]. V. Vengerfeldt и соавт. обнаружили более высокие уровни окислительного стресса при пульпите, а у пациентов с пародонтитом наблюдались усиление зубной боли и разрушение костей [189]. Упомянутые выше результаты показывают, как митохондриальная дисфункция и окислительный стресс влияют на патогенез пульпита и связанные с ним симптомы.

Современные исследования демонстрируют важность сохранения митохондриальной функции для защиты клеток пульпы зуба. В. Мани и соавт. установили, что клобенпропит обладает цитопротекторным действием при ишемическом повреждении, поддерживая мембранный потенциал митохондрий и подавляя митохондриально-опосредованный апоптоз [146, 178]. В другом исследовании Х. Guo и соавт. обнаружили, что саксаглиптин может оказывать защитное действие при вызванном липополисахаридами повреждении клеток пульпы зуба, воздействуя на митохондриальную дисфункцию. Саксаглиптин уменьшал вызванное липополисахаридами перепроизводство АФК и обеспечивал снижение концентрации глутатиона. Лечение саксаглиптином также предотвращало митохондриальную дисфункцию, вызванную липополисахаридами, путём восстановления мембранного потенциала митохондрий и продукции АТФ [127]. Х. Zhang и соавт. в исследовании *in vivo* обнаружили, что митохондрии из здоровых стволовых клеток пульпы зуба могут передаваться в повреждённые клетки после

совместного культивирования и способствовать функциональному восстановлению. В данной работе продемонстрировано: трансплантация экзогенных стволовых клеток пульпы зуба может осуществлять функцию митохондриального переноса для восстановления повреждённой ткани пульпы и способствовать восстановлению комплекса пульпа–дентин, что может модулироваться экспрессией митофузина-2 [243].

Известно, что одонтобласты играют важную роль в поддержании стабильного микроокружения пульпы. Во время прогрессирования кариеса зубов они могут идентифицировать и реагировать на инвазию бактерий, а также образовывать репаративный дентин для защиты ткани пульпы. Y.F. Zhang и соавт. выявили, что утечка мтДНК при стимуляции липополисахаридами способствует прогрессированию пульпита вследствие GSDMD-опосредованного пироптоза (GSDMD — гасдермин D). Секреция провоспалительных цитокинов CXCL10 и IFN- β также индуцировалась после высвобождения мтДНК [165]. Эти же авторы идентифицировали в цитозоле мтДНК из повреждённых митохондрий как активатор пути cGAS-STING и секреции IL-6. Они подтвердили, способность одонтобластов захватывать экзогенные митохондрии через туннельные нанотрубки (TNTs), что играет ключевую роль в поддержании их функциональной целостности. Этот процесс обеспечивает: снижение митохондриальной дисфункции – восстановление энергетического метаболизма и окислительно-восстановительного баланса; ингибирование пироптоза – блокирование воспалительной гибели клеток, инициируемой через ROS-зависимую активацию инфламماسомы NLRP3. Регуляция образования нанотрубок при стрессе в условиях воспаления пироптотические одонтобласты усиливают формирование TNTs, что опосредовано: фактором некроза опухоли- α (TNF- α) – ключевым провоспалительным цитокином; активацией сигнального пути NF- κ B – центрального регулятора клеточного ответа на стресс, что приводит к повышению эффективности митохондриального переноса (это можно рассматривать как механизм самозащиты) [138]. Таким образом, можно

сказать, что стабилизация мтДНК, разработка эффективных мер по своевременному удалению цитозольной мтДНК и переносу здоровых митохондрий могут иметь важное значение для контроля воспалительной реакции и предотвращения необратимого повреждения пульпы.

Митохондриальная дисфункция в развитии остеорадионекроза

Остеорадионекроз, также известный как радиационный остеомиелит, представляет собой хроническое клиническое осложнение у пациентов с раком головы и шеи после лучевой терапии с частотой 5–10% [190]. Симптомы остеорадионекроза включают боль, тризм, патологические переломы и кожные свищи, которые серьезно ухудшают качество жизни пациентов. Гистоморфометрический анализ показал, что в образцах пациентов с остеорадионекрозом присутствовали некротическая кость, воспалительная инфильтрация и реактивное костеобразование [101]. D. Danielsson и соавт. обнаружили, что реакция окислительного стресса влияет на индивидуальную радиочувствительность и вызывает повреждение здоровых тканей после лучевой терапии [181]. Лучевая терапия может индуцировать высокие уровни АФК, что приводит к нарушению микрососудистой структуры, ишемии и воспалительным реакциям [221]. Эти исследования показывают, что митохондриальная дисфункция и окислительный стресс широко участвуют в патогенезе и развитии остеорадионекроза.

R. Li и соавт. изготовили наночастицы CeO_2 и проверили их защитное действие на остеобластоподобных клетках MC3T3-E1, обработанных рентгеновским облучением. Как внутриклеточная продукция АФК, так и внеклеточная концентрация H_2O_2 увеличивались после воздействия рентгеновских лучей, но снижались после обработки наночастицами CeO_2 . Исследователи предположили, что лечение наночастицами CeO_2 эффективно снижает повреждение остеобластов

после рентгеновского облучения и может быть новым методом терапии остеорадионекроза [112]. J. Li и соавт. продемонстрировали, что предварительное лечение $\alpha 2$ -макроглобулином ($\alpha 2M$) снижает скорость апоптоза и улучшает антиоксидантную способность мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, обработанных облучением в дозе 8 Гр. В модели остеорадионекроза на животных введение $\alpha 2M$ подавляло экспрессию 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в парафиновых срезах нижней челюсти и языка, что является индикатором окислительного повреждения, а также увеличивало экспрессию супероксиддисмутазы 2 в парафиновых срезах слизистой оболочки и языка. Микроструктурный анализ показал, что потеря костной массы нижней челюсти облегчалась введением $\alpha 2M$ [115]. В упомянутых выше исследованиях установлено, что подавление окислительного стресса и митохондриальной дисфункции может быть ключом к лечению остеорадионекроза, однако требуются дополнительные клинические доказательства.

В доступных источниках литературы показано, что ВЗПР влияют на здоровье и качество жизни, повреждая ткани полости рта и черепно-лицевой области и повышая риск неоральных системных заболеваний. Современные исследования подтверждают, что митохондриальная дисфункция также играет решающую роль в патогенезе и прогрессировании ВЗПР и связанных с ними системных заболеваний неорального характера, таких как диабет и атеросклероз. Однако текущих исследований недостаточно, чтобы описать точную роль митохондриальной дисфункции в этих заболеваниях. Например, остаётся неясным, возникает ли митохондриальная дисфункция до или после появления клинических симптомов. Некоторые антиоксиданты, такие как рутин и ресвератрол, продемонстрировали благоприятную терапевтическую эффективность в облегчении ВЗПР путём регулирования потенциала митохондриальной мембраны и улучшения биогенеза митохондрий. Наноматериалы, предназначенные для борьбы с митохондриальной дисфункцией, также продемонстрировали огромный потенциал в лечении

пародонтита. Новые терапевтические подходы, такие как перенос митохондрий от здоровых донорских МСК, были исследованы при лечении пульпита как *in vivo*, так и *in vitro*.

Однако упомянутые выше терапевтические стратегии не смогли предоставить данные о долгосрочном прогнозе, а механизмы того, как улучшение функциональной активности митохондрий влияет на прогноз ВЗПР, были плохо изучены. Поэтому крайне важно охарактеризовать основные механизмы, с помощью которых митохондриальная дисфункция влияет на патогенез ВЗПР. Разработка новых диагностических и терапевтических вмешательств, направленных на митохондриальную дисфункцию при этих заболеваниях, может стать многообещающей терапевтической стратегией в будущем.

1.3. Механизмы митохондриальной дисфункции и влияние митохондриально-нацеленных препаратов при воспалительных заболеваниях полости рта

Окислительный стресс относится к избыточному производству активных форм кислорода (ROS), дисбалансу производства и устранения свободных радикалов, и дисбалансу окислительно-антиоксидантной системы, который считается одним из основных патологических механизмов пародонтита [202]. Пародонтальные патогены, особенно *P. gingivalis* (Pg), выделяют факторы вирулентности, такие как липополисахарид (LPS), которые вызывают иммунный ответ хозяина и генерируют большое количество АФК. Играя роль антибактериальной и сигнальной трансдукции, накопление избыточного уровня АФК вызывает апоптоз клеток, усугубление воспаления и потерю альвеолярной кости [218]. Митохондрии являются основными источниками АФК [158]. Они производят митохондриальные АФК в множестве участков, в основном фокусируясь на комплексе I (NADH-дегидрогеназа) и комплексе III (цитохромредуктаза) [258].

Как известно, митохондриальная дисфункция тесно связана с развитием и прогрессированием пародонтита. Традиционная пародонтальная терапия в основном заключается в наддесневой и поддесневой обработке для улучшения симптомов и замедления резорбции альвеолярной кости. Однако в случае плохой гигиены полости рта пародонтит легко рецидивирует. Из-за неразрывной связи между митохондриальной дисфункцией и пародонтитом были разработаны потенциальные терапевтические препараты для предотвращения окислительного стресса, активации митохондриального биогенеза и ингибирования чрезмерной митофагии и деления. До сих пор стратегии лечения пародонтита с точки зрения митохондриальной дисфункции были сосредоточены на блокировании митохондриальных процессов, связанных с клеточной дисфункцией, травмой, а также инициацией воспаления, особенно окислительного стресса.

Митохондриальный биогенез — это путь самообновления, посредством которого клетки увеличивают свои митохондрии в ответ на сигналы клеточного развития, стимулы окружающей среды и повышенную биоэнергетическую потребность. Этот процесс является постоянным [93]. Основываясь на основной функции митохондрий, митохондриальный биогенез играет жизненно важную роль в сохранении клеточного и митохондриального гомеостаза в пародонтальной ткани. Неэффективный биогенез митохондрий может спровоцировать апоптотическую сигнализацию и способствовать нежелательным воспалительным реакциям [111].

Биогенез митохондрий представляет собой сложный процесс, регулируемый согласованной работой ядерного и митохондриального геномов. Ключевыми регуляторами этого каскада являются: рецептор активатор пролифератор пероксиса гамма-коактиватора 1 α (PGC-1 α), ядерного дыхательного фактора-1 (Nrf1), ядерного дыхательного фактора-2 (Nrf2), митохондриального фактора A (TFAM) [63]. Как основной регуляторный путь, PGC-1 α -Nrf-1/2-TFAM привлек значительное внимание в качестве терапевтической мишени при пародонтите. Недавние исследования утверждают, что пародонтит может вызывать снижение регуляции

соответствующих регуляторных факторов митохондриального биогенеза, вызывая воспалительную реакцию и усугубляя уровень окисления клеток. Фу и др исследовали функцию и механизм PGC-1 α в цементобластах при пародонтите и обнаружили, что PGC-1 α может ингибировать экспрессию провоспалительных цитокинов, индуцированных TNF- α [205]. В условиях гипоксии митохондриальный биогенез может быть нарушен, а изменения в образовании митохондрий могут повлиять на окислительный метаболизм. Ван и др. исследовали, может ли вызванная СОС12 гипоксия изменить функцию митохондрий, и обнаружили, что PGC-1 α способствует цементогенезу, тогда как повышенная экспрессия PGC-1 α увеличивает кальцификацию остеобластов и показывает, что она восстанавливает регенеративную способность [204]. Эти результаты показали, что мелиоративная гипоксическая микросреда и улучшенный митохондриальный биогенез обеспечивают возможности для стимуляции регенерации цемента при лечении пародонтита.

Сан и др обнаружили, что по сравнению с контрольной группой, экспрессия мРНК PGC-1 α , Nrf2 и TFAM была снижена у крыс с диабетическим пародонтитом, что предполагает, что митохондриальный биогенез при диабетическом пародонтите нарушен [170]. Аналогичные результаты были получены при возрастном пародонтите. Чен и др продемонстрировали, что уровни мРНК PGC-1 α были снижены в группе пожилых пациентов с пародонтитом, в то время как Sirtuin 3 может повышать регуляцию PGC1- α через механизм положительной обратной связи [232].

Синх и др. подтвердили, что Pg может снижать PGC-1 α , чтобы усугубить дисфункцию адипоцитов, что предполагает возможный основной механизм связи между пародонтитом и ожирением [103]. Буллон и др ранее стимулировали hGFs с помощью ЛПС Pg и обнаружили, что TFAM значительно снизился в соответствии с PGC-1 α и Nrf2 [178]. Хотя точный механизм, с помощью которого высокоэкспрессированный PGC-1 α препятствует развитию воспаления, не был

определен, существенная роль PGC-1 α в митохондриальном биогенезе подтверждена. Связь между PGC-1 α и митохондриальным биогенезом характеризуется путем изучения содержания мтДНК в миотрубочках мышей C2C12, трансфицированных PGC-1 α -специфической siRNA. Показано, что PGC-1 α стимулирует митохондриальный биогенез в мышечных клетках путем индукции экспрессии генов Nrf-1 и Nrf-2 [141, 253]. И последнее исследование диабетического пародонтита (ДП) также показало, что силибинин может ослаблять деструкцию пародонта и митохондриальную дисфункцию и усиливать митохондриальный биогенез и экспрессию PGC-1 α у крыс с ДП. Наше исследование впервые предоставляет достаточные доказательства того, что силибинин функционирует через PGC-1 α -зависимый митохондриальный биогенез в модели ДП [77]. Все эти исследования предоставили значительные доказательства того, что высокая экспрессия PGC-1 α может препятствовать прогрессированию воспаления. Следовательно, PGC-1 α может стать потенциальной терапевтической мишенью для пародонтита. Однако необходимо провести больше исследований на животных моделях, чтобы объяснить изменения в митохондриальной функции (например, мтДНК и митохондриальной аутофагии), опосредованные PGC-1 α под регуляцией пародонтита, а также молекулярной сети, которая регулирует клеточный гомеостаз и прогрессирование воспаления. Между тем, углубленное исследование повышения регуляции PGC-1 α на PDLSC может предоставить новые идеи для лечения поврежденной пародонтальной ткани.

Поврежденные митохондрии могут быть избирательно разрушены путем активации опосредованного рецептором сигнального механизма, называемого митофагией [174]. Митофагия — это нормальная физиологическая активность, которая предотвращает чрезмерное высвобождение опасных уровней мтАФК и нарушает клеточный гомеостаз, очищая митохондрии с функциональными или структурными дефектами. Недавние исследования показали, что расстройство митофагии может быть новым аспектом патологического процесса пародонтита.

Предполагаемая киназа 1, индуцированная PTEN (PINK1), является геном, связанным с аутофагией, который опосредует наиболее классическую митофагию. Он находится во внешней митохондриальной мембране (ОММ) митохондрий, изначально не экспрессируясь, но накапливаясь в ОММ во время повреждения митохондрий, перенося паркин из цитоплазмы в ОММ и запуская митофагию [209]. Однако было обнаружено, что экспрессия PINK1 hGF, подвергнутых различным дозам, была повышена или понижена [84]. Сообщалось, что опосредованная PINK1 митофагия влияет на развитие заболевания через митохондриально-зависимый путь апоптоза или регуляцию воспаления, и она также существует в патогенезе пародонтита [143,186]. Недавнее исследование показывает, что PINK1 ингибирует апоптоз, вызванный окислительным стрессом, регулируя экспрессию генов, связанных с апоптозом Bax и Bcl-2 после предварительной обработки PDLSC антиоксидантами [175]. Чжу и др. построили модель апоптоза эпителиальных клеток десен человека, индуцированную высоким уровнем глюкозы [208]. Эксперимент подтвердил, что PINK1 регулирует уровень экспрессии апоптотического сигнала каспазы 9, предполагая, что опосредованная PINK1/паркином митофагия защищает клетки диабетического пародонтита от апоптоза. С точки зрения регуляции воспаления. Цзян и др. построили модель воспалительного повреждения макрофагов, индуцированного Pg, на клеточном уровне [209]. Результаты показали, что повышенная экспрессия провоспалительных факторов и мТАФК зависела от сниженных уровней экспрессии PINK1, паркина и LC3. Таким образом, митофагия может быть терапевтической целью для смягчения гибели клеток и воспалительного повреждения. Однако данный молекулярный механизм и терапевтическое применение его в патогенезе пародонтита необходимо дополнительно проверить и изучить. В последнее время ученые обобщили роль митофагии в нарушении метаболизма кости, подчеркнув, что митофагия регулирует апоптоз остеобластов и активацию остеокластов при потере кости, связанной с воспалением [248]. Дисбаланс остеогенеза альвеолярной кости и остеоклазии при воспалительных

состояниях является основным механизмом повреждения твердых тканей пародонта при пародонтите. Остеобласты в альвеолярной кости происходят из остеогенной дифференциации PDLSC и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BMSC) [85, 94]. Фей и др изучали способность к остеогенной дифференциации одноклеточных колоний, полученных из PDLSC [122]. Была обнаружена положительная корреляция между остеогенной дифференциацией колонии одиночных клеток и опосредованной PINK1/паркином митофагией. Кроме того, было подтверждено, что митофагия является защитной реакцией на окислительное повреждение BMSC, которое способствует остеогенной дифференциации BMSC, предполагая, что митофагия может способствовать регенерации пародонта, защищая BMSC [87]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения митофагии, регулирующей процесс остеогенной дифференциации BMSC и PDLSC в микросреде патологического пародонтита. Кроме того, необходимо дополнительно проверить, может ли активация митофагии предотвратить и лечить пародонтит путем снижения митохондриально-индуцированного воспаления и остеогенной дифференциации стволовых клеток.

Митохондрии обладают высокодинамичными свойствами, охватывающими слияние и деление, чтобы приспособить клетки к различным стрессовым ситуациям и обслуживать энергетический метаболизм, известный как термин митохондриальная динамика [98]. Многочисленные исследования показывают, что динамические процессы митохондрий имеют решающее значение для поддержания их функции и морфологии в митохондриальной биоэнергетике [230]. Слияние митохондрий, слияние мембран и матрикса между двумя митохондриями, включает слияние ОММ, опосредованное митофузином 1 и 2 (Mfn1 и Mfn2), и слияние внутренней митохондриальной мембраны, контролируемое оптической атрофией 1 (OPA1) [156]. Слияние помогает поддерживать популяцию функциональных митохондрий путем смешивания частично поврежденных митохондрий в качестве дополнительной формы [173]. Что касается деления митохондрий, то деление одной

митохондрии на две в основном координируется динамин-связанным белком-1 (Drp1) и белком деления 1 (Fis1). Деление облегчает очистку поврежденных митохондрий для поддержания гомеостаза митохондрий. Таким образом, митохондриальная динамика имеет решающее значение для контроля качества митохондрий.

Помимо клеточного повреждения, нарушения в митохондриальной динамике могут вызывать другие патологические повреждения, такие как кальций-зависимая иммунная активация, секреция цитокинов и высвобождение митохондриальных повреждений-ассоциированных молекулярных паттернов (mDAMPs) [254, 180]. Все эти изменения могут вызывать врожденные иммунные реакции и приводить к воспалительной реакции. Ученые указали, что усиление деления митохондрий является незаменимым элементом сосудистого воспаления через активацию промотора NF-κB, индукцию VCAM-1 и адгезию лейкоцитов [52]. Этот процесс регулируется компонентом NF-κB p65 [171]. Кроме того, запуск Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) приводит к первичному ответу миелоидной дифференцировки 88 (MyD88)-зависимой активации Drp1, что приводит к индуцированному делению митохондрий и последующим воспалительным реакциям в макрофагах [146]. Более того, многие исследования выявили перекрестные помехи между Drp1, mtROS и мтДНК [239, 133]. Последние два являются типичными mDAMPs для активации воспалительных реакций через путь NF-κB. Вышеизложенное суммирует регуляторную роль динамики митохондрий в воспалительных реакциях, и ожидается, что будущие исследования дополнительно подтвердят эффект опосредованного Drp1 митохондриального деления на провоспалительные медиаторы, инфламмосомы, поддержание мтДНК и остеогенную дифференциацию стволовых клеток, что может обеспечить более мощную основу для проверки его роли в качестве эффективной терапевтической мишени.

Накапливающиеся исследования продемонстрировали дисбаланс активности деления и слияния при пародонтите. Чен и др создали модель пародонтита,

обрабатывая PDLSC H_2O_2 , обнаружив, что Drp1 и Fis1 увеличились, в то время как Mfn1 и Mfn2 уменьшились, наряду с расщеплением OPA1, что предполагает, что митохондриальное деление играет существенную роль в процессе апоптоза PDLSC при пародонтите [159]. Последние исследования нашей группы дополнительно подтвердили, что существует перекрестное взаимодействие Drp1-ROS в клетках периодонтальной связки человека (hPDLCS), вызванное H_2O_2 , и ингибитор ROS N-ацетил-цистеин (NAC) или ингибитор Drp1 ингибитор митохондриального деления 1 (Mdivi-1) может снизить уровень воспаления [105]. Таким образом, в некоторой степени снижение экспрессии Drp1 для уменьшения деления митохондрий является результативным способом в условиях апоптоза hPDLCS, вызванного ROS. Резорбция альвеолярной кости, как одно из основных проявлений пародонтита, также связана с динамическими изменениями митохондрий. Хао С. и др. продемонстрировали, что экспрессия Drp1 значительно увеличивается при окислительном стрессе [239]. Блокирование Drp1 может значительно предотвратить индуцированную H_2O_2 дисфункцию остеобластов и восстановить функцию митохондрий, предполагая, что митохондриальный путь, зависящий от Drp1, может регулировать функцию остеобластов. Процесс остеогенной дифференциации стволовых клеток периодонтальной связки человека (hPDLSC), подвергнутый воздействию мелатонина, также показал схожие результаты [237]. Физиологические концентрации мелатонина снижали экспрессию Mfn2 в этом исследовании, показывая, что повышение экспрессии Mfn2 следует за усиленной дифференциацией клеток.

МтДНК — это своего рода голый двухцепочечный кольцевой кодирующий ДНК материал из митохондрий, в основном отвечающий за митохондриальную саморепликацию. МтДНК подвержена окислению, поэтому она склонна к мутациям и повреждениям, что в дальнейшем вызывает патогенез воспаления [164]. Предыдущие исследования подтвердили, что мтДНК является остатком генома предков бактерий и содержит неметилованные участки CpG [236]. Эта

последовательность представляет собой специфическую структуру бактериальной ДНК, распознаваемую иммунной системой организма, и она играет регулирующую роль при пародонтите, активируя воспалительную реакцию посредством аномального высвобождения мтДНК [178]. Было показано, что повреждение мтДНК более широко распространено и длится дольше, чем повреждение ядерной ДНК, вызванное окислительным стрессом [97].

В настоящее время многие исследования подтвердили, что мутация мтДНК или делеция существует у пациентов с пародонтитом. Ши и др проанализировали мтДНК пациентов с агрессивным пародонтитом и здоровых контрольных лиц с помощью высокопроизводительного секвенирования и обнаружили, что агрессивный пародонтит был в значительной степени связан с восемью митохондриальными полиморфизмами [104]. Более того, Говиндарадж и др. извлекли образцы крови и десневой ткани у пациентов с хроническим пародонтитом, и секвенирование генов показало, что мутация мтДНК существовала только в пародонтальной ткани [162]. Чанакчи и др. также обнаружили мтДНК в десневой ткани пациентов с пародонтитом и обнаружили, что по сравнению с контрольной группой мтДНК размером 5 кб была значительно удалена у пациентов с пародонтитом и была в значительной степени связана с 8-гидроксидезоксигуанозином (8-OHdG), маркером повреждения ДНК [135]. Кроме того, Ли и др обнаружили делецию мтДНК и увеличение мутаций в модели пародонтита на животных, что подтвердило, что митохондриальная дисфункция является ключевым фактором, приводящим к диабету, усугубляющему повреждение тканей пародонта [119]. Чтобы исследовать возможные основные механизмы оттока мтДНК при прогрессировании пародонтита, Лю и др культивировали hGF у пациентов с СР и обнаружили открытие mPTR [160]. Результаты показали, что АФК могут служить потенциальным объяснением открытия mPTR, побуждая мтДНК высвобождаться в HGF на протяжении всего пародонтита. Все вышеперечисленные исследования предполагают, что митохондриальная дисфункция, вызванная

мутацией и делецией мтДНК, имеет широкий спектр проявлений в патогенезе пародонтита. Однако функциональные последствия этих мутаций недостаточно изучены, что требует дополнительных исследований для определения того, как высвобождение мтДНК приводит к возникновению пародонтита.

Таким, образом, как упоминалось выше, пародонтит — это заболевание, включающее клеточное повреждение и неизлечимое воспаление. При этом нарушаются митохондриальные функции при патологическом состоянии, нарушаются процессы взаимодействия и регуляции митохондриального окислительного стресса, митохондриального биогенеза, митофагии, митохондриальной динамики и копийности митохондриальной ДНК.

Все больше доказательств показывают, что некоторые антиоксидантные фитохимические вещества могут предотвращать и лечить пародонтит, подавляя окислительный стресс и восстанавливая окислительно-восстановительный баланс. Байкалеин, натуральный полифенольный флавоноидный компонент, как было показано, облегчает остеогенез стволовых клеток парадонтальной связки, активируя сигнальный путь Wnt/ β -катенина, способствуя здоровью пародонта [247]. Показано, что наночастицы могут ингибировать окислительный стресс через путь Nrf2, значительно снижая образование ROS, а также повышать экспрессию генов Nrf2, Cat, Gclc, Sod1 и Sod2, смягчая потерю альвеолярной кости [139]. Более того, ресвератрол, растительное полифенольное соединение, является природным соединением с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [220]. Было показано, что введение ресвератрола активирует сигнальный путь Nrf2 и снижает реакцию на стресс и выработку провоспалительных цитокинов [216]. При пародонтите у экспериментальной модели крыс, добавление ресвератрола предотвращало снижение продукции HO-1 и Nrf2 в hGFs [216]. Как упоминалось ранее, Nrf2, как фактор транскрипции, тесно связанный с митохондриальным биогенезом, может служить одной из наиболее многообещающих мишеней для пародонтоза. Другое исследование сообщает, что ресвератрол может ингибировать

потерю альвеолярной костной ткани и снижать уровни интерлейкина-17 (IL-17) в десневой ткани [216]. Также было подтверждено, что гидрокситирозол играет защитную роль при митохондриальной дисфункции, вызванной пародонтитом [131]. Как антиоксидант с множественной биологической активностью, было подтверждено, что он может улучшить экспрессию PGC-1 α для усиления митохондриального биогенеза, одновременно снижая продукцию митохондриальных ROS за счет увеличения экспрессии Mn-SOD. Силибинин, биоактивный компонент силимарина с митохондриально-защитными свойствами может повысить уровень PGC-1 α в парадонтальной связке стволовых клеток (hPDLc), обработанных пероксидом водорода (H₂O₂), и ослабить диабетический пародонтит (DP) за счет усиления митохондриального биогенеза и экспрессии PGC-1 α [77].

Коэнзим Q10 (CoQ10), эндогенное низкомолекулярное органическое соединение с мощной антиоксидантной способностью, также имеет особую прикладную ценность при лечении пародонтита. Он имеет решающее значение для клеточного дыхания и образования аденозинтрифосфата (АТФ). Другие важные функции CoQ10 включают стабилизацию кальций-зависимых каналов, ингибирование внутриклеточных фосфолипаз, метаболизм простагландинов, прямую стабилизацию мембран и удаление свободных радикалов [46].

Благодаря своей мощной антиоксидантной способности CoQ10 может защищать митохондриальную мембрану, белки и ДНК от повреждения ROS. Примерно у 80% пациентов с пародонтитом наблюдается субнормальный уровень CoQ10 в тканях биопсии десны [241]. Исследование показало, что CoQ10 может улучшить индекс десны в качестве вспомогательного средства для удаления зубного камня и выравнивания поверхности корня [110]. Исследования на животных также показали, что диетотерапия с CoQ способна снизить прогрессирование разрушения альвеолярной кости [140].

Другая многообещающая стратегия лечения пародонтита основана на блокировании чрезмерной митофагии и деления. Янг и др. сообщили, что

симвастатин может облегчить митофагию, апоптоз и вызванную гипоксией митохондриальную дисфункцию. Эксперименты на крысиной модели подтвердили модуляцию митофагии остеобластов, которая может помочь снизить потерю костной массы, связанную с воспалением, и может быть потенциальным вспомогательным лечением пародонтита [231]. Кроме того, предварительная обработка морингином может подавлять экспрессию генов, участвующих в митофагии, включая SOD1, CASP1, BAX и LC3A/B в PDLSC [175]. Показано, что использование ингибитора Mdivi-1, снижает уровень потери альвеолярной кости, скорость апоптоза и уровень воспалительной реакции снижались [105].

Кроме того, более новые исследования продемонстрировали роль митохондрий в регуляции остеогенеза остеобластов, увеличивая деление митохондрий и образование “пончиков” посредством нокдауна OPA1 или сверхэкспрессии Fis1, усиливающей митохондриальную секрецию и ускоряет остеогенез, что может служить потенциальной терапевтической стратегией для содействия регенерации тканей пародонта [172]. Пей и др. также демонстрируют, что сигнальный путь BMP/Smad участвует в клеточно-опосредованном процессе биоминерализации, облегчаемом митофагией, указывая на митохондриальную функцию в остеогенезе мезенхимальных стволовых клеток [102]. Более того, матричные везикулы (МВ) представляют собой небольшие внеклеточные везикулы, которые играют решающую роль в инициировании минерализации во время формирования кости. В настоящее время признано, что формирование МВ зависит от решающего участия, как митохондрий, так и лизосом. Таким образом, ожидается, что везикулы, полученные из митохондрий, станут значительной областью интереса для регенерации и восстановления костей в будущем [148,187].

Таким образом, фармакологические агенты, направленные на коррекцию митохондриальной дисфункции, представляют собой перспективное дополнение к существующим методам лечения пародонтита. Исследования подтверждают их способность защищать ткани от повреждений, вызванных пародонтитом, и

подавлять провоспалительную активацию. Кроме того, митохондриально-опосредованное управление процессами биоминерализации и остеогенеза открывает новые перспективы для восстановления и регенерации костной ткани при пародонтите.

Адекватные клинические и научные исследования углубили наше понимание патогенеза пародонтита, особенно незаменимой части молекулярных механизмов, связанных с митохондриями. Митохондриальная дисфункция возникает в результате несбалансированной внутренней среды митохондрий и неудачной адаптации к энергетическому стрессу в ткани пародонта, что, в свою очередь, еще больше усугубляет повреждение пародонта. В то же время различные клеточные процессы, регулирующие биологические функции митохондрий, например, митохондриальный биогенез и митофагия совместно регламентируют количество митохондрий, избыточную генерацию митохондриальных АФК, митохондриальную динамику, а также уровень повреждений мтДНК. Тем не менее, молекулярные механизмы участия митохондрий в условиях различных окислительно-восстановительных реакциях при пародонтите, все еще требуют дальнейшего изучения.

Подводя итог, можно сказать, что в процессе развития и прогрессирования заболевания существует несколько терапевтических мишеней, где фармакологические вмешательства могут использоваться для профилактики или лечения пародонтита, такие как mtROS, PGC-1 α , PINK1/parkin, Drp1, TLR9 и т.д. Современные подходы сосредоточены на антиоксидантных соединениях и ингибиторах деления митохондрий; другие потенциальные агенты, нацеленные на биогенез митохондрий и повреждение мтДНК, еще предстоит разработать.

Таким образом, данный литературный обзор предоставляет значительную информацию о митохондриальной дисфункции при пародонтите. Учитывая ключевую роль митохондрий в повреждении клеток, воспалительных реакциях и клеточной дифференциации, разработка и исследование молекул лекарственных средств, нацеленных на митохондрии, могут быть особенно полезны для разработки

новых терапевтических стратегий лечения заболеваний пародонта. В связи с этим митохондриальная дисфункция представляет собой перспективную диагностическую мишень, требующую дальнейшего изучения. Ее исследование может открыть новые пути для создания профилактических и лечебных методов борьбы с пародонтитом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Сравнительные группы животных и моделирование экспериментального пародонтита

Экспериментальный раздел работы базировался на использовании 18 крыс линии Wistar с формированием сравнительных групп:

- контрольная группа – здоровые животные (3 крысы);
- группа с экспериментальным пародонтитом (3 крысы);
- основная группа I – лечение пародонтита с применением Метрогил дента 7 дней местно (3 крысы);
- основная группа II – лечение пародонтита с применением Метрогил дента 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней (3 крысы);
- основная группа III – лечение пародонтита с применением Метрогил дента 7 дней + продолжение 7 дней гелем АИКАР местно (3 крысы);
- основная группа IV – лечение пародонтита с применением Метрогил дента 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней + продолжение 7 дней гелем АИКАР местно (3 крысы).

Метрогил дента – комбинированный противомикробный препарат, в состав которого входят два антибактериальных компонента – метронидазол и хлоргексидин [35]. Препарат АИКАР (5-аминоимидазол-4-карбоксаимид-рибоза; Merck, Darmstadt, Германия) – синтетический аналог аденозинмонофосфата (АМФ), который стимулирует АМФ-зависимую протеинкиназу (АМФК), в результате чего увеличивается продукция АТФ, как следствие повышается выносливость организма, улучшается кровоснабжение тканей. Обладает противовоспалительными, антиоксидантными и антиканцерогенными эффектами [83,79].

Использовались самцы крыс линии Wistar в возрасте 4 месяца (масса тела около 200 г), полученных из питомника филиала ИБХ РАН (Пущино, Московская область). В экспериментах с лабораторными животными соблюдались положения Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 13 октября 2010 г., № 18713).

Всех животных наркотизировали препаратом «Телазол» (ZoetisInc, Испания) из расчёта 0,1 мл/кг в дозе 1 мг/кг массы тела за 10–15 мин до моделирования экспериментального пародонтита (ЭП) [17]. Экспериментальный пародонтит у крыс моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти. Эта лигатура действовала как раздражитель десны в течение 14 дней и способствовала накоплению зубных отложений и последующему развитию пародонтита [194].

К концу второй недели после моделирования с поверхности десны лигатура удалялась, затем проводили лечение соответственно вышеуказанным сравнительным группам.

Метрогил дента наносили местно на область воспаления 2 раза в день ежедневно в течении 7 дней. Пероральное введение препарата АИКАР проводилось с помощью зонда в дозе 20 мг 1 раз в день [81]. Гель на основе АИКАР получали путем смешивания препарата с гелевой основой (пропиленгликоль – 5 г, карбомер 980 – 1,5 г, динатрия эдетат – 0,05 г, натрия гидроксид – 0,4 г, вода очищенная – до 100 г) до 1% концентрации; гель наносили на пародонт животного аналогично Метрогилу дента.

По завершению схемы лечения пародонтита в каждой из сравниваемых групп животных декапитировали для молекулярно-генетических и биохимических исследований пародонта.

2.2. Методы исследования структурно-функциональных нарушений митохондрий

С целью изучения влияния митохондриального стимулятора АИКАР на состояние пародонта при лечении экспериментального пародонтита использованы следующие методы:

- молекулярно-генетические методы оценки количественных и качественных характеристик ядерной и митохондриальной ДНК и РНК (полимеразная цепная реакция в реальном времени и на протяженных фрагментах);
- биохимические анализы окислительного стресса (уровни пероксида водорода, малонового диальдегида и восстановленного глутатиона).

Забор тканей пародонта у декапитированных животных производился площадью 5х5 мм с последующим замораживанием и использованием в генетических и биохимических исследованиях после механической гомогенизации в растворе лизата.

2.2.1. Анализ ядерной и митохондриальной ДНК

Изолирование ДНК проводили с помощью набора «ДНК-Экстран-2» («Синтол», Москва). В пробирки вносили 5-10 мг свежей или замороженной ткани. Далее добавляли по 20 мкл Лизирующего раствора и растирали до гомогената. Затем того же Лизирующего раствора (280 мкл) и 1 мкл 2-меркаптоэтанола. Затем добавляли Протеиназу К (10 мкл) и перемешивали. Образцы помещали в термостат с установленной температурой (56°C) на 9-10 часов. Затем в пробирки добавляли по 100 мкл Осаждающего буфера 1. Смесь перемешивали на вортексе 15 секунд и центрифугировали 4 мин при 12800 об/мин. На дне пробирке наблюдали образование плотного осадка.

Далее выполняли процесс осаждения ДНК. В чистые пробирки 1,5-2 мл вносили по 2 мкл соосадителя ДНК. Верхнюю фазу жидкости, содержащую ДНК, отбирали в эппендорфы с соосадителем ДНК. Затем вносили по 300 мкл Осаждающего раствора 2. Пробирки перемешивали, переворачивая 15 раз до появления в пробирке ДНК. Далее эппендорфы подвергали центрифужному осаждению ДНК в пробирках 12800 об/мин 5 мин и удаляли супернатант.

Затем проводили промывание ДНК и ее полное растворение. После нанесения по 400 мкл Промывочного раствора в каждую пробирку, образцы перемешивали. Далее осаждали на центрифуге 3 мин при 12800 об/мин. Выливали жидкость аккуратно, подсушивали образцы и клали их в термостат при 37°C 15 мин. К осадку добавляли 50 мкл Элюирующего раствора. Образцы инкубировали при 65°C 5 мин до полного растворения ДНК и затем помещали в морозильник при -20°C [23, 40].

Флуориметр Qubit («Invitrogen», США) и реагенты, входившие в его состав Qubit™dsDNA Assay Kits («Invitrogen», США), использовались для выявления ориентировочных концентрационных показателей ДНК перед постановкой ПЦР (Рисунок 1).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет определить малые концентрации определённых фрагментов нуклеиновой кислоты, а именно ДНК в биологическом материале.

Показатели оценки ПЦР реакции были:

- степень повреждения ДНК по снижению интенсивности амплификации ДНК;
- степень компенсаторной реакции мтДНК по содержанию мтДНК относительно яДНК;
- степень увеличения мутантного количество мтДНК.



Рисунок 1 – Флуориметр Qubit («Invitrogen», США)

Для анализа уровня повреждений яДНК и мтДНК использовали метод ПЦР на длинных участках ДНК (ПЦР-ПФ) [214]. Снижение интенсивности амплификации (синтеза) ДНК в ходе ПЦР пропорционально отражает степень повреждения ДНК в условиях пародонтита по сравнению с контрольными образцами.

Наличие повреждений в ДНК блокируют синтез ПЦР с помощью специальной ДНК полимеразы. Остановка данной ДНК полимеразы приводит к снижению амплификации продукта ПЦР, что дает возможность оценить содержание фрагментов ДНК без повреждений.

Для определения уровня повреждений и эффективности восстановления целостности яДНК и мтДНК, а именно амплификацию ПЦР длинных фрагментов использовали КАРА LongRange HotStart Kit («КАРА Biosystems», США) [23, 40]. ПЦР-ПФ проводили на амплификаторе «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Амплификатор «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия)

ПЦР яДНК проводили с помощью следующей программы: при 95°C (5 минут), далее при 30 циклах – 95°C (30 секунд) и 68°C (12 минут). Амплификация коротких участков ДНК проводилась для нормализации данных. Все реакции ПЦР на длинных участках ставили в нескольких повторах (3-4 повторений). Все амплифицированные продукты ПЦР на длинных участках были анализированы и обработаны с использованием метода электрофореза в агарозном геле. Данные анализов были подсчитаны системой Imagequant (Molecular Dynamics, USA).

Степень компенсаторной реакции мтДНК по содержанию мтДНК относительно яДНК. Содержание общего количества мтДНК проводили методом ПЦР в реальном времени на приборе ДТ-прайм (ДНК-технология, Россия) (Рисунок 3) [24, 191].



Рисунок 3 – Амплификатор ДТ-прайм (ДНК-технология, Россия)

Исследование копийности мтДНК проводили по гену *mPHK*, для внутреннего контроля использовался однокопийный ядерный ген *GAPDH*, содержание общей копийности мтДНК определяли по формуле $2^{-\Delta\Delta CT}$, ПЦР каждого образца проводили в трех повторах, программа ПЦР включала: 5 минут при 95°C, затем 40 циклов (95°C в течение 30 секунд, отжиг и элонгация при 60°C в течение 1 минуты) [24]. Результаты представлены в виде процента данных по сравнению с контрольными животными (принимается за 100%).

Уровень мутированных копий мтДНК оценивали с помощью Surveyor Mutation Detection Kit (Transgenomic, США), согласно рекомендациям [91]. Для оценки мутаций в мтДНК, амплифицировали фрагмент, включающий ген *tRNA* (507 п. н.).

ПЦР проводилась на программируемом амплификаторе Thermal Cycler 2720 (Applied Biosystems, Foster City, USA) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Амплификатор Thermal Cycler 2720 (Applied Biosystems, Foster City, USA)

Формирование гетеродуплексов проводили путем инкубирования смеси при 94°C (10 минут) и постепенного охлаждения до 40°C в течение 75 минут при градуальном снижении температуры (0.3°C/мин). Далее пробирки со смесью инкубировали 50 минут при температуре 25°C. Затем вносили 1/10 объема 0.15 M $MgCl_2$, 1 мкл Surveyor Enhancer (S) и 1 мкл Surveyor Nuclease (S). Образцы помещали в термостат (42°C) на 1 час. Для остановки реакции вносили 1/10 объема Stop-раствора как указано в инструкции (Integrated DNA Technologies, Coralville, USA). Продукты ферментативного расщепления гетеродуплексов регистрировали при проведении электрофореза в 2.0% агарозном геле. Процент мутантных копий

определяли по отношению свечения отщепившихся полос на геле к интенсивности свечения основного продукта ПЦР в геле. Расчеты проводили с помощью программы ImageJ (Wayne Rasband, Bethesda, USA) [24].

2.2.2. Анализ экспрессии генов матричной РНК

Отражением повреждающего воздействия воспаления является снижение экспрессии генов митохондриальной ДНК, в частности, матричной РНК (рибонуклеиновая кислота). Анализ экспрессии генов проводили по оценке транскриптов генов мтДНК (*ND2* — компонента комплекса I и *CytB* — компонента комплекса III), а также гена *ATP6* — компонента комплекса V (субъединицы АТФ-синтазы) [23].

Для изолирования из образцов РНК использовали набор «РНК-Экстран» («Синтол», Москва). В пробирки вносили 5-10 мг свежей или замороженной ткани. Затем в эти пробирки с тканью добавляли Лизирующий раствор (25 мкл). Далее образцы доводили до гомогенизированного состояния и дополнительно наносили по 275 мкл в каждую пробирку Лизирующего раствора. Смесь крутили на вортексе и инкубировали при 25°C 10 мин. Далее пробирки центрифугировали 12 мин при 12800 g и 4°C. Образовавшийся супернатант переносили в чистую пробирку. Далее приступали к этапу разделения фаз. В эти эппендорфы добавляли Осаждающий буфер (40 мкл), мешали на вортексе и инкубировали при 25°C 10 мин. Далее образцы центрифугировали 10 мин при 12800 об/мин. Верхнюю водную фазу переносили в другие пробирки. В эппендорфы наносили равный объем Осаждающего реагента. Перемешивали на вортексе и инкубировали при 25°C 15 мин. Далее образцы центрифугировали 10 мин при 12800 об/мин. Супернатант сливали, на стенках пробирки оставалась РНК. Затем в пробирки наносили 400 мкл Промывочного раствора, перемешивали и центрифугировали 10 мин при 12800

об/мин. Супернатант сливали. Образцы РНК высушивали при 37°C, далее растворяли в воде, свободной от нуклеаз [23].

Концентрацию РНК в исследуемых образцах измеряли с помощью специального прибора флуориметра «Qubit» («Invitrogen», США). Qubit™RNA AssayKits («Invitrogen», США) – специальный набор, который использовался для приготовления необходимых миксов, согласно инструкции. Необходимый объем раствора рассчитывали исходя из общего количества образцов выделенных РНК.

На стадии обратной транскрипции использовался набор MMLV («Евроген», Россия). Затем образцы перемешивали на вортексе и инкубировали при 50°C 50 минут. Блокирование активности фермента проводили нанесением 10 мкл «Стоп-смеси». Далее пробирки инкубировали 15 мин при 94°C. Приготовленную комплементарную ДНК хранили в морозильной камере при -20°C [23].

Оценку активности генов проводили методом ПЦР в реальном времени на приборе ДТ-прайм (ДНК-технология, Россия) (Рисунок 4). В качестве реакционной смеси были использованы специальные киты qPCRmix-HS SYBR LowROX («Евроген», Россия). В каждую реакции вносили 5 мкл кДНК, разведенную в 20 раз, и 250 нМ каждого праймера. Количество матричной РНК оценивали по митохондриальным генам: *ATP6*, *ND2*, *CytB*. Количество молекул мРНК определяли относительно гена *β-актина*. Для всех амплифицируемых продуктов кДНК определялась специфичность реакции ПЦР с помощью исследования кривых плавления. С помощью стандартных кривых проводили обсчет данных анализа экспрессии генов. Стандартные кривые выстраивали в виде серии разведений, исследуемых образцов кДНК. Полученные данные содержания транскриптов генов обрабатывали с помощью Prism GraphPad 7.0. Содержание транскриптов РНК у интактных крыс принималась за 100% [23].

2.3. Методы анализа окислительного стресса и антиоксидантной защиты

Для анализа окислительного стресса и антиоксидантной защиты в тканях пародонта определяли уровни пероксида водорода, малонового диальдегида и восстановленного глутатиона.

Содержание пероксид водорода (H_2O_2) анализировали с помощью Fluorimetric Hydrogen Peroxide Assay Kit 165 (производство "Sigma-Aldrich", США). Калибровочную кривую строили с использованием серии разведений 30% раствора H_2O_2 в сверхчистой воде. Концентрацию перекиси водорода в образцах гомогенизированной ткани определяли путем сравнения с калибровочной кривой. Для обеспечения достоверности результатов каждый образец анализировали в трех независимых повторностях.

Концентрацию перекиси водорода (H_2O_2) выражали в нмоль/мг белка, используя предварительно построенную калибровочную кривую. Количественное определение содержания белка во всех анализах проводили методом Лоури с использованием бычьего сывороточного альбумина (БСА) в качестве белкового стандарта [159,211].

Определение малонового диальдегида (МДА) проводили по стандартной методике Buege и Aust [95]. Гомогенаты тканей помещали в лизисный буфер (50 ммоль/л Трис-Cl, 1% NP-40, 0.2% дезоксихолата натрия, 0.1% SDS, 150 ммоль/л NaCl и 1 ммоль/л ЭДТА). Затем лизаты смешивали с тиобарбитуровой кислотой в объеме 1/2. Далее образцы нагревали при 95°C в течение 40 мин. Охлажденные образцы центрифугировали 20 мин при 10000 об/мин. Поглощение оценивали при 533 нм. Содержание МДА рассчитывали в наномолях на миллиграмм белка.

Оценку уровня восстановленного глутатиона (ГЛТ) проводили с помощью стандартной методики Элмана [116]. В лизисном буфере проводили получение гомогенатов тканей. К 0.2 мл гомогената ткани добавляли 1.8 мл 0.05 М ЭДТА и 3 мл осаждающего реагента (содержащего 1.67 г HPO_3 , 0.2 г двунатриевой соли ЭДТА

и 30 г NaCl на 1 л воды). Образцы перемешивали, далее выдерживали 10 мин, потом центрифугировали. Далее к одному объему в образце добавляли два объема 0.3 моль/л раствора Na_2HPO_4 и 0.5 объема DTNB (5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислоты). Поглощение определяли при 412 нм. Уровень ГЛТ рассчитывали в наномолях на миллиграмм белка.

Определение уровней МДА и ГЛТ проводили на приборе Infinite 200 NanoQuant (“Tecan Group” Ltd., Австрия) (Рисунок 5).

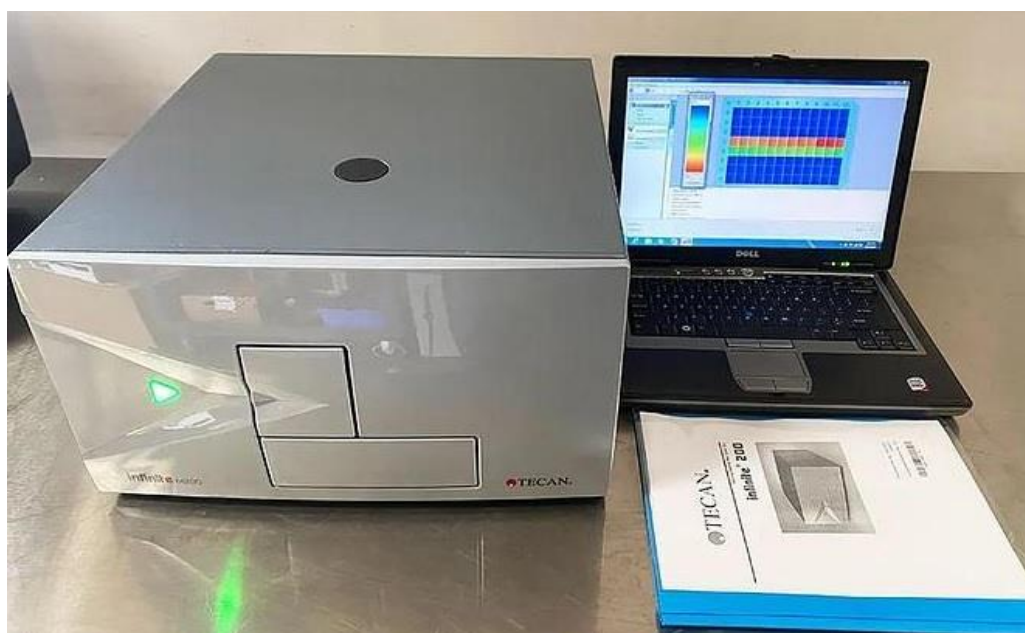


Рисунок 5 – Микропланшетный ридер Infinite 200 NanoQuant (“Tecan Group” Ltd., Австрия)

2.4. Материал и методы клинического обоснования митохондриального препарата АИКАР

Обследование 88 больных с ХГП средней степени тяжести проводилось в ФГБУЗ «Клинический центр стоматологии ФМБА России» по ряду параметров. Средний возраст составил 42 года (42 женщины и 46 мужчин).

Критериями включения в исследование являлись: хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести; резорбция межальвеолярных перегородок менее $\frac{1}{2}$ длины корня; удовлетворительная мотивация к поддержанию гигиены полости рта и соблюдению графика посещений; отсутствие протяженных дефектов зубных рядов, не замещенных протетическими конструкциями.

Критериями исключения из исследования служили: резорбция костных перегородок более чем на $\frac{1}{2}$, наличие острого воспаления пародонта, отказ пациента от систематических диспансерных посещений, наличие незамещенных протяженных дефектов зубных рядов, зубочелюстные аномалии, а также низкая мотивация к соблюдению гигиены полости рта.

Пациентов разделили на следующие группы:

I группа – пациенты с ХГП средней степени тяжести (K05.3) с стандартным комплексом местного стоматологического лечения с использованием противомикробного препарата Метрогил дента – 7 дней (22 человека);

II группа – пациенты с ХГП средней степени тяжести (K05.3) с стандартным комплексом местного стоматологического лечения с использованием противомикробного препарата Метрогил дента (7 дней) и одновременным применением АИКАР перорально 7 дней (22 человека);

III группа – пациенты с ХГП средней степени тяжести (K05.3) с стандартным комплексом местного стоматологического лечения с использованием противомикробного препарата Метрогил дента (7 дней) и продолжением в течение 7 дней АИКАР местно (22 человека);

IV группа – пациенты с ХГП средней степени тяжести (K05.3) с стандартным комплексом местного стоматологического лечения с использованием противомикробного препарата Метрогил дента (7 дней) и одновременным применением АИКАР перорально 7 дней, а также продолжением в течение 7 дней АИКАР местно (22 человека).

Клиническое обследование включало стандартные методы осмотра и специальные пародонтальные измерения. Основные клинические методы: сбор жалоб и анамнестических данных; клинический осмотр: состояние зубов; слизистой оболочки полости рта; перкуссия зубов; измерение глубины пародонтальных карманов и уровня рецессии десны; фиксация воспалительных признаков: отёк, гиперемия, кровоточивость десны.

Дополнительные методы диагностики: оценка пародонтальных индексов: упрощённый индекс гигиены OHI-S (Green-Vermillion), пародонтальный индекс PI (Silness-Löe), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА), индекс кровоточивости десневой борозды (SBI) [73].

Всем пациентам перед применением препаратов была проведена профессиональная гигиена полости рта (каждому пациенту была проведена процедура очистки зубов от налета и зубного камня).

Гель Метрогил дента, содержащий метронидазол 1% и хлоргексидин 0,25%, наносили на поражённый участок пародонта 2 раза в день, согласно рекомендациям. [68].

АИКАР 1% в составе геля для местного нанесения применяли в виде аппликаций 2 раза в день. Прием препарата АИКАР в капсульной форме составлял 10 мг 1 раз в день согласно инструкции [64]. Препарат АИКАР представлен на рисунке 6.

Оценку состояния пародонта у пациентов проводили в сроки: до лечения, через 7 и 14 дней, а также 3 и 6 месяцев.



Рисунок 6 – Препарат АИКАР

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 13 (StatSoft, США). При этом вычислялись среднее арифметическое значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Количественные различия данных от разных групп пациентов оценивали с использованием t -теста Стьюдента и при $p < 0.05$ ($T > 2,0$) разницу считали статистически значимой [24].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Структурно-функциональные нарушения в митохондриях тканей пародонта в условиях экспериментальной модели пародонтита

3.1.1. Молекулярно-генетическая оценка уровня повреждений ДНК тканей пародонта при развитии пародонтита

При анализе повреждающего действия пародонтального воспаления на ДНК установлено снижение интенсивности амплификации мтДНК по данным ПЦР.

На рисунке 7 представлены результаты оценки наличия повреждений и их репарации в яДНК и мтДНК в ткани пародонта у животных с индуцированным пародонтитом, а также типичные электрофореграммы продуктов амплификации контрольных коротких фрагментов яДНК (110 п. н.) и мтДНК (117 п. н.). Уровень синтезированных продуктов ПЦР-ПФ яДНК в группе животных с ЭП не отличается по сравнению с данными контрольной группы. При этом уровень амплификации мтДНК в группе животных с ЭП ниже на 35% по сравнению с контролем. Такой пониженный уровень продуктов ПЦР-ПФ указывает на то, что мтДНК содержит повреждения, способные блокировать ДНК-полимеразу быстрого запуска (система KAPA Long Range PCR; KAPA Biosystems, США) [24].

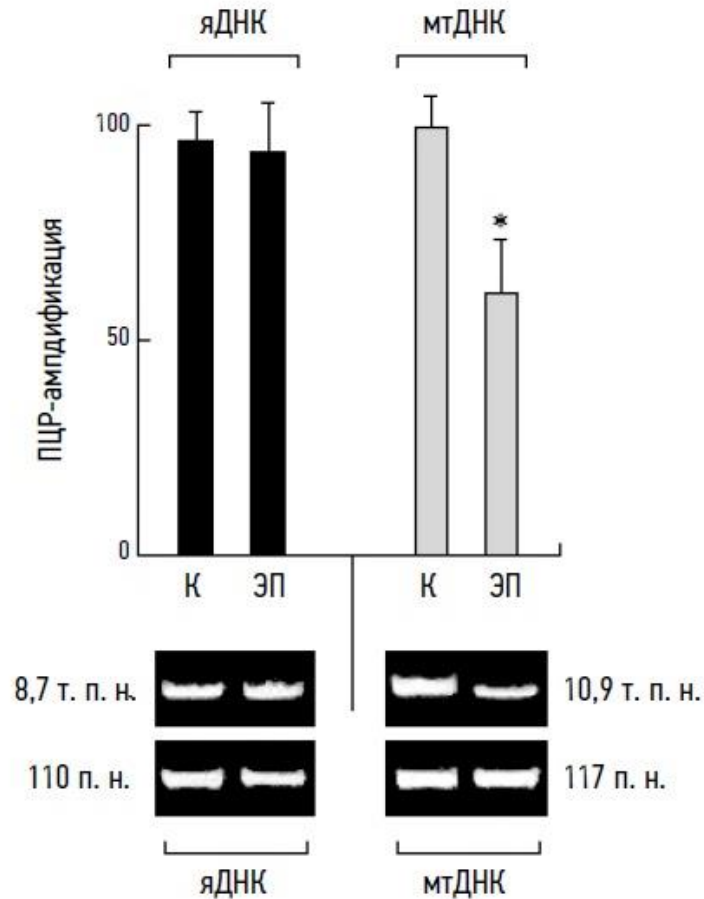


Рисунок 7 – Повреждения яДНК и мтДНК. ЭП — экспериментальный пародонтит, К — контроль, яДНК — ядерная ДНК, мтДНК — митохондриальная ДНК, ПЦР — полимеразная цепная реакция. Данные представлены в процентах относительно контрольной группы крыс; *статистическая значимость установлена на уровне $p < 0,05$

Как видно из рисунка 7 повреждения яДНК не регистрируются. Возможно отсутствие повреждений в яДНК обусловлено ее стабильностью в силу присутствия в ядре полного арсенала репарационных процессов. Однако повышенный уровень повреждений мтДНК (слабый синтез ПЦР), можно объяснить слабой эффективностью протекания эксцизионной репарации оснований ДНК [24, 226]. Других механизмов репарационных систем в митохондриях у млекопитающих нет. Более того, двунитевые разрывы мтДНК в клетках млекопитающих не

репарируются, и мтДНК с возникновением таких разрывов может подвергаться деградации [24, 145, 226, 257].

Функционирование митохондрий зависит от количества мтДНК и ее качественных характеристик. Мы определяли, как общее содержание молекул мтДНК по соотношению с яДНК, так и ее мутированные формы (гетероплазмия) в тканях пародонта у крыс (Рисунок 8).

Анализы показали, что количество копий мтДНК относительно яДНК увеличивается более чем в 2 раза (на 110%) в тканях пародонта крыс с ЭП, чем у контрольных крыс (Рисунок 8, *a*).

При инициации репликативного синтеза с вовлечением повреждённых мтДНК посредством ДНК-полимеразы γ регистрировали появление новых копий мтДНК с мутациями (Рисунок 8, *b*). Доля мутантных копий мтДНК (по гену *tRNA* — 507 п. н.) в тканях пародонта с ЭП составляла 23% от общего количества копий мтДНК, тогда как в здоровом пародонте мутации мтДНК единичны (Рисунок 8, *b*). Увеличение числа мутантных молекул мтДНК также может происходить за счёт так называемой клональной экспансии, возникающей в результате преимущественной репликации мтДНК с определёнными типами мутаций и делеций [24, 161].

Результаты свидетельствуют, что увеличение количества молекул мтДНК в тканях пародонта крыс с ЭП связано с индукцией мутаций и накоплением мутантных копий мтДНК.

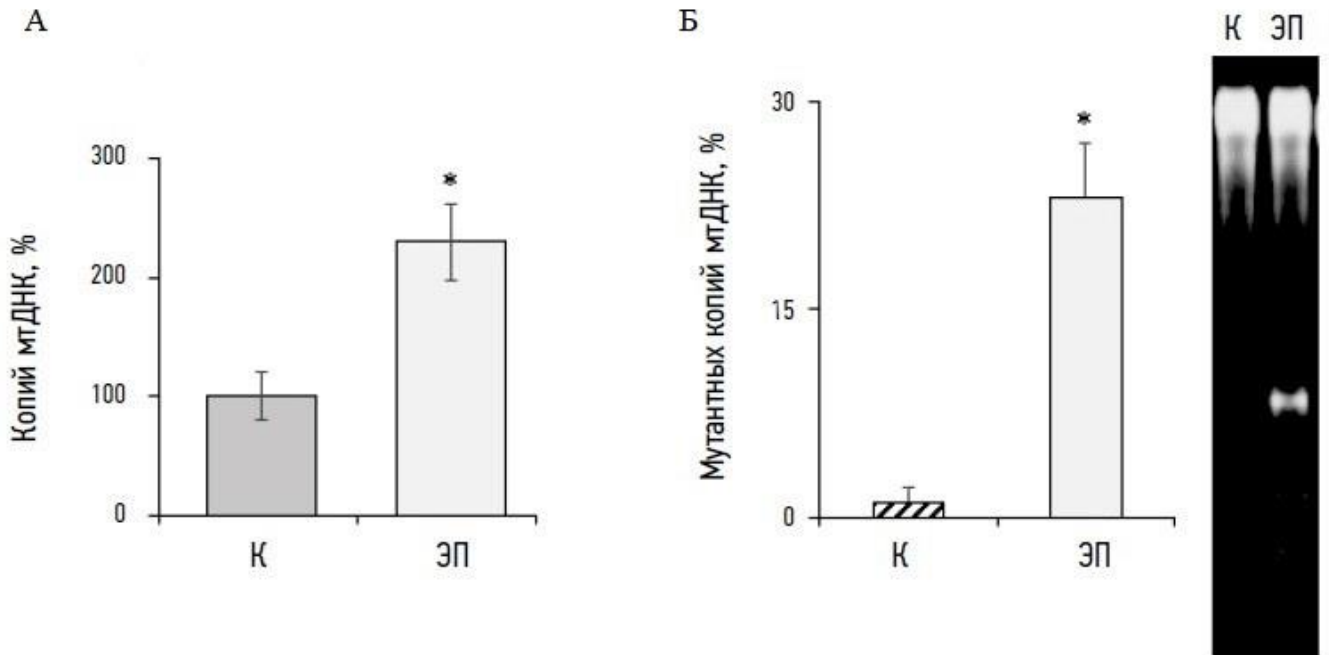


Рисунок 8 – Анализ общего (А) и мутантного количества копий митохондриальной ДНК в ткани пародонта (Б). ЭП — группа животных с экспериментальным пародонтитом, К — контрольная группа, мтДНК — митохондриальная ДНК. Данные представлены в процентах относительно контрольной группы крыс; * статистическая значимость на уровне $p < 0,05$

Как известно, мутации мтДНК могут приводить к нарушениям цепи переноса электронов [86, 130]. Результаты анализов экспрессии генов, участвующих в окислительном фосфорилировании, которое происходит в митохондриях, показаны на рисунке 9.

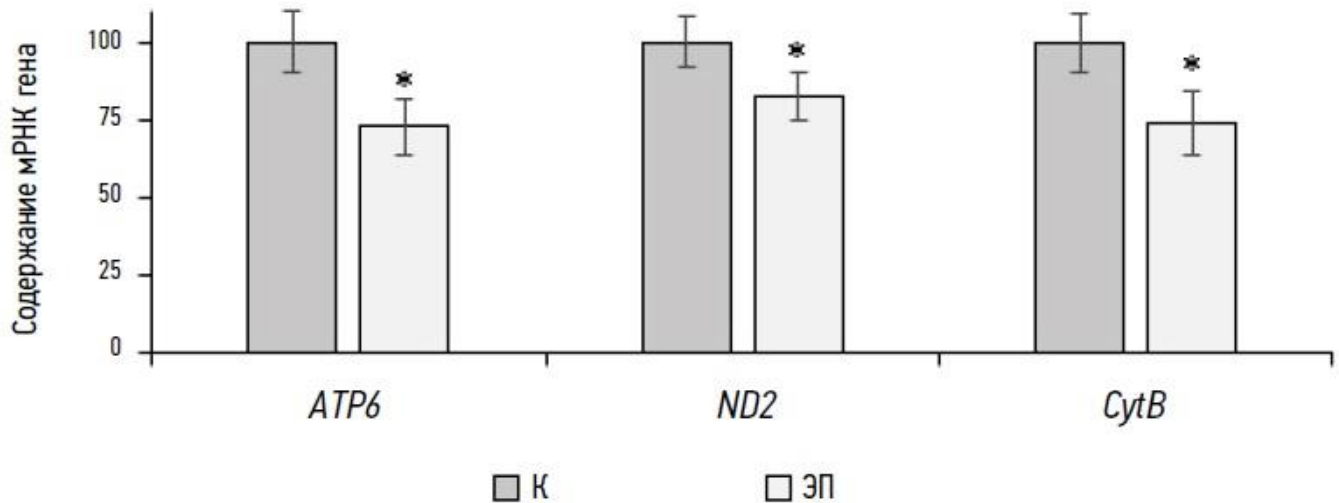


Рисунок 9 – Уровень экспрессии генов мтДНК, участвующих в окислительном фосфорилировании (*ATP6*, *ND2*, *CytB*) в мягких тканях пародонта крыс с экспериментальным пародонтитом (ЭП). Данные представлены в процентах относительно контрольной группы крыс (К); * статистическая значимость установлена на уровне $p < 0,05$

Они включают данные, полученные по оценке транскриптов генов, кодируемых мтДНК. Согласно результатам анализов, показано значительное снижение экспрессии трёх генов (*ATP6*, *ND2*, *CytB*) в тканях пародонта с ЭП относительно данных контрольной группы крыс (Рисунок 9) [24]. Степень снижения экспрессии генов *ATP6*, *ND2*, *CytB* по сравнению с контролем достигала 28%, 20%, 27%, соответственно.

3.1.2. Влияние пародонтального воспаления на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты

Для анализа изменений окислительного статуса в пародонтальных тканях крыс с экспериментальным пародонтитом проводили определение следующих биохимических маркеров:

– маркеры окислительного повреждения: концентрация пероксида водорода (H_2O_2); уровень малонового диальдегида (МДА) как ключевого продукта перекисного окисления липидов,

– маркер антиоксидантной защиты: содержание восстановленного глутатиона [75].

Полученные количественные данные представлены в графической форме на рисунке 10.

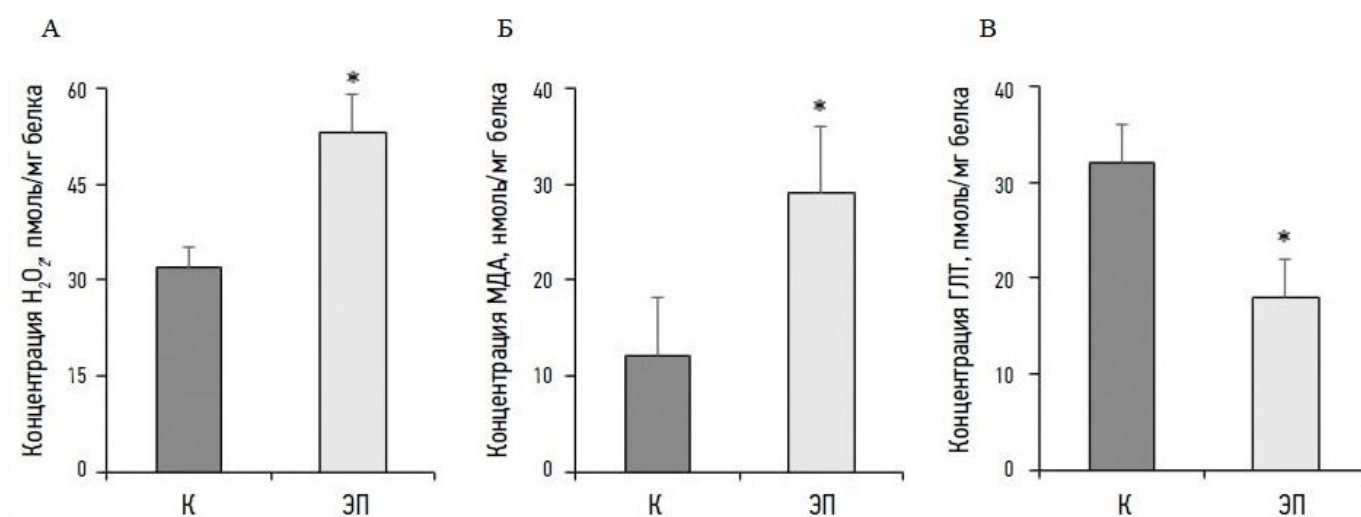


Рисунок 10 – Изменение концентрации H_2O_2 (А), малонового диальдегида (Б) и восстановленного глутатиона (В) в мягких тканях пародонта крыс с экспериментальным пародонтитом (ЭП). Данные представлены в процентах относительно контрольной группы крыс (К); * статистическая значимость на уровне $p < 0,05$

Как видно из полученных данных, в группах с ЭП по сравнению с контрольной группой концентрация H_2O_2 и МДА в ткани пародонта увеличивалась на 40 и 57%, соответственно. При этом концентрация ГЛТ в группе с ЭП снижалась на 50%.

Установленное сочетание повышенных уровней H_2O_2 и МДА на фоне сниженного уровня восстановленного глутатиона в тканях пародонта крыс с ЭП указывают на развитие окислительного стресса в тканях пародонта крыс с ЭП [24].

Поскольку мутации мтДНК нарушают перенос электронов, усиливая генерацию АФК, которые индуцируют дальнейшие повреждения ДНК, можно предположить формирование самоподдерживающегося цикла (порочного круга). Этот цикл способствует длительному сохранению окислительного стресса в тканях пародонта при воспалении [24].

3.2. Коррекция митохондриальной дисфункции при комбинированном применении препаратов Метрогил дента и АИКАР в экспериментальной модели пародонтита

Целью данного этапа работы была комплексная оценка эффектов препаратов – антибактериальный Метрогил дента и митохондриальный стимулятор АИКАР – на структурно-функциональные параметры митохондрий в модели экспериментального пародонтита у крыс.

На рисунке 11 представлены результаты ПЦР-ПФ по оценке наличия повреждений и их репарации в яДНК (8.7 т.п.н.) и мтДНК (10.9 т.п.н.) в ткани пародонта у животных с индуцированным пародонтитом, а также типичные электрофореграммы продуктов амплификации контрольных коротких фрагментов яДНК (110 п.н.) и мтДНК (117 п.н.). Продукты амплификации длинных участков яДНК и мтДНК из тканей пародонта контрольных крыс приняты за 100%. Из данного рисунка видно, что уровень синтезированных продуктов ПЦР-ПФ яДНК в группе животных с экспериментальным пародонтитом (ЭП) не отличается по сравнению с данными контрольной группой. Однако уровень амплификации мтДНК в группе животных с ЭП значительно ниже по сравнению с контролем [43].

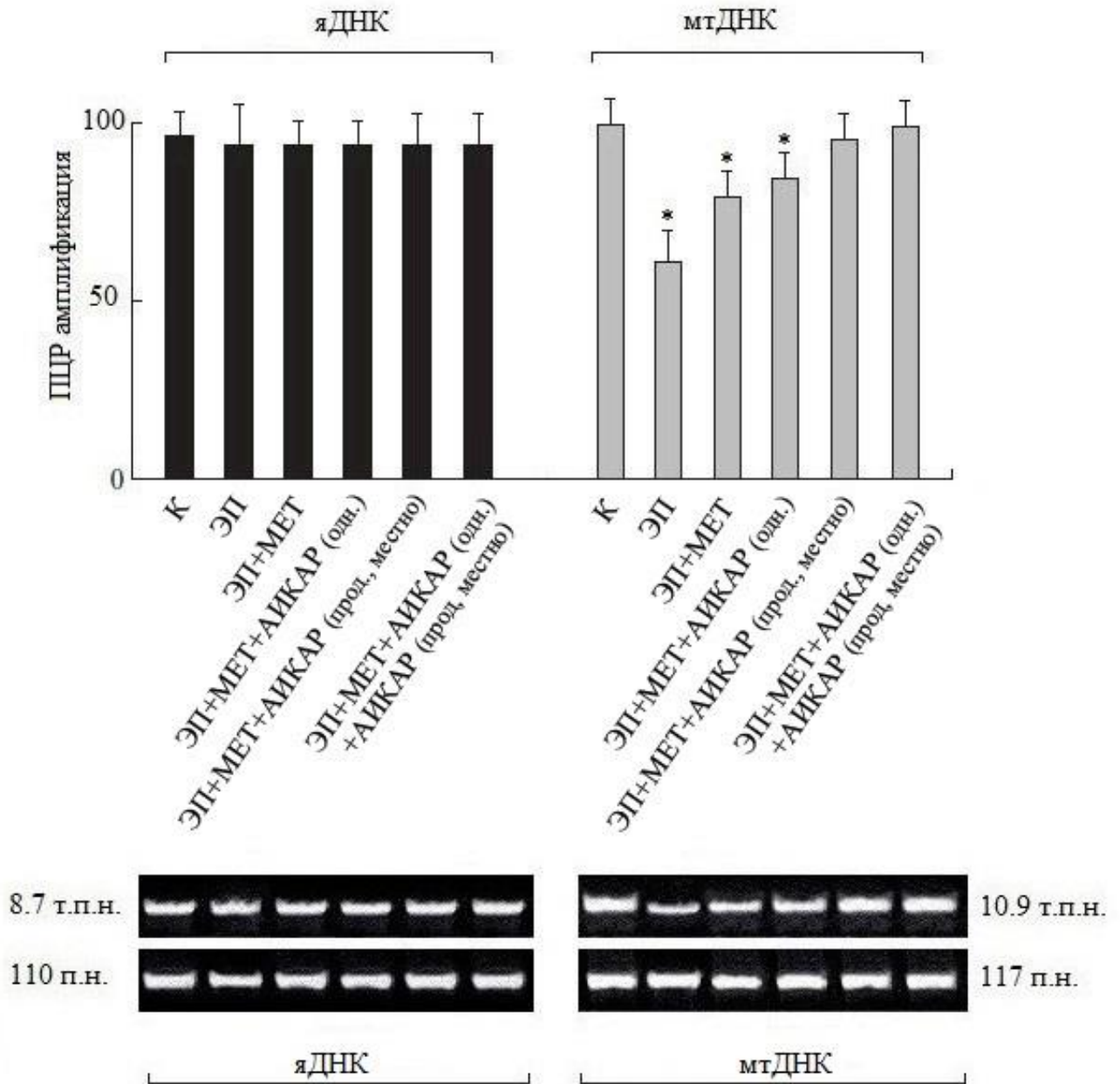


Рисунок 11 – Анализ повреждения и репарации яДНК и мтДНК. Были амплифицированы длинные фрагменты яДНК и мтДНК посредством ПЦР-ПФ. Результаты были нормализованы по измеренным уровням коротких фрагментов, полученных на тех же образцах ДНК. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил дента; АИКАР – лечение с препаратом АИКАР. Данные представлены в % относительно контрольной группы крыс (К); * статистическая значимость на уровне $p < 0,05$

Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом увеличении количества амплифицируемых продуктов мтДНК методом ПЦР-ПФ у крыс с экспериментальным пародонтитом (ЭП), получавших монотерапию препаратом «Метрогил Дента». Это указывает на снижение степени повреждения митохондриальной ДНК по сравнению с контрольной группой. Уровень синтезированных продуктов ПЦР-ПФ в группе «лечение пародонтита с применением Метрогил дента» на момент окончания лечения (забоя животных) составлял в среднем 77%, по сравнению с группой с ЭП (63%).

Более выраженный репаративный эффект наблюдался при комбинированном применении Метрогил дента и АИКАР, проявляющийся значительным увеличением продуктов ПЦР-ПФ по сравнению с монотерапией [43]. Так, в группах «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + одновременно АИКАР (перорально)», «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + продолжение гелем АИКАР местно», «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + одновременно АИКАР перорально + продолжение гелем АИКАР местно» уровень синтезированных продуктов ПЦР-ПФ мтДНК на момент окончания лечения восстанавливался в среднем до 80%, 92% и 97%, соответственно.

Учитывая установленную корреляцию между функциональной активностью митохондрий, копийностью мтДНК и целостностью ее молекулы, в рамках настоящего исследования нами был проведен количественный анализ общего пула митохондриальной ДНК (Рисунок 12).

Количественная ПЦР в реальном времени выявила 2-кратное увеличение количества копий мтДНК (по гену *tRNA*) в пародонтальных тканях крыс с ЭП относительно контроля, что, вероятно, отражает компенсаторную активацию биогенеза митохондрий в ответ на повышенные энергозатраты и необходимость восстановления энергетического баланса. В группе «лечение пародонтита с применением Метрогил дента» общее количество копий мтДНК снижалось в среднем на 38%, по сравнению с группой с ЭП (210%). Применение комбинации

Метрогил дента и АИКАР эффективно нормализовало уровень копийности мтДНК, возвращая его к значениям, близким к контролю (Рисунок 12) [43]. Так, в группах «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + одновременно АИКАР (перорально)», «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + продолжение гелем АИКАР местно», «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + одновременно АИКАР перорально + продолжение гелем АИКАР местно» количество копий мтДНК на момент окончания лечения снижалось в среднем на 64%, 82% и 92%, соответственно, относительно группы с ЭП.

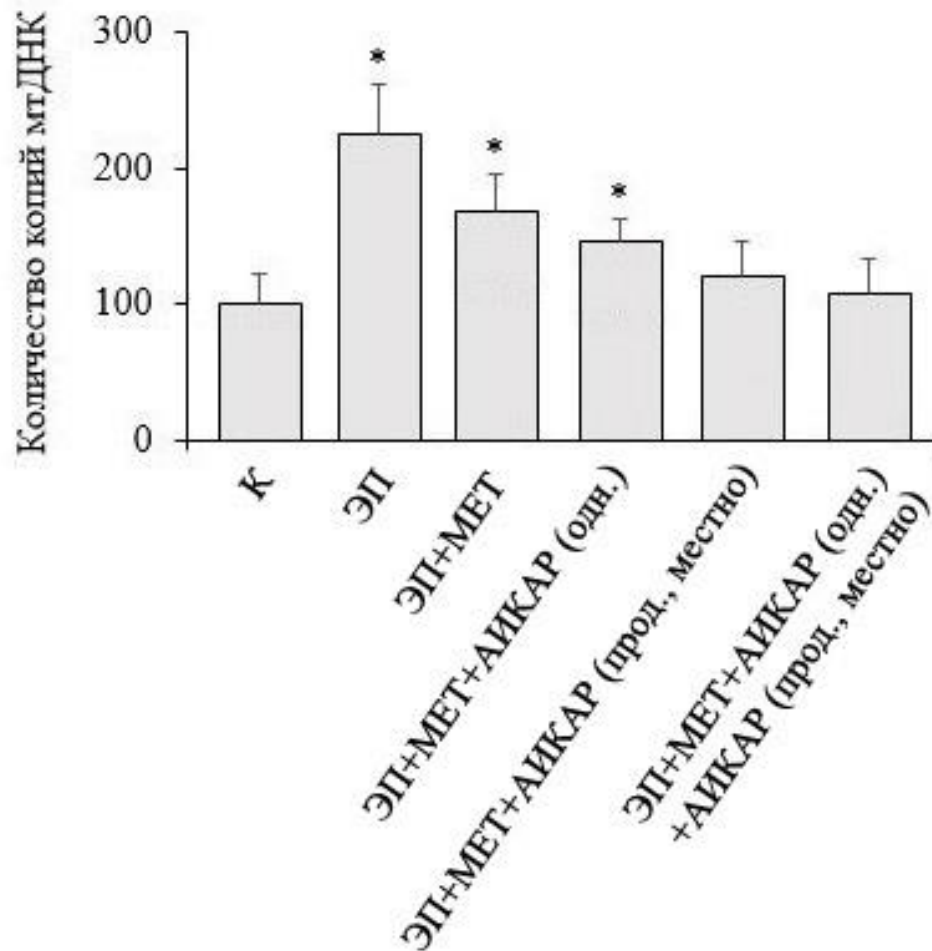


Рисунок 12 – Анализы общего количества копий мтДНК в ткани пародонта. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом АИКАР. Данные представлены в % относительно контрольной группы крыс (К); * статистическая значимость на уровне $p < 0,05$

При инициации репликативного синтеза с вовлечением поврежденных мтДНК посредством ДНК-полимеразы γ регистрировалось появление новых копий мтДНК с мутациями у крыс с ЭП (Рисунок 13) [43].

Согласно полученным результатам исследования доля мутантных копий мтДНК (по гену *tRNA* – 507 п.н.) в группе животных с ЭП составляла 23% от общего количества копий мтДНК.

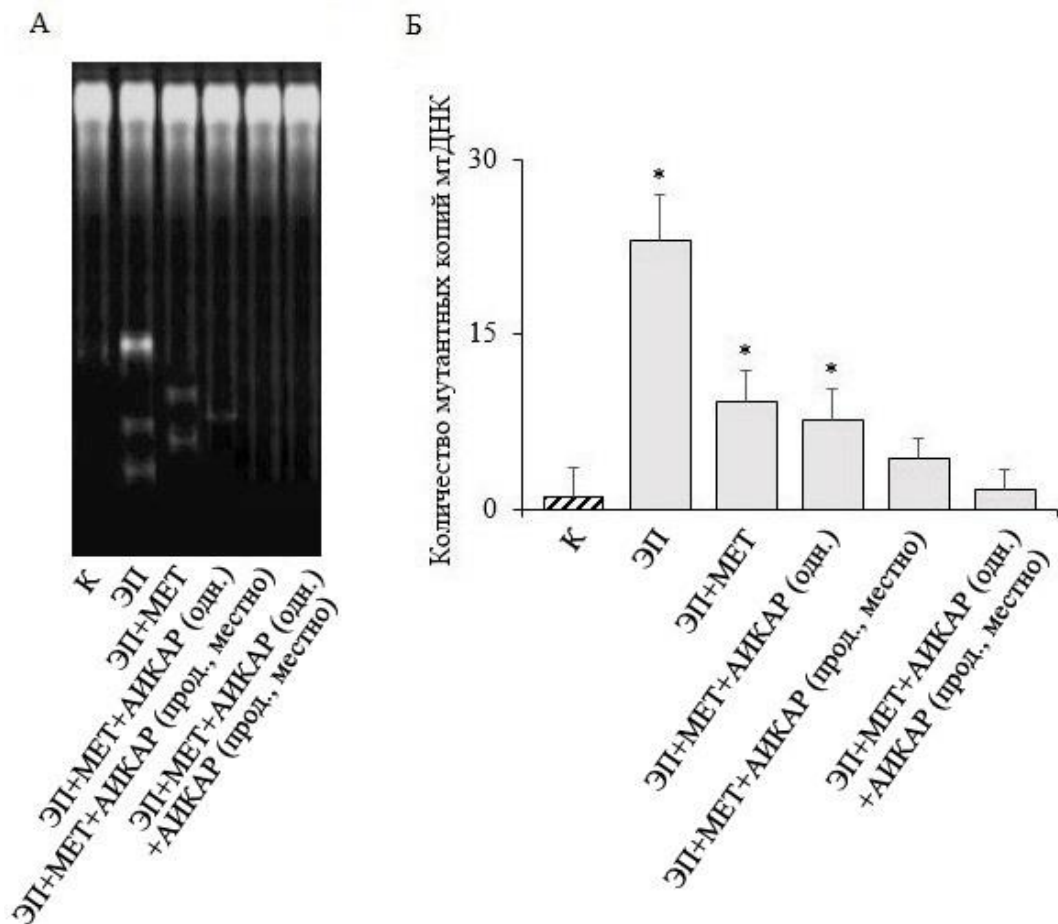


Рисунок 13 – Анализы мутантного количества копий мтДНК в ткани пародонта. (А) – Электрофорез гетеродуплексов ПЦР-ампликонов мтДНК. (Б) – Процент гетеродуплексов ПЦР-ампликонов мтДНК, расщепленных нуклеазой Surveyor. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом АИКАР. Данные представлены в % относительно контрольной группы крыс (К); * статистическая значимость на уровне $p < 0,05$

Уровень мутантных копий мтДНК в группе «лечение пародонтита с применением Метрогил дента» на момент окончания лечения составлял в среднем 9% от общего количества копий мтДНК. Представленные результаты также демонстрируют, что в условиях экспериментального пародонтита комбинация Метрогила и АИКАР обеспечивала значительно более выраженное уменьшение доли мутантных копий мтДНК, чем терапия только Метрогилом (Рисунок 13) [43]. Так, в группах «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + одновременно АИКАР (перорально)», «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + продолжение гелем АИКАР местно», «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + одновременно АИКАР перорально + продолжение гелем АИКАР местно» количество мутантных копий мтДНК на момент окончания лечения в среднем составляло 7%, 5% и 2%, соответственно.

Это указывает на то, что комбинированное воздействие не только эффективнее снижало количество поврежденных молекул, но и приводило к более полному восстановлению ключевых параметров мтДНК: ее копийности (количественный показатель) и структурной целостности (качественный показатель) по сравнению с монотерапией [43].

3.3. Влияние комбинированного применения препаратов Метрогил дента и АИКАР на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты

Применение препаратов Метрогил и АИКАР, особенно при их комбинации, улучшало показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты.

На рисунке 14 представлены результаты исследования окислительного стресса в мягких тканях пародонта крыс с ЭП по уровню продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА), а также восстановленного глутатиона (ГЛТ). Полученные данные демонстрируют достоверное повышение уровня МДА в тканях пародонта крыс с ЭП на 57% по сравнению с контрольной группой, снижение

уровня ГЛТ у животных с ЭП на 48% относительно контроля, как отражение окислительного стресса и снижения антиоксидантной защиты тканей пародонта.

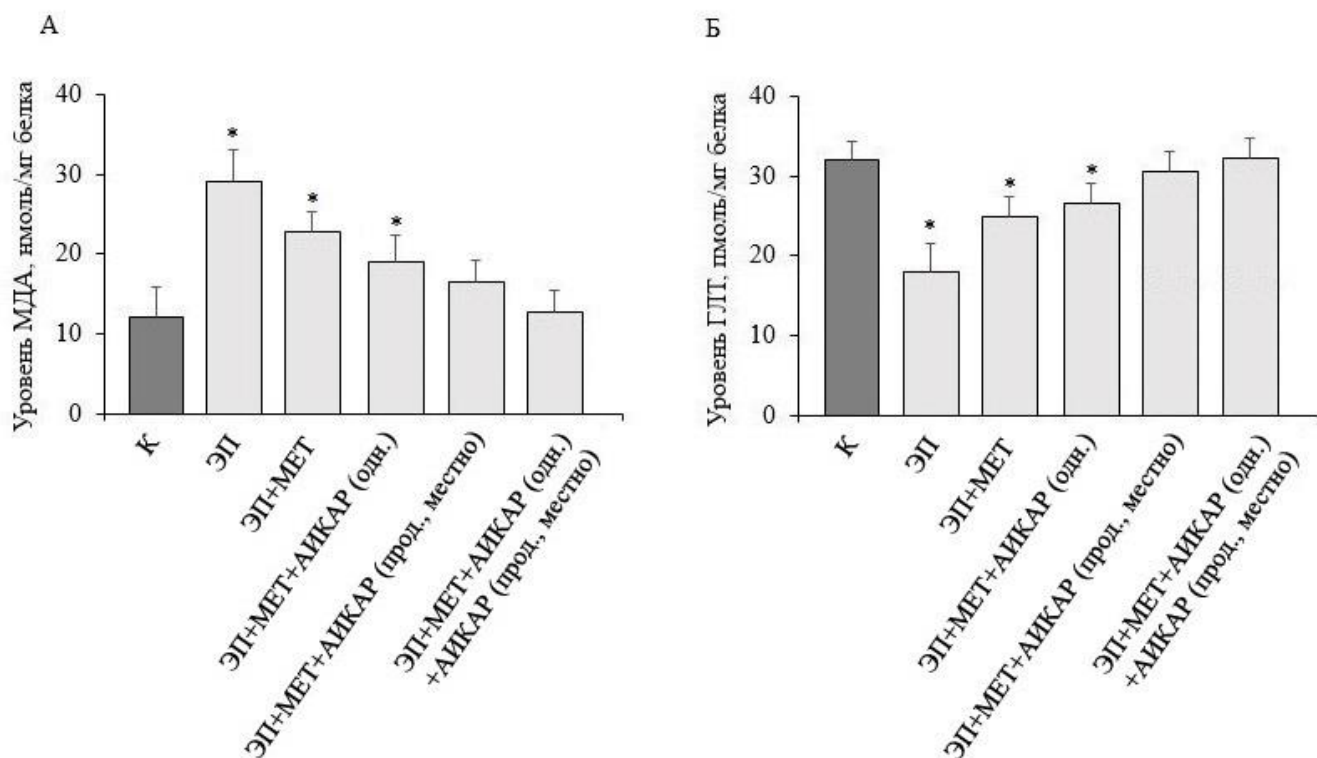


Рисунок 14 – Изменение содержания МДА (А) и ГЛТ (Б) в ткани пародонта. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом АИКАР. Данные представлены в % относительно контрольной группы крыс (К); * статистическая значимость на уровне $p < 0,05$

В группе «лечение пародонтита с применением Метрогил дента» по сравнению с данными групп с ЭП уровень МДА снижался на 18%, а уровень ГЛТ восстанавливался на 32%.

Важно отметить, что комбинированная терапия (Метрогил + АИКАР), как и в предыдущих исследованиях, продемонстрировала значительно более выраженный эффект в нормализации показателей окислительного стресса по сравнению с монотерапией, что проявлялось:

– более эффективным снижением уровня МДА;

– более выраженным восстановлением уровня ГЛТ [43].

Так, в группах «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + одновременно АИКАР (перорально)», «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + продолжение гелем АИКАР местно», «лечение пародонтита с применением Метрогил дента + одновременно АИКАР перорально + продолжение гелем АИКАР местно» уровень МДА по сравнению с группой ЭП снижался на 35%, 46% и 57%, соответственно. Уровень ГЛТ соответственно этим же группам восстанавливался на 35%, 45% и 49% по сравнению с группой ЭП.

Таким образом, показано, что комбинированная терапия пародонтита с применением антибактериального препарата Метрогил дента и митохондриального стимулятора АИКАР приводит к более эффективному снижению структурно-функциональных нарушений митохондрий в пародонтальных тканях экспериментальных животных по сравнению с монотерапией Метрогил дента.

3.4. Оценка эффективности митохондриально-направленного препарата АИКАР в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита

3.4.1. Динамика клинических показателей состояния пародонта

При формировании клинических групп все 88 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести продемонстрировали типичную клиническую картину: отек (100%), гиперемию (100%), кровоточивость при зондировании (100%) и наличие зубных отложений (Таблица 1).

Через 7 дней после профессиональной гигиены рта, клинического и домашнего применения препарата Метрогил дента (группа I), а также в случае применения Метрогил дента в сочетании с АИКАР (группы II, III, IV) у всех больных наступало значительное улучшение состояния пародонта. Выявляемость клинических признаков воспаления (отёк, гиперемия и кровоточивость дёсен) снижалась

соответственно до 22,7%, 27,3%, 27,3% при использовании Метрогил дента (I группа), однако в большей степени снижение регистрировалось при использовании Метрогил дента в комбинации с АИКАР – в группе II – 13,6%, 18,2%, 18,2% ($p < 0,05$ в сравнении с группой I); в группе IV – 18,2%, 18,2%, 22,7% ($p < 0,05$ в сравнении с группой I) (Таблица 2). В группе III ввиду одинакового объема лечебных мероприятий в течении первой недели показатели были идентичны группе I (22,7%, 22,7%, 27,3%).

Через 14 дней в выявляемости клинических признаков воспаления почти не было разницы ввиду завершения активного этапа лечения в сравниваемых группах. Показатели улучшались до значений: в группе I выявлялась кровоточивость у 9,1% человек, а в группе II, III, IV – 4,5%, 4,5% и 0% соответственно; гиперемия дёсен наблюдалась только в группе I – 4,5% человек; отёк десен ликвидировался через 14 дней лечения во всех группах.

Результаты клинических показателей (отёк, гиперемия и кровоточивость дёсен) после 3 месяцев составляли соответственно: I группа – 4,5%, 9,1%, 13,6%; II группа – 0%, 9,1%, 9,1%; III группа – 0%, 4,5%, 9,1%; IV группа – 0%, 4,5%, 4,5%. Как видно, отмечалась тенденция к рецидивированию воспаления через 3 месяца после лечения во всех группах. При анализе отдельных клинических проявлений проявлялась разница в значениях между сравниваемыми группами, за исключением выявляемости отека.

По прошествии полугода у пациентов проявлялось рецидивирование воспаления в пародонте по всем показателям. Так, отёк, гиперемия, кровоточивость дёсен вновь проявлялись в группе I – 63,6%, 72,7%, 81,8% соответственно. Однако в случаях использования Метрогил дента в комбинации с АИКАР рецидивирование было менее выражено: отёк, гиперемия и кровоточивость дёсен составляли в группе II – 45,5%, 50,0%, 63,6%; в группе III – 37,3%, 31,8%, 59,1%; в группе IV – 22,7%, 22,7%, 31,8%. Наблюдалась статистическая разница при сравнении всех групп разного терапевтического объема.

Таблица 1 – Динамика клинических показателей состояния пародонта у пациентов при лечении ХГП с использованием митохондриального стимулятора АИКАР

Контрольные сроки	Группы сравнения	Отёк (%)	Гиперемия (%)	Кровоточивость (%)
До лечения	Все группы	100	100	100
7 дней	I	22,7	27,3	27,3
	II	13,6	18,2	18,2
	III	22,7	22,7	27,3
	IV	18,2	18,2	22,7
14 дней	I	0	4,5	9,1
	II	0	0	4,5
	III	0	0	4,5
	IV	0	0	0
3 месяца	I	4,5	9,1	13,6
	II	0	9,1	9,1
	III	0	4,5	9,1
	IV	0	4,5	4,5
6 месяцев	I	63,6	72,7	81,8
	II	45,5	50,0	63,6
	III	37,3	31,8	59,1
	IV	22,7	22,7	31,8
Примечание: I – Метрогил 7 дней; II – Метрогил 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней; III – Метрогил 7 дней + продолжение 7 дней АИКАР местно; IV – Метрогил 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней + продолжение 7 дней АИКАР местно				

Таблица 2 – Достоверность различий клинических показателей состояния пародонта у пациентов при лечении ХГП с использованием митохондриального стимулятора АИКАР

Показатели	Контрол. сроки	Р – достоверность различий					
		I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
Отёк	7 дней	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Гиперемия		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05
Кровоточивость		p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Отёк	14 дней	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Гиперемия		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Кровоточивость		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Отёк	3 мес	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Гиперемия		p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Кровоточивость		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Продолжение таблицы 2

Отёк	6 мес	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Гиперемия		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Кровоточивость		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Примечание: I – Метрогил 7 дней; II – Метрогил 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней; III – Метрогил 7 дней + продолжение 7 дней АИКАР местно; IV – Метрогил 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней + продолжение 7 дней АИКАР местно							

Для наглядного представления оценки динамики клинических показателей (отек, гиперемия, кровоточивость) у пациентов на протяжении всего курса наблюдений данные были визуализированы в графической форме (Рисунки 15, 16 и 17).

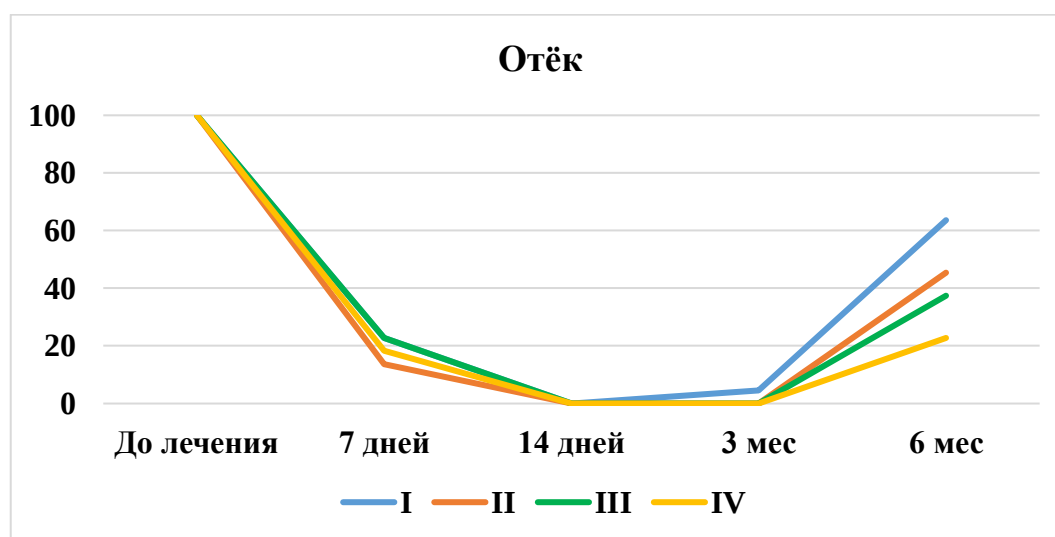


Рисунок 15 – Клинический показатель отёка пародонта у пациентов при лечении ХГП

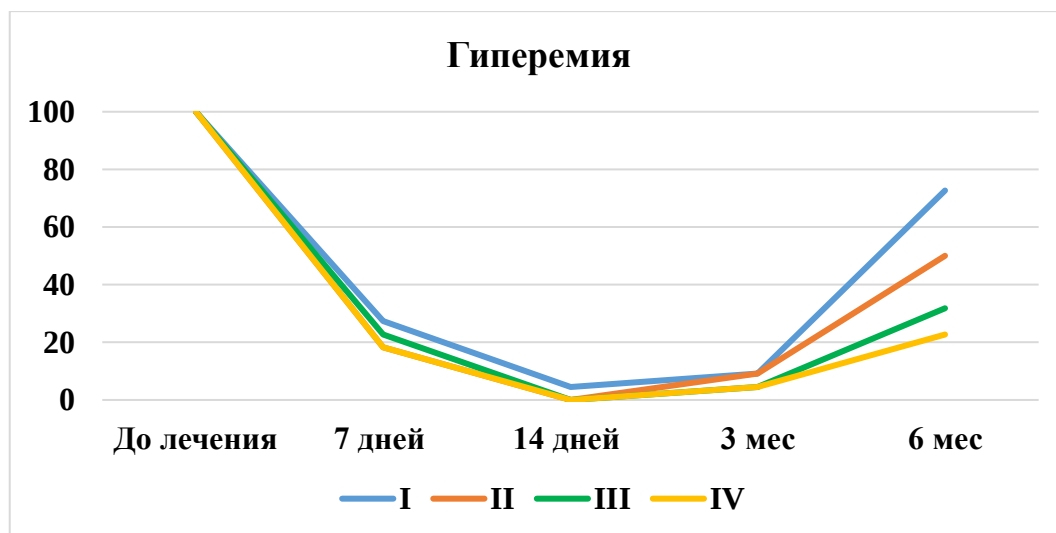


Рисунок 16 – Клинический показатель гиперемии пародонта у пациентов при лечении ХГП

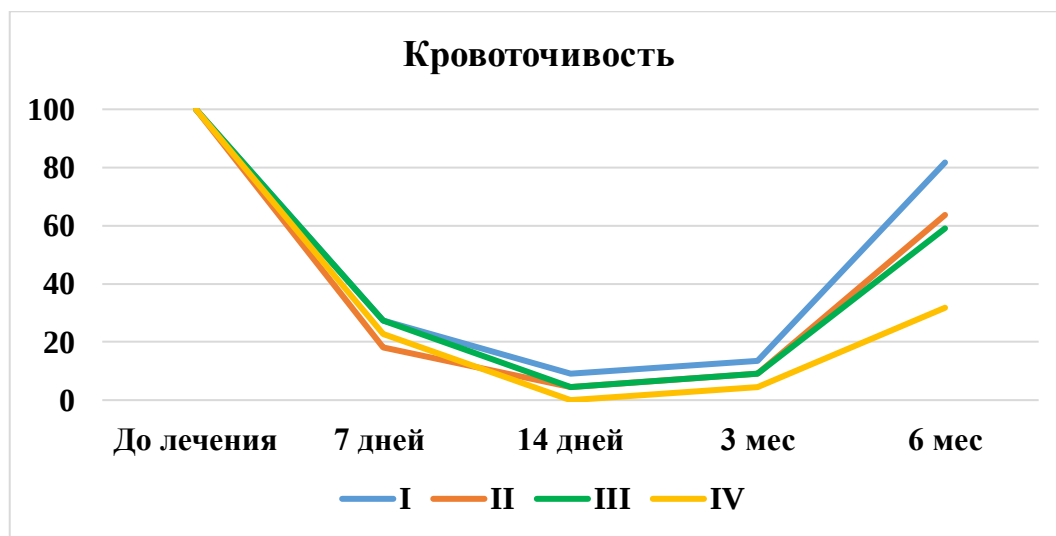


Рисунок 17 – Клинический показатель кровоточивости пародонта у пациентов при лечении ХГП

3.4.2. Динамика пародонтальных индексов

Оценку состояния пародонта у пациентов проводили также с помощью определения стандартных пародонтальных индексов: индекс гигиены полости рта Грина-Вермильона – Oral Hygiene Index-Simplified (OHI-S), пародонтальный индекс

Сильнесс-Лоэ – (PI), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА), индекс кровоточивости десневой борозды (SBI).

Пародонтальные индексы у пациентов до лечения составляли: индекс гигиены ОНI-S – $2,53 \pm 0,39$, пародонтальный индекс PI – $4,91 \pm 0,41$, индекс кровоточивости SBI $2,43 \pm 0,28$, индекс РМА $37,4 \pm 2,1\%$ (Таблица 3) [73].

Через 7 дней после лечения регистрировались изменения пародонтальных индексов в сторону их улучшения: индекс гигиены ОНI-S – в группе I составлял $0,48 \pm 0,38$; в группе II – $0,38 \pm 0,39$; в группе III – $0,45 \pm 0,4$; в группе IV – $0,40 \pm 0,4$; пародонтальный индекс PI – в группе I составлял $2,19 \pm 0,41$; в группе II – $1,93 \pm 0,4$; в группе III – $2,27 \pm 0,42$; в группе IV – $1,85 \pm 0,4$; индекс кровоточивости SBI в группе I составлял $1,2 \pm 0,26$; в группе II – $0,9 \pm 0,3$; в группе III – $1,18 \pm 0,28$; в группе IV – $0,7 \pm 0,27$; индекс РМА в группе I составлял $15,6 \pm 1,8\%$; в группе II – $5,8 \pm 1,8\%$; в группе III – $16,3 \pm 1,9\%$; в группе IV – $6,4 \pm 2,1\%$. Уже при контроле 7 дней и 14 дней наблюдалась достоверная разница в большинстве показателей с преимуществом групп с комбинированным лечением с использованием АИКАР (Таблица 4). Через 14 дней лечения по сравнению с группой I (ОНI-S, PI, SBI, РМА соответственно $0,5 \pm 0,37$, $1,23 \pm 0,35$, $0,73 \pm 0,18$, $3,3 \pm 1,5\%$) показатели снижались в группе IV до $0,41 \pm 0,39$; PI $0,79 \pm 0,37$; SBI $0,21 \pm 0,22$; РМА $0,8 \pm 1,8\%$.

Таблица 3 – Динамика пародонтальных индексов состояния пародонта у пациентов при лечении ХГП с использованием митохондриального стимулятора АИКАР

Контрольные сроки	Группы сравнения	ОНI-S	PI	SBI	РМА (%)
До лечения	Все группы	$2,53 \pm 0,39$	$4,91 \pm 0,41$	$2,43 \pm 0,28$	$37,4 \pm 2,1$
7 дней	I	$0,48 \pm 0,38$	$2,19 \pm 0,41$	$1,2 \pm 0,26$	$15,6 \pm 1,8$
	II	$0,38 \pm 0,39$	$1,93 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,3$	$5,8 \pm 1,8$
	III	$0,45 \pm 0,4$	$2,27 \pm 0,42$	$1,18 \pm 0,28$	$16,3 \pm 1,9$
	IV	$0,40 \pm 0,4$	$1,85 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,27$	$6,4 \pm 2,1$
14 дней	I	$0,5 \pm 0,37$	$1,23 \pm 0,35$	$0,73 \pm 0,18$	$3,3 \pm 1,5$
	II	$0,48 \pm 0,4$	$1 \pm 0,33$	$0,23 \pm 0,18$	$2 \pm 1,4$

Продолжение таблицы 3

	III	0,46±0,4	0,85±0,39	0,24±0,2	0,9±2,1
	IV	0,41±0,39	0,79±0,37	0,21±0,22	0,8±1,8
3 месяца	I	1,44±0,57	2,51±0,4	1,7±0,23	13,4±2,9
	II	1,3±0,65	1,8±0,5	0,9±0,34	9,1±2,8
	III	1,2±0,6	1,5±0,4	0,7±0,32	5,8±2,3
	IV	1±0,6	1,5±0,3	0,5±0,33	3,3±2,4
	I	2,49±0,43	3,63±0,41	2,11±0,39	35,2±2,3
6 месяцев	II	2,8±0,4	2,5±0,21	1,42±0,3	20,5±2,4
	III	2,4±0,4	2,1±0,23	1,3±0,4	18,9±2,3
	IV	2,2±0,4	1,9±0,22	1,2±0,4	17±2,2
Примечание: I – Метрогил 7 дней; II – Метрогил 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней; III – Метрогил 7 дней + продолжение 7 дней АИКАР местно; IV – Метрогил 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней + продолжение 7 дней АИКАР местно					

Таблица 4 – Достоверность различий пародонтальных индексов состояния пародонта у пациентов при лечении ХГП с использованием митохондриального стимулятора АИКАР

Показатели	Контрол. сроки	Р – достоверность различий					
		I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
OHI-S	7 дней	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
PI		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05
SBI		p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
PMA (%)		p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
OHI-S	14 дней	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
PI		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
SBI		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
PMA (%)		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
OHI-S	3 мес	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
PI		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05
SBI		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
PMA (%)		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
OHI-S	6 мес	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
PI		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
SBI		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
PMA (%)		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Примечание: I – Метрогил 7 дней; II – Метрогил 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней; III – Метрогил 7 дней + продолжение 7 дней АИКАР местно; IV – Метрогил 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней + продолжение 7 дней АИКАР местно

Через 3 месяца пародонтальные индексы заметно ухудшались (в большей степени по сравнению с клинической картиной) при сохранении разницы значений в сравниваемых группах. Так, ОНI-S, PI, SBI, РМА в группе I соответственно: $1,44 \pm 0,57$, $2,51 \pm 0,4$, $1,7 \pm 0,23$, $13,4 \pm 2,9\%$; II группа – $1,3 \pm 0,65$, $1,8 \pm 0,5$, $0,9 \pm 0,34$, $9,1 \pm 2,8\%$; III группа – $1,2 \pm 0,6$, $1,5 \pm 0,4$, $0,7 \pm 0,32$, $5,8 \pm 2,3\%$; IV группа – $1 \pm 0,6$, $1,5 \pm 0,3$, $0,5 \pm 0,33$, $3,3 \pm 2,4\%$. При добавлении в курс лечения АИКАРa степень ухудшения показателей была меньше.

По прошествии полугода у пациентов пародонтальные индексы вновь ухудшались в группе I до $2,49 \pm 0,43$ (ОНI-S); $3,63 \pm 0,41$ (PI); $2,11 \pm 0,39$ (SBI); $35,2 \pm 2,3\%$ (РМА), то есть, приближались к исходному состоянию до лечения (ОНI-S, РМА). При этом, по сравнению с группой I, в группах с использованием Метрогил дента в комбинации с АИКАР (II, III, IV – группы) пародонтальные индексы снижались в меньшей степени, особенно в группе IV: ОНI-S $2,2 \pm 0,4$; PI $1,9 \pm 0,22$; SBI $1,2 \pm 0,4$; РМА $17 \pm 2,2\%$.

Для наглядного представления оценки пародонтальных индексов (ОНI-S, PI, SBI, РМА) у пациентов на протяжении всего курса наблюдений данные были визуализированы в графической форме (Рисунки 18, 19, 20 и 21).

На рисунке 22 в качестве примера представлены фотографии зубного ряда пациентов Н. (I-группа) и Д. (IV группа) через 3 и 6 месяцев после лечения. Как видно из рисунка у пациента Д. из IV группы (Метрогил 7 дней + одновременно АИКАР перорально 7 дней + продолжение 7 дней АИКАР местно) через 6 месяцев после лечения наблюдался более выраженный терапевтический эффект.

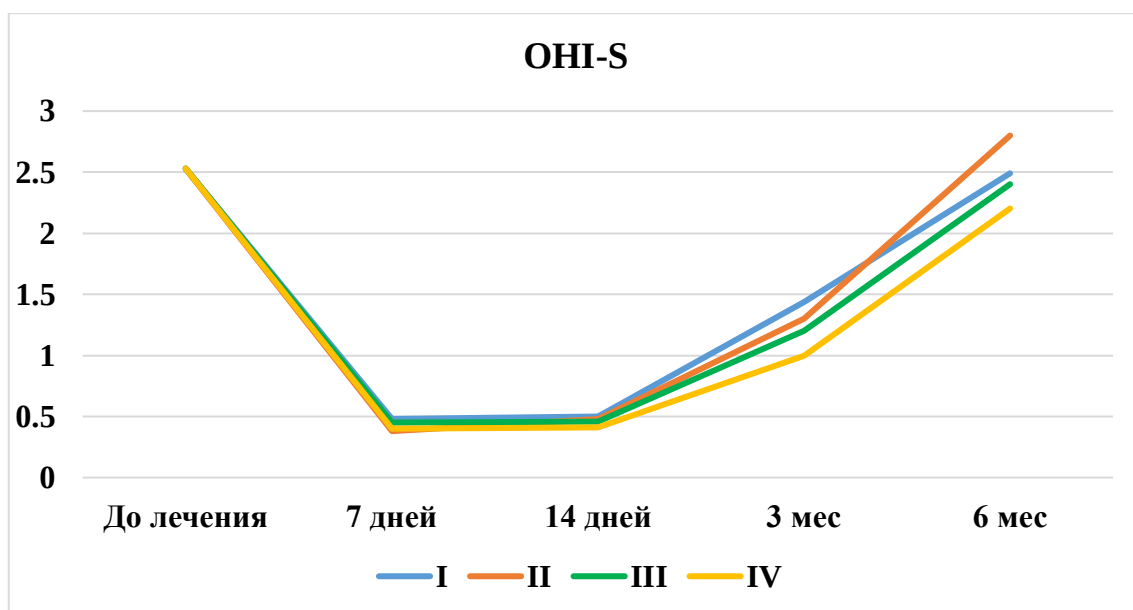


Рисунок 18 – Индексный показатель состояния пародонта (OHI-S) у пациентов при лечении ХГП

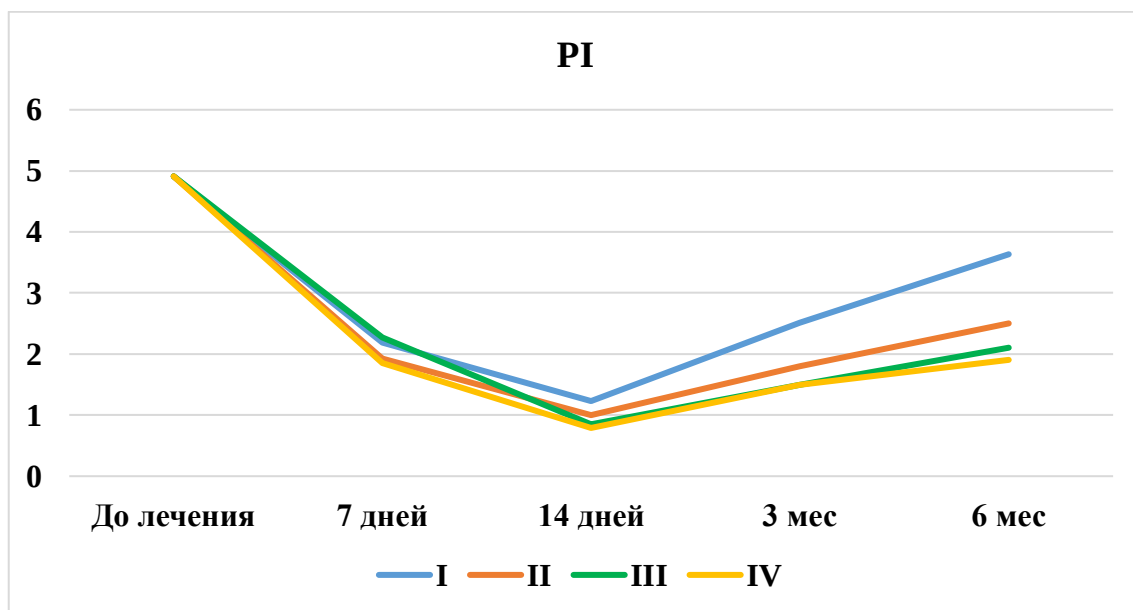


Рисунок 19 – Индексный показатель состояния пародонта (PI) у пациентов при лечении ХГП

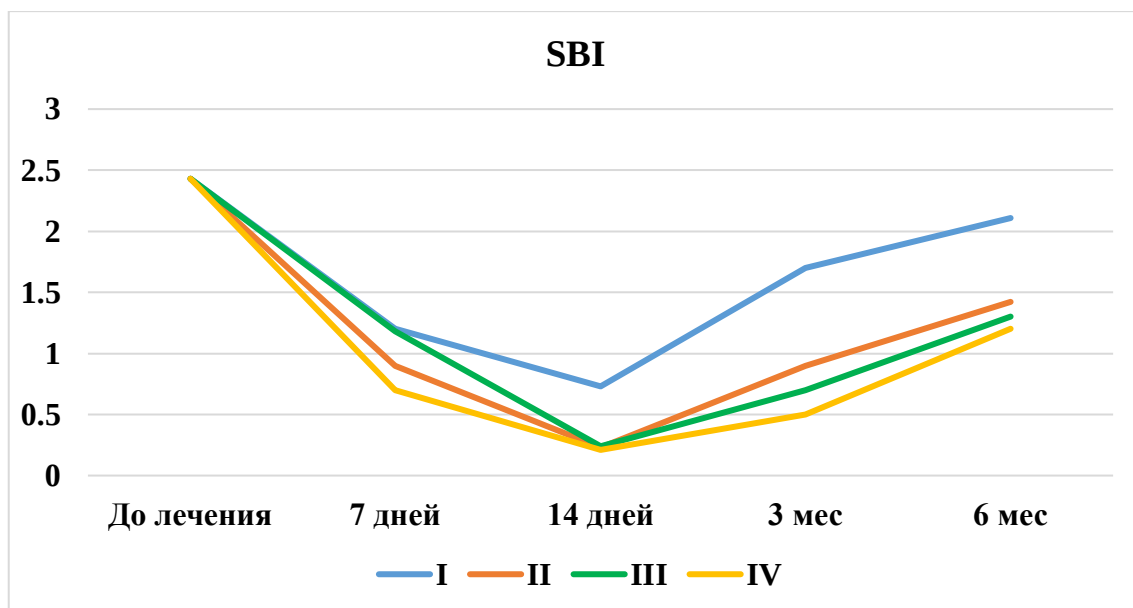


Рисунок 20 – Индексный показатель состояния пародонта (SBI) у пациентов при лечении ХГП

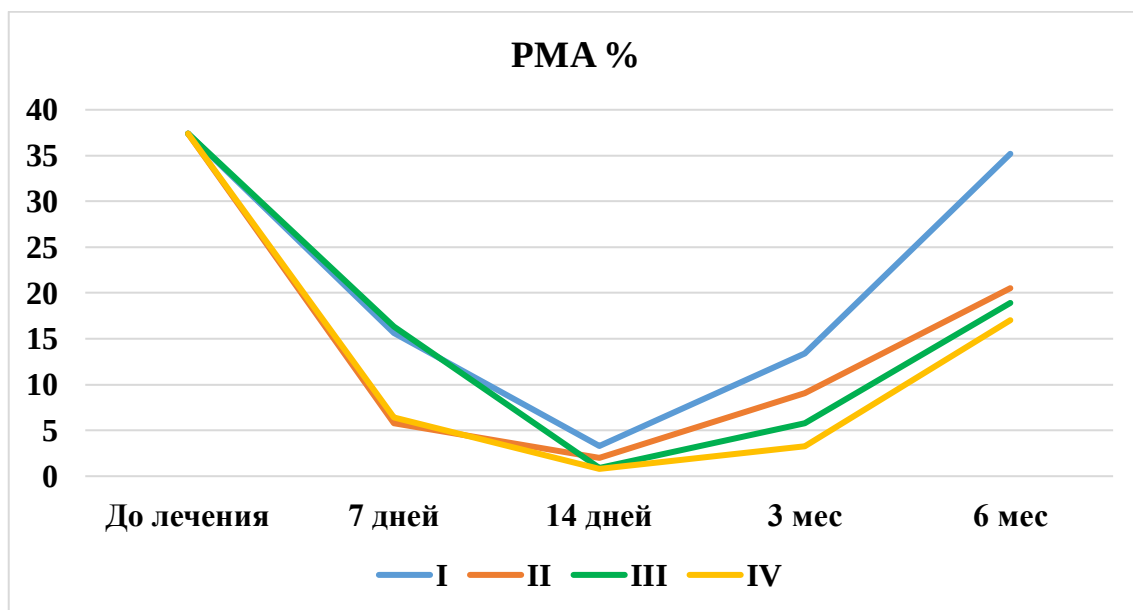


Рисунок 21 – Индексный показатель состояния пародонта (PMA %) у пациентов при лечении ХГП

Пациент Н. - I группа

До лечения



3 месяца



6 месяцев



Пациент Д. - IV группа

До лечения



3 месяца



6 месяцев



Рисунок 22 – Фотографии зубного ряда пациентов Н. (I-группа) и Д. (IV группа) через 3 и 6 месяцев после лечения ХГП

Таким образом, исходя из полученных данных, подтверждается необходимость проведения дважды в год курсов пародонтологического лечения при ХГП средней степени тяжести. Судя по динамике клинических, пародонтологических показателей одновременное пероральное применение АИКАР в комбинации с Метрогил дента с последующим семидневным использованием данного препарата в качестве средства для местного лечения пародонтита (группа IV), является более эффективным, чем в случае, когда применяется только Метрогил дента.

3.5. Алгоритм комбинированного использования антибактериального препарата Метрогил дента и митохондриального стимулятора АИКАР при лечении хронического генерализованного пародонтита

Экспериментально-клиническое исследование по обоснованию митохондриального стимулятора АИКАР в качестве дополнения к антибактериальной терапии пародонтита Метрогилом дента позволило предложить Алгоритм комбинированного использования антибактериального препарата Метрогил дента и митохондриального стимулятора АИКАР при лечении хронического генерализованного пародонтита (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Алгоритм комбинированного использования антибактериального препарата Метрогил дента и митохондриального стимулятора АИКАР при лечении хронического генерализованного пародонтита

После профессиональной гигиены полости рта пародонтальные карманы обрабатываются гелем Метрогил дента. Далее аппликации гелем больной может проводить самостоятельно. Время экспозиции – 30 минут в течении 7 дней 2 раза в день.

Одновременно капсулы АИКАР (10 мг) принимают 1 раз в день в течение 7 дней. Далее следующие 7 дней наносится гель АИКАР по такой же схеме, как и Метрогил Дента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные эпидемиологические исследования подтверждают высокую распространенность заболеваний пародонта, в частности хронического пародонтита, который занимает ведущее место в структуре стоматологической патологии [152]. Клиническая значимость хронического пародонтита усугубляется его рецидивирующим течением и ограниченной эффективностью существующих терапевтических подходов, большинство из которых обеспечивает лишь симптоматическое улучшение. Это приводит к хронизации патологического процесса и значительному снижению качества жизни пациентов [184]. Поэтому крайне важным является изучение основных механизмов возникновения заболеваний пародонта, а также разработка новых терапевтических подходов.

Среди современных традиционных методов лечения пародонтита основное место занимают противомикробные средства. Это связано с тем, что многочисленные исследования подтверждают ключевую роль микробного фактора в развитии заболевания [1, 6]. При этом одним из распространённых препаратов для местной терапии пародонтита является гель Метрогил дента. Однако его эффективность в современной пародонтологии продолжает оставаться предметом научной дискуссии. Ряд клинических исследований действительно выявляет определенные ограничения данного препарата [42, 257].

Как уже упоминалось, в последнее время митохондриальная дисфункция привлекает все большее внимание в патогенезе и прогрессировании заболеваний пародонта путем регуляции окислительного стресса и активации иммунных ответов [249]. Недавно многие исследования показали, что митохондриальная дисфункция также может способствовать возникновению пародонтита и увеличивать риск связанных с ним системных заболеваний [198]. У пациентов с хроническим пародонтитом в пародонтальных тканях зафиксировано 4-кратное снижение митохондриального мембранного потенциала и 5-кратное уменьшение скорости

потребления кислорода клетками десны при одновременном повышении продукции АФК на 18%. Секвенирование мтДНК обнаружило 14 мутаций, присутствующих исключительно в пародонтальных тканях (отсутствующих в крови), указывая на возможную роль локальной митохондриальной дисфункции и гетерогенности мтДНК в развитии заболевания [162].

Результаты настоящей работы показали, что у крыс через 14 дней после моделирования пародонтита отмечается увеличение повреждений и гетероплазмии мтДНК в тканях пародонта по сравнению с контролем [24]. Показано повышение уровней повреждений, копийности и гетероплазмии мтДНК на 35%, 110% и 23% соответственно по сравнению с контрольной группой. В той же группе зарегистрировано снижение экспрессии генов мтДНК *ATP6*, *ND2* и *CytB*, участвующих в синтезе аденозинтрифосфата, на 28%, 20% и 27% соответственно. При этом в ткани пародонта регистрировали снижение уровня глутатиона на 50% и повышение уровней пероксид водорода и малонового диальдегида на 40% и 57% соответственно по сравнению с контрольными животными [24]. Данные изменения способны индуцировать митохондриальную дисфункцию, сопровождающуюся выраженным окислительным стрессом, что может ассоциироваться с формированием хронического воспалительного процесса в пародонтальных тканях.

Данные исследования, несомненно, подчеркивают ценность анализа функций митохондрий в ранней диагностике пародонтита. Поэтому в настоящее время стремительно растут исследования, посвященные митохондриально-направленному терапевтическому подходу заболеваний тканей пародонта.

Чжао и др. показали, что лечение рутином ингибирует высвобождение АФК, увеличивает секрецию антиоксидантных факторов и способствует пролиферации PDLSCs через сигнальный путь PIK3/AKT в воспалительной среде [111]. Гидрокситирозол (ГТ), природное фенольное соединение, обладающее антиоксидантными способностями, может ингибировать митохондриальную дисфункцию за счет уменьшения расщепления оптической атрофии 1 (OPA1) и

повышения фосфорилирования АКТ и GSK3 β , что помогает предотвратить апоптоз остеобластов, вызванный окислительным стрессом [82]. Помимо антиоксидантов, защитный эффект при пародонтите продемонстрировала фотодинамическая терапия (ФДТ), воздействуя также на митохондрии [155]. Недавно наноматериалы продемонстрировали большой потенциал в области терапии пародонтита [222]. Чжай и др. показали, что затрудненная митофагия и перегрузка Ca²⁺ приводят к накоплению дисфункциональных митохондрий в МСК у пациентов с пародонтитом и остеоартритом. Они разработали наночастицы, нацеленные на митохондрии и реагирующие на внутриклеточное микроокружение, для привлечения Ca²⁺ вокруг митохондрий в МСК и регулирования потока кальция в митохондрии, что успешно восстанавливало митохондриальную функцию МСК и предотвращало повреждение тканей пародонта у больных [176]. Показано, что ресвератрол может предотвратить разрушение тканей пародонта, о чем свидетельствует улучшение глубины карманов, кровоточивости десен и подвижности зубов. Между тем, введение ресвератрола также облегчило повреждение почек, вызванное пародонтитом, за счет уменьшения окислительного стресса, регулирования мембранного потенциала митохондрий и увеличения количества мтДНК, биогенеза митохондрий [218].

Современные исследования выявили многообещающие терапевтические эффекты 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибозида (АИКАР). Он способен подавлять окислительный стресс, снижая продукцию активных форм кислорода (АФК), а также уровень воспалительных цитокинов в клетках [98]. Показано также, что АИКАР повышает выживаемость нейронов *in vivo* и сохраняет зрительную функцию за счет стабилизации внутриклеточного АТФ [177]. Известно, что это соединение обладает антиканцерогенными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [83,79].

Проведенный комплексный анализ выявил существенные различия в терапевтической эффективности изучаемых схем лечения. Как показывают полученные данные, сочетанное применение Метрогил дента и АИКАР

обеспечивает статистически значимое ($p < 0,05$) превосходство по сравнению с монотерапией в отношении коррекции митохондриальных нарушений при экспериментальном пародонтите [43].

На основании убедительных результатов, полученных в экспериментальных исследованиях на животных моделях, нами было инициировано клиническое исследование эффективности комбинированного применения препаратов. Проведенное исследование позволило получить важные клинические наблюдения, касающиеся эффективности различных схем лечения воспалительных заболеваний пародонта. Особый интерес представляют данные, свидетельствующие о выраженном терапевтическом преимуществе комплексного подхода.

Важно отметить, что наилучший результат наблюдался при соблюдении двухфазного режима лечения: использование препарата АИКАР (перорально) в комбинации с Метрогил (местно) на начальном этапе терапии и последующее местное применение АИКАР в течение 7 дней [73]. В этом случае все клинические показатели снижались до 0% (IV группа), тогда как, в группе I выявлялась кровоточивость у 9,1% человек, а в группе II, III – 4,5%, 4,5% соответственно; гиперемия дёсен наблюдалось только в группе I – 4,5% человек; отёк десен ликвидировался через 14 дней лечения во всех группах.

Известно, что АИКАР выполняет двойную функцию: ингибирует патологическую генерацию АФК в поврежденных митохондриях и активирует АМФ-зависимую протеинкиназу (АМФК) [212,81]. Основой для активации АМФК в условиях окислительного стресса является накопление АМФ и истощение пула АТФ, вызванное его усиленным потреблением и нарушением митохондриального синтеза [129]. Согласно существующим моделям, АИКАР, активируя АМФК, запускает каскад событий: 1) стимуляцию биогенеза митохондрий посредством коактиватора PGC-1 α и 2) селективную элиминацию дефектных митохондрий через митофагию. Совокупность этих процессов направлена на регенерацию функционально полноценного митохондриального компартмента [107, 256].

Таким образом, проведённые исследования позволяют констатировать, что сочетание традиционных антимикробных препаратов с митохондриально-направленными соединениями открывает новые перспективы в лечении заболеваний пародонта. Полученные результаты создают научную основу для дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику инновационных схем лечения, сочетающих антимикробную и метаболическую коррекцию. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными.

ВЫВОДЫ

1. В условиях экспериментального пародонтита в тканях пародонта развивается митохондриальная дисфункция, которая выражается в повышении уровня повреждений, копийности и гетероплазмии мтДНК на 35%, 110% и 23% соответственно по сравнению с контрольной группой. При этом наблюдается снижение активности митохондриальных генов *ATP6*, *ND2* и *CytB*, участвующих в окислительном фосфорилировании в процессе клеточного энергетического обмена, на 28%, 20% и 27% соответственно. Отмечается снижение уровня антиоксидантной защиты – уменьшение содержания глутатиона на 50%, повышение показателей пероксид водорода и малонового диальдегида на 40% и 57% соответственно по сравнению с контрольными животными.
2. Лечение пародонтита с использованием Метрогил дента снижало уровни повреждений, копийности и гетероплазмии мтДНК у крыс на 14%, 38% и 14% соответственно по сравнению с группой с экспериментальным пародонтитом (без лечения). Применение комбинации Метрогил дента с одновременным пероральным введением АИКАР и продолжением АИКАР местно оказывало наилучшее воздействие и нормализовало уровни повреждений, копийности и гетероплазмии мтДНК до 97%, 92% и 98% соответственно.
3. В группе лечения пародонтита с применением Метрогил дента уровень снижения окислительного стресса при определении малонового диальдегида и восстановленного глутатиона составлял соответственно 18% и 32%. Применение комбинации Метрогил дента с одновременным пероральным введением АИКАР и продолжением АИКАР местно приводило к более существенному снижению уровня малонового диальдегида (на 57%) и увеличению уровня глутатиона (на 49%).
4. При завершении курса лечения хронического генерализованного пародонтита (на 14 день наблюдения) во всех группах клинического сравнения практически

отсутствуют проявления воспаления в пародонте, однако через 6 месяцев клинические показатели состояния пародонта при лечении Метрогилом дента (группа I) возвращаются к периоду «до лечения» в 81,8% случаев и только в 31,8% – при комбинированном применении Метрогил Дента и АИКАР (группа IV).

5. Динамика пародонтальных индексов ухудшается после завершения курса лечения хронического генерализованного пародонтита, начинается с 3 месяцев наблюдения во всех клинических группах; через 6 месяцев значения индексов при монотерапии Метрогилом дента хуже до 2 раз в сравнении с дополнительным комбинированным использованием АИКАРа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При пероральном и местном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести рекомендуется комбинированное применение препаратов Метрогил и АИКАР в соответствии с предложенным Алгоритмом комбинированного использования антибактериального препарата Метрогил дента и митохондриального стимулятора АИКАР при лечении хронического генерализованного пародонтита.
2. Методика местного применения Метрогил и АИКАР (после проведения профессиональной гигиены полости рта): аппликации 2 раза в день в течении 7 дней.
3. Пероральное применение АИКАР – 10 мг 1 раз в день в течении 7 дней.
4. Необходимо проведение дважды в год курсов пародонтологического лечения при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

ВЗРП – воспалительные заболевания полости рта

мтДНК – митохондриальная ДНК

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

ПЦР-ПФ – полимеразная цепная реакция на протяжённых фрагментах

ЦПЭ – цепь переноса электронов

ХГП – Хронический генерализованный пародонтит

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

МДА – малоновый диальдегид

ГЛТ – восстановленный глутатион

ЭП – экспериментальный пародонтит

яДНК – ядерная ДНК

H_2O_2 – пероксид водорода

dNTP – дезоксинуклеотид трифосфаты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманов, А. К. Клинические особенности и структура микробиоты тканей пародонта у лиц молодого возраста : специальность 14.01.14 "Стоматология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Абдрахманов Айрат Камилевич ; Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера. - Пермь, 2019. - 22 с.
2. Абдуллаева, А.И. Клиническое обоснование применения митохондриально-направленного препарата аикар в комплексном лечении пожилых пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / А.И. Абдуллаева, Д.Ю. Акопов, В.Н. Олесова // сборник всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровое долголетие и персонализированная медицина 2025». – Казань. – 2025. – С. 6-7.
3. Абдуллаева, А.И. Оценка эффективности комбинированного применения препаратов метрогил и аикар при экспериментальном пародонтите / А.И. Абдуллаева, Д.Ю. Акопов // Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ, профессору Исаак Михайловичу Оксману. – Казань. – 2025. – С. 14-18.
4. Абдуллаева, А.И. Экспериментальные и клинические исследования комбинированного применения препаратов Метрогил и Аикар при пародонтите / А.И. Абдуллаева, Д.Ю. Акопов, В.Н. Олесова // Сборник статей VII Научно-практической конференции «Научный авангард» и межвузовской студенческой олимпиады. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2025 – С. 19-23.
5. Абдуллаева, А.И. Эффективность снижения митохондриальных нарушений при комбинированном применении препаратов метрогил и аикар в экспериментальной модели пародонтита / А.И. Абдуллаева, В.Н. Олесова, Д.Ю. Акопов. // Сборник материалов международного научно-практического форума

молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения 2025». – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2025. – С. 353-356. ISBN 978-5-93064-317-6.

6. Аймадинова, Н. К. Взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров с клиническими признаками и факторами риска пародонтита : специальность 14.01.14 "Стоматология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Аймадинова Нелли Камильевна; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России – Москва. – 2017. – 22 с.

7. Актуализация эффективности применения системного комбинированного антибактериального препарата в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, Е. В. Косова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 90-91.

8. Амхадова, М. А. Комплексное лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с применением фотодинамической терапии / М. А. Амхадова, И. С. Копецкий, В. В. Прокопьев // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1, № 2(265). – С. 31-35.

9. Анализ кристаллограмм ротовой жидкости в динамике лечения пациентов с патологией слизистой полости рта / Ю.А. Македонова, Е.С. Александрина, С.В. Дьяченко, О.Ю. Афанасьева, О.Н. Куркина // Эндодонтия Today. – 2022. – №20(1). – С.64-71. <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2022-20-1-64-71>.

10. Анализ эффективности вариантов противорецидивной терапии хронического генерализованного пародонтита: многоцентровое проспективное исследование / С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, Н. И. Быкова, А.Р. Романенко, З. К. Шаманова, Ю. В. Веревкина, Е.С. Сирак, Г. Г. Петросян, Е. Е. Щетинина, В. Н. Ленев // Медицинский вестник Северного Кавказа – 2023. – №18 (3). – С. 278-282. doi: 10.14300/mnnc.2023.18065.

11. Бактериостатическое действие растительных субстанций на грибковую и пародонтопатогенную флору рта / А. И. Абдуллаева, Ю. А. Сахарчук, И. С. Махнева, Д.И. Морозов, Н.О. Гришкова. // Сборник материалов международного научно-практического форума молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения 2024». – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024. – С. 201-204. ISBN 978-5-93064-270-4.

12. Балыкин, Р. А. Оценка эффективности персонализированной иммунотерапии при хирургическом лечении пародонтита : специальность 14.01.14 "Стоматология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Балыкин Роман Анатольевич; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России – Москва. – 2019. –24 с.

13. Бессонова, Е. А. Классический и цифровой подходы к индексной оценке гигиенического состояния рта / Е. А. Бессонова, Н. С. Нуриева // Стоматология. – 2022. – Т. 101, № 6. – С. 14-17. – DOI 10.17116/stomat202210106114.

14. Болезни пародонта: тактика ведения пациентов и нормативно-правовые аспекты / О. О. Янушевич, В. В. Алямовский, И. В. Золотницкий [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2023. – 224 с. – ISBN 978-5-9704-7808-0. – DOI 10.33029/9704-7808-0-PAR-2023-1-224.

15. Быкова, Н. И. Гистохимические и морфологические изменения тканей пародонта после препарирования постоянных зубов / Н. И. Быкова, Т. С. Кочконян, А. А. Овсянникова. // Cathedra. Стоматологическое образование. – 2018. – № 65. – С. 44–49.

16. Величко, Э. В. Особенности выбора современных аппликационных адгезивных форм лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистых оболочек рта / Э. В. Величко, Ю. Л. Васильев //

Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 64-72. – DOI 10.37988/1811-153X_2022_4_64.

17. Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом / А. А. Савкина, Е. В. Ленгерт, А. В. Ермаков [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 3(87). – С. 78-85. – DOI 10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85.

18. Влияние действия Мельдония на ткани пародонта у пациентов с инфарктом миокарда / Д. М. Кудяев, Г. Д. Ахмедов, А. И. Абдурахманов [и др.] // Dental Forum. – 2022. – № 2(85). – С. 34-37.

19. Влияние композиции геля Содерм®-Форте и метаболического энергокорректора цитофлавина на течение воспалительного процесса в условиях экспериментального пародонтита / В. Л. Попков, М. А. Задорожний, А. В. Хейгетян, П. А. Галенко-Ярошевский // Стоматология для всех. – 2022. – № 2(99). – С. 46-53. – DOI 10.35556/idr-2022-2(99)46-53.

20. Влияние местного применения кетопрофена на цитокиновый профиль ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом / Р. В. Ушаков, Е. В. Ипполитов, Т. П. Герасимова [и др.] // Стоматология для всех. – 2018. – № 3. – С. 42-47

21. Влияние традиционной медикаментозной терапии и сочетания ее с Содерм®-Форте и новой инъекционной формой Рексода® на состояние антиоксидантнопрооксидантной системы эритроцитов при экспериментальном пародонтите у крыс / П. А. Галенко-Ярошевский, К. В. Целуйко, И. И. Павлюченко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29, № 4. – С. 32-52. – DOI 10.25207/1608-6228-2022-29-4-32-52.

22. Возможности биохимических исследований состояния антиоксидантной системы ротовой жидкости у больных заболеваниями полости рта / И. М. Быков,

О.В. Швец, И. А. Севостьянов [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 61-62.

23. Выявление маркеров воспалительных процессов полости рта (пародонтиты, периимплантиты) при биохимических методах исследования слюны / А. А. Долгалев, Т. И. Джандарова, Е. А. Булычева [и др.] // Институт стоматологии. – 2023. – № 4(101). – С. 79-83.

24. Выявление структурно-функциональных нарушений в митохондриях тканей пародонта в условиях экспериментальной модели пародонтита / А. И. Абдуллаева, В. Н. Олесова, Д. Ю. Акопов, С. А. Абдуллаев // Российский стоматологический журнал. – 2024. – Т. 28, № 5. – С. 452-461. – DOI 10.17816/dent632937.

25. Ганненко, А. С. Применение бактериофагов для лечения воспалительных заболеваний пародонта / А. С. Ганненко, В. В. Мирошниченко, А. Э. Масимов // Проблемы стоматологии. – 2020. – №. 1. – С. 64-69. DOI: <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-1-64-69>.

26. Герасимова, Т. П. Клинико-лабораторное обоснование местной антибактериальной и противовоспалительной терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита : специальность 14.01.14 "Стоматология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Герасимова Татьяна Павловна; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва. – 2019. – 25 с.

27. Грудянов, А.И. Заболевания пародонта: Учебно-методическое руководство / А.И. Грудянов. - 2-е изд., доп. и перераб. - Москва: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2022. - 416 с.

28. Грудянов, А. И. Изучение клинической эффективности местного иммуномодулирующего препарата Суперлимф при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени / А. И. Грудянов, Е.

В. Фоменко, И. С. Беркутова // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 44-47. – DOI 10.37988/1811-153X_2022_1_44.

29. Грудянов, А. И. Роль NOD-подобных рецепторов клеток врожденного иммунитета в патогенезе хронического пародонтита. Обзор литературы / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, О. В. Калюжин // Стоматология для всех. – 2021. – № 1(94). – С. 34-39. – DOI 10.35556/idr-2021-1(94)34-38.

30. Дерновая, М. А. Системная энзимотерапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: систематический обзор / М. А. Дерновая, Д. А. Немерюк, В. Г. Атрушкевич // Пародонтология. – 2025. – Т. 30, № 1. – С. 4-14. – DOI 10.33925/1683-3759-2025-1024.

31. Дикинова, Б. С. Применение пробиотиков в комплексном лечении галитоза : специальность 14.01.14 "Стоматология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дикинова Бэлла Сафарбиевна; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва. – 2019. – 118 с.

32. Заболотнева, С. В. Морфологическое и функциональное состояние тканей пародонта при хроническом и агрессивном течении пародонтита : специальность 14.01.14 "Стоматология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Заболотнева Светлана Владимировна; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России. – Москва. – 2018. – 129 с.

33. Значение оценки респираторного метаболизма лейкоцитов при разработке местной лекарственной формы для лечения пародонтальной инфекции / Т. П. Герасимова, Е. Н. Николаева, Р. В. Ушаков [и др.] // Бактериология. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 24-29. – DOI 10.20953/2500-1027-2018-2-24-29.

34. Изменение провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне метаболического синдрома в зависимости от пола и возраста /

Н. Б. Петрухина, О. А. Зорина, Е. В. Ших [и др.] // Стоматология. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 38-44. – DOI 10.17116/stomat20189706138.

35. Изучение влияния различных способов применения геля «Метрогил Дента» на микробиоту пародонтальных карманов при пародонтите / Д.И. Морозов, А.Г. Волков, Е.Е. Олесов, Н.Ж. Дикопова, Ю.А. Трефилова // Российский стоматологический журнал. - 2021. - Т. 25. - №1. - С. 42-47. doi: 10.17816/1728-2802-2021-25-1-42-47

36. Изучение клинической эффективности местного применения препарата на основе комплекса антимикробных пептидов и цитокинов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, А. А. Лепихова, О. А. Фролова // Стоматология для всех. – 2022. – № 4(101). – С. 12-17. – DOI 10.35556/idr-2022-4(101)12-17.

37. Изучение роли композиции мурамилпептидов при лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, Е. П. Быстрицкая [и др.] // Стоматология. – 2022. – Т. 101, № 3. – С. 22-26. – DOI 10.17116/stomat202210103122.

38. Исаева, А. И. Свойства стоматологического геля на основе сангвиритрина / А. И. Исаева // Институт стоматологии. – 2022. – № 2(95). – С. 88-89.

39. Кекош, Е.А. Комплексное лечение больных генерализованным пародонтитом на фоне тиреоидита Хашимото : диссертация ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Кекош Екатерина Анатольевна; Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. — Симферополь, 2018. — 151 с.

40. Кисельникова, Л. П. Характеристика состояния некоторых факторов местного иммунитета рта и возможности их коррекции у пациентов с заболеваниями тканей пародонта / Л. П. Кисельникова, А. А. Гутник, И. Г. Данилова // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 34-43. – DOI 10.37988/1811-153X_2022_4_34.

41. Клинико-лабораторная оценка антимикробного влияния озонированной с помощью коротковолнового ультрафиолетового излучения воды на микробиоту

пародонтальных карманов в комплексном лечении пародонтита / С. С. Ахмедбаева, А. Г. Волков, В. Ф. Прикулс [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 2. – С. 37-40. – DOI 10.33667/2078-5631-2022-2-37-40.

42. Клиническая эффективность консервативного лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с применением геля Холисал. / И.М. Рабинович, М.В. Снегирев, Н.Б. Петрухина, О.А. Борискина, М.В. Салтовец // Стоматология. – 2024. – №103(2). – С.24-31.

43. Коррекция митохондриальной дисфункции при комбинированном применении препаратов Метрогил и Аикар в экспериментальной модели пародонтита / А. И. Абдуллаева, В. Н. Олесова, Д. Ю. Акопов, С. А. Абдуллаев // Клинический вестник ФМБЦ им А.И. Бурназяна. – 2024. – № 4. – С. 64-70. – DOI 10.33266/2782-6430-2024-4-64-70.

44. Лечение рецессии десны с использованием масла SANS MOTS / Н. В. Лопатина, Р. Р. Хайбуллина, К. В. Данилко [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2022. – Т. 26, № 6. – С. 481-485. – DOI 10.17816/dent111159.

45. Любомирский, Г. Б. Использование адгезивного бальзама с магнитными полимерами, гексэтидином, цитилпиридиния хлоридом и гиалуроновой кислотой при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Г. Б. Любомирский // Медицинский алфавит. – 2022. – № 2. – С. 71-75. – DOI 10.33667/2078-5631-2022-2-71-75.

46. Маргиева, О. И. Применение молекулы энергии - коэнзима Q10 в медицине / О. И. Маргиева, М. Т. Маргиева // Современные проблемы науки и образования. – 2025. – № 4. – С. 90. – DOI 10.17513/spno.34186.

47. Медикаментозная терапия хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом / Н. Б. Петрухина, Е. В. Ших, О. А. Зорина, Е. В. Картышева // Стоматология. – 2018. – Т. 97, № 6-2. – С. 45.

48. Микляев, С. В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта / С. В. Микляев, О. М. Леонова, А. В. Сущенко // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С. 15

49. Микляев, С. В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы крови человека при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести : специальность 14.01.14 "Стоматология" : дисс. ... канд. мед. наук / Микляев Станислав Валерьевич; ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ. – Воронеж, 2018. – 144 с.

50. Микробиологическое обоснование комбинированного подхода к антимикробной терапии инфекции пародонта, ассоциированной с пародонтопатогенными анаэробами / Н. Н. Нуруев, М. С. Подпорин, Т. В. Царева, Р. В. Ушаков // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 2. – С. 168-177.

51. Морфологическое изучение активности матриксных металлопротеиназ и соотношения коллагена I/III в тканях пародонта в процессе комплексного лечения пациентов с хроническим и агрессивным течением пародонтита / С. В. Заболотнева, О. А. Фролова, И. И. Бабиченко, А. И. Грудянов // Стоматология для всех. – 2018. – № 4. – С. 14-21.

52. Нарушение и коррекция функций митохондрий в патогенезе различных заболеваний полости рта : Учебное пособие для врачей-стоматологов / А. И. Абдуллаева, Д. Ю. Акопов, И. С. Махнева [и др.]. – Москва : ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024. – 40 с. – ISBN 978-5-93064-301-5.

53. Овсянникова, А.А. Клинические особенности пародонтологического статуса лиц с заболеванием пародонта / А.А. Овсянникова, Л.А. Скоринова // Cathedra. – 2019. – № 68. – С. 38-42.

54. Овсянникова, А. А. Эффективность использования биохимических показателей в диагностике и лечении хронического генерализованного пародонтита : специальность 14.01.14 "Стоматология" : дисс. ... канд. мед. наук / Овсянникова

Анастасия Александровна; ФГБОУ ВО КубГУ минрздрава России – Краснодар. – 2019. – 177 с.

55. Оценка митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса в тканях пародонта у лабораторных крыс / А.И. Абдуллаева, Д.Ю. Акопов, Е.Е. Олесов, С.А. Абдуллаев // Стоматология славянских государств: сборник трудов XVII Международной научно-практической конференции. Белгород. 13-15 ноября 2024. – С.24-28. ISBN 978-5-9571-3739-9.

56. Оценка эффективности комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом на основании индексной оценки состояния пародонта: экспериментальное рандомизированное неконтролируемое исследование / А. Р. Романенко, С. В. Сирак, З. К. Шаманова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 4. – С. 18-27.

57. Першуткина, А.А. Применение аутоплазмы в стоматологии при лечении воспалительных заболеваний тканей пародонта / А.А. Першуткина, С.В. Микляев, О.М. Леонова // Молодой ученый. – 2018. – № 7. – С. 116–123.

58. Положительный эффект применения аутологичных иммунопептидов при хирургическом лечении воспалительно-деструктивных поражений пародонта / О. А. Зорина, Л. В. Ганковская, Р. А. Балыкин [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 4-7.

59. Применение коэнзима Q10 в спорте: влияние на показатели физической активности и выносливости. Систематический обзор / Э. Г. Усманов, М. А. Иванов, Е. А. Рухлядьева [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2025. – № 4. – С. 319-324.

60. Прокопьев, В. В. Антимикробная фотодинамическая терапия в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита : автореф. дисс... канд. мед. наук : 14.01.14 Стоматология / Прокопьев Виктор Валерьевич; Тверской государственный медицинский университет. – Тверь, 2018. – 25с.

61. Радиомитигаторные свойства Аикар / С.А. Абдуллаев, А.И. Абдуллаева, М.В. Душенко, Н.Ф. Раева, Д.В. Салеева // Международная научная конференция «Радиобиология и экологическая безопасность – 2023». Беларусь, г. Гомель, 25-26 мая 2023, с.21-24. ISBN 978-985-880-338-4.
62. Роль взаимодействия микробиоты и эпителиального барьера в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта: систематический обзор / М. И. Кейцлер, Е. С. Слажнева, И. Г. Островская, В. Г. Атрушкевич // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 4. – С. 366-377. – DOI 10.33925/1683-3759-2024-1013.
63. Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе и лечении воспалительных заболеваний полости рта / А.И. Абдуллаева, В.Н. Олесова, Д.Ю. Акопов, Е.Е. Олесов, С.А. Абдуллаев. // Российский стоматологический журнал. 2024. Т. 28, № 6. С. 612–623. <https://doi.org/10.17816/dent632944>.
64. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620038 Российская Федерация. Композиции и формы митохондриально-направленных соединений для лечения заболеваний пародонта : заявл. 03.12.2024 : опубл. 09.01.2025 / А. И. Абдуллаева, Д. Ю. Акопов, С. А. Абдуллаев, В. Н. Олесова.
65. Совершенствование клинико-рентгенологического обследования пациентов с хроническим пародонтитом / И. А. Баранов, Л. А. Титова, И. А. Беленова, Т. А. Русанова // Институт стоматологии. – 2022. – № 3(96). – С. 96-97.
66. Современные методы лечения хронического пародонтита (обзор литературы) / Л. П. Герасимова, Ф. Х. Камилов, И. Ф. Ибрагимова, И. Н. Усманова, Т. Н. Шаймарданов, К. А. Бакулин // Проблемы стоматологии. – 2024. №. 4. – С. 28-39. DOI: <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2024-20-4-28-39>.
67. Способы достижения положительной динамики при ведении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести / С. Н. Гонтарев, И. С. Гонтарева, Я. М. Мустафа, Г. Б. Кобзева // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 38-44. – DOI 10.37988/1811-153X_2022_2_38.

68. Сравнительный анализ эффективности лечения хронического пародонтита экспериментальными методиками с применением пептидсодержащего препарата и полиоксидония / Н. Г. Саркисян, Н. С. Чумаков, К. А. Хлыстова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 317-322.

69. Терапевтическая стоматология : национальное руководство / О. О. Янушевич, Л. А. Дмитриева, З. Э. Ревазова [и др.]. – 3-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – 1024 с. – (Национальные руководства). – ISBN 978-5-9704-8385-5. – DOI 10.33029/9704-8385-5-TD-2024-1-1024.

70. Унусян, О. С. Способ применения противомикробных средств в терапии хронического пародонтита с пролонгированием их лечебного действия / О. С. Унусян // Российская стоматология. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 18-21. – DOI 10.17116/rosstomat20221502118.

71. Физиотерапевтические методы, используемые в комплексной терапии хронического пародонтита. Обзор литературы / С. И. Черкесова, В. Д. Вагнер, Ю. Ф. Упорова, Т. Д. Гунба // Институт стоматологии. – 2023. – № 4(101). – С. 86-87.

72. Хвоесодержащие препараты в лечении пародонтита: микробиологический анализ / А. И. Абдуллаева, Ю. А. Васильева, Н. О. Гришкова, Ю. А. Повстанко // Актуальные вопросы профилактики и лечения заболеваний полости рта: Сборник статей научно-практической конференции стоматологов ФМБА России, Москва, 18–19 апреля 2024 года. – Москва: Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, 2024. – С. 22-25.

73. Эффективность применения митохондриально-нацеленного препарата Аикар в комплексном лечении пациентов с хроническим пародонтитом. / А.И. Абдуллаева, И.С. Махнева, Д.Ю. Акопов, В.Н. Олесова // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. – 2025. – №3. – С. 9-13. – DOI: 10.33266/2782-6430-2025-3-09-13.

74. Abdullaev, S. A. Melatonin Reduces Radiation Damage to the Spleen and Increases Survival When Administered before and after the Exposure of Mice to X-ray Radiation / S. A. Abdullaev, S. I. Glukhov, A. I. Gaziev // *Biology Bulletin*. – 2023. – Vol. 50, № 11. – P. 3069-3076. – DOI 10.1134/s1062359023110018.
75. Abdullaev, S. A. Radioprotective and radiomitigative effects of melatonin in tissues with different proliferative activity / S. A. Abdullaev, S. I. Glukhov, A. I. Gaziev // *Antioxidants*. – 2021. – Vol. 10, № 12. – DOI 10.3390/antiox10121885.
76. Abnormal mitochondrial structure and function are retained in gingival tissues and human gingival fibroblasts from patients with chronic periodontitis / J. Liu, X. Wang, F. Xue, M. Zheng, Q. Luan // *J Periodontal Res*. – 2022. – №57(1). – P.94-103. doi: 10.1111/jre.12941.
77. Activation of PGC-1 α -dependent mitochondrial biogenesis supports therapeutic effects of silibinin against type I diabetic periodontitis / X. Sun, Y. Ping, X. Li, Y. Mao, Y. Chen, L. Shi, X. Hong, L. Chen, S. Chen, Z. Cao, P. Chen, Z. Song, D. Wismeijer, G. Wu, Y. Ji, S. Huang // *J Clin Periodontol*. – 2025. – №52(5). – P. 799. doi: 10.1111/jcpe.14148.
78. Adjunctive efficacy of probiotics in the treatment of experimental peri-implant mucositis with mechanical and photodynamic therapy: a randomized, cross-over clinical trial / C. Mongardini, A. Pilloni, R. Farina, G. Di Tanna, B. Zeza // *J Clin Periodontol*. – 2017. – №44(4). – P.410-417. – doi: 10.1111/jcpe.12689.
79. AICAR attenuates postoperative abdominal adhesion formation by inhibiting oxidative stress and promoting mesothelial cell repair / Y. Wu, X. Duan, Z. Gao, N. Yang, F. Xue // *PLoS One*. – 2022. – №17(9). – P.0272928. – doi: 10.1371/journal.pone.0272928.
80. AICAR confers prophylactic cardioprotection in doxorubicin-induced heart failure in rats / A. Choksey, R.D. Carter, B.D. Thackray, V. Ball, B.W.C. Kennedy, L.H.T. Ha, E. Sharma, J. Broxholme, M. Castro-Guarda, M.P. Murphy, L.C. Heather, D.J. Tyler,

K.N. Timm // J Mol Cell Cardiol. – 2024. – №191. – P.12-22. doi: 10.1016/j.yjmcc.2024.04.011.

81. AICAR-Induced AMPK Activation Inhibits the Noncanonical NF- κ B Pathway to Attenuate Liver Injury and Fibrosis in BDL Rats / H. Zhu, Y. Chai, D. Dong, N. Zhang, W. Liu, T. Ma, R. Wu, Y. Lv, L. Hu // Can J Gastroenterol Hepatol. – 2018. – P.6181432. doi: 10.1155/2018/6181432.

82. AKT-GSK3 β Signaling Pathway Regulates Mitochondrial Dysfunction-Associated OPA1 Cleavage Contributing to Osteoblast Apoptosis: Preventative Effects of Hydroxytyrosol / W.J. Cai, Y. Chen, L.X. Shi, H.R. Cheng, I. Banda, Y.H. Ji, Y.T. Wang, X.M. Li, Y.X. Mao, D.F. Zhang, P.P. Dai, X.Y. Sun, X.H. Ning, S.B. Huang, J.F. Ma, S.F. Zhao // Oxid Med Cell Longev. – 2019. – P.4101738. doi: 10.1155/2019/4101738.

83. Anti-cancer Effects of 5-Aminoimidazole-4-Carboxamide-1- β -D-Ribofuranoside (AICAR) on Triple-negative Breast Cancer (TNBC) Cells: Mitochondrial Modulation as an Underlying Mechanism / V. Tripathi, P. Jaiswal, A. Assaiya, J. Kumar, H.S. Parmar // Curr Cancer Drug Targets. – 2022. – №22(3). – P.245-256. doi: 10.2174/1568009622666220207101212.

84. Aral, K. Gene expression profiles of mitochondria-endoplasmic reticulum tethering in human gingival fibroblasts in response to periodontal pathogens. / K. Aral, M.R. Milward, P.R. Cooper // Arch Oral Biol. – 2021. – Vol.128. – P.105173. – doi: 10.1016/j.archoralbio.2021.105173.

85. Arthur, A. Clinical Application of Bone Marrow Mesenchymal Stem/Stromal Cells to Repair Skeletal Tissue. / A. Arthur, S. Gronthos // Int J Mol Sci. – 2020. – №21(24). – P. 9759. doi: 10.3390/ijms21249759.

86. Assessment of nuclear and mitochondrial DNA, expression of mitochondria-related genes in different brain regions in rats after whole-body x-ray irradiation / S. Abdullaev, N. Gubina, A. Gaziev, T. Bulanova // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, №. 4. – P. 1196. – DOI 10.3390/ijms21041196.

87. Assessment of Levels of Plasma Oxidative Stress in Patient Having Aggressive Periodontitis before and after Full Mouth Disinfection. / S. Bhagat, P. Singh, A.S. Parihar, G. Kaur, H. Takkar, R. Rela // J Pharm Bioallied Sci. – 2021. – P.432-435. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_599_20.
88. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus via systemic inflammation: A prospective cohort study / J. Cheng, Y. Tao, Q. Gong, J. Liu, C. Wang, Y. Li, H. Luo, J. Xi, Y. Wang, W. Gao, B. Cheng // J Periodontol. – 2025. doi: 10.1002/jper.70026. Epub ahead of print. PMID: 41138070.
89. Association of chronic periodontitis with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis / A. Tsimpiris, I. Tsolianos, A. Grigoriadis, Z. Tsimtsiou, D.G. Goulis, N. Grigoriadis // Mult Scler Relat Disord. – 2023. – Vol.77. – P.104874. doi: 10.1016/j.msard.2023.104874.
90. Baghani, Z. Clinical attachment loss in the use of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in Stages II-IV Grade C molar-incisor periodontitis: A systematic review and meta-analysis. / Z. Baghani, S. Basir Shabestari, M. Karrabi // Bosn J Basic Med Sci. – 2022. – №22(6). – P. 843-861. doi: 10.17305/bjbms.2022.7157.
91. Bannwarth, S. Rapid identification of unknown heteroplasmic mitochondrial DNA mutations with mismatch-specific surveyor nuclease. / S. Bannwarth, V. Procaccio, V. Paquis-Flucklinger // Methods Mol Biol. – 2009. – Vol.554. – P.301-13. – doi: 10.1007/978-1-59745-521-3_19.
92. Bhatti, J.S. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. / J.S. Bhatti, G.K. Bhatti, P.H. Reddy // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. – 2017. – №1863(5). P.1066-1077. – doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.010
93. Blockade of cyclophilin D rescues dexamethasone-induced oxidative stress in gingival tissue. / Y. He, L. Zhang, Z. Zhu, A. Xiao, H. Yu, X. Gan // PLoS One. – 2017. – №12(3). – P.0173270. – doi: 10.1371/journal.pone.0173270.

94. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Promote Periodontal Regeneration / L. Liu, S. Guo, W. Shi, Q. Liu, F. Huo, Y. Wu, W. Tian // *Tissue Eng Part A*. – 2021. – №27(13-14). – P.962-976. – doi: 10.1089/ten.TEA.2020.0141.
95. Buege, J.A. Microsomal lipid peroxidation. / J.A. Buege, S.D. Aust // *Methods Enzymol*. – 1978. – №52. – P.302-10. – doi: 10.1016/s0076-6879(78)52032-6.
96. Cao, P. Periodontitis and systemic diseases: Thinking and explorations. / P. Cao, Q. Luan // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2025. – №57(5) – P. 852-858. Chinese. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2025.05.007.
97. Cellular redox imbalance on the crossroad between mitochondrial dysfunction, senescence, and proliferation. / R. Bakalova, I. Aoki, Z. Zhelev, T. Higashi // *Redox Biol*. – 2022. – Vol.53. – P.102337. – doi: 10.1016/j.redox.2022.102337.
98. Central administration of AICAR attenuates hypertension via AMPK/Nrf2 pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of hypertensive rats / L.Y. Fu, Y. Yang, H. Tian, X.Y. Jia, K.L. Liu, H.L. Gao, Y. Li, J. Qi, X.J. Yu, Y.M. Kang // *Eur J Pharmacol*. – 2024. – Vol.974. – P.176373. – doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176373.
99. Chan, D.C. Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. / D.C. Chan // *Annu Rev Pathol*. – 2020. – Vol.–24. – №15. – P.235-259. – doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711.
100. Comparative evaluation of the effect of Ozone therapy and Photodynamic therapy in non-surgical management of Chronic periodontitis: A split mouth longitudinal study / D.K. Ameyaroy, B.K. Ramabhadran, R. Emmatty, T.P. Paul, P. Jose // *J Indian Soc Periodontol*. – 2020. – №24(5). – P.447-453. doi: 10.4103/jisp.jisp_381_19.
101. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis / A. Shuster, V. Reiser, L. Trejo, C. Ianculovici, S. Kleinman, I. Kaplan // *Int J Oral Maxillofac Surg*. – 2019. – №48(1). – P.17-22. doi: 10.1016/j.ijom.2018.07.002.

102. Contribution of Mitophagy to Cell-Mediated Mineralization: Revisiting a 50-Year-Old Conundrum / D.D. Pei, J.L. Sun, C.H. Zhu, F.C. Tian, K. Jiao, M.R. Anderson, C. Yiu, C. Huang, C.X. Jin, B.E. Bergeron, J.H. Chen, F.R. Tay, L.N. Niu // *Adv Sci (Weinh)*. – 2018. – №5(10). – P.1800873. – doi: 10.1002/advs.201800873.
103. Correction: Kavain Reduces Porphyromonas gingivalis-Induced Adipocyte Inflammation: Role of PGC-1 α Signaling / S.P. Singh, O. Huck, N.G. Abraham, S. Amar // *J Immunol*. – 2021. – №207(9). – P.2387. doi: 10.4049/jimmunol.2100846.
104. Correlation study on mtDNA polymorphisms as potential risk factors in aggressive periodontitis by NGS / Q. Shi, Q. Luan, X. Wang, Y. Cai // *Oral Dis*. – 2020. – №26(2). – P.401-408. doi: 10.1111/odi.13231.
105. Crosstalk between reactive oxygen species and Dynamin-related protein 1 in periodontitis / L. Shi, Y. Ji, S. Zhao, H. Li, Y. Jiang, J. Mao, Y. Chen, X. Zhang, Y. Mao, X. Sun, P. Wang, J. Ma, S. Huang // *Free Radic Biol Med*. – 2021. – №172. – P.19-32. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.031.
106. Dela Cruz, C.S. Mitochondrial dysfunction and damage associated molecular patterns (DAMPs) in chronic inflammatory diseases. / C.S. Dela Cruz, M.J. Kang // *Mitochondrion*. – 2018. – №41. – P.37-44. – doi: 10.1016/j.mito.2017.12.001
107. Dombi, E. Modulating mitophagy in mitochondrial disease / E. Dombi, H. Mortiboys, J. Poulton // *Curr Med Chem*. – 2018. Vol. 25, №40. P. 5597-5612. doi: 10.2174/0929867324666170616101741.
108. Dong, Z. Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis and Treatment of Oral Inflammatory Diseases. / Z. Dong, L. Wu, H. Hong // *Int J Mol Sci*. – 2023. – №24(20). – P.15483. – doi: 10.3390/ijms242015483.
109. Dynamic proteomic profiling of human periodontal ligament stem cells during osteogenic differentiation / J. Li, Z. Wang, X. Huang, Z. Wang, Z. Chen, R. Wang, Z. Chen, W. Liu, B. Wu, F. Fang, W. Qiu // *Stem Cell Res Ther*. – 2021. – №12(1). – P. 98. doi: 10.1186/s13287-020-02123-6.

110. Effectiveness of CoQ10 Oral Supplements as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Improving Periodontal Health / S. Manthena, M.V. Rao, L.P. Penubolu, M. Putcha, A.V. Harsha // J Clin Diagn Res. – 2015. – №9(8). – P.26-8. – doi: 10.7860/JCDR/2015/13486.6291.

111. Effect of Aging on Homeostasis in the Soft Tissue of the Periodontium: A Narrative Review / Y.G. Kim, S.M. Lee, S. Bae, T. Park, H. Kim, Y. Jang, K. Moon, H. Kim, K. Lee, J. Park, J.S. Byun, D.Y. Kim // J Pers Med. – 2021. – №11(1). – P.58. – doi: 10.3390/jpm11010058

112. Effect of autophagy on irradiation-induced damage in osteoblast-like MC3T3-E1 cells / R. Li, W. Yang, X. Hu, D. Zhou, K. Huang, C. Wang, Y. Li, B. Liu // Mol Med Rep. – 2020. – №22(4). – P.3473-3481. doi: 10.3892/mmr.2020.11425.

113. Effects of rutin on the oxidative stress, proliferation and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in LPS-induced inflammatory environment and the underlying mechanism / B. Zhao, W. Zhang, Y. Xiong, Y. Zhang, D. Zhang, X. Xu // J Mol Histol. – 2020. – №51(2). – P.161-171. doi: 10.1007/s10735-020-09866-9.

114. Effect of periodontitis on oxidative stress parameters in patients with rheumatic heart valve disease / Sari A, Davutoglu V, Bozkurt E, Tarakcioglu M, Erciyas K. // Arch Oral Biol. – 2021. – №121. – P.104961. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104961.

115. Effect of α 2macroglobulin in the early stage of jaw osteoradionecrosis / J. Li, P. Yin, X. Chen, et al. // Int J Oncol. – 2020. Vol. 57, №1. P. 213–222. doi: 10.3892/ijo.2020.5051.

116. Ellman, G.L. Reprint of: Tissue Sulfhydryl Groups / G.L. Ellman // Arch Biochem Biophys. – 2022. – Vol.726. – P.109245. – doi: 10.1016/j.abb.2022.109245.

117. El Chaar, E. Periodontal Disease: A Contributing Factor to Adverse Outcome in Diabetes / E. El Chaar // J Diabetes. – 2025. – №17(8). – P.70136. doi: 10.1111/1753-0407.70136.

118. Endogenous ethanol produced by intestinal bacteria induces mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. / X. Chen, Z. Zhang, H. Li, J. Zhao, X. Wei, W. Lin, X. Zhao, A. Jiang, J. Yuan // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – №35(11). – P.2009-2019. – doi: 10.1111/jgh.15027.

119. Epigenetic changes caused by diabetes and their potential role in the development of periodontitis / Y. Li, Z. Du, X. Xie, Y. Zhang, H. Liu, Z. Zhou, J. Zhao, R.S. Lee, Y. Xiao, S. Ivanoviski, F. Yan // *J Diabetes Investig*. – 2021. – №12(8). – P.1326-1335. – doi: 10.1111/jdi.13477.

120. Epstein-Barr-Virus-Induced One-Carbon Metabolism Drives B Cell Transformation / L.W. Wang, H. Shen, L. Nobre, I. Ersing, J.A. Paulo, S. Trudeau, Z. Wang, N.A. Smith, Y. Ma, B. Reinstadler, J. Nomburg, T. Sommermann, E. Cahir-McFarland, S.P. Gygi, V.K. Mootha, M.P. Weekes, B.E. Gewurz // *Cell Metab*. – 2019. – №30(3). – P.539-555.e11. doi: 10.1016/j.cmet.2019.06.003.

121. Evaluation of oxidative stress cycle in healthy and inflamed dental pulp tissue: a laboratory investigation / H. Dogan Buzoglu, M. Ozcan, O. Bozdemir, K.S. Aydin Akkurt, N.D Zeybek, Y. Bayazit // *Clin Oral Investig*. – 2023. – №27(10). – P.5913-5923. – doi: 10.1007/s00784-023-05203-y.

122. Exosomes Regulate Interclonal Communication on Osteogenic Differentiation Among Heterogeneous Osteogenic Single-Cell Clones Through PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy / D. Fei, Y. Xia, Q. Zhai, Y. Wang, F. Zhou, W. Zhao, X. He, Q. Wang, Y. Jin, B. Li // *Front Cell Dev Biol*. – 2021. – Vol.9. – P.687258. – doi: 10.3389/fcell.2021.687258.

123. Febuxostat Attenuates the Progression of Periodontitis in Rats / N. Nessa, M. Kobara, H. Toba, T. Adachi, T. Yamamoto, N. Kanamura, G. Pezzotti, T. Nakata // *Pharmacology*. – 2021. – №106(5-6). – P.294-304. – doi: 10.1159/000513034.

124. Forbes, J.M. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease / J.M. Forbes, D.R. Thorburn // *Nat Rev Nephrol*. – 2018. – №14(5). – P.291-312. – doi: 10.1038/nrneph.2018.9

125. From Inflamed Gums to Infected Heart: Linking Periodontal Diseases and Myocardial Infarction. / A. Agarwal, S. Agarwal, M. Hazique, L. Bansal, H. Banker, D. Kapoor, P. Jain, R. Jain // *Cardiol Rev.* – 2025. Mar 27. doi: 10.1097/CRD.0000000000000898.

126. Gastric adenocarcinoma and periodontal disease: A systematic review and meta-analysis / F.J.N. Aguiar, F.D.S. Menezes, M.A. Fagundes, G.A. Fernandes, F.A. Alves, J.G. Filho, M.P. Curado // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2024. – Vol.79. – P.100321. –doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100321.

127. Genetic Biomarkers for Periodontal Diseases: A Systematic Review. / H. Dommisch, D. Hoedke, E.M. Lu, A. Schäfer, G. Richter, J. Kang, L. Nibali // *J Clin Periodontol.* – 2025. – №29. – P.182-210. doi: 10.1111/jcpe.14149

128. Guo, X. The protective effects of saxagliptin against lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation and damage in human dental pulp cells. / X. Guo, J. Chen // *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* – 2019. – №47(1). – P.1288-1294. – Doi: 10.1080/21691401.2019.1596925.

129. Hinkle, J.S. AICAR stimulates mitochondrial biogenesis and BCAA catabolic enzyme expression in C2C12 myotubes. / J.S. Hinkle, C.N. Rivera, R.A. Vaughan // *Biochimie.* – 2022. – №195. – P.77-85. – doi: 10.1016/j.biochi.2021.11.004.

130. Hunt, R.J. Mitochondrial retrograde signaling in the nervous system. / R.J. Hunt, J.M. Bateman // *FEBS Lett.* – 2018. – №592(5). – P.663-678. – doi: 10.1002/1873-3468.12890

131. Hydroxytyrosol prevents periodontitis-induced bone loss by regulating mitochondrial function and mitogen-activated protein kinase signaling of bone cells / X. Zhang, Y. Jiang, J. Mao, X. Ren, Y. Ji, Y. Mao, Y. Chen, X. Sun, Y. Pan, J. Ma, S. Huang // *Free Radic Biol Med.* – 2021. – №176. – P.298-311. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.027.

132. Immunohistochemical Analysis in the Endothelium State of the Periodontium Vessels Both in Normal and Inflamed Condition / N. I. Bykova, A. A. Ovsyannikova, R. I.

Sepiashvili [et al.] // Allergy, asthma, COPD, immunophysiology & immunorehabilitology: innovative technologies. Vol. 10. – Bologna : Filodiritto International Proceeding, 2018. – P. 329-337.

133. Increased Drp1 promotes autophagy and ESCC progression by mtDNA stress mediated cGAS-STING pathway / Y. Li, H. Chen, Q. Yang, L. Wan, J. Zhao, Y. Wu, J. Wang, Y. Yang, M. Niu, H. Liu, J. Liu, H. Yang, S. Wan, Y. Wang, D. Bao // J Exp Clin Cancer Res. – 2022. – №41(1). – P.76. – doi: 10.1186/s13046-022-02262-z.

134. Increased cardiovascular risk in people with type 2 diabetes and periodontitis: an analysis from a global real-world federated database / H. Essa, I. Welters, I. Yasin, A.E. Henney, G. Hernandez, S. Albadri, S.S. Zhao, G.Y.H. Lip, D.J. Cuthbertson, U. Alam Br // Dent J. – 2025. doi: 10.1038/s41415-025-8889-7.

135. Increased salivary level of 8-hydroxydeoxyguanosine is a marker of premature oxidative mitochondrial DNA damage in gingival tissue of patients with periodontitis. / C.F. Canakçi, V. Canakçi, A. Tatar, A. Eltas, U. Sezer, Y. Çiçek, S. Oztas // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 2009. – №57(3). – P.205-11. – doi: 10.1007/s00005-009-0026-9.

136. Inflammatory Association between Periodontal Disease and Systemic Health / F. Hasan, A. Tandon, H. AlQallaf, V. John, M. Sinha, M.P. Gibson // Inflammation. – 2025. doi: 10.1007/s10753-025-02317-1.

137. Inhibition of TRPA1 Ameliorates Periodontitis by Reducing Periodontal Ligament Cell Oxidative Stress and Apoptosis via PERK/eIF2 α /ATF-4/CHOP Signal Pathway / Q. Liu, S. Guo, Y. Huang, X. Wei, L. Liu, F. Huo, P. Huang, Y. Wu, W. Tian // Oxid Med Cell Longev. – 2022. – P.4107915. – doi: 10.1155/2022/4107915.

138. Intercellular mitochondrial transfer alleviates pyroptosis in dental pulp damage / K. Wang, L. Zhou, H. Mao, J. Liu, Z. Chen, L. Zhang // Cell Prolif. – 2023. – №56(9). – P.13442. doi: 10.1111/cpr.13442.

139. Jagannathan, C. Nanoparticle and Nanotopography-Induced Activation of the Wnt Pathway in Bone Regeneration / C. Jagannathan, R. Waddington, W. Nishio Ayre // *Tissue Eng Part B Rev.* – 2024. – №30(2). – P.270-283. doi: 10.1089/ten.TEB.2023.0108.
140. Jin, Y.Z. Effect of Depletion of Developmentally Regulated GTP Binding Protein on Osteoblastic Differentiation and Bone Microarchitecture. / Y.Z. Jin, M. Cho, J.H. Lee // *J Cell Mol Med.* – 2025. – №29(21). – P. 70895. doi: 10.1111/jcmm.70895
141. Jornayvaz, F.R. Regulation of mitochondrial biogenesis / F.R. Jornayvaz, G.I. Shulman // *Essays Biochem.* – 2010. – №47. P.69-84. – doi: 10.1042/bse0470069.
142. Kannan, B. The implication of mitochondrial DNA mutation and dysfunction in periodontal diseases / B. Kannan, P. Arumugam // *J Indian Soc Periodontol.* – 2023. – №27(2). – P.126-130. doi: 10.4103/jisp.jisp_678_21.
143. Kill one or kill the many: interplay between mitophagy and apoptosis / S. Wanderoy, J.T. Hees, R. Klesse, F. Edlich, A.B. Harbauer // *Biol Chem.* – 2020. – №402(1). – P.73-88. doi: 10.1515/hsz-2020-0231.
144. Kunin, A. A. Application of the Vector System with ozonized water for secondary prevention of inflammatory periodontal diseases / A. A. Kunin, K. P. Kubyshkina // *The EPMA Journal.* – 2017. – Vol. 8, № S1. – P. 54.
145. Linear mitochondrial DNA is rapidly degraded by components of the replication machinery / V. Peeva, D. Blei, G. Trombly, S. Corsi, M.J. Szukszto, P. Rebelo-Guiomar, P.A. Gammage, A.P. Kudin, C. Becker, J. Altmüller, M. Minczuk, G. Zsurka, W.S. Kunz // *Nat Commun.* – 2018. – №9(1). – P.1727. – doi: 10.1038/s41467-018-04131-w.
146. Lipopolysaccharide promotes Drp1-dependent mitochondrial fission and associated inflammatory responses in macrophages / R. Kapetanovic, S.F. Afroz, D. Ramnath, G.M. Lawrence, T. Okada, J.E. Curson, J. de Bruin, D.P. Fairlie, K. Schroder, J.C. St John, A. Blumenthal, M.J. Sweet // *Immunol Cell Biol.* – 2020. – №98(7). – P. 528-539. – doi: 10.1111/imcb.12363.

147. Macrophage Polarization Mediated by Mitochondrial Dysfunction Induces Adipose Tissue Inflammation in Obesity / L. Xu, X. Yan, Y. Zhao, J. Wang, B. Liu, S. Yu, J. Fu, Y. Liu, J. Su // *Int J Mol Sci.* – 2022. – №23(16). – P.9252. doi: 10.3390/ijms23169252.

148. Matrix Vesicle-Mediated Mineralization and Potential Applications / T. Iwayama, P. Bhongsatiern, M. Takedachi, S. Murakami // *J Dent Res.* – 2022. – Vol.101. – №13. – P.1554-1562. – doi: 10.1177/00220345221103145.

149. Mechanisms and therapeutic perspectives of mitochondrial dysfunction of macrophages in periodontitis / Y. Jia, Z. Li, P. Huang, Y. Wang, B. Yang // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2025. – №15. – P. 1634909. doi: 10.3389/fcimb.2025.1634909.

150. Melatonin improves periodontitis-induced kidney damage by decreasing inflammatory stress and apoptosis in rats / O. Kose, S. Kurt Bayrakdar, B. Unver, A. Altin, K. Akyildiz, T. Mercantepe, S.A. Bostan, T. Arabaci, L. Turker Sener, T. Emre Kose, L. Tumkaya, A. Yilmaz, G. Kululu // *J Periodontol.* – 2021. – №92(6). – P.22-34. doi: 10.1002/JPER.20-0434.

151. Meng, L. Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Periodontitis: Mechanisms and Therapeutic Potential. / L. Meng, W. Wen // *J Inflamm Res.* – 2025. – №18. – P.115-126. doi: 10.2147/JIR.S492041.

152. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Oral Inflammatory Diseases: Research Progress and Future Perspectives / W. Gong, F. Wang, Y. He, X. Zeng, D. Zhang, Q. Chen // *Curr Stem Cell Res Ther.* – 2021. – №16(2). – P.165-174. – doi: 10.2174/1574888X15666200726224132.

153. Meta-Analysis of Assessment of Total Oxidative Stress and Total Antioxidant Capacity in Patients with Periodontitis / K. Mohideen, K. Chandrasekaran, H. Veeraraghavan, S.H. Faizee, S. Dhungel, S. Ghosh // *Dis Markers.* – 2023. – №2023. – P.9949047. doi: 10.1155/2023/9949047.

154. Metformin prolongs survival rate in mice and causes increased excretion of cell-free DNA in the urine of X-irradiated rats / S. Abdullaev, G. Minkabirova, E.

Karmanova [et al.] // Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 2018. – Vol. 831. – P. 13-18. – DOI 10.1016/j.mrgentox.2018.05.006.

155. Methylene Blue-Mediated Photodynamic Therapy Induces Macrophage Apoptosis via ROS and Reduces Bone Resorption in Periodontitis / C. Jiang, W. Yang, C. Wang, W. Qin, J. Ming, M. Zhang, H. Qian, T. Jiao // Oxid Med Cell Longev. – 2019. – P.1529520. – doi: 10.1155/2019/1529520.

156. Meyer, J.N. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity. / J.N. Meyer, T.C. Leuthner, A.L. Luz // Toxicology. – 2017. – №391. – P.42-53. – doi: 10.1016/j.tox.2017.07.019.

157. Mitophagy is a protective response against oxidative damage in bone marrow mesenchymal stem cells / P. Fan, X.Y. Yu, X.H. Xie, C.H. Chen, P. Zhang, C. Yang, X. Peng, Y.T. Wang // Life Sci. – 2019. – №229 – P.36-45. – doi: 10.1016/j.lfs.2019.05.027.

158. Mitochondria as a Cellular Hub in Infection and Inflammation. / P. Andrieux, C. Chevillard, E. Cunha-Neto, J.P.S. Nunes // Int J Mol Sci. – 2021. – №22(21). – P.11338. – doi: 10.3390/ijms222111338.

159. Mitochondrial abnormalities are involved in periodontal ligament fibroblast apoptosis induced by oxidative stress. / Y. Chen, Y. Ji, X. Jin, X. Sun, X. Zhang, Y. Chen, L. Shi, H. Cheng, Y. Mao, X. Li, Y. Hou, D. Zhang, S. Zhao, J. Ma, S. Huang // Biochem Biophys Res Commun. – 2019. – №509(2). – P.483-490.

160. Mitochondrial DNA Efflux Maintained in Gingival Fibroblasts of Patients with Periodontitis through ROS/mPTP Pathway / J. Liu, Y. Wang, Q. Shi, X. Wang, P. Zou, M. Zheng, Q. Luan // Oxid Med Cell Longev. – 2022. – P.1000213. – doi: 10.1155/2022/1000213.

161. Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative diseases: Pathogenesis and Treatment / M. Golpich, E. Amini, Z. Mohamed, R. Azman Ali, N. Mohamed Ibrahim, A. Ahmadiani // CNS Neurosci Ther. – 2017. – №23(1). – P. 5-22. – doi: 10.1111/cns.12655.

162. Mitochondrial dysfunction and genetic heterogeneity in chronic periodontitis / P. Govindaraj, N.A. Khan, P. Gopalakrishna, R.V. Chandra, A. Vanniarajan, A.A Reddy, S. Singh, R. Kumaresan, G. Srinivas, L. Singh, K. Thangaraj // *Mitochondrion*. – 2011. – №11(3). – P.504-12. – doi: 10.1016/j.mito.2011.01.009.

163. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence. / M. Abate, A. Festa, M. Falco, A. Lombardi, A. Luce, A. Grimaldi, S. Zappavigna, P. Sperlongano, C. Irace, M. Caraglia, G. Misso // *Semin Cell Dev Biol*. – 2020. – №98. – P.139-153. – doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.022.

164. Mitochondrial Damage and Activation of the STING Pathway Lead to Renal Inflammation and Fibrosis. / K.W. Chung, P. Dhillon, S. Huang, X. Sheng, R. Shrestha, C. Qiu, B.A. Kaufman, J. Park, L. Pei, J. Baur, M. Palmer, K. Susztak // *Cell Metab*. – 2019. – №30(4). – P.784-799. – doi: 10.1016/j.cmet.2019.08.003.

165. Mitochondrial DNA leakage exacerbates odontoblast inflammation through gasdermin D-mediated pyroptosis / Y.F. Zhang, L. Zhou, H.Q. Mao, F.H. Yang, Z. Chen, L. Zhang // *Cell Death Discov*. – 2021. – Vol.7. – №1. – P.381. doi: 10.1038/s41420-021-00770-z.

166. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to therapeutic advances / H. Wen, H. Deng, B. Li, J. Chen, J. Zhu, X. Zhang, S. Yoshida, Y. Zhou // *Signal Transduct Target Ther*. – 2025. – №10(1). – P.9. doi: 10.1038/s41392-024-02044-3.

167. Mitochondrial dysfunction as a key player in aggravating periodontitis among diabetic patients: review of the current scope of knowledge / A.S. Wadan, A.S. Moshref, A.M. Emam, Y.G. Bakry, B.O. Khalil, A. Chaurasia, R.A.H. Ibrahim, T. Badawy, S.S. Mehanny // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. – 2025. – №398(10). – P.13173-13204. doi: 10.1007/s00210-025-04025-x.

168. Mitochondrial Dysfunction, Insulin Resistance, and Potential Genetic Implications / P. Sangwung, K.F. Petersen, G.I. Shulman, J.W. Knowles // *Endocrinology*. – 2020. – №161(4). – P.017. doi: 10.1210/endocr/bqaa017.

169. Mitochondrial Dysfunction in Periodontitis and Associated Systemic Diseases: Implications for Pathomechanisms and Therapeutic Strategies / Y. Deng, J. Xiao, L. Ma, C. Wang, X. Wang, X. Huang, Z. Cao // *Int J Mol Sci.* – 2024. – №25(2). – P.1024. – doi: 10.3390/ijms25021024.

170. Mitochondrial dysfunction is involved in the aggravation of periodontitis by diabetes / X. Sun, Y. Mao, P. Dai, X. Li, W. Gu, H. Wang, G. Wu, J. Ma, S. Huang // *J Clin Periodontol.* – 2017. – №44(5). – P.463-471. doi: 10.1111/jcpe.12711.

171. Mitochondrial Fission Mediates Endothelial Inflammation. / S.J. Forrester, K.J. Preston, H.A. Cooper, M.J. Boyer, K.M. Escoto, A.J. Poltronetti, K.J. Elliott, R. Kuroda, M. Miyao, H. Sesaki, T. Akiyama, Y. Kimura, V. Rizzo, R. Scalia, S. Eguchi // *Hypertension.* – 2020. – №76(1). – P.267-276. – doi: 10.1161/hypertensionaha.120.14686.

172. Mitochondrial fragmentation and donut formation enhance mitochondrial secretion to promote osteogenesis / J. Suh, N.K. Kim, W. Shim, S.H. Lee, H.J. Kim, E. Moon, H. Sesaki, J.H. Jang, J.E. Kim, Y.S. Lee // *Cell Metab.* – 2023. – №35(2). – P.345-360.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2023.01.003

173. Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. / M. Adebayo, S. Singh, A.P. Singh, S. Dasgupta // *FASEB J.* – 2021. №35(6). – P.21620. – doi: 10.1096/fj.202100067R.

174. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy / M. Onishi, K. Yamano, M. Sato, N. Matsuda, K. Okamoto // *EMBO J.* – 2021. – №40(3). – P.104705. – doi: 10.15252/emboj.2020104705.

175. Moringin Pretreatment Inhibits the Expression of Genes Involved in Mitophagy in the Stem Cell of the Human Periodontal Ligament. / L. Chiricosta, A. Gugliandolo, F. Diomedea, J. Pizzicannella, O. Trubiani, R. Iori, G. Tardiolo, S. Guarnieri, P. Bramanti, E. Mazzon // *Molecules.* – 2019. – Vol.24. – №18. – P.3217. – doi: 10.3390/molecules24183217.

176. Nanorepairers Rescue Inflammation-Induced Mitochondrial Dysfunction in Mesenchymal Stem Cells / Q. Zhai, X. Chen, D. Fei, X. Guo, X. He, W. Zhao, S. Shi, J.J.

Gooding, F. Jin, Y. Jin, B. Li // *Adv Sci (Weinh)*. – 2022. – №9(4). – P.2103839. doi: 10.1002/advs.202103839.

177. Neuroprotective and vision-protective effect of preserving ATP levels by AMPK activator / H. Kawashima, Y. Ozawa, E. Toda, K. Homma, H. Osada, T. Narimatsu, N. Nagai, K. Tsubota // *FASEB J*. – 2020. – №34(4). – P.5016-5026. – doi: 10.1096/fj.201902387RR.

178. Neuroprotective Effect of Clobenpropit against Lipopolysaccharide-Induced Cognitive Deficits via Attenuating Neuroinflammation and Enhancing Mitochondrial Functions in Mice / Mani V, Arfeen M, Ali HM, Abdel-Moneim AH, Aldubayan M, Alhowail A. // *Brain Sci*. – 2021. – №11(12). – P.1617. doi: 10.3390/brainsci11121617.

179. New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis. / C.F. Canakçi, A. Tatar, V. Canakçi, Y. Cicek, S. Oztas, R. Orbak // *J Periodontol*. – 2006. – №77(11). – P.1894-900. – doi: 10.1902/jop.2006.060108.

180. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation / Z. Zhong, S. Liang, E. Sanchez-Lopez, F. He, S. Shalapour, X.J. Lin, J. Wong, S. Ding, E. Seki, B. Schnabl, A.L. Hevener, H.B. Greenberg, T. Kisseleva, M. Karin // *Nature*. – 2018. – №560(7717). – P.198-203. doi: 10.1038/s41586-018-0372-z.

181. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Prediction Model for Osteoradionecrosis of the Mandible in Patients with Head and Neck Cancer After Radiation Therapy: Large-Scale Observational Cohort. / L.V. van Dijk, A.A. Abusaif, J. Rigert, M.A. Naser, K.A. Hutcheson, S.Y. Lai, C.D. Fuller, A.S..R Mohamed // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2021. – №111(2). – P.:549-558. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.04.042.

182. Observation of Inflammation, Oxidative Stress, Mitochondrial Dynamics, and Apoptosis in Dental Pulp following a Diagnosis of Irreversible Pulpitis / S. Vaseenon, K. Weekate, T. Srisuwan, N. Chattipakorn, S. Chattipakorn // *Eur Endod J*. – 2023. – №8(2). – P.148-155. doi: 10.14744/eej.2022.74745.

183. Occlusal trauma aggravates periodontitis through the plasminogen/plasmin system / X. Liu, J. Li, J. Li, T. Wang, Y. Ding, Y. Yue, M. Wang, N. Wei, L. Hao // *Oral Dis.* – 2025. – №31(3). – P.959-969. – doi: 10.1111/odi.15081.

184. Oral Health and Oral Health-Related Quality of Life in Patients with Primary Sjögren's Syndrome / S. Vujovic, J. Desnica, M. Stevanovic, S. Mijailovic, R. Vojinovic, D. Selakovic, N. Jovicic, G. Rosic, D. Milovanovic // *Medicina (Kaunas).* –2023. – №59(3). – P.473. doi: 10.3390/medicina59030473.

185. Oral microbiome and inflammatory bowel disease: New understanding and call to action // M. Saadeh, S. Donohue, S. Ailawadi, G. Hong, D.A. Johnson / *World J Gastroenterol.* – 2025. – № 31(38) – P. 111210. doi: 10.3748/wjg.v31.i38.111210.

186. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles / R.Q. Yao, C. Ren, Z.F. Xia, Y.M. Yao // *Autophagy.* – 2021. – №17(2). – P.385-401.

187. Osteoblastic lysosome plays a central role in mineralization / T. Iwayama, T. Okada, T. Ueda, K. Tomita, S. Matsumoto, M. Takedachi, S. Wakisaka, T. Noda, T. Ogura, T. Okano, P. Fratzl, T. Ogura, S. Murakami // *Sci Adv.* – 2019. – №5(7). – P.0672. – doi: 10.1126/sciadv.aax0672.

188. Oxidative stress in human gingival fibroblasts from periodontitis versus healthy counterparts / J. Liu, X. Wang, M. Zheng, Q. Luan // *Oral Dis.* – 2023. – №29(3). – P.1214-1225. doi: 10.1111/odi.14103.

189. Oxidative stress in patients with endodontic pathologies / V. Vengerfeldt, R. Mändar, M. Saag, A. Piir, T. Kullisaar // *J Pain Res.* – 2017. – №10. – P.2031-2040. doi: 10.2147/JPR.S141366.

190. Parameters Associated with Mandibular Osteoradionecrosis / W.M. Mendenhall, C. Suárez, E.M. Genden, R. de Bree, P. Strojan, J.A. Langendijk, A.A. Mäkitie, R. Smee, A. Eisbruch, A.W.M. Lee, A. Rinaldo, A. Ferlito // *Am J Clin Oncol.* – 2018. – №41(12). – P.1276-1280. – doi: 10.1097/COC.0000000000000424.

191. PCR-Based Determination of Mitochondrial DNA Copy Number in Multiple Species / T.C. Leuthner, J.H. Hartman, I.T. Ryde, J.N. Meyer // *Methods Mol Biol.* – 2021. – Vol.2310. – P.91-111. doi: 10.1007/978-1-0716-1433-4_8.

192. Periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes, and respiratory diseases: Summary of the consensus report by the European Federation of Periodontology and WONCA Europe. / D. Herrera, M. Sanz, L. Shapira, C. Brotons, I. Chapple, T. Frese, F. Graziani, F.D.R. Hobbs, O. Huck, E. Hummers, S. Jepsen, O. Kravtchenko, P. Madianos, A. Molina, M. Urgan, J. Vilaseca, A. Windak, S. Vinker // *Eur J Gen Pract.* – 2024. – №30(1). – P.2320120. – doi: 10.1080/13814788.2024.2320120.

193. Periodontal Disease and Metabolic Syndrome in Women at Prior High Risk for Gestational Diabetes / H. Poulsen, J.H. Meurman, H. Kautiainen, E. Huvinen, S. Koivusalo, J.G. Eriksson // *Clin Exp Dent Res.* – 2024. – №10(6) – P.70053. doi: 10.1002/cre2.70053.

194. Periodontal disease induced in Wistar rats – experimental study / A. Ionel, O. Lucaciu, M. Moga, et al. // *HVM Bioflux.* 2015. Vol. 7 – №2. – P. 90–95.

195. Periodontal ligament stem cells in the periodontitis niche: inseparable interactions and mechanisms / Z. Zhang, M. Deng, M. Hao, J. Tang // *J Leukoc Biol.* – 2021. – №110(3). – P.565-576. doi: 10.1002/JLB.4MR0421-750R.

196. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms / R. Bhuyan, S.K. Bhuyan, J.N. Mohanty, S. Das, N. Juliana, I.F. Juliana // *Biomedicines.* – 2022. – №10(10). – P.2659. doi: 10.3390/biomedicines10102659.

197. Periodontitis changes renal structures by oxidative stress and lipid peroxidation / L.F.C. França, A.C.C.G. Vasconcelos, F.R.P. da Silva, E.H.P. Alves, J.S. Carvalho, D.D. Lenardo, L.K.M. de Souza, A.L.R. Barbosa, J.R. Medeiros, J.S. de Oliveira, D.F.P. Vasconcelos // *J Clin Periodontol.* – 2017. – №44(6). – P.568-576. – doi: 10.1111/jcpe.12729.

198. Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress / L. Li, Y.L. Zhang, X.Y. Liu, X. Meng, R.Q. Zhao, L.L. Ou, B.Z. Li, T. Xing // *Front Microbiol.* – 2021. – Vol.12. – P.656372. – doi: 10.3389/fmicb.2021.656372.

199. Periodontitis increases the risk of gastrointestinal dysfunction: an update on the plausible pathogenic molecular mechanisms / Mukherjee S, Chopra A, Karmakar S, Bhat SG. // *Crit Rev Microbiol.* – 2025. – №51(1). – P.187-217.

200. Periodontitis, Metabolic Syndrome and Diabetes: Identifying Patients at Risk for Three Common Diseases Using the aMMP-8 Rapid Test at the Dentist's Office / T.K. Hopealaakso, J.T. Thomas, T. Pätälä, M. Penttala, D. Sakellari, A. Grigoriadis, S. Gupta, T. Sorsa, I.T. Räisänen // *Diagnostics (Basel).* – 2024. – №14(24). – P.2878. doi: 10.3390/diagnostics14242878.

201. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / P.N. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli, T. Dietrich, M. Feres, D.H. Fine, T.F. Flemmig, R. Garcia, W.V. Giannobile, F. Graziani, H. Greenwell, D. Herrera, R.T. Kao, M. Kebschull, D.F. Kinane, K.L. Kirkwood, T. Kocher, K.S. Kornman, P.S. Kumar, B.G. Loos, E. Machtei, H. Meng, A. Mombelli, I. Needleman, S. Offenbacher, G.J. Seymour, R. Teles, M.S. Tonetti // *J Periodontol.* – 2018. – №89(1). – P.173-182. – doi: 10.1002/JPER.17-0721

202. Periodontitis increases the risk of gastrointestinal dysfunction: an update on the plausible pathogenic molecular mechanisms / S. Mukherjee, A. Chopra, S. Karmakar, S.G. Bhat // *Crit Rev Microbiol.* – 2025. – №51(1). – P.187-217. doi: 10.1080/1040841X.2024.2339260.

203. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way / F.S.C. Szczepanik, M.L. Grossi, M. Casati, M. Goldberg, M. Glogauer, N. Fine, H.C. Tenenbaum // *Periodontol 2000.* – 2020. – №84(1). – P.45-68.

204. PGC-1 alpha regulates mitochondrial biogenesis to ameliorate hypoxia-inhibited cementoblast mineralization / H. Wang, X. Wang, L. Ma, X. Huang, Y. Peng, H.

Huang, X. Gao, Y. Chen, Z. Cao // Ann N Y Acad Sci. – 2022. – №1516(1). – P.300-311. doi: 10.1111/nyas.14872

205. PGC-1 α attenuates TNF- α -induced inflammatory responses in OCCM-30 cells / Y. Fu, M. Du, Z. Cao, H. He // J Periodontal Res. – 2022. – №57(5). – P.1024-1033. – doi: 10.1111/jre.13042.

206. PGC-1 α -mediated mitochondrial homeostasis imbalance aggravated gingival lesions of diabetic periodontitis by disrupting ECM remodeling of human gingival fibroblast. / J. Huang, Y. Li, Q. Ye, R. Li, Y. Wang, Q. Wang, J. Wang // Redox Biol. – 2025. – №86. – P.103829. doi: 10.1016/j.redox.2025.103829.

207. Pharmacological Activation of AMPK Prevents Drp1-mediated Mitochondrial Fission and Alleviates Hepatic Steatosis *in vitro* / J. Du, T. Wang, C. Xiao, Y. Dong, S. Zhou, Y. Zhu // Curr Mol Med. – 2024. – №24(12). – P.1506-1517. doi: 10.2174/0115665240275594231229121030.

208. PINK1 mediated mitophagy attenuates early apoptosis of gingival epithelial cells induced by high glucose / C. Zhu, Y. Zhao, D. Pei, Z. Liu, J. Liu, Y. Li, S. Yu, L. Ma, J. Sun, A. Li // BMC Oral Health. – 2022. – №22(1) –P.144.

209. PINK1-mediated mitophagy reduced inflammatory responses to Porphyromonas gingivalis in macrophages / K. Jiang, J. Li, L. Jiang, H. Li, L. Lei // Oral Dis. – 2023. – №29(8). – P.3665-3676. – doi: 10.1111/odi.14286.

210. Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Stimulate Gingival Epithelial Cells to Induce Pro-Inflammatory Cytokines via the MAPK and STING Pathways. Y. Uemura, Y. Hiroshima, A. Tada, K. Murakami, K. Yoshida, Y. Inagaki, T. Kuwahara, A. Murakami, H. Fujii, H. Yumoto. Biomedicines. – 2022. – №10(10). – P.2643. doi: 10.3390/biomedicines10102643.

211. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J Biol Chem. – 1951. – №193(1). – P.265-75.

212. Pyla, R. AICAR promotes endothelium-independent vasorelaxation by activating AMP-activated protein kinase via increased ZMP and decreased ATP/ADP ratio

in aortic smooth muscle / R. Pyla, T.J. Hartney, L. Segar // *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* – 2022. – №33(6). – P.759-768. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0308.

213. P53 mediates lipopolysaccharide-induced inflammation in human gingival fibroblasts / J. Liu, J. Zeng, X. Wang, M. Zheng, Q. Luan // *J Periodontol.* – 2018. – №89(9). – P.1142-1151. doi: 10.1002/JPER.18-0026.

214. Quantitative PCR-based measurement of nuclear and mitochondrial DNA damage and repair in mammalian cells / J.H. Santos, J.N. Meyer, B.S. Mandavilli, B. Van Houten // *Methods Mol Biol.* – 2006. – №314. – P.183-99.

215. Remodeling the periodontitis microenvironment for osteogenesis by using a reactive oxygen species-cleavable nanoplatfrom / X. Qiu, Y. Yu, H. Liu, X. Li, W. Sun, W. Wu, C. Liu, L. Miao // *Acta Biomater.* – 2021. – №135. – P.593-605.

216. Resveratrol attenuates advanced glycation end product-induced senescence and inflammation in human gingival fibroblasts / C.Y. Huang, S.H. Chen, T. Lin, Y.W. Liao, Y.C. Chang, C.C. Chen, C.C. Yu, C/J. Chen // *J Dent Sci.* – 2024. – №19(1). – P. 580-586. doi: 10.1016/j.jds.2023.10.016.

217. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis / G. Bhattarai, S.B. Poudel, S.H. Kook, J.C. Lee // *Acta Biomater.* – 2016. – №29. – P.398-408. – doi: 10.1016/j.actbio.2015.10.031.

218. Resveratrol protects renal damages induced by periodontitis via preventing mitochondrial dysfunction in rats / X. Li, X.C. Liu, X. Ding, X.M. Liu, N.B. Cao, Y. Deng, Y.B. Hou, W.X. Yu // *Oral Dis.* – 2023. – №29(4). – P.1812-1825. doi: 10.1111/odi.14148.

219. Reactive Oxygen Species Enlightened Therapeutic Strategy for Oral and Maxillofacial Diseases-Art of Destruction and Reconstruction. / Y. Zhang, Y. Zhang, Y. Mei, R. Zou, L. Niu, S. Dong // *Biomedicines.* – 2022. – №10(11). – P.2905. doi: 10.3390/biomedicines10112905.

220. Resveratrol from Dietary Supplement to a Drug Candidate: An Assessment of Potential / S. Khattar, S.A. Khan, S.A.A. Zaidi, M. Darvishikolour, U. Farooq, P.P. Naseef,

M.S. Kurunian, M.Z. Khan, A. Shamim, M.M.U. Khan, Z. Iqbal, M.A. Mirza // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2022. – №15(8). – P.957. doi: 10.3390/ph15080957.

221. Resveratrol: Change of SIRT 1 and AMPK signaling pattern during the aging process / C.A. Caldeira, M.A. Santos, G.R. Araújo, R.C. Lara, F.N. Franco, M.M. Chaves // *Exp Gerontol*. – 2021. – №146. – P.111226. doi: 10.1016/j.exger.2021.111226

222. ROS-Scavenging Nanomaterials to Treat Periodontitis / L. Sui, J. Wang, Z. Xiao, Y. Yang, Z. Yang, K. Ai // *Front Chem*. – 2020. – Vol.8. – P.595530. doi: 10.3389/fchem.2020.595530

223. Rühle, A. The Particle Radiobiology of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells: A Key to Mitigating Radiation-Induced Tissue Toxicities in Cancer Treatment and Beyond? / A. Rühle, A.L. Grosu, N.H. Nicolay // *Front Oncol*. – 2021. – №11. – P. 616831. doi: 10.3389/fonc.2021.616831.

224. Safety Evaluation of Nitroimidazole Antibiotics Based on the FAERS Database / Q. Wu, F. Wu, H. Jiang, L. Jiang, X. Zhang, C. Guo, L. Huang, J. Ma, Y. Kuang, Y. Xiang, C. Guo // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2025. – №52(12). – P.70084. doi: 10.1111/1440-1681.70084.

225. Salivary microbiota dysbiosis and elevated polyamine levels contribute to the severity of periodontal disease. / M.H. Rashid, S.P. Kumar, R. Rajan, A. Mamillapalli // *BMC Oral Health*. – 2025. – №25(1) – P.2. doi: 10.1186/s12903-024-05381-5.

226. Selective mitochondrial DNA degradation following double-strand breaks / A. Moretton, F. Morel, B. Macao, P. Lachaume, L. Ishak, M. Lefebvre, I. Garreau-Balandier, P. Vernet, M. Falkenberg, G. Farge // *PLoS One*. – 2017. – №12(4). – P.0176795. doi: 10.1371/journal.pone.0176795.

227. Seo, B.J. Mitochondrial Dynamics in Stem Cells and Differentiation. / B.J. Seo, S.H. Yoon, J.T. Do // *Int J Mol Sci*. – 2018. – №19(12). – P.3893. doi: 10.3390/ijms19123893

228. Settem, R.P. Oral bacterium contributes to periodontal inflammation by forming advanced glycation end products / R.P. Settem, A. Sharma // *Infect Immun.* – 2025. – №93(5). – P.0056024. doi: 10.1128/iai.00560-24.

229. Shared genetic architecture between periodontal disease and type 2 diabetes: a large scale genome-wide cross-trait analysis / K.C.H. Wu, L. Liu, A. Xu, Y.H. Chan, B.M.Y. Cheung // *Endocrine.* – 2024. – №85(2). – P.685-694.

230. Silver Nanoparticle Exposure Causes Pulmonary Structural Damage and Mitochondrial Dynamic Imbalance in the Rat: Protective Effects of Sodium Selenite / W. Ma, S. He, H. Ma, H. Jiang, N. Yan, L. Zhu, J.J. Bang, P.A. Li, S. Jia // *Int J Nanomedicine.* – 2020. – №15. – P.633-645. – doi: 10.2147/IJN.S232986.

231. Simvastatin alleviates bone resorption in apical periodontitis possibly by inhibition of mitophagy-related osteoblast apoptosis / C.N. Yang, S.H. Kok, H.W. Wang, J.Z. Chang, E.H. Lai, C.T. Shun, H. Yang, M.H. Chen, C.Y. Hong, S.K. Lin // *Int Endod J.* – 2019. – №52(5). – P.676-688. doi: 10.1111/iej.13055.

232. Sirtuin 3 deficiency exacerbates age-related periodontal disease / J. Chen, Y. Zhang, J. Gao, T. Li, X. Gan, H. Yu // *J Periodontal Res.* – 2021. – №56(6). – P.1163-1173. doi: 10.1111/jre.12930.

233. Robust intervention for oxidative stress-induced injury in periodontitis *via* controllably released nanoparticles that regulate the ROS-PINK1-Parkin pathway / X. Li, Y. Zhao, H. Peng, D. Gu, C. Liu, S. Ren, L. Miao // *Front Bioeng Biotechnol.* – 2022. – Vol.10. – P.1081977. – doi: 10.3389/fbioe.2022.1081977.

234. Statistical Evaluation of Antimicrobial Influence of Medical Ozone as A Part of Inflammatory Prevention of Periodontal Diseases / K. P. Kubyshkina, A. V. Podoprigora, O. I. Oleinik [et al.] // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* – 2018. – Vol. 9 – № 6. – P. 690-696.

235. Stem cell contributions to cementoblast differentiation in healthy periodontal ligament and periodontitis / J. Zhao, L. Faure, I. Adameyko, P.T. Sharpe // *Stem Cells.* – 2021. – №39(1). – P.92-102. doi: 10.1002/stem.3288.

236. Stewart, J.B. Extreme heterogeneity of human mitochondrial DNA from organelles to populations / J.B. Stewart, P.F. Chinnery // *Nat Rev Genet.* – 2021. – №22(2). – P.106-118. doi: 10.1038/s41576-020-00284-x.

237. Suppression of osteogenic differentiation and mitochondrial function change in human periodontal ligament stem cells by melatonin at physiological levels / M. Zheng, F. Zhang, W. Fan, L. Jiang, J. Li, S. Xie, F. Huang, H. He // *PeerJ.* – 2020. – №8. – P. 8663. doi: 10.7717/peerj.8663.

238. The Antioxidant Effect of Curcumin and Rutin on Oxidative Stress Biomarkers in Experimentally Induced Periodontitis in Hyperglycemic Wistar Rats. / G.M. Iova, H. Calniceanu, A. Popa, C.A. Szuhaneck, O. Marcu, G. Ciavoi, I. Scrobota. // *Molecules.* – 2021. – №26(5). – P.1332. – doi: 10.3390/molecules26051332.

239. The DRP1 inhibitory peptide P110 provides neuroprotection after subarachnoid hemorrhage by suppressing neuronal apoptosis and stabilizing the blood-brain barrier / S. Hao, J. Luo, S. Yuan, W. Chen, X. Zhang, C. Zhao, H. Xu, Z. Liu, D. Zhang // *Free Radic Biol Med.* – 2025. – №240. – P. 1-14. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.08.011

240. The Causal Role of Mitochondrial Dynamics in Regulating Insulin Resistance in Diabetes: Link through Mitochondrial Reactive Oxygen Species / H.Y. Lin, S.W. Weng, Y.H. Chang, Y.J. Su, C.M. Chang, C.J. Tsai, F.C. Shen, J.H. Chuang, T.K. Lin, C.W. Liou, C.Y. Lin, P.W. Wang // *Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – P.7514383.

241. The effect of coenzyme Q10 on periodontitis: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / E.A. Rasoolzadeh, F. Shidfar, R.A. Rasoolzadeh, Z.S. Hezaveh // *J Evid Based Dent Pract.* – 2022. – №22(2). – P.101710. doi: 10.1016/j.jebdp.2022.101710.

242. The Impact of Smoking on Subgingival Plaque and the Development of Periodontitis: A Literature Review / J. Zhang, J. Yu, J. Dou, P. Hu, Q. Guo // *Front Oral Health.* – 2021. – Vol.27. – №2. – P.751099. doi: 10.3389/froh.2021.751099.

243. The mitochondrial-endoplasmic reticulum co-transfer in dental pulp stromal cell promotes pulp injury repair / X. Zhang, C. Wang, Z. Zhou, Q. Zhang // *Cell Prolif.* – 2024. – №57(1). – P.13530. doi: 10.1111/cpr.13530.

244. The Interplay of Mitochondrial Dysfunction in Oral Diseases: Recent Updates in Pathogenesis and Therapeutic Implications / A.H. Soliman Wadan, M. Abdelsattar Ahmed, A. Hussein Ahmed, D. El-Sayed Ellakwa, N. Hamed Elmoghazy, A. Gawish // *Mitochondrion.* – 2024. – №78. – P.101942. doi: 10.1016/j.mito.2024.101942.

245. The paradigm shifts of periodontal regeneration strategy: From reparative manipulation to developmental engineering / G. Liu, J. Xue, X. Zhou, M. Gui, R. Xia, Y. Zhang, Y. Cai, S. Li, S. Shi, X. Mao, Z. Chen // *Bioact Mater.* – 2025. – №49. – P.418-436. doi: 10.1016/j.bioactmat.2025.03.009.

246. The Prevention of Infections in Older Adults: Oral Health / P.P. Coll, A. Lindsay, J. Meng, A. Gopalakrishna, S. Raghavendra, P. Bysani, D. O'Brien // *J Am Geriatr Soc.* – 2020. – №68(2). – P.411-416. – doi: 10.1111/jgs.16154.

247. The Promising Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Periodontal Disease via the Inhibition of Oxidative Stress Pathways: Updated Insights / T.T.T. Vo, P.M. Chu, V.P. Tuan, J.S. Te, I.T. Lee // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – №9(12). – P.1211. doi: 10.3390/antiox9121211.

248. The Role of Autophagy and Mitophagy in Bone Metabolic Disorders / S. Wang, Z. Deng, Y. Ma, J. Jin, F. Qi, S. Li, C. Liu, F.J. Lyu, Q. Zheng // *Int J Biol Sci.* – 2020. – №16(14). – P.2675-2691. doi: 10.7150/ijbs.46627.

249. The role of mitochondrial dysfunction in periodontitis: From mechanisms to therapeutic strategy / W. Jiang, Y. Wang, Z. Cao, Y. Chen, C. Si, X. Sun, S. Huang // *J Periodontal Res.* – 2023. – №58(5). – P.853-863. – doi: 10.1111/jre.13152.

250. The role of periodontitis in cancer development, with a focus on oral cancers / S.Z. Farhad, A. Karbalaehasanefahani, E. Dadgar, K. Nasiri, M. Esfahaniani, M. Nabi Afjadi // *Mol Biol Rep.* – 2024. – №51(1). – P.814. – doi: 10.1007/s11033-024-09737-6.

251. The usage of the oral liquid in the laboratory effectiveness monitoring of treatment of the dental diseases / I.M. Bykov, I.A. Sevostyanov, O.V. Shvets, A.A. Ovsyannikova // International Journal on Immunorehabilitation: XII world congress on COPD, asthma and respiratory allergy. – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 40–41.

252. Tomokiyo, A. Periodontal Ligament Stem Cells: Regenerative Potency in Periodontium / A. Tomokiyo, N. Wada, H. Maeda // Stem Cells Dev. – 2019. – №28(15). – P.974-985. doi: 10.1089/scd.2019.0031

253. Uguccioni, G. The importance of PGC-1 α in contractile activity-induced mitochondrial adaptations / G. Uguccioni, D.A. Hood // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2011. – №300(2). – P.361-71. doi: 10.1152/ajpendo.00292.2010.

254. Unraveling the Link Between Mitochondrial Dynamics and Neuroinflammation. / L.G. de Oliveira, Y.S. Angelo, A.H. Iglesias, J.P.S. Peron // Front Immunol. – 2021. – Vol.12. – P.624919. – doi: 10.3389/fimmu.2021.

255. West, A.P. Mitochondrial dysfunction as a trigger of innate immune responses and inflammation / A.P. West // Toxicology. – 2017. – №391. – P.54-63. doi: 10.1016/j.tox.2017.07.016.

256. Yamano, K. The ubiquitin signal and autophagy: an orchestrated dance leading to mitochondrial degradation / K. Yamano, N. Matsuda, K. Tanaka // EMBO Rep. – 2016. – №17(3). – P.300-16. doi: 10.15252/embr.201541486.

257. Zhao, L. Mitochondrial DNA degradation: A quality control measure for mitochondrial genome maintenance and stress response / L. Zhao //Enzymes. – 2019. – №45. – P.311-341. doi: 10.1016/bs.enz.2019.08.004.

258. Zorov, D.B. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release / D.B. Zorov, M. Juhaszova, S J. Sollott // Physiol Rev. – 2014. – №94(3). – P.909-50. doi: 10.1152/physrev.00026.2013.