

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.31–085

doi:10.18499/2225-7357-2023-12-3-65-71

3.3.2 – патологическая анатомия



## Морфофункциональные изменения тканей десны при интоксикации тиразом с последующей коррекцией витамином С и экстрактом расторопши

Е. С. Мишина<sup>1✉</sup>, В. А. Королев<sup>1</sup>, Е. В. Фелькер<sup>1</sup>, М. В. Мнихович<sup>2</sup><sup>1</sup>Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына  
Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

**Аннотация.** Широкое применение пестицидов может приводить к нарушению экологического равновесия между внешней средой и организмом человека, провоцируя развитие окислительного стресса, что приводит к росту токсических форм поражений органов и систем макроорганизма. В настоящем исследовании показано влияние субхронической интоксикации фунгицидом тиразом на морфофункциональное состояние тканей десны, а также использование растительных антиоксидантов витамина С и экстракта расторопши для купирования, возникающего при этом воспалительного процесса и повышения регенераторного потенциала структурных компонентов десны. **Цель исследования** – изучение морфофункциональных изменений тканей десны при субхронической интоксикации фунгицидом тиразом и коррекции витамином С и экстрактом расторопши. **Материал и методы.** Эксперимент был выполнен на 150 крысах-самцах линии Вистар, которым перорально вводился фунгицид тиразом в течение 28 дней, с последующей антиоксидантной терапией. Для оценки выраженности воспалительных изменений в гистологических препаратах анализировали морфофункциональные изменения эпителия слизистой и клеточный состав субэпителиального слоя. По кариологическим признакам дифференцировали клетки фибробластического дифферона, макрофаги, гранулоциты и лимфоциты, а также измеряли толщину эпителиального пласта, площадь, занимаемую волокнистым, сосудистым и клеточным компонентом. **Результаты.** По результатам проведенного морфологического и морфометрического анализа были установлены патоморфологические изменения в структуре десны, вызванные пестицидной интоксикацией. После применения антиоксидантов отмечалось снижение активности воспалительных процессов в виде уменьшения клеточности, плотности кровеносных сосудов в собственной пластинке слизистой, а также уменьшения интерстициального отека в ней. Репаративные процессы проявлялись в миграции клеток фибробластического ряда, запуске коллагеногенеза и увеличении волокнистого компонента. **Заключение.** Таким образом, показан эффект применения экстракта расторопши и витамина С в качестве средств, нормализующих морфофункциональное состояние тканей десны после интоксикации тиразом.

**Ключевые слова:** гингивит; пестициды; тиразом; растительные антиоксиданты; расторопша; витамин С

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Мишина Е.С., Королев В.А., Фелькер Е.В., Мнихович М.В. Морфофункциональные изменения тканей десны при интоксикации тиразом с последующей коррекцией витамином С и экстрактом расторопши // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №3. С. 65–71. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-3-65-71>

## ORIGINAL ARTICLES

Original article

## Morphological and Functional Changes in Gum Tissues During Intoxication with Thiram Followed by Correction with Vitamin C and Silybum Extract

Е. С. Mishina<sup>1✉</sup>, V. A. Korolev<sup>1</sup>, E. V. Fel'ker<sup>1</sup>, M. V. Mnikhovich<sup>2</sup><sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia<sup>2</sup>A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

**Abstract.** The widespread use of pesticides can lead to disruption of the ecological balance between the external environment and the human body, provoking the development of oxidative stress, which leads to an increase in toxic forms of damage to organs and systems of the macroorganism. The present study shows the effect of subchronic intoxication with the fungicide thiram on the morphological and functional state of gum tissues, as well as the use of plant antioxidants of vitamin C and silybum extract to stop the inflammatory process and to increase the regenerative potential of gum structural components. **The aim** was to study of morphofunc-

morphofunctional changes in gum tissue during subchronic intoxication with the fungicide tiram and correction with vitamin C and silybum extract. **Material and methods.** The experiment was performed on 150 male Wistar rats, which were orally administered the fungicide thiram for 28 days, followed by antioxidant therapy. Morphofunctional changes in the mucosal epithelium and the cellular composition of the subepithelial layer were analyzed to assess the severity of inflammatory changes in histological preparations. Fibroblastic differon cells, macrophages and inflammatory cells of granulocytes and lymphocytes were differentiated by karyological signs, and the thickness of the epithelial layer, the areas occupied by the fibrous, vascular and cellular components were measured. **Results.** According to the results of the morphological and morphometric analysis, pathomorphological changes in the gum structure caused by pesticide intoxication were reliably proven. After the use of antioxidants, there was a significant decrease in inflammatory processes in non-resident cells, the number of blood vessels in the lamina propria, as well as interstitial edema in it. Reparative processes were manifested by the migration of fibroblastic cells, the initiation of collagenogenesis, and an increase in the fibrous component. **Conclusion.** Thus, the effect of using silybum extract and vitamin C as a means of normalizing the morphofunctional state of gum tissue after thiram intoxication has been shown.

**Keywords:** gingivitis; pesticides; thiram; herbal antioxidants; silybum; vitamin C

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

**For citation:** Mishina E.S., Korolev V.A., Fel'ker E.V., Mnikhovich M.V. Morphological and functional changes in gum tissues during intoxication with thiram followed by correction with vitamin C and silybum extract. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2023. V. 12, №3. P. 65–71. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-3-65-71>

## Введение

Одним из агрессивных факторов окружающей среды химической природы являются пестициды, которые способны по трофическим цепям поступать в организм человека и вызывать нарушения гомеостатических механизмов [1, 2, 6]. Среди широкого спектра пестицидов высокие объемы применения отмечены у фунгицидов дитиокарбаматного ряда, к числу которых относится тирам, используемый для протравливания семян агрокультур. Известно, что препарат может подавлять окислительно-восстановительные процессы в организме вследствие угнетения активности антиоксидантных ферментов [8].

Первым звеном, воспринимающим ксенобиотики, является ротовая полость как начальный отдел желудочно-кишечного тракта, в которую ксенобиотик поступает в нативном, неметаболизированном виде, в отличие от клеток и тканей внутренних органов, куда проникают, как правило, продукты их метаболизма [3].

Воздействие пестицидов приводит к развитию оксидативного стресса, вызванного чрезмерной продукцией свободных радикалов, нарушающих антиоксидантный статус и морфофункциональное состояние тканей десны [4]. Особое значение в оценке морфофункциональных изменений тканей десны имеют такие критерии как состояние эпителия, межклеточный матрикс, гемомикроциркуляция в тканях десны и выраженность лейкоцитарной инфильтрации [9, 10, 11].

Для нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса организма активно применяются антиоксиданты растительного происхождения. Выраженные антиоксидантные свойства отмечены у витамина С и экстракта расторопши [3, 6].

Целью нашего исследования явилось изучение морфофункциональных изменений тканей десны при субхронической интоксика-

ции фунгицидом тирам и коррекции витамином С и экстрактом расторопши.

## Материал и методы исследования

Эксперимент был проведен на 150 крысах-самцах линии Вистар возрастом 2 месяца, массой 200–220 граммов. Все манипуляции с животными выполняли на базе НИИ Экспериментальной медицины КГМУ под наблюдением регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 30 ноября 2018 г.) с соблюдением международных и отечественных норм гуманного обращения с лабораторными животными: Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, приказ Минздрава России №199н от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», приказ Министерства здравоохранения СССР №755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Для решения поставленных задач животные были разделены на 5 групп по 30 особей в каждой группе. Во 2-й – 5-й экспериментальных группах моделировалась субхроническая интоксикация. Животные получали пестицид тирам вместе с гранулированным кормом 1 раз в день утром в дозе 1/50 LD<sub>50</sub> на протяжении 4 недель. Расчет дозы пестицида тирам выполнялся исходя из токсикологических данных: LD<sub>50</sub> для крыс составляет 400 мг/кг. В связи с тем, что в эксперименте использовались дозы 1/50 LD<sub>50</sub>, то после расчета доза составила 1,6 мг [7].

При этом гранулы корма измельчали, после чего добавляли взвешенную дозу пестицида, перемешивали, приливали 2 мл дистиллированной воды и сформированные гранулы высушивали на воздухе в течение

12 часов. Данный способ введения имеет ряд преимуществ в отличие от внутрижелудочного поступления, а именно, служит моделью естественного поступления пестицида с пищей в организм и таким образом, исключается физиологический стресс, который может повлиять на результаты эксперимента.

1-ю группу составляли здоровые интактные крысы, которые служили биологическим контролем. Группа содержалась на стандартном рационе в условиях вивария в осенне-зимний период («контроль»). Животным 2-й группы моделировали интоксикацию на протяжении 28 суток без последующей коррекции [7]. Животным 3-й группы моделировали интоксикацию на протяжении 28 суток, после чего крыс переводили на стандартный пищевой рацион, который они получали в течение 1 месяца. Данная группа была создана для оценки компенсаторных возможностей организма по нормализации морфофункциональных характеристик после интоксикации без фармакологической коррекции [7]. В 4-й группе моделировали интоксикацию на протяжении 28 суток, с последующим применением в качестве растительного антиоксиданта экстракта семян расторопши в дозе 13,74 мг/кг в день в течение 1 месяца [7]. В 5-й группе моделировалась интоксикация на протяжении 28 суток, с последующим применением растительного антиоксиданта – витамина С в дозе 48 мг/кг в день в течение 1 месяца [7].

Вывод животных из эксперимента осуществляли методом цервикальной дислокации. Материалом для исследования служил фрагмент десны экспериментального животного, включающий альвеолярную и маргинальную части, размером 0,5×0,5 см. Для световой микроскопии материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Заливку в парафин и микромирование осуществляли по стандартным прописям. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. В гистологических препаратах анализировали клеточный состав. По кариологическим признакам (об. 40) дифференцировали клетки фибробластического дифферона, макрофаги и клетки воспалительного ряда гранулоциты и лимфоциты. Подсчет проводили на 100 клеток в нескольких непересекающихся полях зрения (не менее 10), с последующим расчетом средних значений.

На оцифрованных изображениях с помощью программы ImageJ 14,7a, в каждом случае в 30 полях зрения (об.10) измеряли толщину эпителиального пласта, площадь, занимаемую волокнистым, сосудистым и клеточным компонентами.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программной среды Statistica 10 (производитель Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America). Для определе-

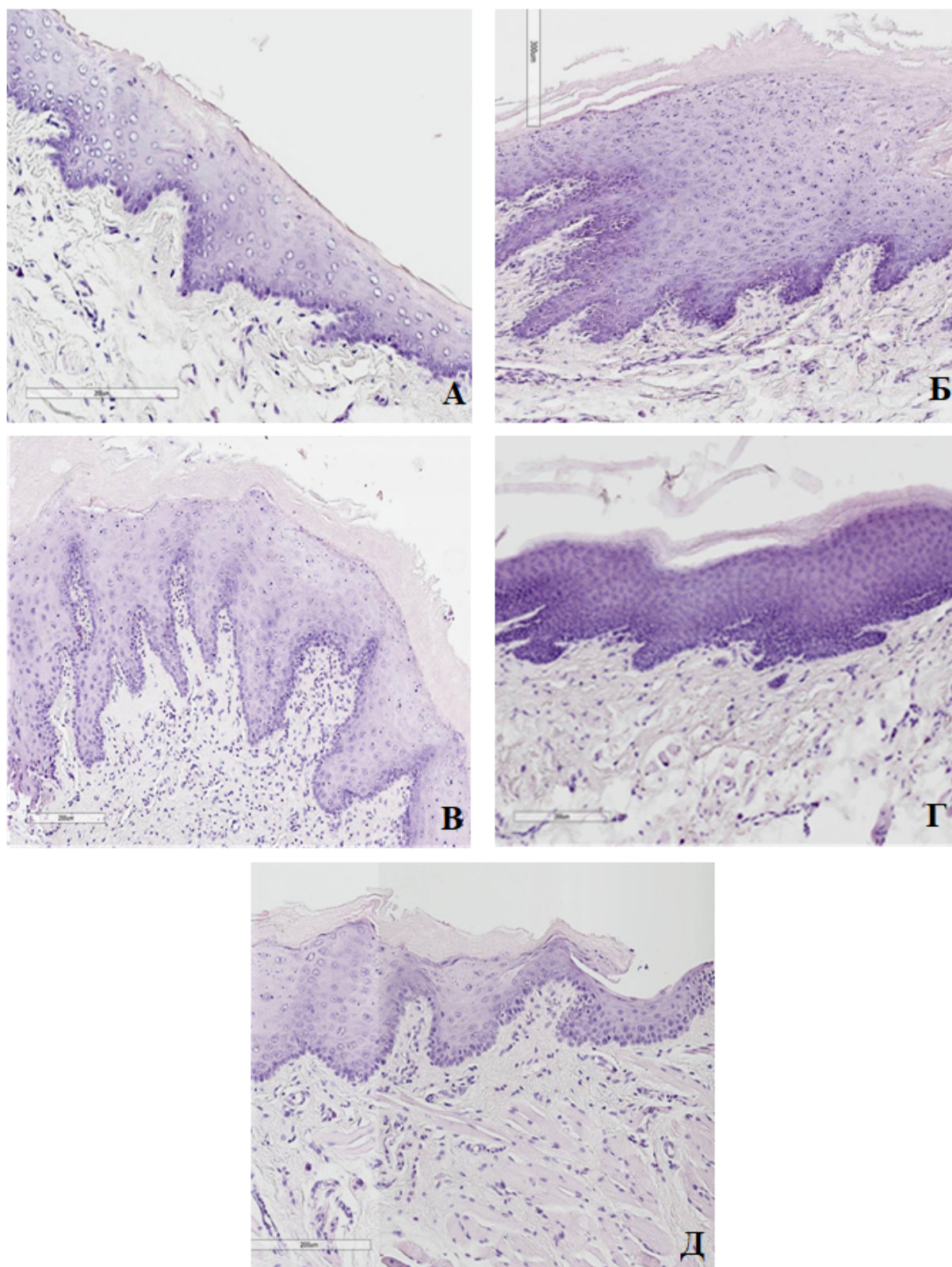
ния статистически значимых различий между группами использовался t-критерий Стьюдента. Изначально оценивали нормальность распределения признака с использованием критерия Шапиро–Уилка, который позволил считать распределение признака в статистической совокупности нормальным. После чего для определения статистически значимых различий между группами использовался t-критерий Стьюдента. Данные в таблицах представлены как среднее значение со стандартной ошибкой ( $M \pm m$ ) с указанием уровня статистической значимости между сравниваемыми группами.

### Результаты и их обсуждение

По результатам экспериментального исследования было отмечено, что в контрольной группе животных десна покрыта слизистой, в состав которой входит многослойный плоский неороговевающий эпителий, покрывающий плотную соединительнотканную пластинку. Эпителий, обращенный к ротовой полости, составляет ротовой эпителий, в то время как часть, обращенная к зубу, представляет эпителий борозды, который продолжается соединительным эпителием. Собственная пластинка включала надальвеолярный волокнистый аппарат, кровеносные и лимфатические сосуды и нервы. Слизистая десны имела свою архитектуру со следующими структурами – бороздчатым и соединительным эпителием с увеличенными межклеточными пространствами, в которых присутствовали незначительное количество нейтрофилов и десневой жидкости, единичные макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки (рис. 1А).

После проведенного морфологического исследования во 2-й экспериментальной группе с интоксикацией фунгицидом у всех крыс наблюдалось развитие воспалительной реакции. В эпителии свободной десны отмечались признаки выраженного гиперкератоза, расширение зернистого слоя. В некоторых случаях наблюдалось появление баллонообразных клеток как проявление дистрофии. Субэпителиально отмечался отек сосочкового слоя и расширение межсосочкового пространства. На альвеолярных участках десны была покрыта резко утолщенным пластом, эпителием с признаками пролиферации клеток базального слоя и очаговым дискератозом. Субэпителиально отмечалось расширение и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. В периваскулярной зоне наблюдалась выраженная очаговая лимфоцитарная инфильтрация (рис. 1Б).

Данные патоморфологические изменения сохранялись в 3-й экспериментальной группе даже после прекращения интоксикации и возобновления обычного рациона питания в течение 30 дней. В некоторых случаях отмечалась десквамация эпителия. В собст-



**Рис. 1.** Фрагменты десны крыс после завершения эксперимента. А – контроль; Б – 28-дневная интоксикация тиразом без последующего лечения; В – пребывание на стандартном пищевом рационе в течение 1 месяца после интоксикации тиразом; Г – коррекция экстрактом семян расторопши в течение 1 месяца после интоксикации тиразом; Д – коррекция витамином С в течение 1 месяца после интоксикации тиразом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

**Fig. 1.** Fragments of rat gums after completion of the experiment. А – control; Б – 28-day thiram intoxication without subsequent treatment; В – 1 month standard diet after thiram intoxication; Г – 1 month correction with silybum seed extract after thiram intoxication; Д – 1 month correction with vitamin C after thiram intoxication. Hematoxylin and eosin staining. Magn. 200.

Таблица 1 / Table 1

**Морфометрические показатели компонентов десны в эксперименте**  
**Morphometric indicators of gum components in the experiment**

Морфометрические показатели	Контроль	Экспериментальные факторы			
		Интоксикация тирамом	Стандартный рацион	Витамин С	Расторопша
Толщина эпителия, мкм	50,628±3,07	173,438±10,4 ◇◇◇	230,568±11,42 ◇◇◇●●●	52,02±3,17 ◇◇◇●●●***	142,68±6,84 ◇◇◇●●●***
Площадь сосудистого компонента, мкм <sup>2</sup>	3,1±0,18	2,6±0,14◇	2,59±0,12◇	2,8±0,14	2,33±0,11 ***
Площадь клеточного компонента, мкм <sup>2</sup>	28,03±1,58	71,05±4,26 ◇◇◇	77,66±4,06 ◇◇	38,01±2,32 ◇◇◇●●●***	15,47±0,82 ◇◇◇●●●***
Площадь волокнутого компонента, мкм <sup>2</sup>	68,8±3,45	26,38±1,87 ◇◇◇	19,73±1,01 ◇◇◇●●●	59,18±2,95 ◇◇◇●●●***	82,19±4,29 ◇◇◇●●●***

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$  (◇),  $p < 0,01$  (◇◇) и  $p < 0,001$  (◇◇◇); статистически значимые различия по сравнению с группой 28-дневной интоксикации тирамом при  $p < 0,05$  (●),  $p < 0,01$  (●●) и  $p < 0,001$  (●●●); статистически значимые различия по сравнению с группой, пребывавшей на стандартном пищевом рационе после интоксикации тирамом при  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*) и  $p < 0,001$  (\*\*\*)

венной пластинке слизистой регистрировалась диффузная полиморфноклеточная инфильтрация с примесью сегментоядерных лейкоцитов. После прекращения действия интоксикации отека не наблюдалось, однако гистологическое строение десны имело морфологию псевдоэпителиоматозной гиперплазии в виде расширения эпителиальных выростов и слабо визуализируемой базальной мембраны (рис. 1В).

В 4-й экспериментальной группе с коррекцией расторопшей десна была покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием. В подэпителиальном слое видны многочисленные кровеносные сосуды и незначительная диффузная лимфоидная инфильтрация (рис. 1Г).

В 5-й экспериментальной группе с коррекцией интоксикации витамином С эпителиальный слой был незначительно утолщен за счет активной пролиферации клеток базального слоя и расширения зернистого слоя. Папиллярные сосочки были незначительно расширены. Явления отека в собственной пластинке отсутствовали. В поле зрения наблюдалось большое количество сосудов капиллярного типа. В альвеолярной части десны эпителиальный пласт был незначительно утолщен, в поле зрения отмечалось большое количество фигур митоза. Соединительная ткань обеих зон состояла из зрелых коллагеновых волокон. Клеточность была незначительной, преимущественно состояла из собственных соединительнотканых клеток (рис. 1Д).

Проведенный морфометрический анализ выявил достоверные различия в изменении толщины эпителиального пласта после интоксикации по сравнению с интактными животными. После коррекции витамином С толщина эпителия достоверно уменьшалась в

3,3 раза по сравнению с группой 28-дневной интоксикации тирамом и в 4,4 раза – по сравнению с группой применения стандартного пищевого рациона для коррекции интоксикации тирамом (табл. 1). После коррекции препаратом расторопши данный показатель уменьшался в 1,2 раза по сравнению с группой, перенесшей 28-суточную интоксикацию тирамом и в 1,6 раза – по сравнению с животными, находившимися на стандартном пищевом рационе после интоксикации. Анализируя компоненты собственной пластинки слизистой, можно констатировать нарастающие склерозирующие и фиброзные изменения при пестицидной экспозиции, которые не уменьшались даже после коррекции расторопшей и витамином С. Примечательно, что после применения средств коррекции происходило уменьшение доли сосудистого компонента, что может, вероятно, проявляться снижением кровоточивости десен.

Одним из проявлений воспалительного процесса на морфологическом уровне является увеличение клеток нерезидентов, а именно макрофагов и лимфоцитов. В исследуемых экспериментальных группах, отмечалась выраженная клеточная инфильтрация как при интоксикации тирамом, так и после его отмены. При этом клеточный состав преимущественно был представлен макрофагами, лимфоцитами и собственно фибробластами (табл. 2). После коррекции препаратами расторопши и витамином С преобладали клетки фибробластического ряда, что свидетельствовало о развитии фиброза. Наименьшая численность во всех экспериментальных группах отмечалась у гранулоцитов, что свидетельствовало о начале хронизации процесса и отсутствии гнойно-некротических изменений.

Анализируя изменения структурных компонентов десны при интоксикации



Таблица 2 / Table 2

**Клеточный компонент собственной пластинки слизистой десны**  
**Cellular component of the lamina propria of the gingival mucosa**

Клетки	Контроль	Экспериментальные факторы			
		Интоксикация тирамом	Стандартный рацион	Витамин С	Расторопша
Фибробластический дифферон	30,48±0,44	25,75±1,78 ♦♦♦	24,10±1,57 ♦♦♦	31,40±1,38 ♦♦♦●●***	30,38±0,44 ♦♦♦●●***
Гранулоциты	13,80±0,69	21,40±1,1 ♦♦♦	21,92±1,13 ♦♦♦	16,24±0,91 ♦♦♦●●●●***	15,30±0,58 ♦♦♦●●●●***
Макрофаги	30,74±0,59	22,92±1,26 ♦♦♦	21,32±1,19 ♦♦♦	26,46±1,07 ♦♦♦●●***	28,52±1,06 ♦♦♦●●●●***
Лимфоциты	23,84±1,20	18,30±1,10 ♦♦♦	21,16±1,09	22,34±1,32 ♦♦♦●	23,18±1,09 ♦♦♦●●●●

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$  (♦),  $p < 0,01$  (♦♦) и  $p < 0,001$  (♦♦♦); статистически значимые различия по сравнению с группой 28-невной интоксикации тирамом при  $p < 0,05$  (●),  $p < 0,01$  (●●) и  $p < 0,001$  (●●●); статистически значимые различия по сравнению с группой, пребывавшей на стандартном пищевом рационе после интоксикации тирамом при  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*) и  $p < 0,001$  (\*\*\*).

тирамом, можно констатировать развитие патоморфологических изменений тканей десны. Данные, полученные при морфометрическом исследовании, свидетельствуют о развитии острого воспалительного процесса, патогенетическое воздействие которого не прекращается даже после восстановления обычного пищевого рациона. Анализ литературы показывает необходимость применения антиоксидантов в качестве корректоров системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты в комплексном лечении воспалительных и воспалительно-деструктивных изменений десны [11, 12]. Показано, что при применении препаратов расторопши и витамина С уменьшается количество клеток воспалительного ряда, а именно нейтрофилов и лимфоцитов, увеличивается численность клеток фибробластического ряда. Данные показатели коррелируют со снижением общей клеточности и увеличением площади волокнистого компонента собственной пластинки слизистой. Наиболее выраженными изменениями являются уменьшение толщины многослойного плоского эпителия и снижение склонности к ороговению. При продолжительной интоксикации в совокупности с отсутствием лечения данный процесс может приводить к малигнизации и появлению образований на слизистой [13].

### Заключение

В представленной работе патогенетически обосновано применение антиоксидантов, которые ингибируют процессы воспаления, положительно влияют на синтез волокнистых структур и процессы эпителизации. Таким образом, препараты расторопши и витамина С можно рекомендовать использовать для профилактики и коррекции альтеративных изменений полости рта при пестицидных интоксикациях для работников сферы производства и внесения пестицидов на агроценозах.

### Список источников / References

- Брызгунова С.С., Еремина М.В. Оценка токсикологического влияния пестицидов на организм человека. Успехи современного естествознания. 2011;8:95–6.  
Bryzgunova SS, Eremina MV. Otsenka toksikologicheskogo vliyaniya pestitsidov na organizm cheloveka. Advances in Current Natural Sciences. 2011;8:95–6. (In Russ.)
- Бышевский А.Ш., Винокурова Е.А., Галян С.Л. Витамины, липидпероксидация и гемостаз. Фундаментальные исследования. 2008;3:80–1.  
Byshevskii AS, Vinokurova EA, Galyan SL. Vitaminy, lipidperoksidatsiya i gemostaz. Fundamental research. 2008;3:80–1. (In Russ.)
- Волкова Ю.В., Шапиро Е.Г., Липовская И.А. Профилактика стоматологических заболеваний. СПб.: ООО «МЕДИ издательство»; 2008.  
Volkova YuV, Shapiro EG, Lipovskaya IA. Profilaktika stomatologicheskikh zabolevanii. Saint-Petersburg: ООО «МЕДИ izdatel'stvo». (In Russ.)
- Омаров И.А., Болевич С.Б., Саватеева-Любимова Т.Н. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита. Стоматология. 2011;90(1):10–7. EDN: OYEMSH  
Omarov IA, Bolevich SB, Savateeva-Liubimova TN, Silina EV, Sivak KV. Oxidative Stress and Combined Antioxidant Energy Correction in the Treatment of Periodontitis odontita. Stomatology. 2011;90(1):10–7. (In Russ.)
- Питкевич Э.С., Лызикив А.Н., Цаприлова С.В. Расторопша пятнистая – *Silybum marianum* (L). Проблемы здоровья и экологии. 2008;4(18):119–26. EDN: UYXANZ  
Pitkevich ES, Lyzikov AN, Caprilova SV. Spotty Thistle – *Silybum Marianum* (L). Health and Ecology Issues. 2008;4(18):119–26. (In Russ.)
- Усова Н.Ф. Воспалительные заболевания пародонта: патогенез, принципы комплексного лечения. Сибирский медицинский журнал. 2013;1:141–4. EDN: RVPDXZ  
Usova NF. Inflammatory Periodontal Diseases: Pathogenesis, Principles of Complex Treatment. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2013;1:141–4. (In Russ.)

7. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. М.: Медицина; 2005.  
Khabriev RU. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. 2-e izd. Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.)
8. Cereser C, Boget S, Parviz Parvaz, A Revol. Thiram-induced cytotoxicity is accompanied by a rapid and drastic oxidation of reduced glutathione with consecutive lipid peroxidation and cell death. *Toxicology*. 2001 Jun 1;163(2-3):153–62. doi: 10.1016/S0300-483X(01)00401-2
9. IARC working group, Thiram. In: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1991;53:403–22.
10. Ripamonti U. Developmental pathways of periodontal tissue regeneration: Developmental diversities of tooth morphogenesis do also map capacity of periodontal tissue regeneration? *Journal of Periodontal Research*. 2018 Sep 12;54(1):10–26. doi: 10.1111/jre.12596
11. Schroeder AR, Dehghan M, Newman TB, Bentley JP, Park KT. Association of Opioid Prescriptions From Dental Clinicians for US Adolescents and Young Adults With Subsequent Opioid Use and Abuse. *JAMA Internal Medicine*. 2019 Feb 1;179(2):145–52. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5419
12. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. *Frontiers in Immunology*. 2020 Mar 31;11:1–9. doi: 10.3389/fimmu.2020.00511
13. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2013;15:7. doi: 10.1017/erm.2013.8

#### Информация об авторах

✉ Мишина Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии Курского государственного медицинского университета; ул. Карла Маркса, 3, Курск, 305041, Россия; katusha100390@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>  
Королев Владимир Анатольевич – д-р. биол. наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета;  
<https://orcid.org/0000-0002-4376-4284>  
Фелькер Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии Курского государственного медицинского университета.  
<https://orcid.org/0000-0002-7948-7290>  
Мнихович Максим Валерьевич – канд. мед. наук, доцент, ведущий научн. сотр. Центральной патологоанатомической лаборатории НИИ морфологии человека; mnichmaxim@yandex.ru  
<https://orcid.org/0009-0001-7147-7912>

#### Information about the authors

✉ Ekaterina S. Mishina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology of Kursk State Medical University; ul. Karla Marksa, 3, Kursk, 305041, Russia; katusha100390@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>  
Vladimir A. Korolev – Doct. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology of Kursk State Medical University;  
<https://orcid.org/0000-0002-4376-4284>  
Elena V. Felker – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry of Kursk State Medical University;  
<https://orcid.org/0000-0002-7948-7290>  
Maksim V. Mnikhovich – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of Central pathoanatomical laboratory of Research Institute of Human Morphology; mnichmaxim@yandex.ru  
<https://orcid.org/0009-0001-7147-7912>

Статья поступила в редакцию 25.03.2023; одобрена после рецензирования 19.09.2023; принята к публикации 26.09.2023.  
Submitted 25.03.2023; Revised 19.09.2023; Accepted 26.09.2023.