

DOI: <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-4-323-329>

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



Динамика показателей протеиназ–ингибиторной системы организма при деструктивных формах хронического апикального периодонтита на фоне его лечения

С.А. Демьяненко, М.Н. Морозова, В.З. Харченко, Ю.В. Тофан, Л.Л. Алиев, Л.Х. Дурягина, Л.А. Дегтярева, Т.А. Дубровина-Парус

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, г. Симферополь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Деструктивные формы хронического апикального периодонтита остаются одной из наиболее сложных проблем не только в стоматологии, эндодонтии, но и в медицине в целом, так как, помимо прогрессирующего местного процесса в альвеолярном отростке челюсти, они являются источником аутоинфекции и аутоинтоксикации, вызывая либо усугубляя патологию различных органов человека.

Цель работы — провести анализ динамики активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов у пациентов, страдающих деструктивными формами хронического апикального периодонтита, при выполнении стандартного эндодонтического протокола лечения.

Материал и методы. Были изучены некоторые показатели протеиназ–ингибиторной системы ротовой жидкости и плазмы крови 28 соматически здоровых пациентов в возрасте 25–55 лет с деструктивными формами хронического апикального периодонтита в многокорневых зубах. Каналы были пролечены согласно протоколу Европейского общества эндодонтов: после инструментальной и медикаментозной обработки корневой канал высушивали и временно пломбировали препаратом на основе гидроксида кальция. Зуб закрывали временной пломбой на 10–14 дней.

Результаты. Сравнительный анализ показателей протеиназ–ингибиторной системы пациентов показал, что наличие деструктивных форм хронического апикального периодонтита и санация патологического очага в большей или меньшей степени отражаются на ее состоянии.

Заключение. Таким образом, изменения показателей протеиназ–ингибиторной системы при развитии хронического апикального периодонтита на фоне проведенного эндодонтического лечения наблюдалось как на местном (в ротовой жидкости), так и на системном уровне (в плазме крови).

Ключевые слова: хронический апикальный периодонтит; ротовая жидкость; плазма крови; протеолиз; протеиназы.

Как цитировать:

Демьяненко С.А., Морозова М.Н., Харченко В.З., Тофан Ю.В., Алиев Л.Л., Дурягина Л.Х., Дегтярева Л.А., Дубровина-Парус Т.А. Динамика показателей протеиназ–ингибиторной системы организма при деструктивных формах хронического апикального периодонтита на фоне его лечения // Российский стоматологический журнал. 2022. Т. 26, № 4. С. 323–329. DOI: <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-4-323-329>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-4-323-329>

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Dynamics of indicators of the proteinase-inhibitory system of the body in destructive forms of chronic apical periodontitis during treatment

Svetlana A. Demyanenko, Marina N. Morozova, Vladimir Z. Kharchenko, Yulia V. Tofan, Leonid L. Aliyev, Larisa Kh. Duryagina, Lyudmila A. Degtyareva, Tamara A. Dubrovina-Parus

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Destructive forms of chronic apical periodontitis (CAP) remain one of the most difficult problems not only in dentistry and endodontics but also in medicine. In addition to the progressive local process in the alveolar process of the jaw, they are a source of autoinfection and auto-intoxication, causing or exacerbating pathologies in other organs.

AIM: This study aimed to analyze the dynamics of the activity of nonspecific proteinases and their inhibitors in patients with destructive forms of CAP when performing a standard endodontic treatment.

MATERIALS AND METHODS: Some indicators of the proteinase-inhibitory system of the oral fluid and blood plasma were studied in 28 somatically healthy patients aged 25–55 years with destructive forms of CAP in multi-root teeth. The canals were treated according to the protocol of the European Society of Endodontics. After instrumental and medical treatments of the root canal, it was dried and temporarily sealed with calcium hydroxide-based preparation. The tooth was closed with temporary fillers for 10–14 days.

RESULTS: The comparative analysis of the indicators of the proteinase-inhibitory system showed that destructive forms of CAP and rehabilitation of the pathological focus, to a greater or lesser extent, affect its condition.

CONCLUSIONS: Changes in the parameters of the proteinase-inhibitory system in the development of CAP during endodontic treatment were observed both locally (oral fluid) and systemically (blood plasma).

Keywords: chronic apical periodontitis; oral fluid; blood plasma; proteolysis; proteinases.

To cite this article:

Demyanenko SA, Morozova MN, Kharchenko VZ, Tofan YuV, Aliyev LL, Duryagina LKh, Degtyareva LA, Dubrovina-Parus TA. Dynamics of indicators of the proteinase-inhibitory system of the body in destructive forms of chronic apical periodontitis against the background of its treatment. *Russian Journal of Dentistry*. 2022;26(4):323–329. DOI: <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-4-323-329>

Received: 28.07.2022

Accepted: 29.07.2022

Published: 20.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Деструктивные формы хронического апикального периодонтита (ХАП) остаются одной из наиболее сложных проблем не только в стоматологии, эндодонтии, но и в медицине в целом, так как, помимо прогрессирующего местного процесса в альвеолярном отростке челюсти, они являются источником аутоинфекции и аутоинтоксикации, вызывая либо усугубляя патологию различных органов человека — сердца, почек, легких, суставов и др. [1–3].

Современной научной тенденцией, расширяющей понимание механизмов патогенеза любого хронического заболевания, является изучение изменений различных биохимических систем, регулирующих метаболические процессы в организме. Накоплено много данных о роли системы протеолиза в поддержании гомеостаза и многих патологических реакций. Определено, что источником протеиназ, принимающих участие в развитии хронического деструктивного процесса, служат активированные клетки очага поражения и крови, в частности полиморфноядерные лейкоциты, моноциты и макрофаги [4–7]. При воспалении протеазы нарушают метаболизм основных компонентов соединительнотканного матрикса (коллагена, протеогликанов и гликопротеинов). В случаях неблагоприятного течения деструктивного процесса растет активность ферментов протеолиза на фоне снижения уровня их ингибирующих веществ. В свою очередь, система ингибиторов (антипротеиназы) способствует предохранению тканей и органов от чрезмерного воздействия протеолитических ферментов, ограничивает или вызывает abortивное течение деструктивного процесса. В конечном счете динамический баланс между системами протеиназ и их ингибиторов до включения специфических иммунных факторов обеспечивает первую линию защиты всего организма [8–11].

В настоящее время в клинической практике достаточно широко используются исследования уровня протеиназ и их ингибиторов с широкой и узкой субстратной специфичностью. Однако данных о протеолитической активности при наличии хронических очагов одонтогенной инфекции в литературе немного, и практически не изучен вопрос влияния результатов современного протокола лечения ХАП [5, 12–14] на концентрацию этих веществ в плазме крови (ПК) и ротовой жидкости (РЖ), т.е. на состояние гомеостаза пациента.

Цель работы — проанализировать динамику активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов у пациентов, страдающих деструктивными формами ХАП, при выполнении стандартного эндодонтического протокола лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были изучены некоторые показатели протеиназ-ингибиторной системы РЖ и ПК 28 соматически здоровых пациентов в возрасте 25–55 лет с деструктивными

формами ХАП в многокорневых зубах. Каналы были пролечены согласно протоколу Европейского общества эндодонтов: после инструментальной и медикаментозной обработки корневой канал высушивали и временно пломбировали препаратом на основе гидроксида кальция. Зуб закрывали временной пломбой на 10–14 дней [15, 16]. Для уменьшения проявлений воспаления, связанных с эндодонтическим вмешательством, в первые 3 суток пациентам рекомендовали нестероидные противовоспалительные препараты. Биологический материал собирали до лечения и через сутки после пломбирования корневых каналов постоянным материалом.

В качестве контроля были определены биохимические параметры РЖ и ПК 20 здоровых добровольцев в возрасте 20–45 лет, не страдающих деструктивными формами хронического периодонтита и хроническими соматическими заболеваниями.

Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов проводили с применением спектрофотометрических методов, основанных на определении скорости прироста оптической плотности в ходе ферментативного гидролиза синтетических субстратов. Трипсиноподобную активность (ТПА) ПК и РЖ определяли, измеряя скорость отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира N- α -бензоил-L-аргинина. Эластазоподобную активность (ЭПА) определяли по скорости гидролиза синтетического субстрата N-t-вос-аланил-p-нитрофенилового эфира. Антитриптическую активность (АТА) определяли путем регистрации торможения расщепления трипсином субстрата этилового эфира N- α -бензоил-L-аргинина. Для определения активности кислотостабильных ингибиторов (КСИ) проводили предварительную подготовку ПК и РЖ путем их экспозиции в термостате при 60 °C на фоне кислых значений pH для полной инактивации лабильных ингибиторов. Полученный экстракт нейтрализовали 0,05 M раствором натрия гидрокарбоната до нейтральных значений, центрифугировали. Дальнейшее определение ингибиторной активности проводили в полученном супернатанте по методике, аналогичной определению АТА [17].

Для статистической обработки данных исследования использовали пакет программ STATISTICA 8.1. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный сравнительный анализ показателей протеиназ-ингибиторной системы пациентов показал, что наличие деструктивных форм ХАП и санация патологического очага в большей или меньшей степени отражаются на ее состоянии (данные представлены в табл. 1 и 2).

Так, до лечения ТПА РЖ у пациентов (табл. 1) оказалась в среднем на 33,1% ($p < 0,05$) выше контрольных значений. После проведенного эндодонтического лечения наблюдалось дальнейшее достоверное повышение ТПА

Таблица 1. Трипсиноподобная и эластазоподобная активность ферментов ротовой жидкости и плазмы крови на фоне лечения хронического апикального периодонтита

Table 1. Trypsin-like and elastase-like activity of OF and BP enzymes during treatment with chronic apical periodontitis

Группа	Трипсиноподобная активность, мкМ/мгмин		Эластазоподобная активность, мкМ/мгмин	
	Ротовая жидкость	Плазма крови	Ротовая жидкость	Плазма крови
Контроль	33,91±4,48	0,17±0,01	16,48±1,35	0,21±0,02
До лечения	45,13±3,27	0,28±0,04	26,68±1,37	0,26±0,02
После лечения	59,63±5,00	0,43±0,05	28,61±1,78	0,24±0,03

Таблица 2. Антитриптическая активность и уровень кислотостабильных ингибиторов в ротовой жидкости и плазме крови на фоне лечения хронического апикального периодонтита

Table 2. Antitryptic activity and the level of acid-stable inhibitors in oral fluid and blood plasma against the background of treatment of chronic apical periodontitis

Группа	Антитриптическая активность, мИЕ/мг		Уровень кислотостабильных ингибиторов, мИЕ/мг	
	Ротовая жидкость	Плазма	Ротовая жидкость	Плазма
Контроль	25,17±3,88	15,41±1,62	65,51±17,40	3,46±0,36
До лечения	49,00±6,91	22,35±2,35	132,15±8,65	4,51±0,27
После лечения	68,49±22,66	22,07±3,26	127,34±27,14	4,41±0,57

на 75,9% ($p < 0,05$) по отношению к контролю, что было на 32,1% ($p < 0,01$) выше показателей, зарегистрированных до лечения. Сходная динамика наблюдалась и в отношении изменений активности трипсиноподобных протеиназ в ПК. До лечения изменения ТПА в сравнении с контролем характеризовались тенденцией к повышению, а после лечения ТПА достоверно повысилась на 61,5% ($p < 0,01$). ЭПА РЖ пациентов с деструктивными формами ХАП до лечения была на 41,6% ($p < 0,01$) выше контрольных значений (см. табл. 1). После пломбирования изменений уровня ЭПА РЖ не наблюдалось. Однако при анализе данных каждого пациента следует отметить, что выявлено достоверное снижение до уровня контроля во всех случаях благоприятного течения заболевания, а в случаях обострения процесса наблюдался дальнейший рост ЭПА. В ПК до лечения достоверных изменений уровня ЭПА не наблюдали ($p < 0,01$), по сравнению с контролем.

Развитие деструктивных форм ХАП отразилось на состоянии локального ингибиторного потенциала. АТА РЖ (табл. 2) у пациентов до лечения была в 2 раза ($p < 0,001$) выше контроля, а после лечения наблюдался дальнейший рост (в 3 раза), по сравнению с группой людей, не страдающих заболеваниями периодонта. В ПК до лечения также наблюдалось повышение АТА на 45,2% ($p < 0,01$), по сравнению с контролем, после лечения он достоверно не изменился.

Уровень КСИ в РЖ у пациентов с деструктивными формами ХАП до лечения в 2 раза ($p < 0,001$) превышал уровень контрольных значений. Проведенное лечение достоверно не отразилось на данном параметре ($p < 0,05$). В ПК у пациентов до и после эндодонтического лечения концентрация КСИ достоверно не отличалась от контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение уровня ТПА при деструктивных формах ХАП отражает степень альтеративного процесса. Известно, что ТПА, помимо прямого деструктивного воздействия на соединительнотканые структуры, способны путем ограниченного протеолиза активировать медиаторные системы (калликреин-кининовую и систему комплемента). Источником ТПА может также служить экзоцитоз привлеченных в очаг воспаления лейкоцитов, а также лизосомы поврежденных клеток. Повышение уровня ТПА на фоне эндодонтического лечения с применением гидроокиси кальция может также объясняться кофакторным действием ионов кальция по отношению к трипсину.

Повышение уровня ЭПА в РЖ при воспалительных заболеваниях является закономерным. Известно, что основным источником эластазы являются активированные нейтрофильные гранулоциты. В такой ситуации повышение их активности способствует усилению неспецифической резистентности, снижающей риск бактериальных осложнений.

Известно, что АТА ПК играет важную ингибиторную роль, предотвращая системную активацию неспецифических протеиназ, способную не только оказывать прямое деструктивное воздействие на белковые компоненты тканей, гистогематических барьеров, но и вызывать активацию компонентов плазменных медиаторов воспаления. Повышение уровня АТА в ПК и РЖ на фоне эндодонтического лечения выступает в роли опосредованного противовоспалительного воздействия на течение заболевания.

Значительный рост уровня АТА можно объяснить не только эффектом эндодонтического лечения, но и поступлением плазменных ингибиторов в очаг воспалительного процесса при экссудации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изменения показателей протеиназной ингибиторной системы при развитии ХАП на фоне проведенного эндодонтического лечения наблюдалось как на местном (в РЖ), так и на системном уровне (в ПК).

До лечения обнаружено умеренное повышение активности неспецифических протеиназ на фоне выраженной активации антипротеиназных механизмов. Умеренное повышение уровня активности как неспецифических протеаз, так и их ингибиторов после эндодонтического лечения может объясняться экзоцитозом лейкоцитов на фоне стимуляции лейкоцитарных реакций продуктами бактериального распада из-за включения в использованном протоколе компонентов с выраженным антибактериальным эффектом, а также эффектом активации клеток околоапикального очага деструкции. После эндодонтического лечения изменения показателей характеризовались признаками активации лейкоцитарных саногенетических

механизмов с одновременным повышением локального ингибиторного потенциала, играющего важную роль при воспалительно-деструктивных процессах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мамедалиев Н.А., Дивоча В.А. Активность протеолитических ферментов и их ингибиторов в ротовой жидкости здоровых людей и пациентов с симптомами острых респираторных вирусных инфекций // *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19, № 3. С. 103–107.
2. Арутюнов А.В., Старченко В.И., Овсянникова А.А., и др. Оценка качества лечения деструктивных форм хронического периодонтита // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016. № 4. С. 11–15. doi: 10.25207/1608-6228-2016-4-11-16
3. Флейшер Г.М. Анализ эффективности лечения хронического верхушечного периодонтита гидроксидом кальция // *Дентальная имплантология и хирургия*. 2016. № 3. С. 88–98.
4. Богомолов Д.В., Шехонин Б.В., Чумаков А.А. Изменения строения соединительной ткани при хроническом воспалении в периодонте // *Стоматология*. 1998. № 1. С. 26–28.
5. Луницына Ю.В., Зубова И.Е. Сравнительная оценка эффективности различных методик пломбирования корневых каналов зубов // *Проблемы стоматологии*. 2015. № 2. С. 9–12.
6. Иорданишвили А.К., Салманов И.Б., Клыпина Г.Н., Сериков А.А. Оценка стандарта оказания эндодонтической помощи при заболеваниях периодонта зуба // *Российский стоматологический журнал*. 2015. Т. 19, № 6. С. 24–27.
7. Kalburgi V., Sravya L., Warad S., et al. Role of systemic markers in periodontal diseases: a possible inflammatory burden and risk factor for cardiovascular diseases? // *Ann Med Health Sci Res*. 2014. Vol. 4, N 3. P. 388–392. doi: 10.4103/2141-9248.133465
8. Темкин Э.С., Тригонос Н.Н. Механизмы генерализации воспалительного процесса при верхушечном периодонтите и патогенетическое обоснование лечения. Волгоград: Бланк, 2008. 142 с.
9. Mehrazarin S., Alshaikh A., Kang M.K. Molecular mechanisms of apical periodontitis: emerging role of epigenetic regulators // *Dent Clin North Am*. 2017. Vol. 61, N 1. P. 17–35. doi: 10.1016/j.cden.2016.08.003
10. Karunakaran J.V., Abraham C.S., Karthik A.K., Jayaprakash N. Successful nonsurgical management of periapical lesions of endodontic origin: A conservative orthograde approach // *J Pharm Bioallied Sci*. 2017. Vol. 9, suppl. 1. P. S246–S251. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_100_17
11. Ruiz X.F., Duran-Sindreu F., Shemesh H., et al. Development of periapical lesions in endodontically treated teeth with and without periodontal involvement: A retrospective cohort study // *J Endod*. 2017. Vol. 43, N 8. P. 1246–1249. doi: 10.1016/j.joen.2017.03.037
12. Митронин А.В., Полякина И.Д. Комплексное лечение пациентов с хроническим апикальным периодонтитом на фоне сопутствующих заболеваний // *Эндодонтия today*. 2009. № 3. С. 32–37.
13. Прилукова Н.А., Рединова Т.Л. Влияние общих и местных факторов на репаративные процессы периапикальных тканей после эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита // *Стоматология*. 2012. № 4. С. 11–15.
14. Hernández-Ríos P., Pussinen P.J., Vernal R., Hernández M. Oxidative stress in the local and systemic events of apical periodontitis // *Front Physiol*. 2017. Vol. 8. P. 869. doi: 10.3389/fphys.2017.00869
15. Migliau G., Sofan A.A., Sofan E.A., et al. Root canal obturation: experimental study on the thermafil system related to different irrigation protocols // *Ann Stomatol (Roma)*. 2014. Vol. 5, N 3. P. 91–97.
16. Nishimura R.A., Carabello B.A., Faxon D.P., et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force.

ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // Circulation. 2008. Vol. 118, N 8. P. 887–896. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190377

REFERENCES

1. Mamedaliev NA, Divocha VA. The activity of proteolytic enzymes and their inhibitors in the coral fluid of healthy people and patients with symptoms of acute respiratory viral infections. *Medical and Clinical Chemistry*. 2017;19(3):103–107. (In Russ).
2. Arutyunov AV, Starchenko VI, Ovsyannikova AA, et al. Evaluation of the quality of treatment destructive forms of chronic apical periodontitis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(4):11–16. (In Russ). doi: 10.25207/1608-6228-2016-4-11-16
3. Fleisher GM. Analysis of the effectiveness of the treatment of chronic apical periodontitis with calcium hydroxide. *Dental Implantology and Surgery*. 2016;(3):88–98. (In Russ).
4. Bogomolov DV, Shekhnin BV, Chumakov AA. Changes in the structure of connective tissue in chronic inflammation in the periodontium. *Stomatologiya*. 1998;(1):26–28. (In Russ).
5. Lunitsyna YuV, Zubova IE. Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of filling the root canals of teeth. *Problems of Dentistry*. 2015;(2):9–12. (In Russ).
6. Iordanishvili AK, Salmanov IB, Klypina GN, Serikov AA. Evaluation of the standard provision of endodontic care for diseases of the periodontium of the tooth. *Russian Journal of Dentistry*. 2015;19(6):24–27. (In Russ).
7. Kalburgi V, Sravya L, Warad S, et al. Role of systemic markers in periodontal diseases: a possible inflammatory burden and risk factor for cardiovascular diseases? *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(3):388–392. doi: 10.4103/2141-9248.133465
8. Temkin ES, Trigolos NN. *Mechanisms of generalization of the inflammatory process in apical periodontitis and pathogenetic substantiation of treatment*. Volgograd: Blank; 2008. 142 p. (In Russ).
9. Mehrazarin S, Alshaikh A, Kang MK. Molecular mechanisms of apical periodontitis: emerging role of epigenetic regulators. *Dent Clin North Am*. 2017;61(1):17–35. doi: 10.1016/j.cden.2016.08.003
10. Karunakaran JV, Abraham CS, Karthik AK, Jayaprakash N. Successful nonsurgical management of periapical lesions of endodontic

origin: A conservative orthograde approach. *J Pharm Bioallied Sci*. 2017;9(Suppl. 1):S246–S251. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_100_17

11. Ruiz XF, Duran-Sindreu F, Shemesh H, et al. Development of periapical lesions in endodontically treated teeth with and without periodontal involvement: A retrospective cohort study. *J Endod*. 2017;43(8):1246–1249. doi: 10.1016/j.joen.2017.03.037
12. Mitronin AV, Ponyakina ID. Complex treatment of patients with chronic apical periodontitis against the background of concomitant diseases. *Endodontics Today*. 2009;(3):32–37. (In Russ).
13. Prilukova NA, Redinova TL. Influence of general and local factors on the reparative processes of periapical tissues after endodontic treatment of chronic apical periodontitis. *Stomatologiya*. 2012;(4):11–15. (In Russ).
14. Hernández-Ríos P, Pussinen PJ, Vernal R, Hernández M. Oxidative stress in the local and systemic events of apical periodontitis. *Front Physiol*. 2017;8:869. doi: 10.3389/fphys.2017.00869
15. Migliau G, Sofan AA, Sofan EA, et al. Root canal obturation: experimental study on the thermafil system related to different irrigation protocols. *Ann Stomatol (Roma)*. 2014;5(3):91–97.
16. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;118(8):887–896. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190377
17. Kubishkin AV, Kharchenko VZ, Aliev LL, et al. *Methods for determining the activity of nonspecific proteinases and their inhibitors in blood serum and biological fluids: methodological recommendations*. Kiev; 2010. 28 p. (In Ukrainian).

ОБ АВТОРАХ

* **Тофан Юлия Владимировна**, канд. мед. наук;
адрес: Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1190-596X>;
e-mail: julia.tofan@yandex.ru

Демьяненко Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2743-498X>;
e-mail: dc.kvalitet@gmail.com

Морозова Марина Николаевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4627-925X>;
e-mail: mmrz58@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Yulia V. Tofan**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 5/7, blvd Lenin, 295051, Republic Crimea
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1190-596X>;
e-mail: julia.tofan@yandex.ru

Svetlana A. Demyanenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2743-498X>;
e-mail: dc.kvalitet@gmail.com

Marina N. Morozova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4627-925X>;
e-mail: mmrz58@mail.ru

Харченко Владимир Захарович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5092-4672>;
e-mail: mr.vzh43@mail.ru

Алиев Леонид Леонидович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9401-4398>;
e-mail: all.spitfire@mail.ru

Дурягина Лариса Хамидуловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orsid.org/0000-0003-2110-1321>;
e-mail: terstom-ua@mail.ru

Дегтярева Людмила Анатольевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9463-0465>;
e-mail: belludic@yandex.ru

Дубровина-Парус Тамара Анатольевна;
ORCID: <https://orsid.org/0000-0001-9397-5517>;
e-mail: casandra.2008@yandex.ru

Vladimir Z. Kharchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5092-4672>;
e-mail: mr.vzh43@mail.ru

Leonid L. Aliyev, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9401-4398>;
e-mail: all.spitfire@mail.ru

Larisa Kh. Duryagina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orsid.org/0000-0003-2110-1321>;
e-mail: terstom-ua@mail.ru

Lyudmila A. Degtyareva, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9463-0465>;
e-mail: belludic@yandex.ru

Tamara A. Dubrovina-Parus;
ORCID: <https://orsid.org/0000-0001-9397-5517>;
e-mail: casandra.2008@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author