

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА
CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 615.28:615.9:616.155.194-092.4
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-95-103>

Поступила в редакцию 20.03.2026
Received 20.03.2026

**С. П. Рубникович¹, О. Е. Бекжанова², Л. Э. Хасанова², Ш. Ф. Шамсиева²,
С. Х. Алимова², М. М. Астанакулова², Н. Т. Бабаджанова², Х. Ш. Мирзаев²**

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
²Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

**ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ АНТИСЕПТИКА ШИРОКОГО
СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ НА МОДЕЛИ ГЕМОЛИЗА ЭРИТРОЦИТОВ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO***

Аннотация. На сегодняшний день использование вместо известных ирригационных растворов новых антисептических препаратов привлекательно, поскольку последние имеют меньше побочных эффектов.

Цель исследования – оценить и сравнить цитотоксичность современных ирригационных растворов и антисептика Стоматидина в эксперименте *in vitro*.

Исследования проводились в четырех группах ($n = 10$): группа 1 – 3,0%-й р-р гипохлорита натрия (NaOCl); группа 2 – 2,0%-й р-р хлоргексидина (СНХ); группа 3 – антисептик Стоматидин; группа 4 – Стоматидин, активированный ультразвуком. 100,0 мкл каждого ирриганта добавляли к 2 мл разведенной суспензии эритроцитов, полученной от человека-добровольца.

Наличие у гемоглобина отчетливого спектра поглощения позволило оценивать степень гемолиза при помощи спектрофотометрии в единицах оптической плотности. С этой целью был проведен гемолитический анализ в микроцентрифужных пробирках, содержащих 10%-ю суспензию эритроцитов после термостатирования при температуре 37 °С в течение 60 мин. Процент гемолиза определялся с помощью спектрофотометрического считывания при 540 нм до и после термостатирования.

Увеличение процента гемолиза эритроцитов было максимальным у 3,0%-го р-ра NaOCl; далее – у 2,0%-го СНХ, минимальная цитотоксичность установлена у Стоматидина; увеличение процента гемолиза эритроцитов у Стоматидина и Стоматидина, активированного ультразвуком, не имело статистически значимых различий.

Ключевые слова: цитотоксичность, *in vitro*, гемолиз эритроцитов, гипохлорит натрия, хлоргексидин, Стоматидин, активированный ультразвук

Для цитирования: Оценка цитотоксичности антисептика широкого спектра действия на модели гемолиза эритроцитов в эксперименте *in vitro* / С. П. Рубникович, О. Е. Бекжанова, Л. Э. Хасанова [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 95–103. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-95-103>

**Sergey P. Rubnikovich¹, Olga E. Bekjanova², Lola E. Khasanova², Shohista F. Shamsieva²,
Sevara X. Alimova², Munisa M. Astanakulova², Nodira T. Babadjanova², Xusan Sh. Mirzaev²**

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
²Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**EVALUATION OF THE CYTOTOXICITY OF A BROAD-SPECTRUM ANTISEPTIC USING
A MODEL OF ERYTHROCYTE HEMOLYSIS IN AN *IN VITRO* EXPERIMENT**

Abstract. The use of new antiseptic preparations as irrigation solutions to replace well-known irrigants is an attractive option, as they have fewer side effects.

The purpose of the research was to evaluate and compare the cytotoxicity of modern irrigation solutions and the antiseptic Stomatidin in an *in vitro* experiment.

The study was conducted with four groups ($n = 10$): group 1 – 3.0 % sodium hypochlorite (NaOCl) solution; group 2 – 2.0 % chlorhexidine (CHX); group 3 – the antiseptic Stomatidin; and group 4 – ultrasound-activated Stomatidin. One hundred microliters of each irrigant were added to 2 mL of a diluted erythrocyte suspension obtained from a human volunteer.

The distinct absorption spectrum of hemoglobin enabled the assessment of the degree of hemolysis using spectrophotometry in units of optical density. For this purpose, a hemolytic analysis was performed in microcentrifuge tubes containing a 10 % erythrocyte suspension after incubation at 37 °C for 60 minutes. The percentage of hemolysis was determined by spectrophotometric reading at 540 nm before and after incubation.

The increase in the percentage of erythrocyte hemolysis was highest with the 3.0 % NaOCl solution, followed by 2.0 % CHX. The lowest cytotoxicity was observed with Stomatidin. The increase in the percentage of erythrocyte hemolysis for Stomatidin and ultrasound-activated Stomatidin showed no statistically significant differences.

Keywords: cytotoxicity, *in vitro*, erythrocyte hemolysis, sodium hypochlorite, chlorhexidine, Stomatidin, activated ultrasound

For citation: Rubnikov S. P., Bekjanova O. E., Khasanova L. E., Shamsieva Sh. F., Alimova S. X., Astanakulova M. M., Babadjanova N. T., Mirzaev X. Sh. Evaluation of the cytotoxicity of a broad-spectrum antiseptic using a model of erythrocyte hemolysis in an *in vitro* experiment. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 95–103 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-95-103>

Введение. Цель эндодонтической терапии – устранение патогенной микрофлоры, продуктов ее жизнедеятельности и тканевого распада из системы корневых каналов. Успешность эндодонтической терапии определяет эффективность лечения твердых тканей зубов, а ее эффективность во многом зависит от способности ирригационного раствора элиминировать микроорганизмы и загрязнения из корневых каналов [1–6].

Общеизвестно, что ирригационные растворы должны быть биосовместимы с тканями полости рта, нетоксичны, с хорошим запахом и вкусом [7–9]. Используемые в настоящее время ирриганты, несмотря на высокую эффективность при ирригации корневых каналов, не лишены существенных недостатков. Часто применяемый в наше время гипохлорит натрия (NaOCl) способен вызывать аллергические реакции, токсичен для тканей, окрашивает стоматологические инструменты, раздражает периапикальные ткани, не удаляет смазанный слой и имеет неприятный запах и вкус. Другой активно используемый ирригант – хлоргексидин (СНХ) при контакте с NaOCl образует канцерогенный продукт парахлоранилин, имеет неприятный запах и вкус, токсичен [10–14]. Неуклонный рост устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов, отрицательные побочные эффекты химических ирригантов определяют поиск альтернативных ирригантов [15]. В этой связи привлекают внимание новые антисептические препараты широкого спектра действия, эффективные против большого числа микроорганизмов и бактериальных пленок, что делает их перспективными для использования в качестве эндодонтических ирригантов [16]. Ирригационная обработка корневых каналов сопряжена с высоким риском попадания ирриганта в периапикальные ткани, что может привести к раздражению периапикальной зоны и развитию повреждения [17–20]. Поэтому важным этапом оценки нового ирригационного раствора является изучение его тканевой цитотоксичности. Для оценки цитотоксичности эндодонтических ирригантов используются различные модели клеточных культур [21, 22].

Воздействие любого токсического фактора в организме направлено в первую очередь на цитологическую мембрану клетки. Универсальной моделью цитологической мембраны являются эритроциты.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования стал сравнительный анализ цитотоксичности современных ирригационных растворов и Стоматидина в эксперименте *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Изучаемые ирригационные растворы: группа 1 – NaOCl 3,0%-й; группа 2 – СНХ 2,0%-й; группа 3 – Стоматидин; группа 4 – Стоматидин, активированный ультразвуком.

Оценка цитотоксического эффекта исследуемых ирригационных растворов проводилась на модели эритроцитов. Приготовление суспензии эритроцитов осуществляли согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания (ОФС.1.4.1.0007.15. Общая фармакопейная статья. Лекарственные формы для парентерального применения). Метод оценки

гемолитической активности основан на инкубации эритроцитов с рассматриваемыми ирригационными растворами, для чего 100,0 мкл каждого добавляли в разведенную суспензию эритроцитов, тщательно перемешивали и инкубировали в микроцентрифужных пробирках в течение 3 мин [23]. После инкубации содержимое микропробирок группы 4 (Стоматидин) активировали ультразвуком. При установлении дозы ирриганта и сроков инкубации учитывали рекомендации к аналогичного рода исследованиям. После инкубации взвесь эритроцитов и изучаемых ирригантов вновь центрифугировали в течение 10 мин при 1 000 об/мин, эритроциты осаждали, а в полученном супернатанте устанавливали уровень гемоглобина. Контролем служили пробы, в которых к эритроцитам добавляли 100,0 мкл 0,9%-го р-ра хлорида натрия. Каждый анализируемый раствор ирригантов исследовали в 10 повторностях. Полученные результаты заносили в таблицу. Если анализируемый ирригант вызывал гемолиз, гемоглобин из эритроцитов высвобождался в супернатант. Наличие у гемоглобина отчетливого спектра поглощения позволило оценивать степень гемолиза при помощи спектрофотометрии в единицах оптической плотности (ОП). С этой целью был проведен гемолитический анализ в микроцентрифужных пробирках, содержащих 10%-ю суспензию эритроцитов с использованием образцов при температуре 37 °С в течение 60 мин. Процент гемолиза определялся с помощью спектрофотометрического считывания при 540 нм. Измеряли ОП надосадочной жидкости опытной пробы, контрольной пробы и пробы с 100%-м гемолизом на спектрофотометре при длине волны 540 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду. ОП пробы с 100%-м гемолизом должна быть не менее 0,8 и не более 1,0 (в настоящем исследовании – 1,0).

Гемолитическую активность исследуемых ирригантов вычисляли в процентах по формуле:

$$\% H = (A_{\text{оп}} - A_{\text{к}}) \times 100 \times K/A_{100},$$

где $A_{\text{оп}}$ – светопоглощение опытной пробы (исследуемый ирригант); $A_{\text{к}}$ – светопоглощение контрольной пробы (физиологический раствор); A_{100} – светопоглощение воды со взвесью эритроцитов – 100%-й гемолиз, что равно 1,0; K – поправочный коэффициент, учитывающий дополнительное разведение водой при условии, что $A_{100} > 1,0$.

За наличие гемолитической активности принимали результат более 2,0 %.

Полученные данные статистически проанализированы программой ANOVA, для парного сравнения использовали апостериорный анализ теста Тьюки. Экспериментальное обоснование возможности применения эритроцитов в качестве модели при изучении мембраноповреждающего действия наночастиц.

Результаты исследований. При изучении способности ирригационных растворов повреждать мембраны эритроцитов установлено, что у всех исследованных растворов после инкубирования интенсивность окраски супернатантов после воздействия изучаемых ирригационных растворов на суспензию эритроцитов достоверно превышала таковую контрольных проб. Таким образом, исследуемые ирриганты вызывали повреждение эритроцитарных мембран и выход гемоглобина из эритроцитов в среду инкубации, что свидетельствует об их цитотоксическом действии. Результаты исследования воздействия изучаемых ирригационных растворов на суспензию эритроцитов представлены в табл. 1.

Статистическая обработка полученных данных при помощи программы ANOVA показала статистически значимую разницу процента гемолиза эритроцитов (% H) после воздействия сравниваемых ирригантов (табл. 2). Для выявления ирриганта с наиболее высокой цитотоксичностью были осуществлены попарные межгрупповые сравнения (табл. 3).

Согласно результатам статистического анализа парного сравнения цитолитической активности изучаемых ирригационных растворов наиболее высокая цитотоксичность установлена у 3%-го NaOCl (табл. 1, 3). Так, цитолитическая активность этого ирриганта (группа 1) превосходит СНХ (группа 2) на 18,5 %; Стоматидин (группа 3) – на 27,80 %; Стоматидин с ирригацией ультразвуком (группа 4) – на 27,8 % (табл. 3). Самая низкая цитотоксичность среди групп

сравнения зарегистрирована у группы 3 – Стоматидин. Применение ультразвуковой ирригации статистически незначимо ($p \geq 0,05$), увеличивает цитотоксичность Стоматидина на 1,1 % (группы 2, 3) (табл. 3).

Т а б л и ц а 1. Процент гемолиза эритроцитов (% Н), оцененный по изменению интенсивности окрашивания супернатантов

Table 1. Percent of erythrocyte hemolysis (% H), assessed by the change in the staining intensity of the supernatants

Статистический показатель	Ирригант			
	x1, NaOCl	x2, CHX	x3, Стоматидин	x4, Стоматидин + PUI
<i>M</i>	40,2	21,7	11,3	12,4
<i>S</i>	7,71	5,54	5,58	5,52
$\pm m$	2,32	1,66	1,67	1,66

П р и м е ч а н и е. Тест Тьюки – Крамера: средние значения пар x1–x2, x1–x3, x1–x4 и x2–x4 существенно различаются. *M* – средняя величина, *S* – стандартное отклонение, $\pm m$ – среднее квадратическое отклонение, x1 – группа 1, x2 – группа 2, x3 – группа 3, x4 – группа 4.

Т а б л и ц а 2. Межгрупповые различия процента гемолиза эритроцитов (% Н) в группах сравнения в анализе ANOVA

Table 2. Intergroup differences in the percentage of erythrocyte hemolysis (% H) in the comparison groups according to ANOVA

Источник	DF	Сумма квадратов	Средний квадрат	<i>F</i> -статистика	<i>p</i> -значение
Группы (между группами)	3	5 365,4	1 788,4667	47,1269	1,499e-12
Ошибка (внутри групп)	36	1 366,1999	37,95		
Общий	39	6 731,5999	172,6051		

П р и м е ч а н и е. DF – степень свободы (degrees of freedom).

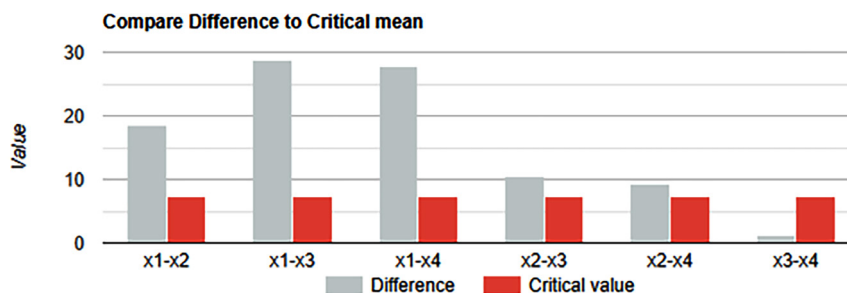
Т а б л и ц а 3. Парные межгрупповые сравнения процента гемолиза эритроцитов (% Н) после воздействия различных ирригантов в тесте Тьюки – Крамера

Table 3. Pairwise intergroup comparisons of hemolysis percentage (% H) after exposure to various irrigants using the Tukey-Kramer test

Пара групп	Разница	ЮВ	В	Нижний КИ	Верхний КИ	Критическое среднее	<i>p</i> -значение
x1–x2	18,5	1,9481	9,4965	11,0802	25,9198	7,4198	4,57e-7
x1–x3	28,9	1,9481	14,8352	21,4802	36,3198	7,4198	1,721e-11
x1–x4	27,8	1,9481	14,2705	20,3802	35,2198	7,4198	3,609e-11
x2–x3	10,4	1,9481	5,3386	2,9802	17,8198	7,4198	0,003107
x2–x4	9,3	1,9481	4,7739	1,8802	16,7198	7,4198	0,009204
x3–x4	1,1	1,9481	0,5647	–6,3198	8,5198	7,4198	0,9781

П р и м е ч а н и е. ЮВ – стандартная ошибка разности, В – разница/стандартная ошибка, нижний КИ – нижний доверительный интервал разницы, верхний КИ – верхний доверительный интервал разницы.

Каждая из пар разностей процента гемолиза (% Н) после воздействия исследуемых ирригантов сравнивалась с рассчитанным критическим средним. Элементы пары считали значительно различными, если модуль разности между сравниваемыми парами (x1–x2, x1–x3, x1–x4, x2–x3 и x2–x4) превышал критическую среднюю величину, что позволяло сделать вывод о высокой гемолитической активности примененных ирригантов. При этом модуль разности между x3–x4, равный 1,1 %, не превышал критический размах (7,4198), что позволяет считать, что ультразвуковая активация Стоматидина не имеет существенного влияния на гемолитические свойства препарата (рисунок).



Сравнение разностей средних величин попарных межгрупповых сравнений процента гемолиза эритроцитов (% H) после воздействия различных ирригантов

Comparison of differences in the mean values of the pairwise intergroup comparisons of the percentage of erythrocyte hemolysis (% H) after exposure to various irrigants

Обсуждение. Главной функцией ирригантов корневого канала является дезинфекция системы корневых каналов без повреждения периапикальных тканей. Без дезинфекции содержимого корневого канала и растворения продуктов распада микроорганизмы продолжают размножение в системе корневых каналов. Однако экструдирование токсичных ирригантов за зону периапикального отверстия инициирует острые воспалительные реакции и повреждение тканей. Таким образом, ирригационный раствор должен быть изучен не только с позиций его микробиологической и биохимической эффективности – особое внимание следует уделять исследованиям токсического воздействия ирриганта на ткани организма. С этой целью наиболее целесообразно выполнить тестирование биологической совместимости ирригационного раствора с учетом его влияния на клеточные мембраны. Для оценки цитотоксичности эндодонтических ирригантов используются различные модели клеточных культур, такие как эмбриональные клетки пульпы зуба, фибробласты десны, клетки пародонта.

Исследования проводились в четырех группах ($n = 10$): группа 1 – 3,0%-й р-р NaOCl; группа 2 – 2,0%-й р-р СНХ; группа 3 – антисептик Стоматидин, группа 4 – Стоматидин, активированный ультразвуком. 100,0 мкл каждого ирриганта добавляли к 2 мл разведенной суспензии эритроцитов, полученной от человека-добровольца. Наличие у гемоглобина отчетливого спектра поглощения позволило оценивать степень гемолиза при помощи спектрофотометрии в единицах ОП. С этой целью был проведен гемолитический анализ в микроцентрифужных пробирках, содержащих 10%-ю суспензию эритроцитов после термостатирования при температуре 37 °С в течение 60 мин. Процент гемолиза определялся с помощью спектрофотометрического считывания при 540 нм до и после термостатирования. Увеличение процента гемолиза эритроцитов было максимальным у 3,0%-го р-ра NaOCl; далее – у 2,0%-го СНХ, минимальная цитотоксичность установлена у Стоматидина; увеличение гемолиза эритроцитов у Стоматидина и Стоматидина, активированного ультразвуком, не имело статистически значимых различий. В настоящем исследовании Стоматидин имел самую низкую цитотоксичность, и его обработка ультразвуком в терапевтических диапазонах не приводила к статистически значимому увеличению цитотоксичности. Эритроциты человека под действием токсических веществ подвержены гемолизу, вследствие которого выделяют внутриклеточный гемоглобин, количество которого отражает число разрушенных клеток и может быть легко измерено. Осмоляльность изотонического солевого раствора соответствует таковой крови, поэтому в качестве контроля выбран физиологический раствор, не разрушающий эритроциты.

Использование 3,0%-го р-ра NaOCl для биомеханической очистки корневых каналов клинически оправдано. Несмотря на то что NaOCl широко используется в эндодонтической практике, способен растворять ткани, обладает высокой антимикробной эффективностью, вызывает опасение его высокая цитотоксическая активность. Даже 0,25%-й NaOCl токсичен для периапикальных тканей. При этом ирригант имеет такие отрицательные побочные эффекты, как контактный дерматит, крапивница, фоточувствительность, десквамативный гингивит, обесцвечивание зубов, изменение вкуса и ототоксичность. Диссоциирует на гипохлорит-ион и хлорноватистую

кислоту, способные генерировать супероксидные радикалы, вызывающие окислительное повреждение и гибель клеток. СНХ, другой коммерчески доступный ирригант корневого канала, также характеризуется высокой бактерицидной эффективностью, но его бактерицидные концентрации высоко токсичны и смертельны для фибробластов. Предполагается, что СНХ обладает противомикробной активностью и нетоксичен для внутриканального содержимого. Однако имеются сведения о том, что высокие концентрации ирриганта приводят к обширному клеточному повреждению, коагуляция цитоплазмы и преципитации белков и нуклеиновых кислот. Токсические эффекты СНХ заключаются в индукции апоптоза и аутофагической/некротической гибели клеток и сопутствующим нарушениям функции митохондрий внутриклеточном увеличении Ca^{2+} и окислительном стрессе. Его литические свойства могут быть причиной гемолиза. Таким образом, СНХ даже в низких концентрациях токсичен для клеток организма человека. Антисептик, содержащий 0,2 % СНХ, продемонстрировал наибольшую цитотоксичность на клетках первичных фибробластов десен человека.

Изученный нами антисептик Стоматидин (Гексетидин) является производным пиримидина, 100 мл которого содержат 100 мг гексетидина и 9 % спирта. Стоматидин широко используется для поддержания здоровья полости рта, при инфекциях слизистых оболочек полости рта, тонзиллитах и фарингитах, а также как средство гигиены полости рта противомикробного и антифугального действия. Механизм действия Стоматидина основан на лизисе бактериальной мембраны, приводящей к нарушениям бактериального метаболизма. В силу катионной структуры Стоматидин не адсорбируется на слизистых оболочках и зубном налете, легко диссоциирует или разрушается. Установлена одинаково высокая антимикробная эффективность Стоматидина и СНХ на динамику подавления прироста зубных бляшек. При этом Стоматидин имеет наименьшее токсическое влияние на мембраны эритроцитов. Кратковременная ультразвуковая активация Стоматидина не оказывает существенного отрицательного действия на уровень гемолиза эритроцитов. Это согласуется с позицией других авторов, доказавших, что кратковременное воздействие ультразвука низкой интенсивности может снизить и/или устранить цитотоксичность, связанную с воздействием цитостатиков на культуру раковых клеток, модулирует взаимодействие клеток и лекарственных препаратов, усиливая специфический эффект, что влияет на доставку лекарственных препаратов с помощью ультразвука, а также способно усиливать регенеративные и ремоделирующие этапы восстановления клеток.

Заключение. В рамках проведенного исследования все изученные ирригационные растворы оказывали литическое действие на цитологическую мембрану эритроцитов. Установлено, что NaOCl и СНХ обладают наиболее высокой цитотоксичностью, что должно вызывать настороженность при их использовании при открытом апексе. С учетом низкой цитотоксичности, даже на модели хрупких эритроцитарных мембран, при риске периапикальной экструзии предпочтительно использование Стоматидина. Учитывая высокую антимикробную эффективность, продолжительность антимикробного действия и биосовместимость Стоматидина к тканям организма, его можно рассматривать как потенциальную альтернативу современным ирригантам корневого канала и дополнение к механической обработке в эндодонтии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review / F. Afennich, D. Slot, N. Hossainian, G. A. Van der Weijden // *International Journal of Dental Hygiene*. – 2011. – Vol. 9, N 3. – P. 182–190. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2010.00478.x>
2. Comparative Evaluation of the Cytotoxic Effects of Different Oral Antiseptics: A Primary Culture Study / N. Z. Alpaslan Yayli, S. K. Tunc, B. U. Degirmenci [et al.] // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 24, N 3. – P. 313–320. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_253_20
3. Exposure to low intensity ultrasound removes paclitaxel cytotoxicity in breast and ovarian cancer cells / C. Amaya, Sh. Luo, J. Baigorri [et al.] // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21, N 1. – Art. 981. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08722-7>
4. Effect of Therapeutic Ultrasound on the Mechanical and Biological Properties of Fibroblasts / R. P. Cárdenas-Sandoval, H. F. Pastrana-Rendón, A. Avila [et al.] // *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. – 2023. – Vol. 9, N 2. – P. 263–278. <https://doi.org/10.1007/s40883-022-00281-y>

5. Clinical study on the effectiveness and side effects of hexetidine and chlorhexidine mouthrinses versus a negative control / C. P. Ernst, K. Canbek, A. Dillenburger, B. Willershausen // *Quintessence International*. – 2005. – Vol. 36, N 8. – P. 641–652.
6. Comparative Evaluation of Cytotoxicity of *Neem* Leaf Extract, 2 % Chlorhexidine, *Nigella sativa* Extract and 3 % Sodium Hypochlorite / V. G. Raju, A. S. Ahamed, V. Krishnamurthy [et al.] // *World Journal of Dentistry*. – 2022. – Vol. 13, N 1. – P. 46–52. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10015-1894>
7. Gomes, B. P. F. A. Irrigants and irrigation activation systems in Endodontics / B. P. F. A. Gomes, E. Aveiro, A. Kishen // *Brazilian Dental Journal*. – 2023. – Vol. 34, N 4. – P. 1–33. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202305577>
8. Karpiński, T. M. Chlorhexidine – pharmaco-biological activity and application / T. M. Karpiński, A. K. Szkaradkiewicz // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 19, N 7. – P. 1321–1326.
9. Comparative Evaluation of the Cytotoxic Effects of Different Oral Antiseptics: A Primary Culture Study / N. Z. A. Yayli, S. K. Tunc, B. U. Degirmenci [et al.] // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 24, N 3. – P. 313–320. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_253_20
10. Mervrayano, J. Perbandingan Efektivitas Obat Kumur yang Mengandung Chlorhexidine dengan Povidone Iodine terhadap *Streptococcus* / J. Mervrayano, R. Rahmatini, E. Bahar // *Jurnal Kesehatan Andalas*. – 2015. – Vol. 4, N 1. – Art. 169. <https://doi.org/10.25077/jka.v4i1.216>
11. Mishra, A. The influence of sodium hypochlorite concentration on the fibrin structure of human blood clots and transforming growth factor-beta 1 release: an *ex vivo* study / A. Mishra, V. Natanasabapathy, N. Suresh // *Restorative Dentistry and Endodontics*. – 2022. – Vol. 47, N 4. – Art. e42. <https://doi.org/10.5395/rde.2022.47.e42>
12. Tanalp, J. A critical analysis of research methods and experimental models to study apical extrusion of debris and irrigants / J. Tanalp // *International Endodontic Journal*. – 2022. – Vol. 55, suppl. 1. – P. 153–177. <https://doi.org/10.1111/iej.13686>
13. Nazarchuk, O. A. The research of antimicrobial efficacy of antiseptics decamethoxin, miramistin and their effect on nuclear DNA fragmentation and epithelial cell cycle / O. A. Nazarchuk, I. L. Cheresniuk, H. H. Nazarchuk // *Wiadomości Lekarskie*. – 2019. – Vol. 72, N 3. – P. 374–380. <https://doi.org/10.36740/wlek201903111>
14. Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy / X. Zou, X. Zheng, Y. Liang [et al.] // *International Journal of Oral Science*. – 2024. – Vol. 16, N 1. – Art. 23. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00280-5>
15. Novamaura, R. Comparison of the effects of hexetidine and chlorhexidine mouthwash on the plaque index / R. Novamaura, F. Meliawaty, Jeffrey // *Odonto: Dental Journal*. – 2022. – Vol. 9, N 2. – P. 327–334. <https://doi.org/10.30659/odj.9.2.327-333>
16. Pulsed Ultrasound Modulates the Cytotoxic Effect of Cisplatin and Doxorubicin on Cultured Human Retinal Pigment Epithelium Cells (ARPE-19) / S. O. Mohammadi, M. C. LaRocca, Ch. D. Yang [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Ophthalmology*. – 2023. – Vol. 1, N 4. – P. 107–116. <https://doi.org/10.3390/jcto1040013>
17. Engineering a Microphysiological Model for Regenerative Endodontic Studies / D. Sanz-Serrano, M. Mercade, F. Ventura, C. Sánchez-de-Diego // *Biology*. – 2024. – Vol. 13, N 4. – Art. 221. <https://doi.org/10.3390/biology13040221>
18. “Comparative evaluation of cytotoxicity of three herbal endodontic irrigants at three intervals of time” – An *in vitro* study / H. Suraksha, Sh. Shetty, K. B. Jayalakshmi [et al.] // *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*. – 2024. – Vol. 27, N 11. – P. 1126–1130. https://doi.org/10.4103/jcde.jcde_525_24
19. Dexamethasone exacerbates cytotoxic chemotherapy induced lethargy and weight loss in female tumor free mice / J. Wong, L. T. Tran, K. A. Lynch, L. J. Wood // *Cancer Biology and Therapy*. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 87–96. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1394549>
20. Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy / X. Zou, X. Zheng, Y. Liang [et al.] // *International Journal of Oral Science*. – 2024. – Vol. 16, N 1. – Art. 23. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00280-5>
21. Бекжанова, О. Е. Совершенствование дезинфекции латеральных микроканалов при эндодонтическом лечении зубов / О. Е. Бекжанова, Н. Ш. Абдулхакова, М. М. Астанакулова // *Российский стоматологический журнал*. – 2020. – Т. 24, № 6. – С. 364–368.
22. Бекжанова, О. Е. Особенности обработки латеральных каналцев при эндодонтическом лечении зубов / О. Е. Бекжанова, Н. Ш. Абдулхакова // *Стоматология вчера, сегодня, завтра: сб. науч. тр. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию стомат. фак. (Минск, 02–03 апр. 2020 г.) / Бел. гос. мед. ун-т; под общ. ред. Т. Н. Тереховой. – Мн., 2020. – С. 43–47.*
23. Бекжанова, О. Е. Микробиологическая оценка эффективности санации корневых каналов декасаном в динамике лечения деструктивных форм периодонтита / О. Е. Бекжанова, Н. Ш. Абдулхакова // *Stomatologiya*. – 2019. – № 4. – С. 23–26. – URL: <https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/1470/1416> (дата доступа: 27.03.2026).

References

1. Afennich F., Slot D., Hossainian N., Van der Weijden G. A. The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. *International Journal of Dental Hygiene*, 2011, vol. 9, no. 3, pp. 182–190. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2010.00478.x>
2. Alpaslan Yayli N. Z., Tunc S. K., Degirmenci B. U., Dikilitas A., Taspinar M. Comparative Evaluation of the Cytotoxic Effects of Different Oral Antiseptics: A Primary Culture Study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 2021, vol. 24, no. 3, pp. 313–320. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_253_20
3. Amaya C., Luo Sh., Baigorri J., Baucells R., Smith E. R., Xu X.-X. Exposure to low intensity ultrasound removes paclitaxel cytotoxicity in breast and ovarian cancer cells. *BMC Cancer*, 2021, vol. 21, no. 1, art. 981. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08722-7>

4. Cárdenas-Sandoval R. P., Pastrana-Rendón H. F., Avila A., Ramírez-Martínez A. M., Navarrete-Jimenez M. L., Ondo-Mendez A. O., Garzón-Alvarado D. A. Effect of Therapeutic Ultrasound on the Mechanical and Biological Properties of Fibroblasts. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 2023, vol. 9, no. 2, pp. 263–278. <https://doi.org/10.1007/s40883-022-00281-y>
5. Ernst C. P., Canbek K., Dillenburger A., Willershausen B. Clinical study on the effectiveness and side effects of hexetidine and chlorhexidine mouthrinses versus a negative control. *Quintessence International*, 2005, vol. 36, no. 8, pp. 641–652.
6. Raju V. G., Ahamed A. S., Krishnamurthy V., Selvendran K. E., Alshawkani H. A. A., Allayl O. A. H., Alhoomood M. A. I., Sumayli M. A. A., Bhandi Sh. Comparative Evaluation of Cytotoxicity of *Neem* Leaf Extract, 2 % Chlorhexidine, *Nigella sativa* Extract and 3 % Sodium Hypochlorite. *World Journal of Dentistry*, 2022, vol. 13, no. 1, pp. 46–52. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10015-1894>
7. Gomes B. P. F. A., Aveiro E., Kishen A. Irrigants and irrigation activation systems in Endodontics. *Brazilian Dental Journal*, 2023, vol. 34, no. 4, pp. 1–33. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202305577>
8. Karpiński T. M., Szkaradkiewicz A. K. Chlorhexidine – pharmaco-biological activity and application. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2015, vol. 19, no. 7, pp. 1321–1326.
9. Yayli N. Z. A., Tunc S. K., Degirmenci B. U., Dikilitas A., Taspınar M. Comparative Evaluation of the Cytotoxic Effects of Different Oral Antiseptics: A Primary Culture Study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 2021, vol. 24, no. 3, pp. 313–320. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_253_20
10. Mervrayano J., Rahmatini R., Bahar E. Perbandingan Efektivitas Obat Kumur yang Mengandung Chlorhexidine dengan Povidone Iodine terhadap Streptococcus. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2015, vol. 4, no. 1, art. 169. <https://doi.org/10.25077/jka.v4i1.216>
11. Mishra A., Natanasabapathy V., Suresh N. The influence of sodium hypochlorite concentration on the fibrin structure of human blood clots and transforming growth factor-beta 1 release: an *ex vivo* study. *Restorative Dentistry and Endodontics*, 2022, vol. 47, no. 4, art. e42. <https://doi.org/10.5395/rde.2022.47.e42>
12. Tanalp J. A critical analysis of research methods and experimental models to study apical extrusion of debris and irrigants. *International Endodontic Journal*, 2022, vol. 55, suppl. 1, pp. 153–177. <https://doi.org/10.1111/iej.13686>
13. Nazarchuk O. A., Cheresniuk I. L., Nazarchuk H. H. The research of antimicrobial efficacy of antiseptics decamethoxin, miramistin and their effect on nuclear DNA fragmentation and epithelial cell cycle. *Wiadomości Lekarskie*, 2019, vol. 72, no. 3, pp. 374–380. <https://doi.org/10.36740/wlek201903111>
14. X. Zou, X. Zheng, Y. Liang, Zhang Ch., Fan B., Liang J. [et al.]. Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy. *International Journal of Oral Science*, 2024, vol. 16, no. 1, art. 23. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00280-5>
15. Novamaura R., Meliawaty F., Jeffrey. Comparison of the effects of hexetidine and chlorhexidine mouthwash on the plaque index. *Odonto: Dental Journal*, 2022, vol. 9, no. 2, pp. 327–334. <https://doi.org/10.30659/odj.9.2.327-333>
16. Mohammadi S. O., LaRocca M. C., Yang Ch. D., Jessen J., Kenney M. C., Lin K. Y. Pulsed Ultrasound Modulates the Cytotoxic Effect of Cisplatin and Doxorubicin on Cultured Human Retinal Pigment Epithelium Cells (ARPE-19). *Journal of Clinical and Translational Ophthalmology*, 2023, vol. 1, no. 4, pp. 107–116. <https://doi.org/10.3390/jcto1040013>
17. Sanz-Serrano D., Mercade M., Ventura F., Sánchez-de-Diego C. Engineering a Microphysiological Model for Regenerative Endodontic Studies. *Biology*, 2024, vol. 13, no. 4, art. 221. <https://doi.org/10.3390/biology13040221>
18. Suraksha H., Shetty Sh., Jayalakshmi K. B., Sujatha I., Harishma S., Choudhary S. “Comparative evaluation of cytotoxicity of three herbal endodontic irrigants at three intervals of time” – An *in vitro* study. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 2024, vol. 27, no. 11, pp. 1126–1130. https://doi.org/10.4103/jcde.jcde_525_24
19. Wong J., Tran L. T., Lynch K. A., Wood L. J. Dexamethasone exacerbates cytotoxic chemotherapy induced lethargy and weight loss in female tumor free mice. *Cancer Biology and Therapy*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 87–96. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1394549>
20. Zou X., Zheng X., Liang Y., Zhang Ch., Fan B., Liang J., Ling J. [et al.]. Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy. *International Journal of Oral Science*, 2024, vol. 16, no. 1, art. 23. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00280-5>
21. Bekzhanova O. E., Abdulkhakova N. Sh., Astanakulova M. M. Improving the disinfection of lateral microcanals in endodontic dental treatment. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal* [Russian Dental Journal], 2020, vol. 24, no. 6, pp. 364–368 (in Russian).
22. Bekzhanova O. E., Abdulkhakova N. Sh. Feature finishing of lateral microchannels in endodontic dentistry. *Stomatologiya vchera, segodnya, zavtra: sbornik nauchnykh trudov yubileinoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 60-letiyu stomatologicheskogo fakul'teta (Minsk, 02–03 aprelya 2020 goda)* [Dentistry Yesterday, Today, Tomorrow: Proceedings of the Jubilee Scientific and Practical Conference with International Participation Dedicated to the 60th Anniversary of the Faculty of Dentistry]. Minsk, 2020, pp. 43–47 (in Russian).
23. Bekzhanova O. E., Abdulkhakova N. Sh. Microbiological assessment of the effectiveness of root canal rehabilitation with decasan in the dynamics of treatment of destructive forms of periodontitis. *Stomatologiya*, 2019, no. 4, pp. 23–26. Available at: <https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/1470/1416> (accessed 27.03.2026) (in Russian).

Информация об авторах

Рубникович Сергей Петрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, ректор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

Бекжанова Ольга Есеновна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: bekjanovaolga@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1686-1820>

Хасанова Лола Эмильевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: lola.e.khasanova@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0007-7744-4469>

Шамсиева Шохиста Фазлиддиновна – ассистент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: shamsiyevashohista8@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0004-5547-2037>

Алимова Севара Хаитматовна – канд. мед. наук, доцент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: alimovasevara217@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-8516-172X>

Астанакулова Муниса Мирзаевна – канд. мед. наук, доцент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: munisa.suyunova@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0000-9979-4821>

Бабаджанова Нодира Таировна – канд. мед. наук, ассистент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: Babadjanovanodira9@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-2890-0978>

Мирзаев Хусан Шокиржонович – ассистент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: xusanmirzaev91@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-3396-1441>

Information about the authors

Sergey P. Rubnikovich – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

Olga E. Bekjanova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: bekjanovaolga@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1686-1820>

Lola E. Khasanova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: lola.e.khasanova@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0007-7744-4469>

Shohista F. Shamsieva – Assistant. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: shamsiyevashohista8@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0004-5547-2037>

Sevara X. Alimova – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: alimovasevara217@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-8516-172X>

Munisa M. Astanakulova – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: munisa.suyunova@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0000-9979-4821>

Nodira T. Babadjanova – Ph. D. (Med.), Assistant. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: Babadjanovanodira9@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-2890-0978>

Xusan Sh. Mirzaev – Assistant. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: xusanmirzaev91@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-3396-1441>