

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЧЕЛЯБИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И  
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

На правах рукописи

**КОРНИЛОВА Наталья Валентиновна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ  
КИСЛОТЫ НА ЭТАПЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА**

14.01.14 – стоматология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
кандидат медицинских наук,  
доцент И.А. БУТЮГИН  
Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор И.А. ВОЛЧЕГОРСКИЙ

Челябинск – 2011

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОТИТА.....	15
1.1. Воспалительные заболевания пародонта как медико-социальная проблема.....	15
1.2. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта .....	18
1.2.1. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе пародонтита.....	26
1.3. Современные аспекты комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита. Применение антиоксидантов в стоматологии.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Материалы исследования.....	37
2.2. Методы обследования больных.....	40
2.2.1. Методы оценки эмоционального статуса и удовлетворённости жизнью обследованных больных .....	40
2.2.2. Клинические методы обследования больных.....	47
2.2.3. Рентгенологическое исследование.....	53
2.2.4. Определение состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в ротовой жидкости.....	54
2.3. Методика лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом с применением производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты.....	55
2.4. Фармакоэкономический метод «затраты-эффективность».....	58
2.5. Статистические методы.....	59

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ .....	60
3.1. Общая характеристика больных, включённых в исследование.....	60
3.2. Особенности эмоционального статуса больных хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести.....	62
3.3. Результаты клинического обследования больных хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести .....	64
3.4. Состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести.....	70
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА.....	74
4.1. Общая характеристика групп больных, включённых в исследование.....	74
4.2. Клиническая оценка эффективности местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных хроническим генерализованным пародонтитом .....	75
4.3. Влияние местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на показатели эмоционального статуса больных хроническим генерализованным пародонтитом .....	79
4.4. Динамика показателей системы «перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита» ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом .....	81
4.5. Фармакоэкономический анализ местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных хроническим генерализованным пародонтитом.....	84
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	90

ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АО	- препараты антиоксидантного действия (антиоксиданты)
АОЗ	- антиоксидантная защита
АОС	- антиоксидантная система
ВМА	- Всемирная медицинская ассоциация
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГБ	- гипертоническая болезнь
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ГПР	- гигиена полости рта
ДК	- диеновые конъюгаты
ЗЧА	- зубочелюстные аномалии
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИОПБ	- индекс общего психологического благополучия
ИУЖ	- индекс удовлетворённости жизнью
КД	- кетодиены
ЛС	- лекарственное средство
ЛСТ	- лёгкая степень тяжести заболевания
ОС	- окислительный стресс
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
СМ	- сиалометрия
СР	- свободные радикалы
ССТ	- средняя степень тяжести заболевания
СТ	- сопряжённые триены
ФН ВНЧС	- функциональные нарушения височно-нижнечелюстного сустава
ХГП	- хронический генерализованный пародонтит
ЦП	- церулоплазмин

CEA	- соотношение затраты – эффективность
CPITN	- Community Periodontal Index of Treatment Needs
DMC	- direct medical costs (прямые медицинские затраты на 1 пациента)
Ef	- effectiveness (эффективность лечения в выбранных единицах)
NaCl	- хлорид натрия
OHI-S	- Oral Hygiene Indices Simplified (упрощённый индекс гигиены полости рта)
PBI	- papilla bleeding index (папиллярный индекс кровоточивости)
PI	- пародонтальный индекс Рассела
PMA	- папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
$\alpha$ -ТК	- альфа-токоферол

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Заболевания пародонта до настоящего времени остаются насущной медико-социальной проблемой. По данным разных авторов распространенность заболеваний пародонта достигает 98% [35, 188, 204].

В связи с этим болезни пародонта стоят на одном из первых мест среди заболеваний, являющихся причиной удаления зубов. Анатомическая и функциональная неполноценность при заболеваниях пародонта является причиной нарушения функции желудочно-кишечного тракта, эстетических дефектов, моральной угнетенности, а восстановление зубного ряда влечет за собой значительные финансовые затраты и тысячи часов потерянного рабочего времени в общегосударственном масштабе [136, 234, 235].

Эпидемиологические исследования указывают на преобладание в структуре пародонтальной патологии воспалительных заболеваний, основной причиной возникновения которых является воздействие микроорганизмов зубной бляшки на ткани пародонта. Не отрицая микробного фактора, вопросы этиологии и патогенеза заболеваний пародонта необходимо рассматривать с точки зрения суммарного воздействия многих факторов: влияния аутоиммунных процессов, нервной системы, обменных и гормональных нарушений, стрессовых состояний, которые приводят к нарушению окислительных процессов, повышению проницаемости биологических мембран, нарушению микроциркуляции в сосудистой стенке пародонта [10, 61].

Известные представления о роли оксидативного стресса в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (ХГП) позволяют рассматривать содержание перекисленных липидов в ротовой жидкости и её

антиокислительный потенциал в качестве возможных предикторов эскалации воспалительного поражения пародонта [67, 70, 71, 78].

С целью совершенствования подходов к лечению ХГП в пародонтологии широко изучается целесообразность коррекции оксидативного стресса (ОС), считающегося узловым механизмом развития ХГП [120, 116].

Особого внимания заслуживает ОС-регулирующая активность мексидола, являющегося эффективным средством лечения заболеваний пародонта [39, 61, 80, 86, 87, 112, 113, 114, 132, 163]. Мексидол ограничивает чрезмерные проявления ОС и стимулирует этот процесс при его субоптимальной выраженности [29]. Данное лекарственное средство (ЛС) одновременно является производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Это послужило основанием для сравнительного анализа эффективности местного применения мексидола с использованием изолированных производных 3-оксипиридина (эмоксипина) и янтарной кислоты (реамберина) на этапе медикаментозного лечения ХГП. Подобный анализ в пародонтологии до настоящего времени не проводился.

Водорастворимые производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты отечественного производства эмоксипин, реамберин и мексидол успешно применяются в неврологии, психиатрии, хирургии, эндокринологии, офтальмологии и др. [19, 76, 79, 100, 126, 129, 133]. Обладая широким спектром фармакологической активности, они стабилизируют мембраны клеток, улучшают микроциркуляцию, нормализуют клеточный метаболизм, улучшают энергетический обмен в клетке, снижают гипоксию. Препараты нетоксичны, хорошо переносятся в любом возрасте, совместимы с другими лекарствами, эффективны при лечении широкого спектра заболеваний. Однако, местное применение изолированных производных 3-оксипиридина (эмоксипина) и янтарной кислоты (реамберина), в клинике воспалительных заболеваний пародонта изучено недостаточно. В литературе мы не встретили данных о



местном применении эмоксипина и реамберина в лечении ХГП и сравнении фармакотерапевтической активности этих препаратов с мексидолом.

Таким образом, данное исследование, посвящённое сравнительному изучению эффективности местного применения эмоксипина, реамберина и мексидола на этапе медикаментозного лечения ХГП, представляется весьма актуальным, учитывая различную стоимость этих ЛС на фармацевтическом рынке России и необходимость совершенствования подходов к лечению ХГП.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита путём местного применения эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида), реамберина (N-(1-дезоксиглюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцината) и мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) и сравнительного изучения их влияния на пародонтологический статус, выраженность оксидативного стресса, сопутствующие эмоциональные нарушения и удовлетворённость жизнью больных.

### **Задачи исследования**

1. Выявить особенности клинического течения хронического генерализованного пародонтита лёгкой и средней степени тяжести в сопоставлении с показателями эмоционального благополучия и удовлетворённости жизнью обследованных больных.
2. Провести сравнительный анализ пародонтологического статуса у больных хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести в сопоставлении с состоянием системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в ротовой жидкости.
3. Изучить и сравнить влияние местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на клиническое состояние пародонта, показатели системы «перекисное окисление

липидов – антиоксидантная защита» в ротовой жидкости, эмоциональный статус и удовлетворённость жизнью больных хроническим генерализованным пародонтитом.

4. Провести фармакоэкономический анализ эффективности применения эмоксипина, реамберина и мексидола на этапе медикаментозного лечения больных с хроническим генерализованным пародонтитом по показателю «затраты-эффективность».

### **Научная новизна**

Установлено, что ухудшение пародонтологического статуса больных, по мере прогрессирования ХГП, приводит к снижению индексов общего психологического благополучия и удовлетворённости жизнью.

Впервые показано, что прогрессирование ХГП от лёгкой степени тяжести к средней, сопровождается «острофазовым» увеличением уровня церулоплазмينا и достоверным уменьшением содержания продуктов липидной пероксидации в ротовой жидкости пациентов.

Впервые проведено сравнительное клинико-фармакологическое изучение влияния отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты – 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида (эмоксипина), N-(1-дезоксиглюцитол-1-ил)-N-метиламмония, натрия сукцината (реамберина) и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (мексидола) на пародонтологический статус, показатели системы ПОЛ-АОЗ ротовой жидкости, выраженность эмоциональных нарушений и удовлетворённость жизнью у больных ХГП.

Впервые установлено, что местное применение изолированного производного 3-оксипиридина – эмоксипина на этапе медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита, улучшая состояние пародонта больных, не оказывает влияния на изучаемые параметры системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» ротовой жидкости.

Эмоксипин вызывает позитивную динамику показателя общего психологического благополучия, но не влияет на удовлетворённость жизнью.

Впервые продемонстрировано, что местное применение производного 3-оксипиридина и янтарной кислоты – мексидола на этапе медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита увеличивает концентрацию церулоплазмينا в ротовой жидкости и вызывает существенное нарастание показателей эмоционального благополучия пациентов.

Впервые показано, что местное применение изолированного производного янтарной кислоты – реамберина на этапе медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита, улучшая пародонтологический статус больных, одновременно снижает концентрацию гептанрастворимых диеновых конъюгатов и повышает содержание церулоплазмينا в ротовой жидкости пациентов. Это сопровождается улучшением эмоционального статуса обследованных больных. В отличие от эмоксипина и мексидола, реамберин достоверно снижает пародонтологический индекс Рассела и повышает удовлетворённость жизнью больных хроническим генерализованным пародонтитом.

Впервые установлено, что реамберин, при местном применении на этапе медикаментозной терапии хронического генерализованного пародонтита, превосходит эмоксипин и мексидол по фармакоэкономическому показателю «затраты – эффективность».

### **Практическая значимость**

Полученные в диссертационном исследовании результаты свидетельствуют о целесообразности лабораторной оценки параметров системы «ПОЛ-АОЗ» ротовой жидкости в процессе комплексного обследования больных ХГП. Изучение динамики показателей этой системы при повторных обращениях за пародонтологической помощью позволит объективизировать прогрессирование ХГП от легкой до средней степени тяжести.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о целесообразности местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в рамках консервативной терапии ХГП. Предпочтительным для этой цели является реамберин, местное назначение, которого, не только улучшает состояние пародонта больных и вызывает сопутствующее, более выраженное улучшение их эмоционального благополучия, но и превосходит эмоксипин и мексидол по фармакоэкономической эффективности.

На основании проведённых клинико-лабораторных исследований разработаны практические рекомендации по местному применению производного янтарной кислоты – реамберина на этапе медикаментозного лечения ХГП.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. По мере ухудшения пародонтологического статуса больных хроническим генерализованным пародонтитом, снижаются показатели их эмоционального благополучия и удовлетворённости жизнью.

2. Прогрессирование хронического генерализованного пародонтита от лёгкой степени тяжести к средней сопровождается «острофазовым» увеличением уровня церулоплазмينا и достоверным уменьшением содержания продуктов липидной пероксидации в ротовой жидкости пациентов.

3. Применение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на этапе медикаментозного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом оказывает позитивное влияние на выраженность клинических характеристик состояния пародонта, параметры системы ПОЛ-АОЗ ротовой жидкости и показатели эмоционального благополучия пациентов.

4. Реамберин превосходит эмоксипин и мексидол по клинической и фармакоэкономической эффективности при лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом. Местное применение реамберина на этапе

медикаментозного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом вызывает улучшение пародонтологического статуса, с одновременным снижением количества гептанрастворимых диеновых конъюгатов и ростом содержания церулоплазмينا в ротовой жидкости обследованных, а также сопровождается улучшением показателей эмоционального благополучия и удовлетворённости жизнью больных.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции, посвящённой 65-летию Челябинской государственной медицинской академии и 10-летию Челябинской областной общественной организации «Ассоциация стоматологов» (Челябинск, 2009); Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии» (Челябинск, 2010), а также на V-ом Уральском профилактическом форуме (Челябинск, 2010).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр терапевтической, хирургической, ортопедической стоматологии, фармакологии, профессиональных болезней и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (Челябинск, 2011), а также на проблемной комиссии по стоматологии Уральской государственной медицинской академии (Екатеринбург, 2011).

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе для подготовки студентов и врачей на кафедрах терапевтической стоматологии и фармакологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Местное применение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в лечении хронического генерализованного пародонтита

используется в лечебной практике стоматологической поликлиники Клиники ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава» и стоматологической поликлиники ООО «Профидент» г. Челябинска.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, 2-е из которых представлены на страницах периодических изданий, рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 132 листах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 18 таблиц, иллюстрирована 1 рисунком. Список литературы включает 237 источников, из которых 148 опубликовано в отечественных и 89 – в зарубежных изданиях.

# **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОТИТА**

### **1.1. Воспалительные заболевания пародонта как медико-социальная проблема**

Наиболее сложной патологией челюстно-лицевой области являются заболевания пародонта. Сегодня они представляют собой не только общемедицинскую, но и социальную проблему, характеризуюсь значительной распространённостью во всём мире, большой потерей зубов у пациентов и неблагоприятным влиянием очагов пародонтальной инфекции на организм в целом. По данным ряда авторов, более 98% населения среднего и старшего возраста страдает заболеваниями пародонта. Распространённость этих заболеваний среди взрослых остаётся на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению [35, 188, 204].

Генерализованный пародонтит отличается наибольшей распространённостью среди воспалительных заболеваний пародонта. Распространённость пародонтита в различных странах мира варьирует от 40% до 75% и во многом зависит от возраста, уровня жизни населения и гигиены полости рта [56, 156].

Анализ данных о распространённости и интенсивности заболеваний пародонта по индексу CPITN среди взрослого населения европейских стран, проведённый I.Gera (2000), показал, что от 5 до 20% обследованных людей в возрасте 35-44 года имели деструктивные формы заболеваний пародонта. В «посткоммунистических» странах было отмечено преобладание пародонтита средней и тяжёлой степени тяжести на 10-15 % по сравнению с экономически

развитыми странами Западной Европы. Это было связано с отсутствием национальных программ профилактики в области стоматологии, а также недостаточным вниманием на популяционном уровне к стоматологическому просвещению населения и обучению его эффективной гигиене полости рта. [38].

Особого внимания заслуживает тот факт, что воспалительными заболеваниями пародонта поражено от 83,6 % до 96,6 % населения Российской Федерации в возрасте 18-24 лет [81].

В 2007 году на основании приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 394 от 04.06.07 г., было принято решение о проведении второго национального эпидемиологического обследования с использованием критериев ВОЗ. Стоматологическим обследованием были охвачены дети и взрослые ключевых возрастных групп: 6, 12, 15, 35-44 лет, 65 лет и старше. На основании полученных данных установлено, что более трети детей и подростков имеют признаки поражения тканей пародонта. В старших возрастных группах количество лиц с воспалительными заболеваниями пародонта составляет 80-100%, регистрируются тяжёлые формы поражения, которые наряду с осложнениями кариеса, являются одной из основных причин потери зубов [84].

По данным ВОЗ, функциональные расстройства зубочелюстной системы, обусловленные потерей зубов вследствие заболеваний пародонта, развиваются в 5-6 раз чаще, чем при осложнениях кариеса [63].

В большинстве случаев причиной потери зубов у пациентов в возрасте 40-65 лет является пародонтит. Во всем мире ортопедическое лечение пациентов с заболеваниями пародонта является наиболее дорогостоящей стоматологической услугой, и на восстановление функции жевания при частичной или полной потере зубов тратятся значительные средства. Тем не менее, сохранение стоматологического здоровья определяет нормальное



функционирование не только зубочелюстной системы, но и всего организма в целом, что непосредственно влияет на качество жизни человека [91, 125, 154].

Заболевания пародонта приводят к значительному снижению функциональных возможностей зубочелюстной системы, для них характерен длительный период реабилитации. Лечение заболеваний пародонта сопровождается участием специалистов различного профиля, является трудоемким и дорогостоящим [136, 234, 235].

Высокий уровень заболеваемости пародонтитом, тяжесть течения некоторых форм патологии пародонта, потеря зубов и, как результат, значительные изменения в зубочелюстной системе, уменьшение работоспособности, снижение качества жизни населения – все это позволяет считать заболевания пародонта не только серьезной медицинской, но и важной социальной проблемой.

Значимость патологии пародонта определяется не только распространенностью и тяжестью заболевания, отрицательным влиянием на организм в целом, но и также малой эффективностью проводимого лечения. Все применяющиеся в настоящее время методы, способы и средства, взятые отдельно (использованные изолированно), приносят лишь временный и не стойкий, хотя и полезный эффект при лечении заболеваний пародонта. Воздействие только на отдельные звенья патогенеза этих заболеваний не способно привести к их радикальному излечению или стойкой стабилизации процесса [53, 140, 164, 166, 191].

Одной из причин недостаточной эффективности и безопасности используемой терапии является снижение на фоне проводимого антибактериального лечения иммунобиологической реактивности организма. В результате острые процессы переходят в хронические, укорачивается период ремиссии [69, 214, 217].

Неблагоприятная экологическая обстановка, увеличение количества стрессов, нерациональная антибиотикотерапия создают условия для возникновения дисбактериоза желудочно-кишечного тракта, активизации хронических бактериальных инфекций, аллергизации организма взрослых и детей [54].

Воспалительные заболевания тканей пародонта, как правило, сопровождаются дисбиозом полости рта, выраженность которого соответствует степени поражения пародонта [49].

В связи с этим, поиск оптимальных методов и средств терапии заболеваний пародонта, позволяющих увеличить продолжительность сроков ремиссии и не имеющих нежелательных побочных эффектов, остаётся актуальным [103, 143, 158, 168, 205, 206, 221, 226].

## **1.2. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта**

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) — это воспалительно-деструктивный процесс, захватывающий все ткани пародонта (десну, периодонт, альвеолярный отросток).

Несмотря на значительное число работ, посвящённых этиологии и патогенезу воспалительных заболеваний пародонта, эта проблема остаётся актуальной до сих пор [5, 20, 47, 110, 169, 190, 233].

В основе этиологии ХГП лежит длительное патогенное воздействие неблагоприятных средовых факторов на ткани пародонта при генетически обусловленном или приобретённом снижении их резистентности и существенных нарушениях общей противомикробной защиты организма, что приводит к недостаточной дезинтеграции инфекционных агентов и уменьшению инактивации токсинов [141, 142, 144].

В настоящее время можно констатировать, что местные механизмы развития пародонтита в основном расшифрованы. Проведено достаточно большое количество исследований по выявлению механизмов альтерации тканей пародонта, выявлено первостепенное участие в них высокоактивного микробного фактора агрессии при снижении общих и местных факторов резистенции [140, 144, 155, 159, 210].

Довольно хорошо изучены факторы риска воспалительных заболеваний пародонта, устранение которых является профилактической мерой. Первопричиной ХГП считаются зубные отложения – мягкий «зубной» налёт и «зубная» бляшка. Они образуются вследствие недостаточной гигиены полости рта, анатомических особенностей зубочелюстной системы, изменения качественного и количественного состава микрофлоры, снижения защитных факторов организма и т.д. [56, 94, 198].

Факторами, способствующими образованию микробного налёта, являются недостаточное самоочищение зубов, неудовлетворительная гигиена полости рта, качественные и количественные изменения ротовой жидкости. Другими этиологическими факторами воспалительных заболеваний пародонта являются механическое, химическое или физическое повреждение десны [162, 165].

К местным факторам риска также относят аномалии и деформации челюстей, окклюзионные нарушения, аномалии развития мягких тканей полости рта и др. [68, 131].

Среди многих причин, обуславливающих возможности возникновения и определяющих течение хронического пародонтита, важнейшей является состояние местных механизмов защиты ротовой полости [53, 55].

Особое место в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта занимает слюна, а именно её состав, свойства, скорость секреции,

которые влияют на накопление зубного налёта, его химический состав и кальцификацию [143, 150, 231, 236].

Известно, что состав и свойства слюны, являющейся продуктом больших и малых слюнных желез, зависят от общего иммунного статуса, состояния тканей пародонта и гигиены полости рта [144, 161].

Т.М. Еловинова (2000) указывает на то, что у лиц со сниженной функцией слюнных желез в 100% случаев выявляются воспалительные заболевания пародонта. Гипофункция слюнных желез приводит к неадекватной защитной реакции организма, усугубляя негативные факторы внешней среды, приводя к активации микробного фактора [64].

Биохимические параметры смешанной слюны изменяются в зависимости от возраста и при патологии [2, 41].

Виллерсхаузен-Ценхен Б. и Глейснер К. (2000) указывают на то, что функция слюнных желез у здоровых людей не ограничена. Сухость ротовой полости является, прежде всего, следствием системных (общие заболевания) или экзогенных факторов (медикаменты, радиотерапия). Химический состав слюны меняется с возрастом: увеличивается количество муцина, снижается кислотность. Слюна становится более вязкой, а уменьшение темпов и скорости ее секреции снижает образование и выделение секреторного иммуноглобулина А, который препятствует прикреплению бактерий к поверхности зуба [22].

В настоящее время накоплена определенная база данных, раскрывающая функции и состав ротовой жидкости в норме и при стоматологических заболеваниях [16, 128, 134].

Одновременно пародонтит рассматривается не только как локальное воспаление пародонта, вызванное микрофлорой «зубной» бляшки, а как реакция всего организма на воздействие бактериальной инфекции [47, 230, 237].

Очевидно, что в патогенезе генерализованного пародонтита существенную роль играют системные процессы, приводящие к глубоким изменениям внутренней среды организма и, как следствие, к структурному поражению тканей пародонта [197].

Воспалительные заболевания пародонта, протекающие на фоне соматической патологии, имеют длительное хроническое течение, зачастую устойчивое к лечению, и, несмотря на совершенствование методов диагностики, широкий арсенал консервативных и хирургических методов лечения и возросшее внимание к профилактике, остаются значимой проблемой современной стоматологии [73, 171].

В настоящий момент выделен ряд общесоматических факторов, сопровождающих и влияющих на развитие воспалительных заболеваний пародонта. Важнейшими из них являются: заболевания желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей, патология сердечно-сосудистой системы, атеросклероз, эндокринные и аутоиммунные заболевания, нервно-соматические болезни и др. [20, 42, 92, 93, 207, 219, 218].

Тесная взаимосвязь патологии пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена общностью основных звеньев их патогенеза. Один из важнейших общих патогенетических факторов – нарушение в микроциркуляторном русле, что является основой воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта [172].

Многолетний опыт изучения взаимосвязей сердечно-сосудистой патологии и генерализованного пародонтита убеждает в том, что ткани пародонта неизбежно включаются в процесс тканевого ремоделирования по программе сердечно-сосудистого континуума. Однако в современной клинической медицине место генерализованного пародонтита в череде

последствий генерализованных метаболических расстройств в организме, в том числе атеросклероза, чётко не определено [43, 73].

Доказано, что некоторые из таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, курение и дислипидемия, являются общими для пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний [45, 175].

Существует тесная связь патологии пародонта и гипертонической болезни, что также обусловлено общностью основных звеньев патогенеза (окислительный стресс, трофические нарушения, иммунопатологическое реагирование, вторичное воспаление) [62, 90].

Патология системной гемодинамики сопровождается глубокими, метаболическими и функциональными нарушениями в тканях организма, включая ткани зубочелюстной системы. Очевидно, что нарушения в системе микроциркуляторного русла, в частности в регионе головы и шеи, влияют на трофику тканей зубочелюстной системы, что способствует более активному протеканию патологических процессов в периодонте и твёрдых тканях зубов.

У больных ХГП, сочетающимся с артериальной гипертензией, гипоксия способствует возрастанию возбудимости симпатoadреналовой системы, набуханию эндотелия артериальных сосудов, ухудшению окислительно-восстановительных процессов в тканях пародонта, снижению адаптационных возможностей микроциркулярного русла и соединительной ткани [46].

Пациенты с АГ и сахарным диабетом подвержены высокому риску развития заболеваний пародонта с ранней потерей зубов, а вероятным основным механизмом патогенеза может быть утолщение базальной мембраны мелких сосудов со снижением транспорта кислорода и питательных веществ через сосудистую стенку.

Кроме того, имеется тесная взаимосвязь между повышением уровня липопротеинов низкой плотности и пародонтитом, особенно у мужчин [189, 208].

В последние годы в зарубежной литературе появились указания на генерализованный пародонтит, как на вероятный фактор риска или ассоциативный предвестник ишемической болезни сердца. В этих исследованиях показано повышение риска ИБС при сочетании с пародонтитом, с 95% доверительным интервалом. Также отмечена сильная и независимая взаимосвязь между гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и пародонтитом средней и тяжёлой степеней у больных с эссенциальной АГ, не получающих лечение. Потенциальные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между АГ и пародонтитом, продолжают обсуждаться [153].

В исследовании N. Amabile с соавт. (2008) выявлена взаимосвязь между тяжестью пародонтита и ИБС, и доказана необходимость системного воздействия при лечении пародонтита, с целью предотвращения прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания [152].

Инфекции тканей пародонта могут ускорять атеросклероз посредством высвобождения провоспалительных факторов. У пациентов с АГ нарушения микроциркуляции и повышение проницаемости артериол и капилляров могут быть общими факторами развития «гипертонического сердца» и пародонтита. Перегрузка давлением может на определённом этапе индуцировать развитие гипертрофии левого желудочка и генерализованное сужение просвета микрососудов. Возникновение в результате этого повышения проницаемости сосудов может приводить к ишемии в тканях сердца и пародонта [46].

Анатомо-физиологическая близость тканей пародонта и пищеварительного тракта, общность иннервации и гуморальной регуляции создают предпосылки для вовлечения пародонта в патологический процесс при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта [12, 72].

Исследование патогенетических взаимосвязей и взаимовлияний заболеваний внутренних органов и пародонта представляется актуальной проблемой, как для стоматологии, так и для гастроэнтерологии [21, 20].

Установлено, что воспалительно-деструктивные изменения тканей пародонта протекают значительно активнее на фоне язвенной болезни [45]. Этот факт подтвердили Е.В. Фаворская, Н.В. Курякина (2005), определив корреляционную связь между тяжестью и динамикой патологического процесса в пародонте и клиникой язвенной болезни. Особенности поражения пародонта в данном случае является генерализованный характер воспалительно-деструктивных изменений и упорное прогрессирование патологического процесса в пародонтальном комплексе с частыми обострениями, которые обычно совпадают с обострениями язвенной болезни [137].

Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки нередко обнаруживаются при обследовании пациентов с тяжелыми, рефрактерными формами воспалительных заболеваний пародонта. Выводы ученых по этой тематике изменялись параллельно с эволюцией взглядов на этиологию и патогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [102].

Кроме того, терапия язвенной болезни включает прием антибиотиков, которые ведут к развитию дисбиоза полости рта и формированию устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов микроорганизмов. Поэтому рациональная терапия стоматологических заболеваний на фоне язвенной болезни предусматривает учет показателей, определяющих иммунную защиту полости рта, и включение иммунокорректирующих препаратов [69, 92, 93].

Взаимосвязь между пародонтитом и сахарным диабетом изучается многими исследователями. Влияние диабета на характер поражения пародонта относится к наиболее интенсивно разрабатываемой проблеме. Выводы целого ряда исследователей варьируют от полного отрицания влияния диабета на



развитие заболеваний пародонта до признания причинной связи между ними [17, 23, 107, 109, 178, 194, 209, 228].

Сахарный диабет – хроническое заболевание, характеризующееся тяжелыми нарушениями обмена веществ и ранним возникновением ангиопатий. При этом важная роль в патогенезе сосудистых осложнений отводится окислительному стрессу. В первую очередь и наиболее тяжело поражаются те органы, в которых сосуды несут максимальную функциональную нагрузку. Микроциркуляторное русло пародонта, являясь активной зоной гемодинамики организма, при диабете подвергается патологическим изменениям раньше и чаще, чем сосуды в других органах. У больных сахарным диабетом обоих типов имеются значительные нарушения микроциркуляции. Диабетические нарушения обмена могут приводить к развитию остеопороза и остеолита, что еще больше способствует поражению [48, 66, 200].

G.S. Garofalo (2008) установил, что хорошо контролируемый диабет не связан с высоким риском возникновения пародонтита и улучшает результаты первичного лечения заболеваний пародонта. В то же время, комплексное лечение пародонтита может снизить потребность в инсулине, что подтверждает прямую и обратную связь между диабетом и пародонтитом [176].

Всё вышесказанное подтверждает положение о необходимости общесоматической коррекции при лечении больных генерализованным пародонтитом с привлечением специалистов разного профиля. Восстановление морфоструктурного комплекса тканей пародонта положительно сказывается на состоянии и функции всех систем и органов, связанных с ним эмбриогенетически.

В частности, системный подход в оценке роли соматических нарушений, иммунологического дисбаланса, минералодефицитных состояний, наряду с

изучением местных механизмов, используется при изучении генерализованного пародонтита [41, 112, 142].

### **1.2.1. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе пародонтита**

В патогенезе воспалительных поражений тканей пародонта важная роль принадлежит механизмам окислительного стресса (ОС) и, как следствие, интенсификация процессов свободнорадикального окисления биологических субстратов [113, 116, 164, 188, 170, 232].

Под действием местных и общих факторов возникает состояние гипоксии тканей пародонта, то есть повышается их потребность в кислороде без достаточного обеспечения его утилизации. Это приводит к росту концентрации активных форм кислорода с активацией свободно-радикального окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот. Увеличивается проницаемость биологических мембран и нарушается микроциркуляция [87].

Гипоксия при пародонтите может иметь системный или локальный характер. Нередко пародонтит развивается в сочетании с заболеваниями внутренних органов, но, независимо от его происхождения, недостаточность кислорода в тканях пародонта приводит к снижению интенсивности тканевого дыхания и дефициту энергии, что лежит в основе нарушений метаболизма структуры и функции в них и обуславливает тяжесть пародонтита [43, 134, 212].

Исследования последних лет со всей очевидностью показывают, что первичные структурные и функциональные изменения в организме носят не специфический характер и вызваны усилением процессов свободнорадикального и перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков. Пероксидация последних рассматривается как один из доминирующих факторов изменения активности ферментных комплексов,

нарушения проницаемости клеточных мембран, смещения окислительно-восстановительного гомеостаза, накопления биологически-активных компонентов, в том числе медиаторов воспаления. Важную роль в развитии дезадаптационных состояний играют системы неспецифической защиты: в первую очередь, звено антирадикальных ферментов, а также низкомолекулярные антиоксиданты – водо- и жирорастворимые [67, 97, 160, 157, 178].

При срыве антиоксидантной защиты свободнорадикальное окисление в пародонте развивается лавинообразно. Повышается уровень перекисного окисления фосфолипидов клеточных мембран с деструкцией последних и гибелью клеток пародонта с высвобождением эндогенных токсинов. Нарушается клеточное деление, и накапливаются инертные продукты перекисной денатурации липидов и белков [177].

Стресс, гиподинамия, антиоксидантная недостаточность и интоксикация прооксидантами обуславливают относительную недостаточность антиоксидантной защиты, что приводит к диффузии продуктов свободнорадикального окисления из мягких тканей в костную и индуцирование деструкции коллагеновых волокон, резорбции альвеолярного отростка [169, 220].

Активация свободнорадикального окисления в покровно-эпителиальном пласте и более глубоких структурах пародонта может стать одним из факторов, угнетающих резистентность последнего к неблагоприятным воздействиям, что создаёт условия для практически беспрепятственного распространения воспалительного процесса [47].

При заболеваниях пародонта воспалительной природы наблюдаются выраженные изменения липидного обмена. Подавляющее большинство авторов, исследуя метаболизм липидов, уделяет основное внимание процессам

перекисного окисления липидов (ПОЛ), активно текущих в воспалённых тканях [62, 85, 86, 115, 128, 132, 211].

В последние годы выяснению роли ПОЛ в норме и при патологических состояниях, определению места антиоксидантов в регуляции и коррекции свободнорадикального окисления и лечении различных заболеваний полости рта уделяется повышенное внимание [47, 52, 119, 181, 167, 215, 216].

Многими клиническими исследованиями доказана активация процессов ПОЛ при ХГП и выявлена корреляция патоморфологических изменений пародонта с выраженностью процессов ПОЛ [90, 128, 138, 192].

Помимо интенсификации процессов ПОЛ, при пародонтите происходит снижение общей антиокислительной активности слюны [115, 182, 196, 211].

В настоящее время доказано, что равновесие между интенсивностью ПОЛ и активностью антиоксидантной защиты в организме определяет осуществление сложных, жизненно важных мембранных механизмов клеточного метаболизма различных тканей.

Таким образом, участие свободнорадикального окисления в патогенезе ХГП указывает на целесообразность применения антиоксидантов в комплексной терапии генерализованного пародонтита [10].

### **1.3. Современные аспекты комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита. Применение антиоксидантов в стоматологии**

Основные лечебные мероприятия при лечении воспалительных заболеваний пародонта должны быть направлены на купирование воспалительного процесса в его тканях, создание условий для предупреждения распространения процесса вглубь, а также на восстановление анатомической

структуры пародонта, его функций и на достижение стабильной ремиссии [139].

При пародонтите лёгкой степени, когда ещё нет значительных деструктивных изменений в костных структурах пародонта, грамотно построенным лечением у подавляющего большинства пациентов можно достичь полного восстановления утраченных структур (т.е. восстановления плотности межзубных перегородок) и функций пародонтального комплекса. При выраженной деструкции альвеолярной кости полное восстановление структуры и функции пародонта фактически невозможно. В таких случаях цель лечения ограничивается максимальным сохранением зубов и структур пародонта, а также предупреждением дальнейшего прогрессирования болезни [203, 222].

А.С. Григорьян с соавт. (2004) выделили пять основных принципов лечения заболеваний пародонта [47]:

1. Комплексность. Предусматривает использование целого комплекса лечебных воздействий: консервативного, хирургического, физиотерапевтического, ортопедического и ортодонтического лечения. Комплексность подразумевает различную направленность методов и средств: воздействие как на причинные факторы, отдельные звенья патогенеза, так и на устранение отдельных симптомов заболевания [11, 49, 117, 174, 183, 184, 185, 186, 199, 201].

Помимо использования местного лечения на уровне пародонтального комплекса, следует применять и средства, действующие на организм в целом. По литературным данным, заболевания пародонта очень часто протекают на фоне патологии органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, обмена веществ, эндокринной патологии. Это, несомненно, оказывает влияние и на клинические проявления, и на течение заболевания, т.е. на прогноз. Поэтому понятие комплексности, кроме сугубо стоматологического лечения,

подразумевает и взаимодействие пародонтолога с врачами других специальностей [14].

2. Индивидуальность. Принцип предусматривает детальный анализ формы и тяжести поражения пародонта, особенности его клинического течения у конкретного пациента, а также наличие и характер сопутствующей патологии и состояние реактивности тканей ротовой полости и организма в целом. Ряд авторов относит заболевания пародонта к психосоматическим и считает, что комплексное лечение должно включать также психотерапию и психофармакотерапию. У пациентов с заболеваниями пародонта (более чем в 80 %) выявлены патохарактерологические особенности личности и высокая или очень высокая невротизация [86, 135].

3. Последовательность. Принцип предусматривает обоснованный выбор лечебных методов и средств воздействия на очаг в пародонте и на организм в целом на каждом этапе. От корректной последовательности применения лечебных методов и средств во многом зависит общий эффект терапии.

4. Систематичность. Подразумевает проведение повторных курсов лечения с целью профилактики обострения процесса, т.е. так называемой поддерживающей терапии.

5. Взвешенность и сбалансированность проводимого лечения. Выбор оптимального лечебного средства для конкретного пациента должен быть обоснованным и взвешенным, учитывать форму и степень тяжести процесса, индивидуальные особенности пациента.

Патогенетическая связь свободнорадикального окисления с развитием генерализованного пародонтита определяет применение антиоксидантов для лечения и профилактики заболеваний пародонта [15, 18, 34].

В комплекс лечебных мероприятий современные авторы рекомендуют активнее включать антиоксиданты растительного, животного, микробного, синтетического происхождения, добиваясь при этом положительных

результатов за счёт подавления свободнорадикальных процессов и усиления антиоксидантной защиты. Антиоксиданты оказывают противовоспалительное и противоотёчное действие. Они не только ослабляют свободнорадикальное повреждение тканей, но и могут непосредственно участвовать в репарации на молекулярном и тканевом уровне [8, 10, 119, 120, 151].

По механизму действия АО делятся на препараты прямого и непрямого действия. АО прямого действия непосредственно ингибируют свободные радикалы, образуя малоактивные соединения и развивая при этом оксидазный тип окисления. К этим препаратам относятся фенольные соединения (токоферолы, убихинон); полифенолы (витамин Р, флакумин, дибунол); карболовые кислоты (витамин С); тиоловые соединения (глутадион, цистеин, унитиол); гликозиды (препараты женьшеня, элеутерококка); комбинированные препараты (аэровит, аевит, глутамевит).

Препараты непрямого действия не обладают выраженными противокислительными свойствами, но способны участвовать в синтезе ферментов антиоксидантной системы. К ним относятся аминокислоты (метионин, глутамат, липоевая кислота); никотиновая кислота и её производные; индукторы антиоксидантных пигментов (рибофлавин); аминотиолы (цистеин); микроэлементы (селенит натрия) [124].

Препараты, относящиеся к группе АО прямого действия (альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, витамин Р, дибунол, олифен) успешно применяются для лечения пародонтита с 90-х годов XX века [42, 72, 73, 139].

Клиническое исследование, проведённое А.И. Грудяновым и П.В. Чупахиным (2005) показало высокий терапевтический эффект применения перфторана в комплексном лечении пародонтита [52].

Хышиктуев Б.С. и Островская В.Ф. (2008) обосновали местное применение 15% водного раствора димефосфона (диметиловый эфир 1,1-

диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты) в лечении ХГП средней степени тяжести [138].

В качестве корректоров системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при воспалительно-деструктивных заболеваниях пародонта перспективным направлением является изучение и применение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола).

Водорастворимые производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты отечественного производства (эмоксипин, реамберин и мексидол) обладают широким спектром фармакологической активности: они стабилизируют мембраны клеток, улучшают микроциркуляцию, нормализуют клеточный метаболизм, улучшают энергетический обмен в клетке, снижают гипоксию. Препараты нетоксичны, хорошо переносятся в любом возрасте, совместимы с другими лекарствами, эффективны при лечении широкого спектра заболеваний.

Наиболее изучено их использование в неврологии, психиатрии, хирургии, эндокринологии, офтальмологии и др. [19, 76, 79, 100, 126, 129, 133].

И.А. Волчегорским с соавт., выполнен цикл сравнительных клинико-фармакологических исследований эффективности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в коррекции оксидативного стресса при сахарном диабете и лечении поздних нейропатических осложнений сахарного диабета. Результаты этого раздела исследований доказательно обосновывают целесообразность широкого использования антиоксидантных лекарственных препаратов отечественной разработки (эмоксипина, реамберина и мексидола) в терапии диабетических нейропатий [3, 26, 27, 145].

Местер Н.В. (2007) в своём исследовании изучила влияние эмоксипина и мексидола на когнитивные функции и аффективный статус больных сахарным диабетом и показала их равновыраженное влияние на показатели оперативной памяти и распределения внимания. Также было установлено, что производные



3-оксипиридина обладают способностью повышать показатели невербального интеллекта и значительно повышают качество жизни больных сахарным диабетом [28, 99].

Мексидол относится к гетероароматическим антиоксидантам, по химической структуре – это 3-окси-6-метил-2 этилпиридин сукцинат. Данное лекарственное средство (ЛС) одновременно является производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты [96].

Мексидол синтезирован в ИБХФ РАН, изучен и разработан в НИИ Фармакологии РАМН и Всесоюзном научном центре по безопасности биологически активных веществ. Клиническая эффективность мексидола обусловлена его антиоксидантным, антигипоксическим, цитопротекторным и непрямым противовоспалительным действием. Средства, содержащие мексидол, совместимы с использованием антимикробных препаратов [87].

Имеются сообщения, свидетельствующие о высокой клинической эффективности мексидола в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта [39, 62, 80, 86, 89, 112, 114, 113, 163].

Хотя возникают вопросы относительно дозировок, методики применения, количества лечебных циклов, сочетания с другими антиоксидантами, отдалённых результатов наблюдений.

Анализируя методики применения мексидола, можно отметить, что в одних исследованиях, в комплексном лечении пародонтита использовались пародонтальные повязки, полоскания полости рта в сочетании с внутримышечным введением 5 % раствора мексидола [132].

В других исследованиях, наряду с внутримышечными инъекциями, применялись аппликации, инстилляции и таблетки мексидола внутрь [88].

Выраженный антиоксидантный спектр действия мексидола позволяет рекомендовать его включение с целью профилактики и комплексного лечения воспалительных заболеваний мягких тканей полости рта.

А.В. Шумский (2005) наблюдал устойчивый положительный клинический эффект при комплексной терапии больных с герпетической инфекцией и кандидозом полости рта за счёт цитопротекторного и иммунокорректирующего действия мексидола [147, 148].

Применение мексидола в комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта сокращало сроки лечения и увеличивало длительность ремиссий [89, 122, 123].

Установлено положительное действие мексидола в комплексном лечении хронического сиаладенита, при ксеростомии, в комплексном лечении острого и обострившегося хронического неспецифического паротита [7, 9, 59].

Эффективно также применение мексидола в комплексном лечении травм челюстно-лицевой области, в стоматологической имплантологии, в профилактике осложнений при ортопедическом и ортодонтическом лечении.

Реамберин – сбалансированный изотонический детоксицирующий инфузионный раствор, содержащий сукцинат натрия (янтарную кислоту). Наличие у сукцината натрия антиоксидантных свойств обуславливает его мембраностабилизирующее и противогипоксическое действие [106].

Имеются данные о благоприятном воздействии реамберина на репаративный процесс. Препарат был применён для лечения гнойных ран в стоматологической практике. Положительный результат от применения реамберина может быть объяснён его способностью купировать расстройства микроциркуляции, устранять гипоксический градиент регенерирующих тканей, а также подавлять токсическое действие свободных радикалов (СР) [36, 37].

Л.В. Попковой с соавт. (2009) изучены морфологические аспекты воздействия реамберина на ткани слизистой оболочки десны у больных с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения. Установлено, что внутривенное введение 1,5 % раствора реамберина в сочетании с традиционной медикаментозной терапией способствовало более

распространённой нормализации структуры собственной оболочки десны, в сравнении с применением только традиционной терапии [119].

Эмоксипин является производным 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид), в отличие от мексидола препарат не содержит сукцинат. Относится к группе антиагрегантов, антигипоксантов и антиоксидантов, а также к ангиопротекторам и корректорам микроциркуляции. Эффективно ингибирует свободно-радикальное окисление липидов биомембран, повышает активность антиоксидантных ферментов. В экстремальных ситуациях, сопровождающихся усилением перекисного окисления липидов и гипоксией, оптимизирует биоэнергетические процессы [121].

Раствор эмоксипина для инфузий применяют в неврологии и нейрохирургии, в кардиологии, офтальмологии и фтизиатрии [6, 26, 27, 76, 98, 99, 105].

Показаниями к применению являются такие состояния, как геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, сопровождающаяся ушибами головного мозга; острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острый и хронический панкреатит, перитонит; кровоизлияние в переднюю камеру глаза, осложнения миопии, воспаление и ожог роговицы, кровоизлияния в склеру пациентов пожилого возраста и др.

Эмоксипин защищает сетчатку глаза от повреждающего действия света высокой интенсивности, способствует рассасыванию внутриглазных кровоизлияний [96].

Однако, мы не нашли в современной научной литературе данных о применении эмоксипина при лечении заболеваний пародонта.

Наиболее значительным из первичных этапов комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта является местное консервативное лечение. Исследования убедительно продемонстрировали, что подавление

воспалительно-деструктивных процессов в начальной стадии местными консервативными методами не менее (если не более) эффективно, чем применение хирургических подходов.

Лечебный эффект медикаментов в большей степени зависит от способа их применения. Учитывая специфику стоматологических клиник, использование лекарственных препаратов путём внутримышечных или внутривенных введений является малопримлемым. Нельзя не принять во внимание и тот факт, что инфузионное введение лекарственных средств увеличивает риск нежелательных побочных действий. Это иллюстрирует перспективу целенаправленного изучения возможности местного применения современных водорастворимых антиоксидантов для лечения ХГП. Особого внимания заслуживает перспектива такого изучения в отношении производного 3-оксипиридина (эмоксипина) и янтарной кислоты (реамберина), которые до настоящего времени не применялись для местной терапии в клинике заболеваний пародонта. В литературе мы не встретили данных о сравнении фармакотерапевтической активности этих препаратов с мексидолом в лечении ХГП.

Представленная работа посвящена сравнительному изучению эффективности применения эмоксипина, реамберина и мексидола в местном лечении ХГП. Такое исследование представляется весьма актуальным, учитывая различную стоимость этих лекарственных средств на фармацевтическом рынке России, зачастую ограниченные финансовые возможности пациентов, а также необходимость поиска новых подходов к увеличению эффективности лечения заболеваний пародонта.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Изученный контингент больных был представлен жителями крупного индустриального центра г. Челябинска, обратившимися за медицинской помощью в стоматологическую поликлинику Клиники ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава» и стоматологическую поликлинику ООО «Профидент» за период с 2007 по 2010 г.г.

На первом этапе исследования было отобрано и обследовано 132 пациента в возрасте от 18 до 59 лет, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) лёгкой и средней степени тяжести. Первый этап исследования соответствовал дизайну «поперечного среза» и посвящён сравнительному анализу состояния системы «ПОЛ-АОЗ» в ротовой жидкости больных ХГП легкой и средней степени тяжести в сопоставлении с объективными клиническими характеристиками состояния пародонта и показателями эмоционального статуса пациентов.

На втором этапе было проведено проспективное, плацебо-контролируемое, простое «слепое», рандомизированное исследование клинической эффективности местного применения водорастворимых производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) у больных хроническим генерализованным пародонтитом (табл. 1). Комплексное обследование больных проводилось на момент обращения за пародонтологической помощью и на седьмой день от начала лечения, длительность которого составляла 5 дней. Лабораторные исследования осуществлялись на базе биохимической лаборатории ГКБ № 1 г. Челябинска.

Таблица 1

**Перечень фармакологических препаратов, использованных в исследовании**

№	Фармакологический препарат, (лекарственное средство), форма выпуска	Фармакологическая группа (Регистр лекарственных средств России выпуск 15, 2007 г.)
1	Эмоксипин [2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид] (Московский эндокринный завод) раствор для инъекций 1% в ампулах по 1 мл	2.1 (Антиагреганты) 8.2 (Антигипоксанты и антиоксиданты) 11.4.2 (Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции)
2	Реамберин [N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония, натрия сукцинат] («Полисан» Санкт-Петербург) раствор для инфузий 1,5% во флаконах по 400 мл	8.7(Детоксицирующие средства) 8.11(Регуляторы водно-электролитного обмена и КЩС)
3	Мексидол [2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат] (ООО «ПК Фармасофт», Москва) раствор для инъекций 5% в ампулах по 2 мл	8.2 (Антигипоксанты и антиоксиданты) 9.7 (Ноотропы) 11.4.2 (Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции) 16.4(Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико - и наркоманиях)

*Примечание:*

- в «левом» столбце указаны торговые наименования лекарственных препаратов. В скобках обозначены химические названия лекарственных веществ и производители препаратов.*

Непосредственно перед началом лечения больные, включенные в исследование, были распределены на 4 равновеликие группы (по 33 человека) с помощью процедуры рандомизации методом «последовательных номеров» [58].

Все больные получали одинаковый по объему и характеру комплекс базовых лечебных мероприятий. Пациентам 1-ой группы помимо базового лечения в пародонтальные карманы ежедневно на 20 минут вводили изотонический раствор NaCl в виде инстилляций на ватных турундах. Данное воздействие рассматривалось, как «активная плацебо-терапия» [1]. Больным 2-

ой, 3-ей и 4-ой групп аналогичным образом (на ватных турундах) назначали растворы эмоксипина, реамберина и мексидола (соответственно) (табл. 1). Курс местной терапии составлял 5 дней.

План исследования был одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Организация работы основывалась на положениях Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.), с учётом разъясняющего примечания к параграфу 29, внесённого Генеральной Ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002 г.). От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. Отбор больных для исследования осуществлялся в соответствии с критериями включения и исключения.

### **Критерии отбора больных**

#### **Критерии включения**

- наличие хронического генерализованного пародонтита (K05.3 по МКБ-10) лёгкой и средней степени тяжести;
- возраст – не моложе 18 лет;
- наличие письменного информированного согласия больных на участие в исследовании.

#### **Критерии исключения**

- отказ пациента от участия в исследовании;
- хронический генерализованный пародонтит тяжёлой степени;
- быстро прогрессирующий пародонтит;
- ГБ II-III степени;
- острые нарушения коронарного и церебрального кровообращения;
- нефрологические заболевания с хронической почечной недостаточностью III-IV стадии;

- наличие острого воспалительного процесса не стоматологической локализации;
- сахарный диабет;
- алкоголизм;
- онкологические и психические заболевания.

## **2.2. Методы обследования больных**

Все больные с хроническим генерализованным пародонтитом прошли комплексное диагностическое обследование, включающее:

- Исследование эмоционального статуса: определение индекса общего психологического благополучия (ИОПБ) по Н. Dupuy Н. (1984) и D.A. Revicki (1996), и индекса удовлетворенности жизнью (ИУЖ) по D. Wade (1992) [13];
- Клиническое обследование (включая индексную оценку состояния пародонта и сиалометрию);
- Рентгенологическое обследование (ортопантомография и внутриротовая контактная рентгенография отдельных групп зубов);
- Биохимическое обследование (определение состояния системы ПОЛ-АОЗ в ротовой жидкости).

### **2.2.1. Методы оценки эмоционального статуса и удовлетворённости жизнью обследованных больных**

Для субъективной оценки нарушений эмоционального статуса больных ХГП и его изменения в процессе лечения, мы использовали индекс общего психологического благополучия (ИОПБ) по Н. Dupuy Н. (1984) и D.A. Revicki (1996), и индекс удовлетворенности жизнью (ИУЖ) по D. Wade (1992) [13].



Всем пациентам, включённым в исследование, до и после лечения предлагалось заполнить два опросника.

Индекс общего психологического благополучия (Psychological General Well – Being Index) является самоопросником, предназначенным измерять аффективные или эмоциональные расстройства, возникающие в связи с заболеванием и снижающие самооценку благополучия (табл. 2). Валидизационные исследования подтвердили удовлетворительные психометрические характеристики опросника и его пригодность в качестве инструмента измерения субъективного восприятия психологического благополучия.

Опросник включает 22 пункта, которые можно разделить на 6 субшкал, характеризующих следующие состояния: тревога (пункты 5, 8, 17, 19, 22), депрессия (пункты 3, 7, 11), самоконтроль (пункты 4, 14, 18), общее здоровье (пункты 2, 10, 13), эмоциональное благополучие (пункты 1, 9, 15, 20), жизненная энергия (пункты 6, 12, 21).

Для каждого пункта даны 6 возможных варианта ответа, один из которых выбирает обследуемый при заполнении опросника. Наиболее негативный ответ оценивается в 0 баллов, наиболее позитивный в 5 баллов. Суммарный балл варьирует от 0 до 110. Среднее значение индекса у здоровых людей приблизительно равно 105 [13].

Таблица 2

### Оценка индекса общего психологического благополучия (ИОПБ) [13]

№	Вопрос	Варианты ответов:
1	Какой период времени Вы находились в хорошем настроении? (в течение последней недели)	Нисколько по времени – 0 Незначительный период времени – 1 Некоторое время – 2 Значительную часть времени – 3 Большую часть времени – 4 Всё время – 5

## Продолжение таблицы 2

2	Беспокоило ли Вас какое-либо заболевание, или недомогание, или боль? (в течение последней недели)	<p>Всё время – 0</p> <p>Большую часть времени – 1</p> <p>Значительную часть времени – 2</p> <p>Некоторое время – 3</p> <p>Незначительный период времени – 4</p> <p>Нисколько по времени - 5</p>
3	Наблюдалась ли у Вас депрессия? (в течение последней недели)	<p>Нисколько по времени – 5</p> <p>Незначительный период времени – 4</p> <p>Некоторое время – 3</p> <p>Значительную часть времени – 2</p> <p>Большую часть времени – 1</p> <p>Всё время – 0</p>
4	Контролировали ли Вы своё поведение, мысли, эмоции и переживания? (в течение последней недели)	<p>Всё время – 5</p> <p>Большую часть времени – 4</p> <p>Значительную часть времени – 3</p> <p>Некоторое время – 2</p> <p>Незначительный период времени – 1</p> <p>Нисколько по времени - 0</p>
5	Отмечалась ли у Вас повышенная нервозность («расшатанные нервы»)? (в течение последней недели)	<p>Нисколько по времени – 5</p> <p>Незначительный период времени – 4</p> <p>Некоторое время – 3</p> <p>Значительную часть времени – 2</p> <p>Большую часть времени – 1</p> <p>Всё время – 0</p>
6	Полны ли Вы энергии, бодрости, жизненных сил? (в течение последней недели)	<p>Всё время – 5</p> <p>Большую часть времени – 4</p> <p>Значительную часть времени – 3</p> <p>Некоторое время – 2</p> <p>Незначительный период времени – 1</p> <p>Нисколько по времени - 0</p>
7	Чувствовали ли Вы себя унылым, упавшим духом? (в течение последней недели)	<p>Нисколько по времени – 5</p> <p>Незначительный период времени – 4</p> <p>Некоторое время – 3</p> <p>Значительную часть времени – 2</p> <p>Большую часть времени – 1</p> <p>Всё время – 0</p>

## Продолжение таблицы 2

8	Чувствовали ли Вы внутреннее напряжение, скованность во всём теле или в каких-то мышцах (в течение последней недели)	<p>Всё время – 0</p> <p>Большую часть времени – 1</p> <p>Значительную часть времени – 2</p> <p>Некоторое время – 3</p> <p>Незначительный период времени – 4</p> <p>Нисколько по времени – 5</p>
9	Были ли Вы счастливы, удовлетворены своей жизнью? (в течение последней недели)	<p>Нисколько по времени – 0</p> <p>Незначительный период времени – 1</p> <p>Некоторое время – 2</p> <p>Значительную часть времени – 3</p> <p>Большую часть времени – 4</p> <p>Всё время – 5</p>
10	Достаточно ли Вы чувствовали себя здоровыми, чтобы выполнять те дела, которые хотели или должны были делать? (в течение последней недели)	<p>Всё время – 5</p> <p>Большую часть времени – 4</p> <p>Значительную часть времени – 3</p> <p>Некоторое время – 2</p> <p>Незначительный период времени – 1</p> <p>Нисколько по времени – 0</p>
11	Были ли Вы грустны, разочарованы, испытывали ли чувство безнадёжности, или у Вас было столько проблем, что Вы сомневались, есть ли во всём этом смысл? (в течение последней недели)	<p>Нисколько по времени – 5</p> <p>Незначительный период времени – 4</p> <p>Некоторое время – 3</p> <p>Значительную часть времени – 2</p> <p>Большую часть времени – 1</p> <p>Всё время – 0</p>
12	Просыпались ли Вы по утрам свежим и отдохнувшим? (в течение последней недели)	<p>Всё время – 5</p> <p>Большую часть времени – 4</p> <p>Значительную часть времени – 3</p> <p>Некоторое время – 2</p> <p>Незначительный период времени – 1</p> <p>Нисколько по времени – 0</p>
13	Испытывали ли Вы тревогу, страх, беспокойство по поводу состояния Вашего здоровья? (в течение последней недели)	<p>Нисколько по времени – 5</p> <p>Незначительный период времени – 4</p> <p>Некоторое время – 3</p> <p>Значительную часть времени – 2</p> <p>Большую часть времени – 1</p> <p>Всё время – 0</p>

## Продолжение таблицы 2

14	Были ли у Вас основания считать, что Вы теряли контроль над своим рассудком, памятью, чувствами, словами, мыслями? (в течение последней недели)	<p>Всё время – 0</p> <p>Большую часть времени – 1</p> <p>Значительную часть времени – 2</p> <p>Некоторое время – 3</p> <p>Незначительный период времени – 4</p> <p>Нисколько по времени – 5</p>
15	Была ли Ваша жизнь наполнена интересными событиями и вещами? (в течение последней недели)	<p>Нисколько по времени – 0</p> <p>Незначительный период времени – 1</p> <p>Некоторое время – 2</p> <p>Значительную часть времени – 3</p> <p>Большую часть времени – 4</p> <p>Всё время – 5</p>
16	Чувствовали ли Вы себя вялым, медлительным? (в течение последней недели)	<p>Всё время – 0</p> <p>Большую часть времени – 1</p> <p>Значительную часть времени – 2</p> <p>Некоторое время – 3</p> <p>Незначительный период времени – 4</p>
17	Были ли Вы тревожны, беспокойны или расстроены? (в течение последней недели)	<p>Нисколько по времени – 5</p> <p>Незначительный период времени – 4</p> <p>Некоторое время – 3</p> <p>Значительную часть времени – 2</p> <p>Большую часть времени – 1</p> <p>Всё время – 0</p>
18	Было ли у Вас ощущение уверенности в себе, стабильности? (в течение последней недели)	<p>Всё время – 5</p> <p>Большую часть времени – 4</p> <p>Значительную часть времени – 3</p> <p>Некоторое время – 2</p> <p>Незначительный период времени – 1</p> <p>Нисколько по времени – 0</p>
19	Чувствовали ли Вы себя легко и спокойно? (в течение последней недели)	<p>Нисколько по времени – 0</p> <p>Незначительный период времени – 1</p> <p>Некоторое время – 2</p> <p>Значительную часть времени – 3</p> <p>Большую часть времени – 4</p> <p>Всё время – 5</p>
20	Чувствовали ли Вы себя бодрым и жизнерадостным? (в течение последней недели)	<p>Всё время – 5</p> <p>Большую часть времени – 4</p> <p>Значительную часть времени – 3</p> <p>Некоторое время – 2</p> <p>Незначительный период времени – 1</p> <p>Нисколько по времени – 0</p>

## Продолжение таблицы 2

21	Чувствовали ли Вы себя усталым, истощённым, измотанным, «выжатым»? (в течение последней недели)	Нисколько по времени – 5 Незначительный период времени – 4 Некоторое время – 3 Значительную часть времени – 2 Большую часть времени – 1 Всё время – 0
22	Казалось ли Вам, что Вы находитесь в состоянии стресса, под чьим-то давлением? (в течение последней недели)	Всё время – 0 Большую часть времени – 1 Значительную часть времени – 2 Некоторое время – 3 Незначительный период времени – 4 Нисколько по времени – 5

Индекс удовлетворенности жизнью (Life Satisfaction Index) по D. Wade (1992) является одним из самых первых инструментов, разработанных для оценки удовлетворённости различными сферами жизни.

Пациенты высказывали своё мнение по поводу нижеперечисленных утверждений (табл. 3).

Таблица 3

**Утверждения для оценки индекса удовлетворённости жизнью  
(ИУЖ) [13]**

Согла-сен	Не со-гласен	?	Утверждения
			По мере того, как я становлюсь старше, многие вещи оказываются лучше, чем я ожидал
			У меня в жизни было больше благоприятных обстоятельств, чем у большинства из тех людей, которых я знаю
			*Это самое мрачное время в моей жизни
			Я также счастлив, как в те времена, когда был моложе
			*Моя жизнь могла бы быть более счастливой, чем теперь
			Это лучшие годы моей жизни
			*Большая часть дел, которые я выполняю, скучны или монотонны

## Продолжение таблицы 3

			Я ожидаю, что в будущем со мной произойдут интересные и приятные вещи
			Те дела, которые я сейчас выполняю, так же интересны мне, как раньше
			*Я чувствую себя старым и усталым
			Я чувствую свой возраст, однако это меня не беспокоит
			Когда я оглядываюсь на прошлую жизнь, я вполне удовлетворён ею
			Я не стал бы менять свою прошлую жизнь, даже если бы мог это сделать
			*В сравнении с другими людьми моего возраста, я делал много глупостей в своей жизни
			В сравнении с другими людьми моего возраста, я выгляжу хорошо
			У меня есть планы, которые я собираюсь реализовать через месяц, через год
			*Когда я оглядываюсь на прошедшую жизнь, я вижу, что ничего не достиг
			*В сравнении с другими людьми я слишком часто впадаю в уныние
			Я имел достаточно много из того, что хотел
			*Несмотря на то, что говорят люди, большая часть лиц среднего возраста не удовлетворена жизнью

При подсчёте баллов ответ «?» оценивался в один балл. Если впереди утверждения стоит значок \*, то ответ «согласен» оценивался в 0 баллов, «не согласен» - в 2 балла. Остальные утверждения: ответ «согласен» оценивался в 2 балла, «не согласен» - в 0 баллов. Значение ИУЖ вычисляли путём сложения баллов за каждое утверждение. Максимально возможное значение ИУЖ составляет 40 баллов.

### 2.2.2. Клинические методы обследования больных

На подготовительном этапе работы была разработана индивидуальная карта пародонтологического больного, куда вносились паспортные данные, анамнестические сведения и данные объективного исследования.

На момент обращения уточнялись жалобы больных: кровоточивость, зуд или боль в дёснах, наличие неприятного запаха изо рта, подвижность зубов, их смещение.

При сборе анамнеза жизни обращали особое внимание на перенесённые и сопутствующие заболевания, профессиональные вредности, наследственную отягощённость, вредные привычки и гигиенические навыки пациента.

Также уточнялись сроки возникновения патологических изменений, характер течения процесса, длительность ремиссии, выяснялись методы проводимого ранее лечения и его эффективность. Из анамнеза было выявлено, что обследуемые лица не получали ранее лечения по поводу заболеваний пародонта или получали нерегулярное симптоматическое лечение.

Для выявления фоновых заболеваний назначалась консультация терапевта и других специалистов.

При осмотре челюстно-лицевой области и преддверия полости рта обращали внимание на наличие зубочелюстных аномалий, глубину преддверия полости рта, выраженность уздечек и уровень их прикрепления на альвеолярном отростке.

При оценке зубных рядов учитывали взаимоотношения зубов, наличие назубных отложений, отмечали дефекты твёрдых тканей некариозного происхождения, наличие кариозных полостей, качество пломб, особенности прикуса.

Отмечали наличие в полости рта зубных протезов, их состоятельность, а также оценивали потребность в протезировании.

При осмотре дёсен обращали внимание на гиперемию, отёчность, изменение конфигурации десны. Также оценивали степень ретракции десны, наличие изъязвлений, свищей и гипертрофии, глубину пародонтальных карманов.

### **Индексная оценка состояния пародонта**

Перед началом курсового лечения и через двое суток после его завершения проводилась клиническая квантифицированная оценка пародонтологического статуса.

Уровень гигиены полости рта определяли с помощью упрощённого индекса ОНI-S (Oral Hygiene Indices Simplified), предложенного Грином и Вермиллионом (Green, Vermillion, 1969).

Для определения индекса обследовали 6 так называемых зубов Рамфьорда: вестибулярные поверхности трёх зубов верхней челюсти (1.6, 2.1, 2.4) и язычные поверхности трёх зубов нижней челюсти (3.6, 4.1, 4.4) [47].

Оценку зубного налёта проводили визуально, с помощью зонда или путём окрашивания раствором Шиллера-Писарева. Если налёт на поверхности зубов был неравномерен, то оценивали по большему объёму.

Оценка индекса зубного налёта:

- 0 – зубной налёт не определяется;
- 1 – налёт покрывает не более 1/3 поверхности коронки зуба;
- 2 – налётом покрыто до 2/3 поверхности коронок зубов;
- 3 – налёт покрывает более 2/3 поверхности коронки зуба.

Значение индекса определяли по формуле

$$\text{ОНI-S (зубного налёта)} = \frac{\text{сумма показателей каждого зуба}}{6}$$

При значении индекса ОНI-S от 0 до 0,6 балла считали уровень гигиены полости рта хорошим; при значении от 0,7 до 1,8 баллов – удовлетворительным; при значении от 1,9 до 3,0 баллов – плохим.



Наличие патологического процесса в тканях пародонта определяли по состоянию десны. Критериями здоровой десны являлись: бледно-розовый цвет, заострённые верхушки межзубных сосочков, плотное прилегание десны к зубам, отсутствие кровоточивости. При воспалении в тканях пародонта отмечали изменение цвета десны (яркая гиперемия или цианоз), отёк, кровоточивость, а также изъязвления, гипертрофию, атрофию десневого края.

Выраженность воспаления десны определяли с помощью обратимого индекса РМА, модифицированного С. Parma (1960).

Оценивали состояние десны у каждого зуба после окрашивания её раствором Шиллера-Писарева. Оценку индекса РМА проводили по следующим критериям и кодам [140]:

0 – воспаление отсутствует;

1 – воспаление только десневого сосочка (Р);

2 – воспаление десневого сосочка и краевой десны (М);

3 – воспаление десневого сосочка, краевой и альвеолярной десны (А).

Индекс РМА рассчитывали по формуле

$$\text{Индекс РМА} = \frac{\text{сумма баллов} \times 100\%}{3 \times \text{число зубов}}$$

Показатели индекса до 25% соответствовали ограниченной распространённости воспалительного процесса, 25-50% - выраженной распространённости и интенсивности патологического процесса, свыше 50% - тяжёлой степени воспаления. Индекс РМА является обратимым, поэтому мы использовали его для регистрации динамики воспалительного процесса.

Степень кровоточивости десны определяли с помощью папиллярного индекса кровоточивости РВІ (Papilla bleeding index) по U.P. Saxer и M.R. Muhlemann (1975), который является чувствительным индикатором тяжести воспаления десны. Оценку индекса осуществляли в течение 30 секунд после зондирования в области межзубного промежутка [63].

Степень кровоточивости вносили в карту обследования:

I степень – при наличии единичного точечного кровотечения;

II степень – при наличии линейно-точечного лёгкого кровотечения по краю вершины сосочка;

III степень – при наличии умеренного кровотечения из межзубного десневого сосочка (в виде треугольника);

IV степень – при профузном кровотечении, возникающем немедленно после зондирования в межзубном промежутке.

Значение индекса рассчитывали как частное от деления суммы показателей на количество обследованных зубов.

Тяжесть воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта оценивали с помощью пародонтального индекса (PI), разработанного A. Russel (1956). Состояние пародонта каждого зуба определяли оценкой от 0 до 8, принимая во внимание степень воспаления десны, подвижность зуба, глубину пародонтального кармана, степень резорбции костной ткани:

0 – воспаления нет;

1 – лёгкий гингивит (воспалена часть десны);

2 – гингивит (воспаление полностью охватывает зуб, однако повреждения эпителиального прикрепления нет);

4 – начальная степень резорбции костной ткани (на основании данных рентгенографии);

6 – гингивит с образованием пародонтального кармана (эпителиальное прикрепление повреждено, имеется пародонтальный карман, жевательная функция зуба не нарушена, зуб неподвижен);

8 – выраженная деструкция тканей пародонта с потерей жевательной функции, зуб легкоподвижен, может быть смещён.

В сомнительных случаях ставили наивысшую из возможных оценок. Полученные оценки складывали и делили на число обследованных зубов.

Значение индекса оценивалось следующим образом [140]:

0,1-1,0 – лёгкая степень пародонтита;

1,5-4,0 – средняя степень пародонтита;

4,0-8,0 – тяжёлая степень пародонтита.

Для оценки потребности в лечении заболеваний пародонта использовали индекс CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs), предложенный ВОЗ (1978) [149].

В соответствии с методикой ВОЗ состояние пародонта оценивали в 6-ти секстантах в области следующих зубов: 1.7, 1.6, 1.1, 2.6, 2.7, 3.1, 3.6, 3.7, 4.6, 4.7. У лиц моложе 20 лет проводили измерения в области 6 зубов: 1.6, 1.1, 2.6, 3.6, 3.1, 4.6.

Для оценки состояния пародонта применяли специальный градуированный пуговчатый зонд. Определение кровоточивости дёсен, наличие зубного камня, измерение глубины пародонтальных карманов проводили согласно критериям и инструкциям ВОЗ.

В зависимости от интенсивности выявленных изменений отмечали коды от 0 до 4:

0 – здоровый пародонт;

1 – кровоточивость дёсен, наблюдаемая во время или через 10-30 с после зондирования;

2 – зубной камень, определяемый при зондировании;

3 – пародонтальный карман глубиной 4-5 мм;

4 – пародонтальный карман глубиной 6 и более мм.

Уровень поражения тканей пародонта у каждого обследуемого зуба определялся худшим показателем (высшим кодом), зарегистрированным в том или ином секстанте, а также общим количеством поражённых секстантов.

В дальнейшем по этим показателям определяли интенсивность поражения пародонта (количество поражённых секстантов на одного обследованного) и потребность в лечении согласно кодам:

0 – необходимости в лечении нет;

1 – обучение гигиене полости рта;

2 – проведение профессиональной гигиены и обучение индивидуальной гигиене полости рта;

3 – проведение профессиональной гигиены и комплексная терапия (открытый или закрытый кюретаж);

4 – проведение профессиональной гигиены и комплексная терапия (лоскутные операции, ортопедическое лечение).

Степень патологической подвижности зубов оценивали по шкале Миллера в модификации Флезара (1980), путём попеременного надавливания на вестибулярную и язычную поверхности зуба нерабочими концами двух ручных инструментов [173]. Предварительно устанавливали функциональную подвижность или Fremitus-симптом. Определяли степень подвижности зубов:

0 – зубы устойчивы;

I – повышенная подвижность в вестибулярном и язычном направлениях (до 1 мм);

II – значительное увеличение подвижности в вестибулярном и язычном направлениях, но без нарушения функции (более 1 мм);

III – резко выраженная подвижность в вестибулярном и язычном направлениях (более 1 мм), с вертикальными движениями и нарушением функции.

Для оценки интенсивности поражения зубов кариесом использовали индекс КПУ, который учитывает количество кариозных (К), пломбированных (П) и удалённых (У) зубов у каждого пациента. Общую сумму таких зубов определяли, как индекс КПУ. Используя цифровое значение индекса, мы рассчитывали потребность в лечебной работе.

## **Сиалометрия**

Для интегральной оценки функционального состояния слюнных желез до и после лечения проводили сиалометрию по Т.Б. Андреевой (1965) [4]. Общую сиалометрию проводили утром натощак, с 9 до 11 часов, путём сплёвывания в мерную пробирку в течение 10 минут. Объём ротовой жидкости определяли в миллилитрах. Полученный субстрат замораживали при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ .

### **2.2.3. Рентгенологическое исследование**

На момент обращения за пародонтологической помощью с целью уточнения диагноза у всех больных оценивали состояние костной ткани пародонта с помощью ортопантомографии и компьютерной радиовизиографии (система Sidexis фирмы Siemens).

При анализе рентгенограмм обращали внимание на форму, высоту, состояние вершечек межальвеолярных перегородок, степень минерализации губчатого вещества, состояние кортикального слоя. Очаги патологически изменённой костной ткани оценивали по следующим показателям: количество, локализация в кости, форма, размеры, контуры, интенсивность тени, состояние костной ткани в самом очаге и вокруг него. При необходимости проводилась цифровая обработка обследуемого секстанта.

При характеристике патологических изменений в тканях пародонта принимали во внимание расширение периодонтальной щели, остеопороз, деструкцию кортикальной пластинки альвеолы, направление резорбции альвеолярного отростка. Активность патологического процесса оценивали при сопоставлении рентгенологических и клинических данных в динамике.

На рентгенограммах при пародонтите мы наблюдали смешанный тип резорбции костной ткани в различной степени [60]:

- при начальной степени, замыкающие кортикальные пластинки вершин межзубных перегородок отсутствовали, остеопороз без выраженной убыли;
- при I степени имело место снижение высоты межзубной перегородки на  $1/3$  длины корня;
- при II степени - резорбция костной ткани межзубных перегородок от  $1/3$  до  $1/2$ ;
- при III степени - более чем на  $1/2$  длины корня.

Результаты клинико-рентгенологических, а также индексных методов исследования позволили определить наличие и степень патологических изменений, объём лечебных мероприятий, а также оценить эффективность проводимого лечения больных.

#### **2.2.4. Определение состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в ротовой жидкости**

Оценивалось состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантной системы (АОС) по показателям ротовой жидкости. Уровень продуктов ПОЛ определяли спектрофотометрически с регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [24].

Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.) -  $E_{232}/E_{220}$  (относительное содержание диеновых конъюгатов – ДК) и  $E_{278}/E_{220}$  (уровень кетодиенов и сопряжённых триенов – КД и СТ).

О состоянии АОЗ судили по содержанию  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТК) и церулоплазмينا (ЦП) в ротовой жидкости. Содержание  $\alpha$ -ТК определяли реакцией с хлорным железом и дипиридиллом после экстракции ксилолом [130].

ЦП регистрировали модифицированным методом Ревина, который базируется на окислении п-фенилендиамина при участии церулоплазмينا [77].

Концентрацию  $\alpha$ -ТК в ротовой жидкости больных ХГП выражали в мкмоль/л, а концентрацию ЦП – в мг/дл.

Данные обследования заносили в амбулаторную карту стоматологического больного и специально разработанные индивидуальные карты пародонтологического больного. Диагноз ставили на основании клинико-рентгенологических данных.

### **2.3. Методика лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом с применением производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты**

Нами было обследовано и пролечено 132 пациента с ХГП лёгкой и средней степени тяжести. Все больные, включенные в исследование, получали одинаковый по объему и характеру комплекс базовых лечебных мероприятий.

На первом этапе лечения пациентов обучали правилам индивидуальной гигиены полости рта (с использованием модели зубного ряда и средств гигиены) с последующим контролем степени очищения зубов. Средства и предметы гигиены полости рта подбирались индивидуально. Как правило, больным с хроническим генерализованным пародонтитом рекомендовали зубные щётки с искусственной разноуровневой щетиной средней жёсткости, а из средств гигиены – зубную пасту «Пародонтакс» (GlaxoSmithKline, Великобритания) с противовоспалительным действием.

Этап устранения местных раздражающих факторов включал: проведение профессиональной гигиены полости рта – снятие зубных отложений с помощью инструментов специального назначения и ультразвукового аппарата «Пьезон Мастер 400» (EMS, Швейцария); полирование зубов резиновыми

чашечками и щётками с полировочной пастой «Detartrin Z» (Septodont, Франция) и последующей местной флюоризацией лаком «Флюор-протектор» (Ivoclar Vivadent, Германия).

С целью устранения местных раздражающих факторов также проводили сошлифовывание острых краёв зубов, функциональное избирательное пришлифовывание зубов, устранение травматической окклюзии.

Для устранения патологической подвижности зубов выполняли временное или постоянное шинирование при помощи стекловолоконных шнуров «GlasSpan» (США) или ленты «Fiber-Splint ML» (Polidentia SA, Швейцария).

Перед локальным применением производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на этапе консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита проводилась санация полости рта: лечение зубов по поводу кариеса и его осложнений, замена некачественных пломб, удаление разрушенных зубов, лечение некариозных дефектов твёрдых тканей, гиперестезии.

Для общего медикаментозного воздействия назначали прием витаминных препаратов (таблетки аскорутин по 0,1 г 3 раза в день во время еды, курсом 2-3 недели).

В домашних условиях рекомендовали пациентам ротовые ванны с 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата 2-3 раза в день после чистки зубов пастой «Пародонтакс» в течение 7 дней.

Антисептическую обработку пародонтальных карманов на этапе базового лечения осуществляли путём их промывания 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата под давлением при помощи одноразового шприца объёмом 10 мл. [61].



Исследуемые лекарственные средства использовали в виде стерильных растворов для инъекций из ампул по 1 и 2 мл (эмоксипин и мексидол) и флаконов по 200 мл (реамберин).

Больным 2-ой, 3-ей и 4-ой групп проводили инстилляцию в пародонтальные карманы 1% раствора эмоксипина, 1,5% раствора реамберина и 5% раствора мексидола (соответственно). Для этого, после антисептической обработки пародонтальных карманов 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата, изолировали адсорбционными валиками протоки крупных слюнных желёз, ватные турунды смачивали в стерильных растворах изучаемых лекарственных средств и вносили их в пародонтальные карманы с экспозицией 20 минут. В первый день медикаментозного лечения производили инстилляцию в пародонтальные карманы одной челюсти, для чего требовалось 2 мл раствора лекарственного средства, во второе и последующие посещения – в области обеих челюстей (при этом требовалось 4 мл раствора). После процедуры рекомендовали пациентам не принимать пищу и не полоскать полость рта в течение 1/2 часа. Длительность местного лечения во всех группах составляла 5 дней.

После проведённого консервативного лечения уточняли план действий, реализующийся на этапе хирургического лечения. Пациенты с ХГП лёгкой и средней степени тяжести по показаниям направлялись на хирургическое лечение.

При необходимости протезирования и ортодонтического лечения, составляли план лечения совместно со стоматологом-ортопедом и стоматологом-ортодонтом.

## 2.4. Фармакоэкономический метод «затраты-эффективность»

Для фармакоэкономического анализа мы использовали один из основных методов клинико-экономического анализа – «затраты – эффективность», поскольку в данном методе возможно использование показателей эффективности, полученных в течение относительного короткого промежутка времени (периода наблюдения). Метод позволил дать экономическую оценку целесообразности применения медикаментозного препарата на основании сопоставления его стоимости и выраженности клинически значимых эффектов. Цель анализа «затраты/эффективность» заключалась в выборе местного медикаментозного вмешательства с наименьшим соотношением цены и эффективности [32].

Показатель соотношения затрат и эффективности определяли по формуле

$$CEA=DMC/Ef,$$

где CEA – соотношение затраты – эффективность (показывает затраты, приходящиеся на больного с достигнутым эффектом лечения);

DMC – прямые медицинские затраты на 1 пациента (direct medical costs);

Ef – эффективность лечения в выбранных единицах (effectiveness) [40].

В качестве показателей эффективности, мы использовали изменения пародонтологических индексов РМА и РВІ. Средний показатель эффективности лечения одного пациента рассчитывался как разница между средними показателями индекса РМА и РВІ в группах с применением изученных ЛС и группе «активная плацебо-терапия» на заключительном этапе исследования.

При определении размера прямых затрат на лекарственные средства в денежном выражении использовали розничные цены в рублях на лекарственные средства в аптечной сети от 01.10.10.

## 2.5. Статистические методы

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-12.

Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ( $M \pm m$ ).

Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп применяли критерий множественных сравнений Краскелла-Уоллиса.

Исходную сопоставимость групп по качественным (номинальным) показателям оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Для изучения межгрупповых различий на заключительном этапе исследования применяли точный критерий Фишера.

Анализ динамики изучаемых показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, предназначенного для суждения о значимости различий в связанных выборках.

О достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования судили по U-критерию Манна-Уитни.

Для исключения статистических ошибок 1-го рода [58], результаты терапии считали значимыми только при параллельном выявлении однонаправленных, достоверных различий с исходным уровнем в группах с местным применением изучаемых лекарственных средств и с конечными показателями в группе «активная плацебо-терапия» [27].

Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену ( $r_s$ ). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости  $P=0,05$ .

## ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

### 3.1. Общая характеристика больных, включённых в исследование

На основании углублённого клинико-лабораторного обследования, 90 пациентам был установлен диагноз хронический генерализованный пародонтит лёгкой степени тяжести, что составило 68,2% от общего числа обследованных лиц (132), а 42 пациентам (31,8 %) – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.

При постановке диагноза была использована классификация заболеваний пародонта, принятая в 1983 г. на XVI Пленуме Всесоюзного научного общества стоматологов (г. Ереван) и дополненная в 2001 г. на секции пародонтологов Российской академии стоматологов [110].

Средний возраст пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой степени тяжести был ниже, чем у больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (табл. 4).

Таблица 4

#### Распределение пациентов с ХГП в зависимости от пола, возраста и степени тяжести воспалительного процесса

Показатель	ХГП лёгкой степени тяжести, n=90	ХГП средней степени тяжести, n=42	Стат. значимость (P)
Средний возраст, годы	34,96±1,04	48,64±0,96	<0,001
Женщины, чел.	59 (65,6 %)	27 (64,3 %)	1,000
Мужчины, чел.	31 (34,4 %)	15 (35,7 %)	

**Примечание к табл. 4:** Показатели возраста больных представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ( $M \pm m$ ); межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Манна-Уитни. Показатели пола представлены количеством больных; межгрупповые сопоставления проведены с использованием точного критерия Фишера.

Более половины всех обследованных лиц составили женщины, и лишь треть – мужчины. Подобное распределение пациентов по полу прослеживалось как в группе с ХГП лёгкой степени тяжести, так и в группе с ХГП средней степени.

Минимальный возраст пациента с ХГП лёгкой степени тяжести составил 18 лет, а максимальный – 58 лет. Возраст больных ХГП средней степени тяжести варьировал от 28 до 59 лет.

Распределение пациентов с ХГП лёгкой и средней степени тяжести по возрастным группам представлено в таблице 5.

Таблица 5

**Распределение пациентов с ХГП по возрастным группам (ВОЗ, 1995)**

Возраст, лет	ХГП лёгкой степени тяжести	ХГП средней степени тяжести
Молодые пациенты (18-29)	27 (30 %)	3 (7,1 %)
Пациенты зрелой возрастной группы (30-44)	46 (51,1 %)	13 (31 %)
Пациенты средней возрастной группы (45-59)	17 (18,9 %)	26 (61,9 %)
Итого:	90 (100 %)	42 (100 %)

Среди обследованных с ХГП лёгкой степени тяжести преобладали пациенты зрелой возрастной группы (30-44 лет), тогда как в группе больных с ХГП средней степени тяжести было больше лиц в возрасте 45-59 лет.

Таким образом, сравнительный анализ сформированных групп не выявил значимых различий по их гендерным характеристикам. Вместе с тем, было

установлено нарастание тяжести заболевания по мере увеличения возраста пациентов.

### **3.2. Особенности эмоционального статуса больных хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести**

Для оценки эмоциональных (аффективных) расстройств у больных ХГП использовали индекс общего психологического благополучия (ИОПБ) по Н. Дируу Н. (1984) и D.A. Revicki (1996), и индекс удовлетворенности жизнью (ИУЖ) по D. Wade (1992) [13].

Известно, что аффективные расстройства, возникающие в связи с заболеванием, снижают самооценку благополучия [104, 136].

Больным с ХГП предлагали заполнить две анкеты непосредственно в день обращения за пародонтологической помощью и через сутки после проведённого лечения.

Было установлено, что исходные показатели ИОПБ у всех обследованных был ниже приводимого в литературе среднего значения индекса у здоровых людей - 105 [13].

У больных ХГП лёгкой степени тяжести регистрировалось достоверно более высокое среднее значение ИОПБ, по сравнению с ХГП средней степени тяжести (табл. 6).

Анализируя показатели субшкал, которые характеризуют такие состояния пациентов, как депрессия, общее здоровье, эмоциональное благополучие, можно отметить их достоверное снижение в группе ХГП средней степени тяжести, по сравнению с ХГП лёгкой степени тяжести.

Показатели субшкал тревога, самоконтроль и жизненная энергия у больных ХГП средней степени тяжести по сравнению с ХГП лёгкой степени, имели тенденцию к снижению, но статистически не значимую.

Такая же, статистически незначимая тенденция, прослеживалась и в отношении ИУЖ. Больные ХГП лёгкой степени тяжести показали более высокое среднее значение ИУЖ, по сравнению с пациентами, страдающими ХГП средней степени тяжести.

Таблица 6

**Показатели эмоционального статуса больных ХГП лёгкой и средней степени тяжести (M±m)**

Показатель	ХГП лёгкой степени тяжести, (n=90)	ХГП средней степени тяжести, (n=42)	Статистич. значимость (p)
Интегральный ИОПБ, баллы	81,1±1,20	74,71±2,30	<b>0,010</b>
Тревога, баллы	19,20±0,35	18,33±0,53	0,244
Депрессия, баллы	12,86±0,19	11,86±0,42	<b>0,041</b>
Самоконтроль, баллы	11,72±0,23	10,86±0,43	0,131
Общее здоровье, баллы	11,49±0,25	9,57±0,35	<b>&lt;0,001</b>
Эмоциональное благополучие, баллы	12,24±0,37	10,69±0,51	<b>0,013</b>
Жизненная энергия, баллы	9,90±0,27	9,79±0,49	0,921
ИУЖ, баллы	29,94±0,46	26,45±1,25	0,072

***Примечание:** межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Манна-Уитни.*

Таким образом, прогрессирование хронического генерализованного пародонтита было связано с ухудшением эмоционального статуса больных, что подтверждается значениями индексов общего психологического благополучия и удовлетворённости жизнью.

### 3.3. Результаты клинического обследования больных с ХГП лёгкой и средней степени тяжести

При первичном осмотре больных хроническим генерализованным пародонтитом, мы оценивали наличие зубочелюстных аномалий, функциональных нарушений в височно-нижнечелюстном суставе, наличие ортопедических конструкций в полости рта, гигиеническое состояние полости рта, состояние зубов, проводили индексную оценку состояния пародонта, сиалометрию (табл. 7).

Таблица 7

#### Анализ сопоставимости некоторых клинических показателей у пациентов с ХГП лёгкой и средней степени тяжести

Показатель	ХГП лёгкой степени тяжести, (n=90)	ХГП средней степени тяжести, (n=42)	Статистич. значимость p
Наличие ЗЧА, чел.	71 (78,9 %)	32 (76,2 %)	0,822
Наличие функциональных нарушений ВНЧС, чел.	26 (28,9 %)	10 (23,8 %)	0,676
Наличие протезов в полости рта, чел.	25(27,8 %)	34 (81,0 %)	<0,001
Гигиена удовлетв., (по индексу ОНI-S) чел.	31 (34,4 %)	21 (50 %)	0,126
Гигиена плохая (по индексу ОНI-S) чел.	59 (65,6 %)	21 (50 %)	
КПУ, баллы	15,33±0,65	20,05±0,71	<0,001
Сиалометрия, мл	4,28±0,12	4,22±0,16	0,330



*Примечания к табл. 7: Показатели индекса КПУ и сиалометрии представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ( $M \pm m$ ); межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Манна-Уитни. Остальные показатели представлены количеством больных, у которых выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием точного критерия Фишера.*

Для уточнения диагноза оценивали состояние костной ткани челюстей по ортопантомограммам и внутриротовым рентгеновским снимкам.

Среди зубочелюстных аномалий преобладали: глубокое резцовое перекрытие, скученное положение фронтальных зубов, глубокий прикус. Среди аномалий развития мягких тканей полости рта чаще встречались мелкое преддверие полости рта и аномалии прикрепления уздечек губ.

Количество больных, имеющих в полости рта ортопедические конструкции, в 3 раза преобладало в группе с ХГП средней степени тяжести, по сравнению с ХГП лёгкой степени.

Потребность в ортопедическом лечении (первичном или повторном) была выявлена у 36 (40%) пациентов в группе с ХГП лёгкой степени тяжести и у 15 (35,7%) больных с ХГП средней степени тяжести.

У всех без исключения обследованных имели место зубные отложения. В интегральной совокупности значения гигиенического индекса, соответствующие удовлетворительной гигиене полости рта были у 52 человек, а значения индекса, соответствующие плохой гигиене – у 80 человек. Значения ОНI-S, соответствующие хорошему гигиеническому состоянию полости рта, не выявлены.

При этом в группе пациентов с ХГП лёгкой степени тяжести в 1,9 раз чаще встречалась плохая гигиена полости рта, чем удовлетворительная.

Иначе распределились значения гигиенического индекса у пациентов с ХГП средней степени тяжести. Количество больных, имеющих

удовлетворительную и плохую гигиену полости рта, было равным и составило 50%.

О состоянии зубов обследованных судили по индексу КПУ. Средний балл индекса КПУ у пациентов в группе с ХГП средней степени тяжести был достоверно выше, чем у пациентов с ХГП лёгкой степени тяжести ( $20,05 \pm 0,71$  против  $15,33 \pm 0,65$ ;  $p < 0,01$ ). Увеличение индекса КПУ у больных с ХГП средней степени тяжести происходило, как за счёт прироста составного компонента П (пломбированные зубы), так и за счёт удалённых зубов (У), в том числе и по поводу заболеваний пародонта (рис. 1).

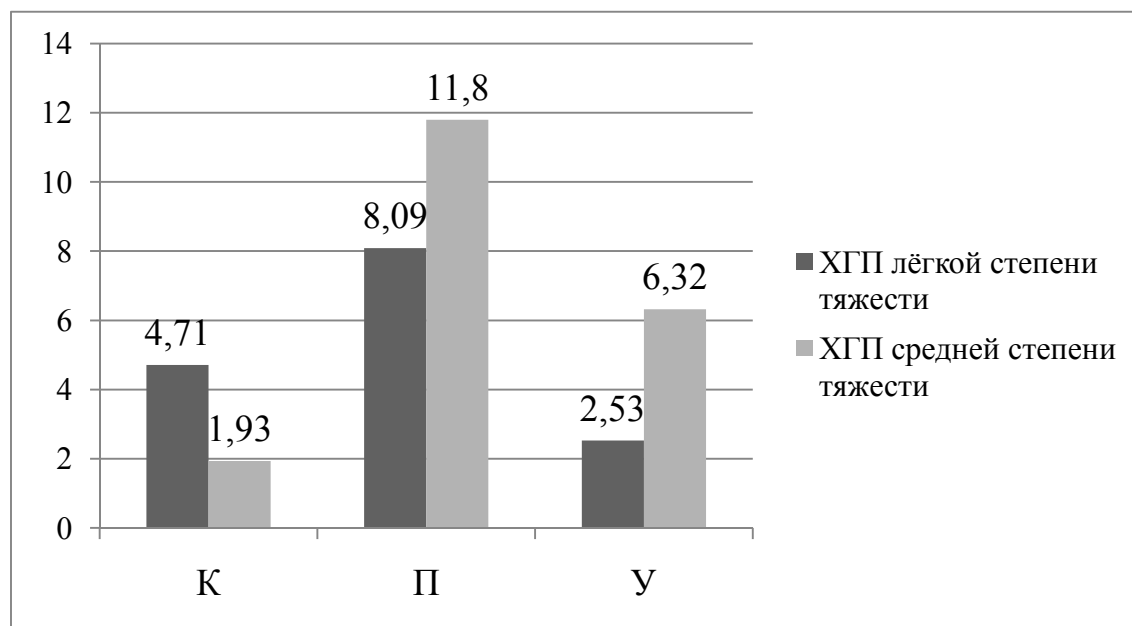


Рис. 1. Структура индекса КПУ у больных с ХГП лёгкой и средней степенью тяжести.

Корреляционный анализ в интегральной совокупности пациентов выявил прямую зависимость величины суммарного индекса КПУ от возраста больных ( $r_s = 0,695$ ;  $p < 0,001$ ).

Средние показатели сиалометрии в группах больных с ХГП лёгкой и средней степени тяжести были соответственно  $4,28 \pm 0,12$  и  $4,22 \pm 0,16$  мл.

По мере нарастания тяжести воспалительного процесса, объём ротовой жидкости имел статистически незначимую тенденцию к снижению.

Таким образом, сравнительный анализ сформированных групп не выявил значимых различий по частоте встречаемости зубочелюстных аномалий, функциональных нарушений в височно-нижнечелюстном суставе, уровню гигиены полости рта и показателю сиалометрии. Вместе с тем, было установлено нарастание тяжести заболевания по мере увеличения возраста пациентов, а встречаемость ортопедических конструкций в полости рта у пациентов со средней степенью тяжести ХГП оказалась практически в 3 раза выше соответствующего параметра группы больных с легкой степенью заболевания. Установленные межгрупповые различия отражают общеизвестную связь между возрастным прогрессированием ХГП и формированием показаний к удалению зубов с последующей потребностью в их протезировании.

При обследовании состояния пародонта у больных с ХГП лёгкой и средней степени тяжести, были выявлены изменения, соответствующие тяжести воспалительного процесса.

Все обследованные пациенты (100%) предъявляли жалобы на кровоточивость дёсен. Больные с ХГП лёгкой степени тяжести чаще всего жаловались на кровоточивость дёсен при чистке зубов.

При объективном исследовании наблюдались застойная гиперемия десневого края, пастозность, увеличение объёма десневых сосочков, кровоточивость при зондировании, нарушение целостности зубодесневого соединения с образованием пародонтальных карманов до 3,5 мм.

В 100% случаев выявлялись наддесневые и поддесневые минерализованные зубные отложения. Особенно обильные зубные отложения отмечались на язычных поверхностях резцов с клыков нижней челюсти, а также на вестибулярных поверхностях моляров верхней челюсти. Подвижность зубов и их смещение отсутствовали.

Индексная оценка состояния тканей пародонта у больных с ХГП лёгкой степени тяжести представлена в таблице 8.

Таблица 8

**Индексная оценка состояния тканей пародонта у больных с ХГП лёгкой и средней степенью тяжести до лечения, (M±m)**

Показатель	ХГП лёгкой степени тяжести, n=90	ХГП средней степени тяжести, n=42	Статистич. значимость (P)
ОHI-S, баллы	2,05±0,05	1,90±0,07	0,108
PBI, баллы	2,37±0,06	2,75±0,10	0,001
PMA, %	33,46±1,30	46,73±1,85	<0,001
PI, баллы	2,03±0,07	3,35±0,11	<0,001
SPITN	2,20±0,04	2,62±0,04	<0,001

**Примечание:** межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Манна-Уитни.

Рентгенологические исследования, проведённые у больных с ХГП лёгкой степени тяжести, выявили нарушение целостности компактной пластинки, резорбцию вершин межальвеолярных перегородок до 1/3 их высоты.

Пациенты с ХГП средней степени тяжести предъявляли жалобы на кровоточивость дёсен при чистке зубов и приёме жёсткой пищи (100%), непостоянную болезненность при жевании, неприятный запах изо рта, подвижность одного или нескольких зубов.

При осмотре отмечали гиперемию и отёк слизистой оболочки десны, цианоз межзубных сосочков, неплотное прилегание десны к зубам, наддесневые и поддесневые минерализованные зубные отложения. Выявляли

пародонтальные карманы глубиной до 5 мм. Отмечали подвижность зубов I-II степени.

Как видно из табл. 8, среднее значение гигиенического индекса ОНI-S у больных с ХГП средней степени тяжести имел статистически незначимую тенденцию к снижению. Данный факт объясняется лучшими гигиеническими навыками у больных с ХГП средней степени тяжести, имеющих более продолжительное по времени течение заболевания.

Значения пародонтологических индексов РВI, РМА, РI и СРITN у больных с ХГП средней степени тяжести были достоверно выше, чем у пациентов с лёгкой степенью тяжести.

На рентгенограммах пациентов с ХГП средней степени тяжести выявлялось расширение периодонтальной щели, нарушение целостности компактной пластинки, неравномерное снижение высоты межальвеолярных перегородок до 1/2 длины корней, очаги остеопороза.

Таким образом, по мере увеличения степени тяжести ХГП, нарастали значения индексов РВI, РМА, РI, СРITN.

Результаты корреляционного анализа, проведенного в интегральной совокупности пациентов, продемонстрировали прямую зависимость величины данных индексов от возраста больных ( $r_s = 0,214 - 0,561$ ;  $p = 0,014 - <0,001$ ) (табл. 9).

Таблица 9

#### **Зависимость пародонтологических индексов от возраста больных ХГП**

Пародонтологические индексы	Коэффициент корреляции по Спирмену	Статистическая значимость (P)
РВI	0,214	0,014
РМА	0,478	<0,001
РI	0,561	<0,001
СРITN	0,450	<0,001

В общей совокупности обследованных пациентов величина индекса общего психологического благополучия обратно коррелировала со значениями РМА, РІ и СРІТN (табл. 10), а индекс удовлетворённости жизнью снижался по мере нарастания РІ (табл. 11).

Таблица 10

**Зависимость ИОПБ от пародонтологического статуса больных ХГП лёгкой и средней степени тяжести**

Пародонтологические индексы	Коэффициент корреляции по Спирмену	Статистическая значимость (P)
РМА	-0,249	0,004
РІ	-0,327	<0,001
СРІТN	-0,330	<0,001

Таблица 11

**Зависимость ИУЖ от РІ у больных ХГП**

Пародонтологический индекс	Коэффициент корреляции по Спирмену	Статистическая значимость (P)
РІ	-0,243	0,005

**3.4. Состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести**

Нами было проанализировано состояние системы «ПОЛ-АОЗ» ротовой жидкости у пациентов с ХГП лёгкой и средней степени тяжести.

У обследованных больных с ХГП лёгкой степени тяжести было зарегистрировано более низкое содержание гептанрастворимых первичных продуктов ПОЛ, по сравнению с больными ХГП средней степени тяжести. Так,

значения показателей гептанрастворимых диеновых конъюгатов (ДК) были недостоверно ниже в группе больных ХГП лёгкой степени тяжести. Содержание изопропанолрастворимых ДК у больных с ХГП лёгкой степени тяжести, напротив, было достоверно выше, чем у больных с ХГП средней степени (табл. 12).

Таблица 12

**Состояние системы «ПОЛ-АОЗ» в ротовой жидкости больных ХГП легкой и средней степени тяжести (M±m)**

Показатель	ХГП лёгкой степени тяжести, n=90	ХГП средней степени тяжести, n=42	p
ДК <sub>г</sub> , е. и. о.	0,83±0,01	0,84±0,01	0,206
КД и СТ <sub>г</sub> , е. и.о.	0,14±0,01	0,13±0,01	0,072
ДК <sub>и</sub> , е. и. о.	0,55±0,01	0,51±0,01	<b>0,038</b>
КД и СТ <sub>и</sub> , е. и. о.	0,40±0,01	0,36±0,01	<b>0,025</b>
α –ТФ, мкмоль/л	14,60±0,33	13,92±0,78	0,278
ЦП, мг/дл	6,63±0,29	7,16±0,47	0,784

**Примечания:** ДК – диеновые конъюгаты (первичные продукты ПОЛ), КД и СТ – кетодиены и сопряжённые триены (вторичные продукты ПОЛ); буквенные подиндексы [г] и [и] обозначают продукты ПОЛ, извлекаемые соответственно гептановой и изопропанольной фазами липидного экстракта. Содержание продуктов ПОЛ представлено в единицах индекса окисления (е. и. о.); α – ТФ – концентрация токоферола в ротовой жидкости; ЦП – концентрация церулоплазмينا в ротовой жидкости. Межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Манна-Уитни.

Содержание гептанрастворимых кетодиенов и сопряжённых триенов (КД и СТ) по мере нарастания степени тяжести ХГП продемонстрировало незначительную тенденцию к снижению. Уровень изопропанолрастворимых

КД и СТ у пациентов с ХГП средней степени тяжести был достоверно ниже, по сравнению со значениями у больных с ХГП лёгкой степени.

Концентрация  $\alpha$ -токоферола в ротовой жидкости больных ХГП по мере нарастания степени тяжести несколько снижалась, а концентрация церулоплазмينا повышалась. Важно подчеркнуть, что оба эти сдвига имели характер статистически незначимой тенденции.

Результаты корреляционного анализа, проведенного в интегральной совокупности пациентов, продемонстрировали значимое соответствие между показателями состояния полости рта и параметрами системы «ПОЛ-АОЗ» ротовой жидкости. В первую очередь это проявилось прямой зависимостью содержания ЦП от показателей РМА ( $r_s = 0,208$ ;  $p = 0,017$ ), PI ( $r_s = 0,280$ ;  $p = 0,001$ ) и РВИ ( $r_s = 0,394$ ;  $p < 0,001$ ).

Важно подчеркнуть, что увеличение концентрации ЦП по мере нарастания выраженности проявлений ХГП сопровождалось снижением содержания  $\alpha$ -ТК в ротовой жидкости ( $r_s = -0,238$ ;  $p = 0,006$ ), что отражает адаптивную перестройку в системе АОЗ при воспалительной патологии пародонта. Эффективность такой перестройки иллюстрируется обратной корреляцией между содержанием ЦП и уровнем изопропанолрастворимых КД и СТ в ротовой жидкости больных ( $r_s = -0,238$ ;  $p = 0,006$ ). Справедливость данного положения подтвердилась в процессе межгруппового сопоставления больных ХГП легкой и средней степени тяжести (табл.12). Как видно, прогрессирование ХГП сопровождалось достоверным уменьшением как первичных (ДК), так и вторичных (КД и СТ) изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ.

Необходимо подчеркнуть также снижение содержания наиболее цитотоксичных интермедиатов ПОЛ в ротовой жидкости пациентов по мере нарастания индекса РВИ. Эта закономерность касалась как гептан-, так и изопропанолрастворимых КД и СТ (соответственно,  $r_s = -0,194$ ;  $p = 0,026$  и



$r_s = -0,354$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме того, уровень изопропанолрастворимых КД и СТ отрицательно коррелировал со значениями СРІТN ( $r_s = -0,191$ ;  $p = 0,029$ ). По-видимому, эскалация воспалительной патологии пародонта вызывает постепенное, медленно прогрессирующее «острофазовое» нарастание концентрации ЦП, приводящее к снижению интенсивности ПОЛ и уменьшению уровня его продуктов в ротовой жидкости.

Следует отметить, что относительно слабовыраженный прирост концентрации ЦП приводит к заметному уменьшению содержания липопероксидов в ротовой жидкости. Об этом свидетельствуют достоверные различия между больными ХГП легкой и средней степени тяжести по содержанию продуктов ПОЛ на фоне весьма слабо выраженной и статистически незначимой тенденции к приросту концентрации ЦП у пациентов со средней степенью тяжести заболевания.

Адаптивные перестройки в системе «ПОЛ-АОЗ» слюны имеют отношение не только к ограничению липидной пероксидации в процессе прогрессирования ХГП, но и к смягчению ХП-ассоциированных аффективных нарушений. Об этом свидетельствует отрицательная корреляция между уровнем гептанрастворимых ДК в слюне и показателями подшкалы «жизненная энергия» опросника ИОПБ ( $r_s = -0,246$ ;  $p = 0,004$ ) в интегральной совокупности обследованных больных.

Таким образом, определяя состояние системы «ПОЛ-АОЗ» в ротовой жидкости больных ХГП (а именно, концентрацию гептан- и изопропанолрастворимых первичных и вторичных продуктов ПОЛ, ЦП и  $\alpha$ -ТФ), можно верифицировать прогрессирование воспалительного процесса от лёгкой степени тяжести к средней.

## ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

### 4.1. Общая характеристика групп больных, включённых в исследование

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести хронического генерализованного пародонтита и подавляющему большинству клинических показателей стоматологического статуса (табл. 13).

Таблица 13

#### Анализ сопоставимости групп пациентов, включенных в исследование

Показатель	Активная плацебо- терапия (n=33)	Эмоксипин (n=33)	Реамберин (n=33)	Мексидол (n=33)	P
Возраст, годы	40,4±2,11	37,3±2,26	40,91±1,62	38,64±1,52	0,448
Пол (М/Ж)	18/15	11/22	10/23	7/26	0,034
<u>ХГП ЛСТ</u> <u>ХГП ССТ</u>	20/13	23/10	24/9	23/10	0,739
CRITN, баллы	2,34±0,08	2,39±0,06	2,23±0,06	2,38±0,06	0,300
<u>ГПР удовл.</u> <u>ГПР плохая</u>	17/16	9/24	16/17	10/23	0,096
КПУ, баллы	17,36±1,04	16,94±1,31	17,15±0,83	15,88± 1,06	0,767
Наличие ЗЧА	25	23	28	27	0,456
ФН ВНЧС	6	10	12	8	0,383
Наличие протезов	19	16	9	15	0,091

**Примечания:** Показатели возраста больных, индексов КПУ и CRITN представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ( $M \pm m$ ); межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Краскелла-Уоллиса. Все остальные показатели представлены количеством

*больных, у которых выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона.*

Исключение составил один показатель 4-ой группы (мексидол), где относительное число мужчин оказалось наименьшим, в сравнении с 1-ой группой. Исходные различия такого рода допустимы в контролируемых исследованиях лекарственных средств (ЛС) при условии сопоставимости групп по большинству основных характеристик клинического состояния больных [58].

#### **4.2. Клиническая оценка эффективности местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных хроническим генерализованным пародонтитом**

Для оценки эффективности местного применения изученных лекарственных средств, мы проанализировали динамику клинических показателей до и после проведённого медикаментозного лечения.

Сформированные группы были сопоставимы по большинству клинических показателей стоматологического статуса (табл. 14). Исключение составил один показатель 4-ой группы (мексидол), где величина индекса кровоточивости десневого сосочка оказалась наибольшей в сравнении с 1-ой группой (активная плацебо-терапия). Исходные различия такого рода допустимы в контролируемых исследованиях ЛС при условии сопоставимости групп по большинству основных характеристик клинического состояния больных [58].

У пациентов группы «активная плацебо-терапия» после проведённого лечения объективно отмечались снижение кровоточивости дёсен, уплотнение десневого края, уменьшение глубины пародонтальных карманов, улучшение гигиенического состояния полости рта. Это подтвердило эффективность базовой терапии.

Таблица 14

**Влияние местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику состояния пародонта больных хроническим генерализованным пародонтитом (M±m)**

Показатель	Активная плацебо-терапия n=33		Эмоксилин n=33		Реамберин n=33		Мексидол n=33	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОНIS, баллы	1,86±,052	0,84± 0,06*	1,99±0,10	0,50±0,06**	2,05±0,10	0,44±0,03**	2,12±0,07	0,44±0,04**
PI, баллы	2,43 ±0,16	2,03± 0,15*	2,31±0,20	1,68±0,18	2,44±0,15	1,62±0,12**	2,61±0,13	2,16±0,13
РМА, %	36,23± 2,10	26,46±1,43*	34,05±2,14	16,15±1,37**	38,22±2,57	13,45±0,92**	42,22±2,56	15,23±1,22**
РВИ, баллы	2,33±0,12	1,48±0,11*	2,26±0,12	0,65±0,07**	2,58±0,08	0,77±0,07**	2,79±0,10	0,79±0,07**
СМ, мл	4,27±0,21	4,54±0,21*	4,23±0,26	5,18±0,25**	4,16±0,15	4,99±0,17**	4,39±0,11	5,22±0,08**

**Примечания:**

- группы не различались по подавляющему большинству изученных показателей ( $P=0,058-0,855$  по критерию Краскелла-Уоллиса); исключение составил показатель РВИ, исходные значения которого в 3-й и 4-й группах достоверно превышали показатели 1-й группы ( $P=0,002$ );

- \* различия достоверны по сравнению с исходными показателями в группе «активная плацебо-терапия» ( $P<0,05$ ; парный критерий Вилкоксона);

- \*\* однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии ( $P<0,05$ ; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями группы «активная плацебо-терапия» ( $P<0,05$ ; U-критерий Манна-Уитни).

У пациентов групп «эмоксипин» (Э), «реамберин» (Р) и «мексидол» (М) мы наблюдали лучшие клинические результаты по сравнению с группой «активная плацебо-терапия». Это проявлялось в исчезновении жалоб на кровоточивость дёсен и неприятный запах изо рта, уплотнении межзубной и маргинальной десны, уменьшении глубины пародонтальных карманов, снижении подвижности зубов. По результатам клинических наблюдений прослеживалась положительная динамика пародонтологического статуса по всем индексам и показателям сиалометрии (СМ) (табл. 14).

Индекс ОНI-S до лечения во всех исследованных группах варьировал от  $1,86 \pm 0,052$  до  $2,12 \pm 0,07$  баллов. Эти значения соответствовали удовлетворительному и плохому уровню гигиены полости рта.

После проведённого медикаментозного лечения, гигиеническое состояние полости рта достоверно улучшилось во всех группах. В группах с дополнительной антиоксидантной терапией было зарегистрировано более выраженное снижение гигиенического индекса. Так, в группах Р и М ОНI-S уменьшился в 4,5 и 4,8 раза (соответственно), в группе Э – в 3,9 раза, а в группе с «активной плацебо-терапией» - в 2,2 раза, относительно исходных величин.

Пародонтальный индекс Рассела (РI) после лечения достоверно ( $p < 0,01$ ) снизился во всех группах по сравнению с исходными значениями. В группе «активная плацебо-терапия» – на 16,5%, в группе «реамберин» – на 33,6%, в группе «эмоксипин» – на 27,3%, а в группе «мексидол» значение РI уменьшилось на 17,2%. Только в группе «реамберин» были получены однонаправленные достоверные различия РI по сравнению, как с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии, так и с конечными показателями группы «активная плацебо-терапия». Конечная величина РI в группе «реамберин», была меньше соответствующего показателя в группе «мексидол» ( $p = 0,012$ ).

Распространённость и динамику воспалительного процесса в десне оценивали с помощью индекса РМА. После проведённого лечения индекс РМА снизился во всех группах, относительно исходных значений ( $p < 0,01$ ). Так в группе с «активной плацебо-терапией» РМА снизился на 9,77%; в группе Э – на 17,9%; в группе Р – на 24,77%; а в группе М – на 26,99%.

Снижение индекса РМА в группах, получавших местную терапию с использованием производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты, превышало снижение соответствующего индекса в группе «активная плацебо-терапия» в среднем в 2,2 раза.

Исходные значения индекса кровоточивости РВІ во всех группах в среднем варьировали от  $2,26 \pm 0,12$  до  $2,79 \pm 0,10$  баллов. После лечения мы регистрировали достоверное уменьшение РВІ во всех группах по сравнению с исходными значениями. В группе «активная плацебо-терапия» индекс кровоточивости снизился на 36,5%, в группах «мексидол» и «эмоксипин» на 71,7% и 71,2% (соответственно), а в группе «реамберин» РВІ снизился на 70,2%.

Таким образом, применением производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на этапе медикаментозного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом позволило в 2 раза более эффективно снизить кровоточивость десны, по сравнению с базовой терапией.

Все изученные лекарственные средства (эмоксипин, реамберин, мексидол) достоверно увеличивали показатель сиалометрии, как по сравнению с исходным уровнем в соответствующих группах, так и относительно конечных значений в группе «активная плацебо-терапия».

При местном применении изученных лекарственных средств, путём их внесения в пародонтальные карманы на ватных турундах, мы не наблюдали побочных действий на ткани пародонта и организм в целом.

Таким образом, местное применение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты существенно повысило эффективность лечения больных на этапе медикаментозного лечения. Это выразилось в уменьшении ОНІ-S, PI, PMA, PBI и увеличении показателя сиалометрии.

Наиболее эффективным оказалось местное применение реамберина. Конечная величина PI в группе «реамберин», была меньше соответствующего показателя в группе «мексидол» ( $p=0,012$ ). Это свидетельствует о большей корректирующей активности изолированного производного янтарной кислоты (реамберина) в сравнении с мексидолом, который одновременно является производным янтарной кислоты и 3-оксипиридина.

#### **4.3. Влияние местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на показатели эмоционального статуса больных хроническим генерализованным пародонтитом**

В результате анализа анкетирования больных с хроническим генерализованным пародонтитом до и после лечения, нами были получены следующие результаты (табл. 15).

Исходные показатели ИОПБ у всех обследованных был ниже среднего значения индекса здоровых людей, которое составляет 105 баллов [13].

Сформированные группы продемонстрировали сопоставимость подавляющего большинства параметров эмоционального статуса. Исключение составили показатели общего здоровья и эмоционального благополучия, средние исходные величины которых имели максимальное значение в группе «реамберин» и минимальное значение в группе «эмоксипин». Различия подобного рода не являются препятствием для контролируемого испытания лекарственных средств, при условии сопоставимости групп по интегральным параметрам аффективного статуса [58]. В нашем случае таким интегральным

параметром следует считать ИОПБ, в состав которого показатели общего здоровья и эмоционального благополучия входят в качестве подшкал. Приемлемая сопоставимость сформированных групп по аффективному статусу подтверждается исходной сопоставимостью ИУЖ.

Таблица 15

**Влияние местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на психологическое состояние больных ХГП (M±m)**

Показатель, баллы		Активная плацебо-терапия (n=33)	Эмоксипин (n=33)	Реамберин (n=33)	Мексидол (n=33)	P (Краскел-Уоллис)
Психологическое благополучие						
Тревога	до	18,45±0,43	19,79±0,71	18,91±0,50	18,55±0,66	0,164
	после	19,30±0,36*	21,27±0,47**	21,48±0,32**	21,52±0,45**	<b>&lt;0,001</b>
Депрессия	до	12,64±0,33	12,33±0,55	12,97±0,21	12,21±0,36	0,602
	после	13,00±0,32	13,21±0,49	12,79±0,28	13,09±0,29	0,173
Само-контроль	до	11,45±0,35	10,79±0,51	12,27±0,32	11,27±0,44	0,136
	после	11,88±0,33*	12,97±0,31**	13,52±0,18**	13,09±0,36**	<b>0,001</b>
Общее здоровье	до	11,12±0,42	12,03±0,37	9,58±0,43	10,79±0,42	<b>0,002</b>
	после	12,30±0,43*	13,58±0,26**	12,18±0,41	12,03±0,35	<b>0,012</b>
Эмоцион. благопол.	до	11,94±0,56	10,55±0,72	13,33±0,46	11,18±0,59	<b>0,026</b>
	после	12,48±0,59*	12,45±0,71	13,91±0,49	14,94±0,57**	<b>0,007</b>
Жизненная энергия	до	9,64±0,42	9,61±0,58	10,70±0,36	9,52±0,54	0,263
	после	10,52±0,36*	11,33±0,48	11,61±0,35**	10,97±0,39	0,159
Интегральный ИОПБ	до	79,42±1,81	78,70±2,95	81,18±1,39	76,97±2,52	0,855
	после	83,48±1,78*	88,42±2,47**	90,09±1,23**	89,64±2,00**	<b>0,022</b>
Удовлетворённость жизнью						
ИУЖ	до	27,88±0,95	29,45±1,17	30,24±0,81	27,76±1,20	0,175
	после	29,55±0,87*	30,64±1,26	34,33±0,51**	30,94±1,08	<b>0,001</b>

**Примечания:**

- группы не различались по исходным величинам большинства изученных показателей ( $p = 0,136 - 0,855$  по критерию Краскелла-Уоллиса);
- \* различия достоверны по сравнению с исходными показателями в группе «активная плацебо-терапия» ( $p < 0,05$ ; парный критерий Вилкоксона);
- \*\* односторонние достоверные различия с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии ( $p < 0,05$ ; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями группы «активная плацебо-терапия» ( $p < 0,05$ ; U-критерий Манна-Уитни).



В результате проведённого исследования была выявлена значимая коррекция показателей тревоги, самоконтроля, общего здоровья, эмоционального благополучия и жизненной энергии, а также достоверный прирост интегральной величины ИОПБ в группе «активная плацебо-терапия» по сравнению с исходными значениями. Полученные данные иллюстрируют эффективность базового лечения ХГП.

Местное применение изученных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты сопровождалось существенным улучшением аффективного статуса. Как видно (табл. 15), применение производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) достоверно улучшало коррекцию всех составляющих ИОПБ и его интегральную величину.

Реамберин улучшал коррекцию тревоги, самоконтроля, общего здоровья и жизненной энергии, а также способствовал достоверному приросту интегрального показателя ИОПБ и ИУЖ.

Невзирая на то, что реамберин вызывал коррекцию не всех составляющих ИОПБ, именно это ЛС следует признать наиболее эффективным в лечении ХГП. Справедливость этого положения иллюстрируется результатами оценки динамики ИУЖ в группах. Только реамберин вызвал достоверное увеличение ИУЖ. Конечное значение ИУЖ в группе «реамберин» оказалось выше соответствующих величин в группах «эмоксипин» ( $p=0,018$ ) и «мексидол» ( $p=0,017$ ). Данный факт является дополнительным свидетельством наибольшей терапевтической эффективности местного применения реамберина на этапе медикаментозного лечения ХГП.

#### **4.4. Динамика показателей системы «перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита» ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом**

В нашем исследовании оценивалось состояние системы «ПОЛ-АОЗ» у больных ХГП до и после проведенного лечения по показателям ротовой жидкости. Полученные данные приведены в таблице 16.

Позитивная динамика клинического состояния больных группы «активная плацебо-терапия» была связана с достоверным снижением содержания продуктов ПОЛ в ротовой жидкости при сильно выраженной, но статистически незначимой ( $p=0,051$ ) тенденции к приросту уровня  $\alpha$ -ТК (с  $14,44 \pm 0,76$  до  $15,65 \pm 0,70$  мкмоль/л).

Местное применение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) существенно улучшило клинико-лабораторные показатели.

Результаты анализа влияния изученных ЛС на показатели системы «ПОЛ-АОЗ» в ротовой жидкости больных соответствовали положению о наибольшей эффективности местного лечения ХГП реамберином. Только реамберин вызывал достоверное снижение содержания гептанрастворимых ДК в слюне с одновременным нарастанием уровня ЦП.

Другое производное янтарной кислоты (мексидол) тоже увеличивало концентрацию ЦП в ротовой жидкости, но вызывало лишь тенденцию к уменьшению уровня гептанрастворимых ДК ( $p=0,057$ ).

Полученные данные позволяют считать, что позитивное влияние реамберина и мексидола на состояние пародонта больных ХГП в определенной степени связано со способностью этих ЛС усиливать адаптивные перестройки в системе «ПОЛ-АОЗ».

По-видимому, терапевтический эффект изолированного производного 3-оксипиридина (эмоксипина) реализуется по иным механизмам, поскольку этот препарат не оказал никакого влияния на изучаемые параметры «ПОЛ-АОЗ» ротовой жидкости. Не исключено, что к числу этих механизмов относится известное антиагрегантное действие 3-оксипиридиновых производных [33].

Таблица 16

**Влияние местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на состояние системы «ПОЛ-АОЗ» больных ХГП (M±m)**

Показатель	Активная плацебо-терапия n=33		Эмоксипин n=33		Реамберин n=33		Мексидол n=33	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДК <sub>[г]</sub> , е.и.о.	0,85±0,01	0,81±0,02*	0,84±0,02	0,83±0,02	0,83±0,02	0,75±0,02**	0,82±0,01	0,76±0,01
КД и СТ <sub>[г]</sub> , е.и.о.	0,14±0,01	0,11±0,01*	0,14±0,01	0,14±0,01	0,17±0,01	0,12±0,01	0,11±0,01	0,10±0,00
ДК <sub>[м]</sub> , е.и.о.	0,52±0,02	0,49±0,02	0,54±0,02	0,51±0,02	0,58±0,02	0,49±0,01	0,50±0,01	0,47±0,02
КД и СТ <sub>[м]</sub> , е.и.о.	0,38±0,01	0,35±0,01*	0,37±0,02	0,35±0,01	0,41±0,02	0,34±0,01	0,36±0,01	0,34±0,01
α-ТФ, мкМоль/л	14,44±0,76	15,65±0,70	14,84±0,68	15,32±0,57	14,23±0,77	15,98±0,65	14,02±0,42	14,75±0,37
ЦП, мг/дл	6,91±0,54	7,25±0,46	5,89±0,59	7,42±0,60	7,16±0,46	8,45±0,57**	7,23±0,33	8,32±0,37**

**Примечания:**

- группы не различались по исходным величинам показателей ДК<sub>[г]</sub>, ЦП и α-ТФ (P=0,058-0,779) и имели статистические различия по показателям КД и СТ<sub>[г]</sub>, ДК<sub>[м]</sub> и КД и СТ<sub>[м]</sub> (P<0,05) по критерию Краскелла-Уоллиса;
- буквенные индексы [г] и [м] – продукты ПОЛ, извлекаемые гептановой и изопропанольной фазой липидного экстракта;
- ДК (диеновые конъюгаты) – первичные продукты ПОЛ;
- КД и СТ (кетодиены и сопряжённые триены) – вторичные продукты ПОЛ;
- \* различия достоверны по сравнению с исходными показателями в группе «активная плацебо-терапия» (P<0,05; парный критерий Вилкоксона);
- \*\* односторонние достоверные различия с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии (P<0,05; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями группы «активная плацебо-терапия» (P<0,05; U-критерий Манна-Уитни).

#### 4.5. Фармакоэкономический анализ местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных ХГП

Особого внимания заслуживает фармакоэкономическое сопоставление стоимости единицы эффекта изученных лекарственных средств.

Нами был проведён анализ «затраты/эффективность» 5-ти дневного курса местного применения эмоксипина, реамберина и мексидола на этапе медикаментозного лечения ХГП. Этот анализ позволил дать экономическую оценку целесообразности применения лекарственного препарата на основании сопоставления его стоимости и выраженности клинически значимых эффектов. Цель анализа «затраты/эффективность» заключалась в выборе местного медикаментозного вмешательства с наименьшим соотношением цены и эффективности [32].

Для реализации поставленной цели, были просчитаны суточные и курсовые дозы ЛС для местной антиоксидантной терапии. Для инстилляций в пародонтальные карманы в области одной челюсти каждому больному требовалось в среднем 2 мл раствора исследуемого ЛС. В первое посещение обрабатывали пародонтальные карманы только в области одной челюсти, во второе и последующие посещения – в области обеих челюстей. Таким образом, курсовая доза для одного пациента составила 18 мл раствора каждого ЛС, а средняя суточная – 3,6 мл (табл. 17).

Таблица 17

##### Суточные и курсовые дозы реамберина, эмоксипина и мексидола для местной антиоксидантной терапии у больных ХГП

№	Фармакологический препарат	Средняя суточная доза	Курсовая доза (за 5 дней)
1.	Эмоксипин	3,6 мл	18 мл
2.	Реамберин	3,6 мл	18 мл
3.	Мексидол	3,6 мл	18 мл

В качестве показателей эффективности, мы использовали изменения пародонтологических индексов РМА и РВІ у больных ХГП. Средняя величина эффекта лечения одного пациента рассчитывалась как разница между средними показателями индекса РМА и РВІ в группах с применением изученных ЛС и группе «активная плацебо-терапия» на заключительном этапе исследования. При определении размера прямых затрат на лекарственные средства в денежном выражении использовали розничные цены в рублях на лекарственные средства в аптечной сети от 01.10.10.

В результате фармакоэкономического анализа было установлено, что наилучший показатель «затраты/эффективность» по индексу РМА был получен после использования реамберина. Величина соответствующего соотношения в группе «реамберин» оказалась в 33,1 раза ниже, чем в группе больных, получавших мексидол и в 15,7 раз ниже, чем в группе «эмоксипин» (табл. 18).

Преимущество применения реамберина на этапе медикаментозного лечения ХГП иллюстрируется также показателем соотношения «затраты/эффективность» по индексу РВІ. В группе «реамберин» этот показатель оказался наименьшим, а в группе «мексидол» наибольшим. В группе пациентов, получавших реамберин, показатель оказался в 29,5 раз ниже, чем в группе «мексидол», и в 10,6 раз ниже, чем в группе «эмоксипин».

Важно подчеркнуть, что в абсолютном выражении, на момент исследования 5-ти дневный курс местной терапии с реамберином стоил в 28,6 раз дешевле, чем тот же курс с применением мексидола и в 12,4 раз дешевле курса местной антиоксидантной терапии с эмоксипином. Такое различие в прямых затратах для достижения единицы эффекта иллюстрирует наибольшую фармакоэкономическую целесообразность применения реамберина в сравнении с мексидолом и эмоксипином.

Таблица 18

**Анализ показателя «затраты-эффективность» по результатам использования эмоксипина, реамберина и мексидола, применяемых для местной терапии ХГП**

<b>Показатель</b>	<b>Эмоксипин, ампулы по 1 мл (n=10)</b>	<b>Реамберин, флаконы по 200 мл (n=1)</b>	<b>Мексидол, ампулы по 2 мл (n=10)</b>
Цена стандартной упаковки, руб.	95	153	438
Количество упаковок на курс лечения 1 пациента	1,8	0,09	0,9
Стоимость курса лечения 1 пациента, руб.	171	13,77	394,2
<b>Динамика индекса РМА</b>			
Средняя величина эффекта лечения 1 пациента по индексу РМА (баллы)	10,31	13,01	11,23
Соотношение «затраты - эффективность»	16,59	1,06	35,1
<b>Динамика индекса РВИ</b>			
Средняя величина эффекта лечения 1 пациента по индексу РВИ (баллы)	0,83	0,71	0,69
Соотношение «затраты - эффективность»	206,02	19,39	571,30

В целом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что включение 5-ти дневного местного применения реамберина в схему комплексного лечения ХГП является не только эффективным и безопасным, но и экономически целесообразным подходом к оптимизации лечения этого заболевания.

**Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.**

Больная М., 32 лет, обратилась в стоматологическую поликлинику ООО «Профидент» с жалобами на кровоточивость дёсен при чистке зубов и неприятный запах изо рта.

Анамнез: впервые жалобы на кровоточивость дёсен появились около 3-х лет назад. В течение этого времени не регулярно проходила курсы консервативного лечения у пародонтолога в виде снятия зубных отложений и местной противовоспалительной терапии, после которых отмечала кратковременное улучшение состояния. Чистит зубы 1-2 раза в день. Соматических заболеваний не отмечает, аллергологический анамнез не отягощён, является курильщиком.

Данные объективного осмотра. Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, кожные покровы чистые, регионарные лимфатические узлы пальпируются, безболезненные, открывание рта свободное. В полости рта: на зубах обеих челюстей – пигментированный зубной налёт; на язычных поверхностях резцов и клыков нижней челюсти и на вестибулярных поверхностях моляров верхней челюсти над- и поддесневой зубной камень; гигиена полости рта плохая (ОHI-S налёта = 2,3 балла). Травматический узел окклюзии в области 2.7, 3.6 зубов, множественные супраконтакты. Прикус дистальный, глубокое резцовое перекрытие, вторичная частичная адентия на нижней челюсти (концевой дефект зубного ряда). Мелкое преддверие полости рта, высокое прикрепление уздечки нижней губы. Слизистая оболочка межзубной и маргинальной десны застойно гиперемирована, отёчна, болезненна при пальпации, кровоточит при зондировании. Десневые сосочки не плотно прилегают к зубам, их вершины и контуры десневого желобка сглажены. ПК до 3,5 мм с серозным отделяемым. Подвижности зубов нет. РМА – 42,3%; РВИ – 1,9; РІ – 3,03. Сиалометрия по Андреевой – 3,1 мл.

На ОПТГ: неравномерная воспалительная резорбция альвеолярной кости и снижение её высоты по отношению к длине корня на 1/3, кортикальная пластина на вершинах межальвеолярных перегородок отсутствует.

Диагноз: хронический генерализованный пародонтит лёгкой степени тяжести, симптоматический катаральный гингивит, РІ Рассела 3,03, концевой

дефект зубного ряда нижней челюсти, травматический узел в области 2.7, 3.6 зубов, дистальный прикус, глубокое резцовое перекрытие.

Результаты анкетирования: ИОПБ – 82 (тревога – 17; депрессия – 14; самоконтроль – 12; общее здоровье – 12; эмоциональное благополучие – 13; жизненная энергия – 11); ИУЖ – 27.

Данные исследования системы «ПОЛ – АОЗ» ротовой жидкости: ДК<sub>г</sub> – 0,86 е.и.о.; КД и СТ<sub>г</sub> – 0,17 е.и.о.; ДК<sub>и</sub> – 0,54 е.и.о.; КД и СТ<sub>и</sub> – 0,38 е.и.о.; α-ТФ – 13,8 мкмоль/л; ЦП – 7,5 мг/дл.

Больной М. был проведён комплекс лечебных мероприятий с местным применением производного янтарной кислоты – 1,5 % раствора реамберина. На первом этапе проведена коррекция индивидуальной гигиены полости рта с последующим контролем. Затем – профессиональная гигиена полости рта, включающая снятие над- и поддесневых отложений аппаратом «Пьезон-Мастер 400» (EMS, Швейцария), полировку шеек зубов пастой «Detartrin Z» (Septodont, Франция) и последующей местной флюоризацией лаком «Флюор-протектор» (Ivoclar Vivadent, Германия). Параллельно с профессиональной гигиеной осуществлялась санация полости рта и устранение травмирующих факторов. Местная терапия включала ежедневную медикаментозную обработку пародонтальных карманов 0,06 % раствором хлоргексидина биглюконата (при помощи шприца под давлением) и инстилляций 1,5 % раствора реамберина в пародонтальные карманы на ватных турундах с экспозицией 20 мин. Курс медикаментозной терапии составил 5 дней. В домашних условиях назначались ротовые ванны с 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата (2-3 раза в день, после чистки зубов пастой «Пародонтакс») в течение недели. Внутрь назначался аскорутин по 0,1 г 3 раза в день во время еды, курсом 2-3 недели. Проведено функциональное избирательное пришлифовывание зубов. Больная была направлена на консультацию к стоматологу-хирургу, стоматологу-ортопеду и ортодонт.



Через неделю консервативного лечения у больной М. значительно улучшились клинико-лабораторные показатели и эмоциональный статус. Исчезли жалобы на кровоточивость дёсен при чистке зубов и запах изо рта. Объективно: отёк и гиперемии дёсен уменьшились, величина потери пародонтального прикрепления и кровоточивость при зондировании десневого сосочка снизились, улучшились показатели сиалометрии. Индексная оценка состояния пародонта: ОНI-S налёта приблизился к норме – 0,5 баллов; РВI – 0,8 баллов; РI – 2,5 балла; РМА – 14,3%. Сиалометрия – 4,7 мл.

Эмоциональный статус: ИОПБ – 93 (тревога – 15; депрессия – 14; самоконтроль – 17; общее здоровье – 14; эмоциональное благополучие – 14; жизненная энергия – 16); ИУЖ – 29.

Показатели системы «ПОЛ-АОЗ» ротовой жидкости: ДК<sub>г</sub> – 0,73 е.и.о.; КД и СТ<sub>г</sub> – 0,13 е.и.о.; ДК<sub>и</sub> – 0,43 е.и.о.; КД и СТ<sub>и</sub> – 0,32 е.и.о.; α-ТФ – 15,8 мкмоль/л; ЦП – 8,4 мг/дл.

После проведённого лечения пациентке рекомендовано рациональное протезирование, диспансерное наблюдение и курсы поддерживающей терапии 1 раз в 6 месяцев.

Таким образом, применение производного янтарной кислоты (1,5 % раствора реамберина) на этапе медикаментозного лечения ХГП лёгкой степени тяжести позволило добиться улучшения состояния пародонта, клинико-лабораторных показателей системы ПОЛ-АОЗ ротовой жидкости и эмоционального статуса больной через 5 дней местной терапии.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронический генерализованный пародонтит относится к числу наиболее распространенных стоматологических заболеваний, характеризуется рецидивирующим течением и существенно снижает качество жизни пациентов [75, 125]. Высокая медико-социальная значимость ХГП обусловлена также его вкладом в развитие метаболического синдрома, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, занимающих важные позиции в структуре причин инвалидизации и смертности населения [46]. Данные обстоятельства наглядно иллюстрируют необходимость совершенствования подходов к лечению ХГП, а также к лабораторной верификации его прогрессирования.

Известные представления о роли оксидативного стресса в патогенезе ХГП позволяют рассматривать содержание перекисленных липидов в ротовой жидкости и её антиокислительный потенциал в качестве потенциальных предикторов эскалации воспалительного поражения пародонта [67, 70, 71, 78]. Первая часть представленной работы посвящена сравнительному анализу состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в ротовой жидкости больных ХГП легкой и средней степени тяжести, в сопоставлении с объективными клиническими характеристиками состояния пародонта и показателями эмоционального статуса пациентов.

С целью совершенствования подходов к лечению ХГП, в пародонтологии широко изучается целесообразность коррекции оксидативного стресса, считающегося узловым механизмом развития ХГП [116, 120]. Особого внимания заслуживает ОС-регулирующая активность мексидола, являющегося эффективным средством лечения заболеваний пародонта [132]. Мексидол ограничивает чрезмерные проявления ОС и стимулирует этот процесс при его субоптимальной выраженности [29]. Данное лекарственное средство одновременно является производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Это

послужило основанием для сравнительного анализа эффективности применения мексидола с использованием изолированных производных 3-оксипиридина (эмоксипина) и янтарной кислоты (реамберина) при диабетической нейропатии [27] и компрессионной радикулопатии [31]. Подобный анализ в пародонтологии до настоящего времени не проводился.

Вторая часть представленной работы посвящена сравнительному изучению эффективности местного применения эмоксипина, реамберина и мексидола на этапе медикаментозного лечения ХГП. Такое исследование представляется весьма актуальным, учитывая различную стоимость этих лекарственных средств на фармацевтическом рынке России, зачастую ограниченные финансовые возможности пациентов, а также необходимость поиска новых подходов к увеличению эффективности лечения заболеваний пародонта.

Для решения поставленных задач на первом этапе нами проведено исследование, соответствующее дизайну «поперечного среза». Было отобрано 132 больных ХГП легкой и средней степени тяжести, обратившихся за пародонтологической помощью в стоматологическую клинику Челябинской государственной медицинской академии и стоматологическую поликлинику ООО «Профидент». В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 59 лет с диагнозом ХГП лёгкой и средней степени тяжести, не страдающие тяжёлыми сопутствующими заболеваниями. Организация работы основывалась на положениях Хельсинской декларации, от всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлось наличие ХГП тяжёлой степени, быстропрогрессирующего пародонтита, ГБ II-III стадии, острых нарушений коронарного и церебрального кровообращения, нефрологических заболеваний с хронической почечной недостаточностью III-IV стадии, острого

воспалительного процесса не стоматологической локализации, сахарного диабета, алкоголизма, онкологических и психических заболеваний.

Комплексное обследование больных включало исследование эмоционального статуса, индексную оценку состояния пародонта и сиалометрию, рентгенологическое обследование, исследование состояния системы ПОЛ-АОЗ ротовой жидкости и проводилось на момент обращения за пародонтологической помощью. Лабораторные исследования осуществлялись на базе биохимической лаборатории ГКБ № 1 г. Челябинска.

В результате клинического обследования было установлено, что более половины всех больных с ХГП составили женщины, на долю которых пришлось 65,2% (86 человек) от общего числа обследованных (n=132). Среди пациентов с ХГП лёгкой степени тяжести (n=90) преобладали лица зрелой возрастной группы (30-44 лет), они составили 51,1 % (46 человек). Среди обследованных с ХГП средней степени тяжести (n=42) преобладали пациенты средней возрастной группы (45-59 лет) - 61,9 % (26 человек). Средний возраст пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой степени тяжести составил  $34,96 \pm 1,04$  лет, а больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести –  $48,64 \pm 0,96$  лет. В результате анализа клинических данных установлено нарастание тяжести заболевания по мере увеличения возраста пациентов.

Для оценки эмоциональных (аффективных) расстройств у больных ХГП использовали индекс общего психологического благополучия (ИОПБ) и индекс удовлетворенности жизнью (ИУЖ). В результате детального анализа было установлено, что исходные показатели ИОПБ у всех обследованных был ниже среднего значения индекса у здоровых людей - 105 [13]. У больных ХГП лёгкой степени тяжести регистрировалось достоверно более высокое среднее значение ИОПБ, по сравнению с ХГП средней степени тяжести ( $81,1 \pm 1,20$  против  $74,71 \pm 2,30$ ;  $p < 0,05$ ). Ухудшение пародонтологического статуса по мере

увеличения степени тяжести ХГП было связано с прогрессированием нарушений эмоционального статуса. Это проявилось относительным снижением ИОПБ у больных со средней степенью тяжести ХГП. Аналогичная, но статистически незначимая тенденция была отмечена для ИУЖ. В общей совокупности обследованных пациентов величина ИОПБ обратно коррелировала со значениями CRITN, PI и PMA ( $r_s = -0,249 - -0,330$ ;  $p = 0,004 - <0,001$ ), а ИУЖ снижался по мере нарастания PI ( $r_s = -0,243$ ;  $p = 0,005$ ). Полученные данные вполне соответствуют представлениям о негативном влиянии заболеваний пародонта на качество жизни пациентов [91].

В результате клинического обследования больных было установлено соответствие пародонтологического статуса диагностическим критериям ХГП лёгкой и средней степени тяжести. Сравнительный анализ сформированных групп не выявил значимых различий по частоте встречаемости зубочелюстных аномалий, функциональных нарушений в височно-нижнечелюстном суставе, уровню гигиены полости рта и показателю сиалометрии. Вместе с тем, было установлено нарастание тяжести заболевания по мере увеличения возраста пациентов, а встречаемость ортопедических конструкций в полости рта у пациентов со средней степенью тяжести ХГП оказалась практически в 3 раза выше соответствующего параметра группы больных с легкой степенью заболевания. Установленные межгрупповые различия отражают общеизвестную связь между возрастным прогрессированием ХГП и формированием показаний к удалению зубов с последующей потребностью в их протезировании.

По мере увеличения степени тяжести ХГП, нарастали значения индексов РВИ, РМА, PI, CRITN и КПУ. Результаты корреляционного анализа, проведенного в интегральной совокупности пациентов, продемонстрировали прямую зависимость величины исследуемых индексов от возраста больных ( $r_s = 0,214 - 0,695$ ;  $p = 0,014 - <0,001$ ).

Нами было проанализировано состояние системы ПОЛ-АОЗ ротовой жидкости у пациентов с ХГП лёгкой и средней степени тяжести. Результаты корреляционного анализа, проведенного в интегральной совокупности пациентов, продемонстрировали значимое соответствие между показателями состояния полости рта и параметрами системы «ПОЛ-АОЗ» ротовой жидкости. В первую очередь это проявилось прямой зависимостью содержания ЦП от показателей РМА ( $r_s = 0,208$ ;  $p = 0,017$ ), PI ( $r_s = 0,280$ ;  $p = 0,001$ ) и РВИ ( $r_s = 0,394$ ;  $p < 0,001$ ). Установленная закономерность хорошо согласуется с представлениями об «острофазовой» природе прироста уровня ЦП при воспалительном процессе [31]. Важно подчеркнуть, что увеличение концентрации ЦП по мере нарастания выраженности проявлений ХГП сопровождалось снижением содержания  $\alpha$ -ТК в слюне ( $r_s = -0,238$ ;  $p = 0,006$ ), что отражает адаптивную перестройку в системе АОЗ при воспалительной патологии пародонта. Эффективность такой перестройки иллюстрируется обратной корреляцией между содержанием ЦП и уровнем изопропанолрастворимых КД и СТ в ротовой жидкости больных ( $r_s = -0,238$ ;  $p = 0,006$ ). Справедливость данного положения подтвердилась в процессе межгруппового сопоставления больных ХГП легкой и средней степени тяжести. Прогрессирование ХГП сопровождалось достоверным уменьшением как первичных (ДК), так и вторичных (КД и СТ) изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ. Необходимо подчеркнуть также снижение содержания наиболее цитотоксичных интермедиатов ПОЛ в слюне пациентов по мере нарастания индекса РВИ. Эта закономерность касалась как гептан -, так и изопропанолрастворимых КД и СТ (соответственно,  $r_s = -0,194$ ;  $p = 0,026$  и  $r_s = -0,354$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме того, уровень изопропанолрастворимых КД и СТ обратно коррелировал со значениями CRITN ( $r_s = -0,191$ ;  $p = 0,029$ ). По-видимому, эскалация воспалительной патологии пародонта вызывает постепенное, медленно прогрессирующее «острофазовое» нарастание

концентрации ЦП, приводящее к снижению интенсивности ПОЛ и уменьшению уровня его продуктов в ротовой жидкости. Подобное снижение липопероксидов в крови продемонстрировано у больных нефролитиазом с высоким риском инфекционно-воспалительных осложнений эндоурологического вмешательства [25].

Следует подчеркнуть, что относительно слабовыраженный прирост концентрации ЦП приводит к заметному уменьшению содержания липопероксидов в ротовой жидкости. Об этом свидетельствуют достоверные различия между больными ХГП легкой и средней степени тяжести по содержанию продуктов ПОЛ на фоне весьма слабо выраженной и статистически незначимой тенденции к приросту концентрации ЦП у пациентов со средней степенью тяжести заболевания.

Адаптивные перестройки в системе «ПОЛ-АОЗ» ротовой жидкости имеют отношение не только к ограничению липидной пероксидации в процессе прогрессирования ХГП, но и к смягчению ХП-ассоциированных аффективных нарушений. Об этом свидетельствует отрицательная корреляция между уровнем гептанрастворимых ДК в ротовой жидкости и показателями подшкалы «жизненная энергия» опросника ИОПБ ( $r_s = -0,246$ ;  $p = 0,004$ ) в интегральной совокупности обследованных больных.

В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности лабораторной оценки параметров системы «ПОЛ-АОЗ» ротовой жидкости в процессе комплексного обследования больных ХГП. Изучение динамики показателей этой системы при повторных обращениях за пародонтологической помощью позволит объективизировать прогрессирование ХГП от легкой до средней степени тяжести.

Во второй части представленной работы проведен сравнительный анализ клинической эффективности местного применения 1% раствора эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида), 1,5% раствора реамберина (N-

(1-дезоксиглюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцината) и 5% раствора мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) у больных ХГП. Нами проведено проспективное, плацебо-контролируемое, простое «слепое», рандомизированное исследование.

Непосредственно перед началом лечения все больные, включенные в исследование, были распределены на 4 равновеликие группы (по 33 человека) с помощью процедуры рандомизации методом «последовательных номеров», в зависимости от применяемого лечения [58]. Углублённое клинико-лабораторное обследование больных проводилось непосредственно перед проведением консервативного лечения и через двое суток после его завершения. Курс местной антиоксидантной терапии составлял 5 дней. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести хронического пародонтита и подавляющему большинству клинических показателей стоматологического статуса. Пациенты всех групп получали базовый комплекс лечебных мероприятий. Пациентам 1-ой группы помимо базового лечения в пародонтальные карманы ежедневно на 20 минут вводили стерильный изотонический раствор NaCl на ватных турундах. Данное воздействие рассматривалось, как «активная плацебо-терапия» [1]. Больным 2-ой (Э), 3-ей (Р) и 4-ой (М) групп аналогичным образом (на ватных турундах) назначали растворы эмоксипина, реамберина и мексидола (соответственно).

Для сравнения эффективности местного применения эмоксипина, реамберина и мексидола на этапе медикаментозного лечения ХГП мы проанализировали динамику клинических показателей, эмоционального статуса и состояния системы ПОЛ-АОЗ ротовой жидкости у больных ХГП до и после проведённого консервативного лечения.

По результатам клинических наблюдений прослеживалась положительная динамика пародонтологических индексов во всех исследуемых группах.



Через 7 дней от начала лечения было отмечено существенное улучшение клинического состояния пациентов группы «активная плацебо-терапия». Это проявилось достоверным уменьшением исследуемых пародонтологических индексов и нарастанием показателя сиалометрии по сравнению с исходными величинами. Одновременно наблюдалось значимое увеличение обоих параметров эмоционального благополучия (ИОПБ и ИУЖ). Полученные данные иллюстрируют эффективность базового лечения ХГП. Позитивная динамика клинического состояния больных была связана с достоверным снижением содержания продуктов ПОЛ в ротовой жидкости при сильно выраженной, но статистически незначимой ( $p=0,051$ ) тенденции к приросту уровня  $\alpha$ -ТК. Местное применение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты существенно повысило эффективность консервативного лечения больных. Все изученные ЛС вызывали уменьшение ОНІ-S, РМА, РВІ и увеличивали показатель сиалометрии как по сравнению с исходным уровнем в соответствующих группах, так и относительно конечных значений в группе «активная плацебо-терапия». Наиболее эффективным являлось местное применение реамберина, который оказался единственным из изученных препаратов, способным достоверно уменьшать РІ (Рассела). Конечная величина данного индекса в группе «реамберин», оказалась меньше соответствующего показателя в группе «мексидол» ( $p=0,012$ ). Это свидетельствует о большей ХП-корректирующей активности изолированного производного янтарной кислоты (реамберина) в сравнении с мексидолом, который одновременно является производным янтарной кислоты и 3-оксипиридина.

Результаты анализа влияния изученных ЛС на показатели системы «ПОЛ-АОЗ» в ротовой жидкости больных соответствовали положению о наибольшей эффективности местного лечения ХГП реамберинном. Только реамберин вызывал снижение содержания гептанрастворимых ДК в ротовой жидкости с

одновременным нарастанием уровня ЦП. Другое производное янтарной кислоты (мексидол) тоже увеличивало концентрацию ЦП в ротовой жидкости, но вызывало лишь тенденцию к уменьшению уровня гептанрастворимых ДК ( $p=0,057$ ). Полученные данные позволяют считать, что позитивное влияние реамберина и мексидола на состояние пародонта больных ХГП в определенной степени связано со способностью этих ЛС усиливать адаптивные перестройки в системе «ПОЛ-АОЗ». По-видимому, терапевтический эффект изолированного производного 3-оксиридина (эмоксипина) реализуется по иным механизмам, поскольку этот препарат не оказал никакого влияния на изучаемые параметры «ПОЛ-АОЗ» ротовой жидкости. Не исключено, что к числу этих механизмов относится известное антиагрегантное действие 3-оксиридиновых производных [33].

Улучшение состояния пародонта в результате местного применения производных янтарной кислоты (реамберина и мексидола) сопровождалось существенным нарастанием показателей психологического благополучия пациентов. Это проявилось достоверным увеличением ИОПБ под действием обоих препаратов. Следует добавить, что реамберин превосходил мексидол по выраженности позитивного влияния на эмоциональную сферу больных ХГП. Из двух изученных сукцинат-содержащих ЛС только реамберин вызвал достоверное увеличение ИУЖ. Конечное значение ИУЖ в группе «реамберин» оказалось выше соответствующих величин в группах «эмоксипин» ( $p=0,018$ ) и «мексидол» ( $p=0,017$ ). Данный факт является дополнительным свидетельством наибольшей терапевтической эффективности местного применения реамберина на этапе медикаментозного лечения ХГП. Стоит добавить, что существенное улучшение пародонтологического статуса при местном применении эмоксипина не повлияло на динамику ИУЖ несмотря на сопутствующий прирост ИОПБ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в рамках консервативной терапии ХГП, что позволит рассчитывать на ускоренную нормализацию состояния пародонта. Для этой цели предпочтительно использование производного янтарной кислоты – реамберина, местное назначение которого не только корригирует проявления ХГП, но и вызывает сопутствующее наиболее выраженное улучшение эмоционального благополучия больных.

Немаловажен и фармакоэкономический аспект представленного исследования. В результате сопоставления стоимости единицы противовоспалительного и кровоостанавливающего эффекта изученных лекарственных средств нами были получены данные, свидетельствующие об очевидном преимуществе местного применения производного янтарной кислоты – реамберина в лечении ХГП. Так показатель соотношения «затраты/эффективность» по индексу РМА в группе больных, получавших реамберин, оказался в 33,1 раза ниже соответствующего показателя в группе больных, получавших мексидол и в 15,7 раза ниже показателя в группе «эмоксипин». А показатель соотношения «затраты/эффективность» по индексу РВИ, выражающий кровоостанавливающий эффект, в группе «реамберин» оказался в 29,5 раз ниже, чем в группе «мексидол», и в 10,6 раз ниже, чем в группе «эмоксипин». В абсолютном выражении, на момент исследования 5-ти дневный курс местной терапии реамберином стоил в 28,6 раз дешевле, чем тот же курс с применением мексидола и в 12,4 раз дешевле курса антиоксидантной терапии эмоксипином.

Такое различие в прямых затратах для достижения единицы эффекта иллюстрирует не только очевидную эффективность, но и большую фармакоэкономическую целесообразность применения реамберина в сравнении с мексидолом и эмоксипином.

## ВЫВОДЫ

1. По мере ухудшения пародонтологического статуса больных хроническим генерализованным пародонтитом снижаются показатели их эмоционального благополучия и удовлетворённости жизнью.

2. Прогрессирование нарушений пародонтологического статуса у больных хроническим генерализованным пародонтитом сопровождается «острофазовым» увеличением уровня церулоплазмينا и достоверным уменьшением содержания продуктов липидной пероксидации в ротовой жидкости пациентов.

3. Местное применение эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида) на этапе медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита улучшает пародонтологический статус больных, но не оказывает влияния на изучаемые параметры системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» ротовой жидкости. Эмоксипин вызывает позитивную динамику показателя психологического благополучия, но не влияет на удовлетворённость жизнью.

4. Местное применение мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) на этапе медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита улучшает состояние пародонта больных, увеличивает концентрацию церулоплазмينا в ротовой жидкости и вызывает существенное нарастание показателей психологического благополучия пациентов.

5. Местное применение реамберина ((N-(1-дезоксиглюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцината) на этапе медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита, вызывает улучшение пародонтологического статуса больных с одновременным снижением количества гептанрастворимых диеновых конъюгатов и ростом содержания церулоплазмينا в ротовой жидкости пациентов. Это сопровождается

повышением индекса общего психологического благополучия. В отличие от эмоксипина и мексидола, реамберин достоверно снижает пародонтологический индекс Рассела и повышает индекс удовлетворённости жизнью.

6. Реамберин, применяемый местно на этапе медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита, характеризуется наилучшим соотношением показателя «затраты – эффективность» по сравнению с мексидолом и эмоксипином.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно включение лабораторной оценки параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» ротовой жидкости, а также оценки эмоционального благополучия и удовлетворённости жизнью в комплексное обследование больных хроническим генерализованным пародонтитом.

2. Местное применение эмоксипина, реамберина и мексидола на этапе медикаментозной терапии является эффективным подходом к лечению больных хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести.

3. Для местной терапии хронического генерализованного пародонтита лёгкой и средней степени тяжести на этапе медикаментозного лечения больных предпочтительным препаратом является реамберин.

Реамберин (2-4 мл 1,5% раствора из флакона 200 мл) рекомендуется применять до хирургического лечения хронического генерализованного пародонтита, после коррекции индивидуальной гигиены полости рта, проведения профессиональной гигиены полости рта, устранения травмирующих факторов и антисептической обработки пародонтальных карманов 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата, путём его внесения в пародонтальные карманы на ватных турундах, 1 раз в день, ежедневно, курсом 5 дней.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова, А.С. Плацебо-эффект в психиатрии: обзор литературы / А.С. Аведисова, В.О. Чахава, Н.В. Люпаева // Рос. психиатрич. журн. – 2003. – № 3. – С. 65-71.
2. Аветисян, А. А. Клиника и терапия хронического генерализованного пародонтита у пациентов пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Аветисян. – М., 2008. – 24 с.
3. Алексеев, М.Н. Влияние  $\alpha$ -липоевой кислоты и мексидола на симптоматику дистальной симметричной полинейропатии у больных сахарным диабетом с начальными проявлениями синдрома диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Алексеев. – Челябинск, 2009. – 22 с.
4. Андреева, Т.Б. Опыт изучения функции больших слюнных желез человека / Т.Б. Андреева // Стоматология. – 1965. – № 2. – С. 39-43.
5. Артюшкевич, А.С. Заболевания периодонта / А.С. Артюшкевич, С.В. Латышева, С.А. Наумович, Е.К. Трофимова. – М.: Мед. лит., 2006. – 328 с.
6. Астахова, Т.В. Влияние эмоксипина на динамику клинико-рентгенологических проявлений инфильтративного туберкулеза легких в процессе его комплексного лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Астахова. – Челябинск, 2010. – 21 с.
7. Афанасьев, В.В. Ксеростомия. Диагностика и лечение / В.В. Афанасьев, А.А. Ирмияев // Стоматология. – 2004. – № 6. – С. 36-38.
8. Ахметова, Д.М. Озонированное масло в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Д.М. Ахметова. – Казань, 2008. – 19 с.
9. Базибян, Э.А. Обоснование включения мексидола в комплексное лечение больных хроническим сиаладенитом / Э.А. Базибян, М.В. Козлова, О.Н.

- Эстрина // Всероссийская научно-практическая конференция «Образование, наука и практика в стоматологии». – М., 2004. – С. 37-39.
10. Барер, Г.М. Терапевтическая стоматология: учебник: в 3 ч. / под ред. Г.М. Барера. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Ч. 2 – Болезни пародонта. – 224 с.
11. Барусова, С.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения антисептического препарата октенисепт в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Барусова. – М., 2010. – 24 с.
12. Безрукова, А.П. Эмбриогенетическая теория развития заболеваний пародонта / А.П. Безрукова // Пародонтология. – 2000. – № 4 (18). – С. 16-18.
13. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников / А.Н. Белова, О.Н. Щепетова. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.
14. Бобр, И.С. Сравнительная экспериментально-клиническая оценка сочетанного использования средств, обладающих противогипоксантным, антиоксидантным действием и антисептиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта при сахарном диабете 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.С. Бобр. – М., 2009. – 24 с.
15. Бондаренко, М.А. Клинико-цитохимическая оценка применения антиоксидантов для санации пародонта при дентальном протезировании: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Бондаренко. – Ставрополь, 2009. – 25 с.
16. Боровский, Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Мед.книга; Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.
17. Бородина, Н.Б. Гемокоагуляционный фактор в микроциркуляторных нарушениях при диабете/ Н.Б. Бородина, Г.Д. Куторгин, Н.А. Морева //



- Стоматология нового тысячелетия: сб. тез. - М.: Авииздат, 2002. - С. 126-126.
18. Брагина, С. Ю. Клинико-лабораторная оценка эффективности мексидола в терапии хронического генерализованного пародонтита: дис. ... канд. мед. наук / С.Ю. Брагина. – М., 2005. – 109 с.
19. Бределев, В.А. Эффективность применения мексидола при судорожном синдроме абстинентного и посттравматического генеза / В.А. Бределев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – С.164-166. – Прил. 1.
20. Булкина, Н.В. Хронический пародонтит при заболеваниях органов пищеварения: клинико-инструментальные, морфологические и иммуногистохимические критерии возникновения и прогнозирования течения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.В. Булкина. – Волгоград, 2005. – 44 с.
21. Булкина, Н.В. Заболевания пародонта при патологии органов пищеварения / Н.В. Булкина, О.Н. Косачев, М.А. Осадчук. – Самара: Офорт, 2006. – 184 с.
22. Виллерсхаузен-Ценхен, Б. Изменения тканей ротовой полости в пожилом возрасте / Б. Виллерсхаузен-Ценхен, К. Глейснер // Клинич. стоматология. – 2000. – №3. – С.58-63.
23. Воложин, А.И. Патогенетические механизмы поражения пародонта при сахарном диабете / А.И. Воложин // Стоматология нового тысячелетия: сб. тез. - М.: Авииздат, 2002. – С. 130-131.
24. Волчегорский, И.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лившиц // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т.35, №1. – С.127-131.
25. Волчегорский, И.А. Предоперационные показатели иммунного статуса и липидной перекисидации как маркёры риска приступа пиелонефрита после

- чрескожной нефролитотомии / И.А. Волчегорский, А.Н. Попов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – № 8. – С. 220-222.
26. Волчегорский, И.А. Эффективность производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы / И.А. Волчегорский, М.Г. Москвичева, Е.Н. Чащина // Клинич. медицина. – 2004. – Т.82, №11. – С.31-35.
27. Волчегорский, И.А. Влияние антиоксидантов на проявление сенсомоторной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете / И.А. Волчегорский, М.Г. Москвичева, Е.Н. Чащина // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т.105, №2. – С.41-45.
28. Волчегорский, И.А. Влияние мексидола на структуру депрессивной симптоматики и качество жизни у больных сахарным диабетом / И.А. Волчегорский, Н.В. Местер // XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сб. материалов конгресса: тез. докл. – М., 2006. – С. 622.
29. Волчегорский, И.А. Влияние  $\alpha$ -липоевой кислоты и мексидола на нейро- и аффективный статус больных с начальными стадиями синдрома диабетической стопы / И.А. Волчегорский, М.Н. Алексеев, М.И. Волчегорская, Л.М. Рассохина // Клинич. медицина. – 2008. – №10. – С.52-59.
30. Волчегорский, И.А. Вклад невропатической боли в снижение качества жизни при поясничном остеохондрозе / И.А. Волчегорский, К.М. Местер // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – №6. – С.69-71.
31. Волчегорский, И.А. Влияние эмоксипина, реамберина и мексидола на раннюю динамику вертебрoneврологической симптоматики после удаления грыж межпозвонковых дисков / И.А. Волчегорский, К.М.

- Местер // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2009. – №4. – С.12-16.
32. Воробьёв, П.А. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьёв; под ред. П.А. Воробьёва. – М: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
33. Воронина, Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение / Т.А. Воронина. – М.: Изд-во НИИ Фармакологии РАМН, 2003. – 20 с.
34. Гадиуллин, А.М. Влияние зубных паст лечебно-профилактического назначения на процессы свободнорадикального окисления в ротовой жидкости: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.М. Гадиуллин. – Пермь, 2009. – 24 с.
35. Гажва, С.И. Сравнительная оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита лёгкой и средней степени тяжести с использованием антибактериальных средств «Асепта» / С.И. Гажва, А.И. Воронина // Пародонтология. – 2009. – №3 (52). – С. 77-81.
36. Гайворонская, Т.В. Влияние гипохлорита натрия, рексода и реамберина на цитологическую картину раневого экссудата у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / Т.В. Гайворонская, Н.Л. Сычева, Л.А. Фаустов // Клинич. стоматология. – 2007. – № 3 (42). – С. 64-68.
37. Гайворонская, Т.В. Экспериментально-морфологическое обоснование применения рексода, реамберина и гипохлорита натрия при лечении гнойных ран мягких тканей / Т.В. Гайворонская, Н.А. Неделько, Н.Л. Сычева, Л.А. Фаустов // Бюл. эксперим. биологии. – 2007. – С.168-173. - Прил. 3.
38. Ганжа, И.Р. Эпидемиология заболеваний пародонта среди взрослого населения / И.Р. Ганжа // Материалы VII Всероссийского научного

- форума с международным участием «Стоматология 2005». – М., 2005. – С.64-65.
39. Гаража, Н.Н. Эффективность антиоксидантного препарата мексидол в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.Н. Гаража, Я.Н. Гарус, А.В. Ивашова, А.А. Сакуро // Стоматология. – 2006. – № 6. – С.19-21.
40. Гельцер, Б.И. Фармакоэкономические исследования в здравоохранении / Б.И. Гельцер; под ред. Б.И. Гельцера. - Владивосток: Дальнаука, 2002. – 272 с.
41. Гильмияров, Э.М. Клинико-метаболическая база данных по хроническому генерализованному пародонтиту / Э.М. Гильмияров, В.П. Бережной, И.Е. Гильмиярова и др. // Стоматология. – 2008. – № 5. – С. 23-26.
42. Горбачева, И.А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И.А. Горбачёва, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Стоматология. – 2001. – №1. – С. 26-34.
43. Горбачева, И.А. Патогенетическая роль системных механизмов свободнорадикального окисления при сочетанных заболеваниях внутренних органов и пародонта / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов // Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И.И. Мечникова. – 2003. – №3. – С.135-138.
44. Горбачева, И.А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Стоматология. — 2004. — №3. — С. 6-11.
45. Горбачева, И.А. Комплексные подходы к лечению больных с сочетанными заболеваниями внутренних органов и воспалительными

- поражениями пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.А. Горбачева. – СПб., 2004. – 42 с.
46. Горбачева, И.А. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании воспалительно-дегенеративных заболеваний пародонта / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Ю.А. Сычева и др. // Пародонтология. – 2008. – № 4 (49). – С. 18-21.
47. Григорьян, А.С. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение: Руководство для врачей / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина и др. – М.: Мед. информ. агенство, 2004. – 320 с.
48. Грудянов, А.И. Идиопатические поражения пародонта с прогрессирующим лизисом кости / А.И. Грудянов, И.В. Безрукова // Пародонтология. – 2000. – № 4(18). – С. 19-22.
49. Грудянов, А.И. Использование препарата «Имудон» при лечении типичных и атипичных форм воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, И.В. Безрукова, Н.Б. Охалкина // Труды VI съезда Стоматологической Ассоциации России. – М., 2000. – С. 189-190.
50. Грудянов, А.И. Диагностика в пародонтологии: учеб. пособие / А.И. Грудянов, А.С. Григорьян, О.А. Фролова. – М.: МИА, 2004. – 104 с.
51. Грудянов, А. И. Инструментальная обработка поверхностей корней зубов: научное издание / А.И. Грудянов, К.Е. Москалев. – М.: МИА, 2005. – 72 с.
52. Грудянов, А.И. Влияние перфторана на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность слюны у больных с пародонтитом / А. И. Грудянов, П. В. Чупахин // Стоматология. – 2005. – Т. 84, № 1. – С. 16-19.
53. Грудянов, А.И. Комбинированное лечение воспалительных заболеваний пародонта циклофероном и метронидазолом / А.И. Грудянов, Т.А. Барсегян, Г.Д. Чкония // Рос. стоматол. журн. – 2006. – № 6. – С. 20-23.

54. Грудянов, А.И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 112 с.
55. Грудянов, А.И. Сравнительное изучение клинической эффективности гомеопатических препаратов в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с отягощенным аллергологическим статусом / А.И. Грудянов, И.В. Безрукова, И.Ю. Александровская // Стоматология. – 2006. – Т. 85, № 2. – С. 25-28.
56. Грудянов, А.И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова. – М.: Мед. информ. агентство, 2007. – 80 с.
57. Данилевский, Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – Киев, 2000. – 462 с.
58. Двойрин, В.В. Методика контролируемых клинических испытаний / В.В. Двойрин, А.А. Клименков. – М.: Медицина, 1985. – 144 с.
59. Дерябин, Е.И. Комплексная терапия острых и обострившихся хронических неспецифических пародонитов с применением мексидола и некогерентной инфракрасной терапии / Е.И. Дерябин, Л.Д. Шумихина // Стоматология. – 2006. – № 3. – С. 21-23.
60. Дмитриева, Л.А. Основы диагностики заболеваний пародонта / Л.А. Дмитриева, А.В. Алимский, С.М. Будылина и др. // Пародонтит / под ред. Л.А. Дмитриевой. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 69-88.
61. Дмитриева, Л.А. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / под редакцией Л.А. Дмитриевой, Ю.М. Максимовского. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 912 с. (Серия «Национальные руководства»).
62. Дубровская, Е.Н. Клинико-лабораторное обоснование применения препарата мексидол в комплексном лечении хронического пародонтита у

- больных артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Дубровская. – Н. Новгород, 2008. – 22 с.
63. Дунязина, Т.М. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: Методическое пособие для врачей и студентов стоматологических факультетов / Т.М. Дунязина, Н.М. Калинина, И.Д. Никифорова – СПб.: Изд-во Санкт-Петербургский ин-т стоматологии, 2001. – 48 с.
64. Еловицова, Т.М. Заболевания пародонта при гипофункции слюнных желез (клинические проявления, диагностика, профилактика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.М. Еловицова. - Екатеринбург, 2000. – 44 с.
65. Железняк, В.А. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении кандидоза полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Железняк. – М., 2010. – 25 с.
66. Жмеренецкий, К.В. Состояние микроциркуляции и влияние на нее далагина у больных сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.В. Жмеренецкий. - Хабаровск, 2001. – 26 с.
67. Зенков, Н.К. Окислительный стресс (биохимический и патофизиологический аспекты) / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. – М.: 2001. – 121 с.
68. Золотарева, Ю.Б. Влияние окклюзионных нарушений на течение воспалительного процесса в тканях пародонта / Ю.Б. Золотарева, И.Е. Гусева // Стоматология. – 2001. – №4. – С. 21-23.
69. Зорян, Е.В. Имудон в лечении гнойно-воспалительных процессов полости рта / Е.В. Зорян // Детский доктор. – 2000. – №2. – С.42-45.
70. Ивашова, А.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта с применением антиоксидантного препарата «Мексидол» и лазерной

- терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Ивашова. – Ставрополь, 2008. – 21 с.
71. Казарян, А.С. Эффективность сочетанного применения антигипоксантов и антиоксидантов в комплексном лечении больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Казарян. – Краснодар, 2009. – 22 с.
72. Кирсанов, А.И. Подходы к лечению генерализованного пародонтита как симптоматического проявления патологии внутренних органов / А.И. Кирсанов, И.А. Горбачёва // Учёные записки Санкт-Петербургского ГМУ им. академика И.П. Павлова. – 2000. – Т. VII, № 2. – С. 18-26.
73. Кирсанов, А.И. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова, И.А. Горбачева // Ученые записки СпбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2002. - Т. IX, №3. – С. 71-78.
74. Кирсанова, С.В. Применение лечебно-профилактических средств «MEXIDOL dent» в стоматологической практике / С.В. Кирсанова // Dental Tribune. – 2007. – №6. – С. 9-10.
75. Кирсанова, С.В. Клинико-социальная характеристика пациентов с частичным отсутствием зубов и внедрение критериев качества жизни для оценки эффективности их лечения: дис. ... канд. мед. наук. / С.В. Кирсанова. – М., 2008. – 111 с.
76. Козлов, С.А. Влияние комплексной терапии с эмоксипином на течение диабетической ретинопатии / С.А. Козлов, Н.А. Логунов, Б.С. Хышиктуев // Вестн. офтальмологии. – 2003. – Т.119, №2. – С. 28-30.
77. Колб, В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск, 1976. – 311 с.



- 78.Кравец, О.Н. Выявление и коррекция нарушений свободнорадикального окисления в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите: дис. ... канд. мед. наук / О.Н. Кравец. – Казань, 2008. – 141 с.
79. Кравцова, Е.Ю. Мексидол в комплексной терапии инсульта у лиц трудоспособного возраста / Е.Ю. Кравцова, Г.А. Мартынова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – С. 37-39. – Прил. 1.
80. Краснова, В.В. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата мексидол в комплексном лечении пародонтита у лётного состава Военно-Воздушных Сил: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Краснова. – М.: МГМСУ, 2005. – 26 с.
- 81.Кузьмина, Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний: учеб. пособие / Э.М. Кузьмина. – М.: Поли Медиа Пресс, 2001. – 216 с.
82. Кузьмина, Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний: учеб. пособие / Э.М. Кузьмина. – М., 2003. – 214 с.
- 83.Кузьмина, Э.М. Современные критерии оценки стоматологического статуса при проведении эпидемиологического обследования населения / Э.М. Кузьмина, С. А. Васина, И. Н. Кузьмина и др. – М.: МГМСУ, 2007. – 32 с.
- 84.Кузьмина, Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки рта / Э.М. Кузьмина, И.Н. Кузьмина, Е.С. Петрина и др.; под ред. О.О. Янушевича. – М.: МГМСУ, 2008. – 228 с.
85. Ланкин, В.З. Биоантиоксиданты – универсальное лекарство? / В.З. Ланкин // Тезисы VI международной конференции "Биоантиоксидант". – М., 2002. – С. 341-343.
86. Лемецкая, Т.И. Мексидол - новый отечественный антиоксидантный и нейротропный препарат в комплексной терапии пародонтита / Т.И.

- Лемецкая, Т.В. Сухова // Труды VI съезда Стоматологической Ассоциации России: тез. – М., 2000. – С. 223-226.
87. Лемецкая, Т.И. Применение препарата мексидол в профилактике и комплексном лечении воспалительных заболеваний полости рта: Пособие для врачей-стоматологов, интернов, ординаторов / Т.И. Лемецкая, Э.М. Кузьмина, Т.В. Сухова, Ю.А. Петрович – М.: ПК «Фармасофт», 2006. – 40 с.
88. Лемецкая, Т.И. Влияние мексидола на мягки ткани полости рта в условиях стоматологической патологии / Т.И. Лемецкая, Т.В. Сухова, Ю.А. Петрович // Стоматология. – 2008. – № 6. – С. 31-35.
89. Лемецкая, Т.И. Применение мексидола в комплексном лечении больных плоским лишаем слизистой оболочки полости рта с учётом особенностей эмоционально-личностной сферы / Т.И. Лемецкая, Т.В. Сухова, О.В. Рослякова // Международная конференция челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, 13-й: материалы. - СПб., 2008. – С. 137-138.
90. Леонова, Л.Е. Состояние ПОЛ-АОЗ у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с гипертонической болезнью / Л.Е. Леонова, Н.М. Балужева, Г.А. Павлова // Стоматология XXI века: вопросы профилактики: материалы I общерос. конгр. стоматологов. – Пермь, 2001. – С.126-129.
91. Леонтьев, В.К. Сравнительная характеристика оценки качества жизни пациентами стоматологического профиля / В.К. Леонтьев, Р.П. Макарова, Л.И. Кузнецова, Ю.С. Блохина // Стоматология. – 2001. – №6. – С.63-64.
92. Лепилин, А.В. Влияние комплексной эрадикации *Helicobacter pylori* на стоматологический статус больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А.В. Лепилин, М.А. Осадчук, Л.Ю. Островская // Рос. стоматол. журн. – 2006. – №2. – С. 27-29.

93. Лепилин, А.В. Патология пародонта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы / А.В. Лепилин, О.В. Ерёмин, Л.Ю. Островская и др. // Пародонтология. – 2008. – № 4(49). – С. 10-17.
94. Лукиных, Л.М. Болезни пародонта / Л.М. Лукиных, Е.Н. Жулев, М.Н. Чупрунова. – Н.Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2005. – 322 с.
95. Лукьянова, Л.Д. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Л.Д. Лукьянова, И.Б. Ушаков. – М., 2004. – С. 112-134.
96. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М., 2000. – Т. 2. – 186 с.
97. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
98. Местер, К.М. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на эффективность реабилитации больных поясничным остеохондрозом после удаления грыж межпозвонковых дисков: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.М. Местер. – Челябинск, 2010. – 24 с.
99. Местер, Н.В. Влияние производных 3-оксипиридина на когнитивные функции и аффективный статус больных сахарным диабетом: дис. ...канд. мед. наук / Н.В. Местер.- Челябинск, 2007. – 112 с.
100. Михин, В.П. Влияние антиишемического препарата мексидол на эффективность комплексной терапии стабильной и нестабильной стенокардии / В.П. Михин, Л.Д. Смирнов, Н.В. Васильева и др. // Труды национальной научно-практической конференции с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 127-129.

101. Мусаев, У.Ю. Клинико-биохимическая оценка эффективности антиоксиданта при терапии больных генерализованным пародонтитом на фоне железодефицитной анемии / У.Ю. Мусаев, Ж.А. Ризаев // Институт стоматологии. – 2009. – №3. – С. 42.
102. Нейзберг, Д.М. Комплексный подход в прогнозировании течения и результатов лечения хронического генерализованного пародонтита, сочетающегося с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.М. Нейзберг. - СПб., 2004. – 22 с.
103. Непомнящая, Н.В. Повышение эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита (клинико-биохимическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Непомнящая. – Самара, 2009. – 31 с.
104. Новик, А.А. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие для вузов / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 304 с.
105. Новосёлов, П.Н. Влияние водорастворимых модуляторов перекисного окисления липидов на эффективность комплексной химиотерапии инфильтративного туберкулёза лёгких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П.Н. Новосёлов. – Челябинск, 2010. – 41 с.
106. Оболенский, С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: методические рекомендации по медицинским аспектам применения нового средства инфузионной терапии – 1,5 % раствора реамберина / С.В. Оболенский. – СПб., 2001. – 20 с.
107. Оганян, Э.С. Состояние пародонта у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (клинико-лабораторное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.С. Оганян. – СПб., 2001. - 18 с.

108. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С.В. Оковитый // ФАРМиндекс-Практик. – 2003. – Вып. 5 – С. 85-111.
109. Орехова, Л.Ю. Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта при диабете / Л.Ю. Орехова, Э.С. Оганян, М.Я. Левин // Стоматология нового тысячелетия: сб. тез. – М.: Авиаиздат, 2002. – С. 183-184.
110. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова; под ред. Л.Ю. Ореховой. – М.: Поли Медиа Пресс, 2004. – 432 с.
111. Петрович, Ю.А. Железо в жидкости полости рта при гингивитах / Ю.А. Петрович, Р.П. Подорожная Т.И. Генесина // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 1996. - №3. – С.22-24.
112. Петрович, Ю.А. Резидуальный индекс слюны для оценки влияния антиоксидантов на баланс свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при воспалении тканей ротовой полости / Ю. А. Петрович, Т.В. Сухова // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 2001. – № 3 . – С. 16-17.
113. Петрович, Ю.А. Применение препарата Мексидол в стоматологической практике: учеб.-метод. пособие для врачей / Ю.А. Петрович, Т.В. Сухова, Т.И. Лемецкая и др. - М., 2004. – 65 с.
114. Петрович, Ю.А. Результаты и перспективы применения мексидола в стоматологии / Ю.А. Петрович, Т.В.Сухова, Т.И. Лемецкая // Стоматология. – 2004. – Т. 83, №6. – С. 17-22.
115. Пинелис, И.С. Применение неоселена в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом лёгкой степени тяжести / И.С. Пинелис, М.П. Орагвелидзе, М.В. Максименя и др. // Забайкальский мед. вестн. – 2006. – №1. – С. 4-8.

116. Погосян, Г.А. Роль свободнорадикальных реакций в изменениях состояния тканей пародонта и протезного ложа / Г.А. Погосян, М.Ю. Тунян, Б.К. Лалаян и др. // Стоматология. – 2008. – № 6. – С. 72-74.
117. Подойникова, М.Н. Комплексная диагностика и терапия хронического генерализованного пародонтита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Подойникова. – М., 2007. – 34 с.
118. Попков, В.Л. Фармакотерапевтическая активность натрия сукцината, «Энергостима» и «Мексидола». Применение в пародонтологии: обзор литературы / В.Л. Попков, В.К. Леонтьев, П.А. Галенко-Ярошевский // Пародонтология. – 2009. – № 2(51). – С. 39-45.
119. Попкова, Л.В. Патоморфологическая характеристика лечебного эффекта «Рексода» и «Реамберина» при обострении хронического генерализованного пародонтита / Л.В. Попкова, Н.Л. Сычева, Л.А. Фаустов и др. // Пародонтология. – 2009. – № 1(50). – С. 66-75.
120. Попкова, Л.В. Эффективность препаратов метаболического типа действия реамберина и рексода в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Попкова. – Краснодар, 2009. – 22 с.
121. Регистр лекарственных средств России. РЛС: энциклопедия лекарств / под ред. Г.Л. Вышковского. – Вып.14-й – М, 2007. – 1028 с.
122. Рослякова, О.В. Стресс и тревога как факторы риска возникновения заболевания плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и влияние мексидола на результаты лечения / О.В. Рослякова, В.Д. Сухов // Конференция общества молодых учёных МГМСУ, 28-я: сб. тр. - М., 2006. – С. 267-268.
123. Рослякова, О.В. Коррекция нейрогормональных изменений больных плоским лишаем слизистой оболочки полости рта препаратом мексидол /

- О.В. Рослякова, Т.И. Лемецкая, Е.А. Волков и др. // *Cathedra*. – 2008. – № 3. – С. 2-5.
124. Симакова, Т.Г. Применение антиоксидантов в лечении заболеваний пародонта: обзор / Т.Г. Симакова, М.М. Пожарицкая // *Институт стоматологии*. – 2007. – № 1. – С. 105-109.
125. Симановская, О.Е. Влияние стоматологического здоровья на качество жизни / О.Е.Симановская // *Стоматология*. – 2008. – №5. – С.75-77.
126. Сипров, А.В. Оптимизация химиотерапии злокачественных новообразований некоторыми антиоксидантами – производными 3-оксипиридина (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Сипров. – Саранск, 2009. – 38 с.
127. Смирнягина, В.В. Возможность использования критерия качества жизни для оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени: дис. ... канд. мед. наук / В.В. Смирнягина. – М., 2007. – 175 с.
128. Совцова, К.Э. Биохимическое исследование воздействия физико-химических факторов на ферменты и метаболиты ротовой жидкости больных пародонтитом: автореф. дис. ...канд. мед. наук / К.Э. Совцова. – Саратов, 2009. – 21 с.
129. Соловьев, Н.А. Применение мексидола при печеночной недостаточности больных острым панкреатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Соловьёв. – М., 2002. – 22 с.
130. Спиричев, В.Б. Витамин Е / В.Б. Спиричев, И.И. Матусис, Л.М. Бронштейн // *Экспериментальная витаминология: справочное руководство*. – Минск, 1979. – С. 18-57.
131. Сторожук, И.А. Факторы антирадикальной и антибактериальной защиты ротовой жидкости и крови при использовании гигиенических

- средств и местных анестетиков в стоматологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Сторожук. – Краснодар, 2009. – 23 с.
132. Сухова, Т.В. Особенности свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты и состояния нервной системы у больных хроническим генерализованным пародонтитом: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Т.В. Сухова. – М., 2000. – 23 с.
133. Сухоруков, В.П. Фармакоэкономический анализ применения реамберина в комплексном лечении диабетической макроангиопатии нижних конечностей и синдрома диабетической стопы / В.П. Сухоруков, Н.К. Мазина, С.В. Иванов и др. // Вестн. Санкт-Петербургской мед. академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – №1. – С. 193-194.
134. Тарасенко, Л.М. Биохимия органов полости рта: учебное пособие для вузов / Л.М. Тарасенко, К.С. Непорада. – Полтава, 2007. – 59 с.
135. Трезубов, В.Н. Патогенетическая терапия пациентов с заболеваниями пародонта / В.Н. Трезубов, Ю.А. Хорева // Пародонтология. – 2001. – № 1-2 (19-20). – С. 17.
136. Фабрикант, Е.Г. Динамика изменения качества жизни при лечении хронического генерализованного пародонтита /Е.Г. Фабрикант, В.В.Смирнягина, К.Г. Гуревич // Институт стоматологии. – 2008. – № 4(41). – С. 78-79.
137. Фаворская, Е.В. Клинико-цитологическая характеристика пародонтита при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в процессе лечения / Е.В. Фаворская, Н.В. Курякина // Институт стоматологии. – 2005. – №2. – С. 56-57.
138. Хышиктуев, Б.С. Влияние димефосфона на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность слюны и десневой жидкости у пожилых больных с пародонтитом / Б.С. Хышиктуев, В.Ф. Островская // Рос. стоматол. журн. – 2008. – №4. – С. 17-19.



139. Цепов, Л.М. Комплексный подход к диагностике и лечению хронического генерализованного пародонтита / Л.М. Цепов, В.Г. Морозов, А.И. Николаев и др. // *Стоматология*. – 2001. – №1. – С.35-37.
140. Цепов, Л.М., Диагностика и лечение заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 192 с.
141. Цепов, Л.М. Диагностика и лечение заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев. – М., 2004. – С. 58-62.
142. Цепов, Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.
143. Цепов, Л.М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева – 3-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
144. Цепов, Л.М. Факторы, определяющие сопротивляемость пародонта патогенным воздействиям / Л.М. Цепов, Н.А. Голева, А.И. Николаев // *Пародонтология*. – 2008. – №2(47). – С. 3-9.
145. Чащина, Е.Н. Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на проявления дистальной симметричной полинейропатии у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук / Е.Н.Чащина. – Челябинск, 2005. – 120 с.
146. Шанин, Ю.Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. – 128 с.
147. Шумский, А.В. Применение мексидола в лечении герпетической инфекции полости рта / А.В. Шумский // *Стоматология сегодня*. – 2005. – №8. – С. 63.

148. Шумский, А.В. Антиоксидантная терапия мексидолом в комплексном лечении кандидоза полости рта / А.В. Шумский, В.А. Железняк // Пародонтология. – 2008. – № 2. – С. 26-29.
149. Ainamo, J. Development of the World Health Organization Community Periodontal Index of Treatment Needs / J. Ainamo, D. Barmes, G. Reagrie // International Dental J. – 1982. – № 32. – P. 281-291.
150. Akalin, F.A. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls / F.A. Akalin, E. Toklu, N. Renda // J. Clin. Periodontol. – 2005. – Vol. 32, № 3. – P. 238-243.
151. Alekseeva, T.G. The effects of Mexidol on the acquisition of food-related conditioned reflexes and synaptic ultrastructure in field CA1 of the rat hippocampus after single acoustic stimuli with ultrasonic components / T.G. Alekseeva, E.V. Loseva, T.A. Mering // Neurosci. Behav. Physiol. – 2005. – Vol.35, №4. – P.363-369.
152. Amabile, N. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease / N. Amabile, G. Susini, I. Pettenati-Soubayroux et al. // J. Intern Med. – 2008. – Vol. 263, № 6. – P. 644-652.
153. Angeli, F. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension / F. Angeli, P. Verdecchia, C. Peilegrino et al. // Hypertension. – 2003. – № 41. – P. 488-492.
154. Aslund, M. Effects of two different methods of non-surgical periodontal therapy on patient perception of pain and quality of life: a randomized controlled clinical trial / M. Aslund, J. Suvan, D.R. Moles et al. // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79, № 6. – P. 1031-1040.

155. Azizov, R.F. Bacteriological factor in the etiology of inflammatory parodontosis / R.F. Azizov, N.A. Agaeva, T.G. Suleimanova // Georgian Med. News. – 2009. – Vol. 174. – P. 13-18.
156. Baelum, V. Periodontal epidemiology: towards social science or molecular biology ? / V. Baelum, R. Lopez //Community Dentistry and Oral Epidemiology. – 2004. – Vol. 32, № 4. – P.239-249.
157. Baltacioğlu, E. Ligneous periodontitis and gingival antioxidant status: report of two cases / E. Baltacioğlu, F.A. Akalin, E. Topaloğlu et al. // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 2007. – Vol. 104, № 6. – P. – 803-808.
158. Barusova, S.A. Antimicrobial preparation Octenisept efficacy study in treatment of inflammatory parodontal diseases / S.A. Barusova, F.Iu. Daurova // Stomatologia (Mosk). – 2009. – Vol. 88, № 3. – P. 45-49.
159. Bascones-Martínez. A. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms / A. Bascones-Martínez, M. Muñoz-Corcuera, S. Noronha et al.// Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 680-685.
160. Battino, M. Antioxidant status (Co Q10 and Vit. E levels) and immunohistochemical analysis of soft tissues in periodontal diseases / M. Battino, S. Bompadre, A. Politi et al. // Biofactors. – 2005. – Vol. 25, № 1-4. – P. 213-217.
161. Belce, A. Evaluation of salivary sialic acid level and Cu-Zn- superoxide dismutase activity in type 1 diabetes mellitus /A. Belce, E. Uslu, M. Kucur et al.// Tohoku J. Exp. Med. – 2000. – Vol. 192, № 3. – P. 219-225.
162. Bloniarz, J. Influence of carcinogenesis in the oral cavity on the level of some bioelements in the saliva / J. Bloniarz, M. Rahama, S. Zazeba Rocz // Panstw. Zakl. Hig. – 2003. – Vol. 54. – P. 295-300.

163. Bobrovnitskiĭ, I.P. Use of interval hypoxic training and antioxidant mexidol in chronic generalized parodontitis / I.P. Bobrovnitskiĭ, S.N. Nagornev, K.V. Rygina // *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.* – 2008. – Vol. 3. – P. 27-31.
164. Bogren, A. Locally delivered doxycycline during supportive periodontal therapy: a 3-year study / A. Bogren, R.P. Teles, G. Torresyap et al. // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, № 5. – P. 827-835.
165. Buduneli, N. Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity / N. Buduneli, L. Kardesler, H. Isik et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2006. – Vol. 33, № 3. – P. 159-164.
166. Burrell, R.C. Distribution of systemic clarithromycin to gingival / R.C. Burrell, J.D. Walters // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, № 9. – P. 1712-1718.
167. Campos, S.C. Oxidative stress in alcohol-induced rat parotid sialadenosis / S.C. Campos, D.A. Moreira, T.D. Nunes et al. // *Arch Oral Biol.* – 2005. – Vol. 50, № 7. – P. 661-668.
168. Christodoulides, N. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial / N. Christodoulides, D. Nikolidakis, P. Chondros et al. // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, № 9. – P. 1638-1644.
169. Cochran, D.L. Inflammation and bone loss in periodontal disease / D.L. Cochran // *J. Periodontol.* – 2008. – № 79, № 8 – P. 1569-1576. – Suppl.
170. Czesnikiewicz-Guzik, M. Melatonin and its role in oxidative stress related diseases of oral cavity / M. Czesnikiewicz-Guzik, S.J. Konturek, B. Loster et al. // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 58. – P. 5-19. – Suppl. 3.
171. Dissick, A. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study / A. Dissick, R.S. Redman, M. Jones et al. // *Periodontology.* – 2010. – Vol. 81, № 2. – P. 223-230.

172. Dorn, J.M. Periodontal disease and recurrent cardiovascular events in survivors of myocardial infarction (MI): The Western New York acute MI study / J.M. Dorn, R. J. Genco, S.G. Grossi et al. // *Periodontology*. – 2009. – № 23. – P. 502-511.
173. Flezar, T.J. Tooth mobility and periodontal therapy / T.J. Flezar, J.W. Knowles, E.C. Morrison et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 1980. – Vol. 7, № 6. – P. 495-505.
174. Gad, H.A. Formulation and evaluation of secnidazole or doxycycline dento-oral gels / H.A. Gad, M.A. el-Nabarawi, S.S. Abd el-Hady // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* – 2008. – Vol. 34, № 12. – P. 1356-1367.
175. Garg, N. Levels of lipid peroxides and antioxidants in smokers and nonsmokers / N. Garg, R. Singh, J. Dixit, A. Jain, V.Tewari // *J. Periodontal. Res.* – 2006. – Vol. 41, № 5. – P. 405-410.
176. Garofalo, G.S. Relationships between diabetes mellitus and periodontal disease: current knowledges and therapeutic prospects / G.S. Garofalo // *Clin. Ter.* – 2008. – Vol. 159, № 2. – P. 97-104.
177. Gaspirs, B. Immunolocalization of inducible nitric oxide synthase in localized juvenile periodontitis patients / B. Gaspirs, A. Masera, U. Skaleric // *J. Connect Tissue Res.* – 2002. – Vol. 43, № 2-3. – P. 413-418.
178. Gavriliuk, L.A. Influence of complex therapy on the activity of glutathione-dependent enzymes of saliva in patients with parodontitis / L.A. Gavriliuk, N.V. Shevchenko, A.I. Vartichan et al. // *Biomed. Khim.* – 2008. – Vol. 54, № 4. – P. 463-470.
179. Gheren, L.W. Periodontal therapy reduces arginase activity in saliva of patients with chronic periodontitis / L.W. Gheren, J.R. Cortelli, E. Rodrigues et al. // *Clin. Oral. Investig.* – 2008. – Vol. 12, № 1. – P. 67-72.

180. Gladyshev, V.N. Identification of trace element-containing proteins in genomic databases / V.N. Gladyshev, G.V. Kryukov, D.L. Fomenko, D.L. Hatfield // *Annu. Rev. Nutr.* – 2004. – Vol. 24. – P. 579-596.
181. Gogebashvili, N.N. Influence of antioxidant phenovin and immunomodulator Una de gato on free radical oxidation at parodontitis / N.N. Gogebashvili, L.M. Dzhashi, I.V. Datunashvili N.A. et al. // *Georgian Med. News.* – 2009. – Vol. 169. – P. 32-35.
182. Grudianov, A.I. Perfluorine (perftoran) influence on lipid peroxidation and salivary antioxidant activity in patients with periodontal disease / A.I. Grudianov, P.V. Chupakhin // *Stomatologiya (Mosk).* – 2005. – Vol. 84, № 1. – P. 16-19.
183. Guentsch, A. Moxifloxacin as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis / A. Guentsch, H. Jentsch, W. Pfister et al. // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, № 10. – P.1894-1903.
184. Guentsch, A. The use of a linear oscillating device in periodontal treatment: a review / A. Guentsch, P.M. Preshaw // *J. Clin Periodontol.* – 2008. – Vol. 35, № 6. – P. 514-524.
185. Haas, A.N. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial / A.N. Haas, G.D. de Castro, T. Moreno et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35, № 8. – P. 696-704.
186. Herrera, D. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm / D. Herrera, B. Alonso, R. León et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35, № 8. – P. 45-66. - Suppl.
187. Horton, A.L. Periodontal disease, oxidative stress, and risk for preeclampsia / A.L. Horton, K.A. Boggess, K.L. Moss et al. // *Periodontology.* – 2010. – Vol. 81, № 2. – P. 199-204.

188. Hugoson, A. Trends over 30 years, 1973-2003, in the prevalence and severity of periodontal disease / A. Hugoson, B. Sjödin, O. Norderyd // J. Clin. Periodontol. – 2008. – Vol. 35, № 5. – P. 405-414.
189. Hujoel, P.R. Does chronic periodontitis cause coronary heart disease? A review of the literature / P.R. Hujoel // J. Am. Dent. Assoc. – 2002. – Vol. 133, № 31. – S. 36. – Suppl.
190. Imamura, T. The role of gingipains in the pathogenesis of periodontal disease / T. Imamura // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74, № 1. – P. 111-118.
191. Jain, N. Recent approaches for the treatment of periodontitis / N. Jain, G.K. Jain, S. Javed et al. // Drug. Discov. Today. – 2008. – Vol. 13(21-22). – P. 932-943.
192. Kazarina, L.N. Influence of gel Metrogil Denta and curative toothpaste Mexidol Dent activ on indices of parodontal status and lipid peroxidation in patients with chronic generalized catarrhal gingivitis / L.N. Kazarina, V.B. Kuzin, L.K. Ellarian, D.V. Tepaev // Stomatologiya (Mosk). – 2007. – Vol. 86, № 4. – P. 19-21.
193. Kendall, H.K. Nitric oxide synthase type II is synthesized by human gingival tissue and cultured human gingival fibroblasts / H.K. Kendall, H.R. Haase, H. Li et al. // J. Periodontal. Res. – 2000. – Vol. 35, № 4. – P. 194-200.
194. Kesić, L. Diabetes mellitus and periodontal disease / L. Kesić, D. Petrović, R. Obradović et al. // Med. Pregl. – 2009. – Vol. 62, № 11-12. – P. 534-538.
195. Kipiani, N.V. Content and metabolism of nitric oxide in substrates of oral cavity and their role in pathogenesis of periodontal disease / N.V. Kipiani, T.E. Shishniashvili, M.V. Iverieli // Georgian Med. News. – 2007. – Vol. 148-149. – P. 63-66.
196. Konopka, T. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients / T. Konopka,

- K. Król, W. Kopeć, H. Gerber // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2007. – Vol. 55, № 6. – P. 417-422.
197. Kornman, K.S. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look / K.S. Kornman // Periodontology. – 2008. – Vol. 79, № 8. – P. 1560-1568.
198. Kumar, P.S. New bacterial species associated with chronic periodontitis/ P.S. Kumar, A.L. Griffen, J.A. Barton et al. // J. Dent. Res. – 2003. – Vol. 82, № 5. – P. 338-344.
199. Kutateladze, N.S. Effect of complex generalized treatment using zinc electrophoresis and electromagnetic field of millimeter range waves on clinical, physiological and bacteriological indices in patients with chronic generalized periodontitis / N.S. Kutateladze // Georgian Med. News. – 2009. – Vol. 168. – P. 72-75.
200. Lamster, I.B. The relationship between oral health and diabetes mellitus / I.B. Lamster, E. Lalla, W.S. Borgnakke, G.W. Taylor // J. Am. Dent. Assoc. – 2008. – Vol. 139. – P. 19S-24S. – Suppl.
201. Lang, N.P. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis / N.P. Lang, W.C. Tan, M.A. Krähenmann, M. Zwahlen // J. Clin. Periodontol. – 2008. – Vol. 35, № 8. – P. 8-21. – Suppl.
202. Lappin, D.F. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis / D.F. Lappin, M. Kjeldsen, L. Sander et al. // J. Periodontal. Res. – 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 369-373.
203. Latronico, M. Randomized clinical trial on the effects of full mouth disinfection versus conventional quadrant therapy in the control of chronic periodontitis / M. Latronico, R. Russo, F. Garbarino et al. // Minerva Stomatol. – 2008. – Vol. 57, № 4. – P. 181-188.



204. Leroy, R. Methodological issues in epidemiological studies of periodontitis - how can it be improved? / R. Leroy, K.A. Eaton, A. Savage // BMC Oral Health. – 2010. - Vol. 21, № 10. – P. 8.
205. Lin, N.H. Stem cells and periodontal regeneration / N.H. Lin, S. Gronthos, P.M. Bartold // Aust. Dent. J. – 2008. – Vol. 53, № 2. – P. 108-121.
206. Luk"ianchuk, V.D. Pharmacological correction of energy metabolism disturbance in the inflammatory-dystrophic process in the periodontium / V.D. Luk"ianchuk, O.A. Shpulina // Eksp. Klin. Farmakol. – 2006. – Vol. 69, № 4. – P. 51-56.
207. Modi, D.K. Rheumatoid arthritis and periodontitis: biological links and the emergence of dual purpose therapies / D.K. Modi, V.S. Chopra, U. Bhau // Indian J. Dent. Res. – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 86-90.
208. Mohammad, S. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults / S. Mohammad, Al-Zahrani // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74. – P. 610-615.
209. Morita, T. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome / T. Morita, Y. Yamazaki, A. Mita et al. // Periodontology. – 2010. - № 12. – P. 512-519.
210. Mullaly, B.H. Prevalence of periodontal pathogens in localized and generalized forms of early-onset periodontitis / B.H. Mullaly, B. Dace, C.E. Shelburne // J. Periodontol. Res. – 2000. – Vol. 35. – P. 232-241.
211. Nikolaev, I.V. Antioxidant and peroxidase activity of saliva in patients with inflammatory periodontal diseases and ability of their correction / I.V. Nikolaev, L.N. Kolobkova, E.O. Landesman et al. // Biomed. Khim. – 2008. – Vol. 54, № 4. – P. 454-462.
212. Nogueira, F.N. Antioxidant parameters and lipid peroxidation in salivary glands of streptozotocin-induced diabetic rats / F.N. Nogueira, A.M. Carvalho,

- P.M. Yamaguti, J. Nicolau // *Clin. Chim. Acta.* – 2005. – Vol. 353, № 1-2. – P. 133-139.
213. Page, R.C. Quantification of periodontal risk and disease severity and extent using the Oral Health Information Suite (ONIS) / R.C. Page, J.A. Marting // *Periodontal Practice Today.* – 2007. – № 4. – P. 163-180.
214. Pantlin, L. Is there a role for antibiotics in periodontal treatment? / L. Pantlin // *Dent. Update.* – 2008. – Vol. 35, № 7. – P. 493-496.
215. Patel, B.P. Lipid peroxidation, total antioxidant status, and total thiol levels predict overall survival in patients with oral squamous cell carcinoma / B.P. Patel, U.M. Rawal, T.K. Dave et al. // *Integr. Cancer Ther.* – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 365-372.
216. Patel, B.P. Tobacco, antioxidant enzymes, oxidative stress, and genetic susceptibility in oral cancer / B.P. Patel, U.M. Rawal, R.M. Rawal et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 454-459.
217. Perova, M.D. New view on development of injuries and reparation of parodontal tissues from the position of molecular medicine. Part II. Peculiarities of parodontitis immunopathogenesis and parodontal tissues reparation / M.D. Perova, M.G. Shubich, V.A. Kozlov // *Stomatologiya (Mosk).* – 2007. – Vol. 86, № 5. – P. 79-81.
218. Persson, G.R. Periodontitis and cardiovascular disease / G.R. Persson, T. Imfeld // *Ther. Umsch.* – 2008. – Vol. 65, № 2. – P. 121-126.
219. Pischon, N. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis / N. Pischon, T. Pischon, J. Kröger et al. // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, № 6. – P. 979-986.
220. Podhaiets'ka, O.I. Effect of intermitent hypoxia on ultrastructure and prooxidant-antioxidant balance in the soft tissue of the periodontium in acute immobilization stress / O.I. Podhaiets'ka, K.V. Rozova, O.O. Honchar, I.M. Man'kovs'ka // *Fiziol. Zh.* – 2007. – Vol. 53, № 1. – P. 33-40.

221. Prikuls, V.F. Effectiveness of photo- and mesophotophoresis in the combined treatment of patients with chronic generalized parodontitis / V.F. Prikuls, M.Iu. Gerasimenko // *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.* – 2008. – Vol. 6. – P. 42-43.
222. Puig Silla, M. Use of chlorhexidine varnishes in preventing and treating periodontal disease. A review of the literature / M. Puig Silla, J.M. Montiel, J.M. Almerich Silla // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2008. – Vol. 13, № 4. – P. 257-260.
223. Russel, A.L. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease / A.L. Russel // *J. Dental Research.* – 1956. – Vol. 35. – P. 356-359.
224. Sakallioğlu, E.E. Fluid dynamics of gingiva in diabetic and systemically healthy periodontitis patients/ E.E. Sakallioğlu, M. Lütfoğlu, U. Sakallioğlu et al. // *Arch. Oral. Biol.* – 2008. – Vol. 53, № 7. – P. 646-651.
225. Saxer, U.P. Motivation und Aufklärung, Schweiz / U.P. Saxer, M.R. Muhlemann // *M Schr. Zahnheilk.* – 1975. – Vol. 85. – P. 905-919.
226. Schwarz, F. Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review / F. Schwarz, A. Aoki, J. Becker, A. Sculean // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35, № 8. – P. 29-44. – Suppl.
227. Shibata, K. Nitric oxide synthase activity in neutrophils from patients with localized aggressive periodontitis. / K. Shibata, M.L. Warbington., B.J. Gordon et al. // *J. Periodontol.* – 2001. – Vol. 72, № 8. – P. 1052-1058.
228. Skaleric, U. Proinflammatory and antimicrobial nitric oxide in gingival fluid of diabetic patients with periodontal disease / U. Skaleric, B. Gaspirc, N. McCartney-Francis et al. // *Infect. Immun.* – 2006. – Vol. 74, № 12. – P. 7010–7013.
229. Slomiani, B.L. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide interferes with salivary mucin synthesis through inducible nitric oxide synthase

- activation by ERK and p38 kinase / B.L. Slomiani, A. Slomiani // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 297, № 5. – P. 1149-1153.
230. Slots, J. Update on cytomegalovirus in destructive periodontal disease / J. Slots // *Oral microbial. Immunol.* – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 217-223.
231. Todorović, T. Antioxidant role of saliva in maintaining oral health / T. Todorović, I. Dozić, B. Mandić, M. Marjanović // *Vojnosanit. Pregl.* – 2005. – Vol. 62, № 7-8. – P. 575-579.
232. Uğar-Cankal, D. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases / D. Uğar-Cankal, N. Ozmeric // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 366, № 1-2. – P. 90-100.
233. Van Dyke, T.E. The management of inflammation in periodontal disease / T.E. Van Dyke // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, № 8. – P. 1601-1608. Suppl.
234. Weidlich, P. Association between periodontal diseases and systemic diseases / P. Weidlich, R. Cimões, C.M. Pannuti, R.V. Oppermann // *Braz. Oral. Res.* – 2008. – Vol. 22. – P. 32-43. – Suppl. 1.
235. Williams, R.C. Understanding and managing periodontal diseases: a notable past, a promising future / R.C. Williams // *Periodontology.* – 2008. – Vol. 79, № 8. – P. 1552-1559.
236. Zee, K.Y. Salivary immunoglobulin A levels in rapid and slow plaque formers: a pilot study / K.Y. Zee, L.P. Samaranayake, R. Attstrom // *Microbios.* – 2001. – Vol. 106. – P 81-87. - Suppl. 2.
237. Zyrianova, N.V. Species composition of anaerobic microflora in parodontal pocket depending upon disease stage / N.V. Zyrianova, A.S. Grigor'ian, A.I. Grudianov et al. // *Stomatologija (Mosk).* – 2009. – Vol. 88, № 4. – P. 43-47.