

УДК 616.31-02;616 – 092.18
DOI 10.11603/2311-9624.2018.4.9631

©O. V. Patalakha

Luhansk State Medical University, m. Severodonetsk
(olenamed2011@gmail.com)

The role of endogenous intoxication syndrome and the activity of the antioxidant protection system in the survival of generalized parodontitis in nuclear disease patients with toxic hepatitis

Summary. A prominent place in the structure of narcological disorders is opioid drug abuse. It has been detected that in patients with narcotic dependence, especially those who use substances based on opium, have the frequency and severity of oral cavity diseases significantly increased.

Within patients with a different narcotic experience, predominantly, manifestations of generalized parodontitis (GP) are observed, with inflammatory-destructive processes in parodontum in drug addicts found in 2.5–10 times more frequent than in the population.

The amplification of free radical oxidation of cell membranes with the accumulation of oxidation products is one of the essential links in the complex of mediators of inflammation in the periodontal disease. Intoxication, including narcotic drugs, results in insufficient antioxidant protection, which leads to the diffusion of products of free radical oxidation from soft tissues into bone with induction of collagen fibers destruction.

Membrane-destructive processes with GP are insufficiently studied.

The aim of the study – to learn the dynamics of indicators of antioxidant defense system in patients with generalized periodontitis with toxic hepatitis under opioid dependence, namely, the study of the level of middle molecules (MM) in serum and MTS, as well as the content of lipid peroxidation (LPO) and activity enzymes of the system of antioxidant protection (AOP) of drug addicted patients with toxic hepatitis at the aggravation of the inflammatory and destructive process in parodontium and comparison of these indices with the group of patients without drugs term dependence.

Materials and Methods. 122 patients with generalized periodontitis were examined. Of the 90 patients examined, they had a history of addiction and methadone replacement therapy. 32 patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity did not use narcotic substances and formed a control group. Laboratory studies were conducted dynamically – before the course of preventive treatment and after its completion (after 20–24 days).

Statistical processing of the results was performed using Microsoft Excel 2007 (Microsoft® Windows® XP Professional, USA) and Statistic v. 6.0 (StatSoft, USA). Calculated the basic statistical constants ($M \pm m$).

Results and Discussion. As the universal biochemical marker of the syndrome of endogenous intoxication (SEI), the most promising is the study of co-occurrence in blood and other biological fluids of metabolites – SM, with which the occurrence of secondary immunodeficiency (SID) is associated. We conducted a study of the level of SM in the blood serum and in the CSG, as well as the composition of LPO products and the activity of the enzymes of the AOZ system in drug-dependent patients with toxic hepatitis during exacerbation of the inflammatory-destructive process in the periodontium.

The toxic properties of the molecules of the «average mass» in the exacerbation of the inflammatory-destructive process in the periodontium consist in their ability to participate in the development of SID, inhibit the phagocytic activity of leukocytes, induce neurotoxic effects and dramatically increase the permeability of capillary membranes, causing microcirculation disturbances. In patients with exacerbation of the inflammatory-destructive process in the periodontium (control group), the serum level of CM in the serum was doubled (at a rate of $(0.52 \pm 0.05) \text{ g/L}$, $P < 0.001$), which was $(1.06 \pm 0.09) \text{ g/l}$. The concentration of SM in the blood serum of drug addicts with toxic hepatitis with exacerbation of HP is twice that of the control group SEI ($P < 0.001$) and 4.17 times higher than the norm ($P < 0.001$), which is $(2.17 \pm 0.13) \text{ g/l}$. An analysis was made of the dynamics of growth of endogenous intoxication molecules of patients with toxic hepatitis with exacerbation of GP depending on the length of drug addiction. The content of SM in serum with a minimum «length of stay» averaged $(1.51 \pm 0.15) \text{ g/l}$, which is higher than the value in the control group at 1.39 times ($P < 0.001$). In patients with a period of use of narcotic drugs from 2 to 4 years, the concentration of SM in the blood increased 2.21 times ($P < 0.001$) and amounted to $(2.34 \pm 0.28) \text{ g/l}$. The highest level of «average mass» molecules was observed in patients with «experience» of drug addiction for more than 4 years, which was $(3.17 \pm 0.39) \text{ g/l}$, that is, a triple increase ($P < 0.001$). The composition of CM in mixed saliva (non-invasive method) was also analyzed: in drug addicts, there was a more significant increase in SM in the salivary saliva of patients with toxic hepatitis in exacerbation of the inflammatory-destructive process in the periodontium. Thus, the SEI index exceeded the control value by 1.62 times and amounted to $(0.55 \pm 0.04) \text{ g/l}$ ($P < 0.05$), which characterizes the virulence of

toxic autoaggression in the examined patients with opioid dependence and the insolvency of organs entering in the functional system of detoxification (liver, immune surveillance systems). The disturbance of lipid peroxidation processes in drug-dependent patients was analyzed depending on the duration of use of opioid preparations. The level of DC in patients with a short «experience» of drug dependence (up to 2 years) was 1.20 times higher than the control value ($P < 0.001$), 1.41 times ($P < 0.001$) over 2–4 years and more than 4 years – 1.59 times ($P < 0.001$). The multiplicity of the increase in the final metabolites of lipid peroxidation also directly depended on the duration of drug dependence. Individual analysis with exacerbation of the inflammatory-destructive process in the periodontium showed multidirectional changes in the activity of enzymes of the AOP system in the blood, depending on the presence or absence of addiction to narcotic substances. And so, in people with drug addiction against the background of intoxication with narcotic substances, stable changes in the activity of the AOP system have been revealed: they become stronger with time. Thus, the activity of GP, SOD and CT in whole blood was significantly reduced with an increase in the length of drug dependence in all study groups. Weakness of antioxidant protection is one of the reasons for the progression of the inflammatory process in the periodontium, which gives grounds for the appointment as methods of metabolic correction of drugs with antioxidant activity.

Conclusions. 1. The conducted study showed the presence of metabolic disorders in the exacerbation of the inflammatory and destructive process in periodontia in patients with toxic hepatitis opioid genesis, manifested by the syndrome of endogenous intoxication, characterized by an increase in the concentration of CM in serum and mixed saliva. In drug addicts with HF and toxic hepatitis there is a significant increase in the processes of lipid oxidation – an increase in the content of primary and secondary products (DK and MDA) in serum. At the same time, the most pronounced changes in the indicators of endogenous intoxication syndrome and LPA appeared in patients with a long history of narcotic addiction.

2. Chronic intoxication with narcotic substances in patients with inflammatory-destructive process in periodontia is accompanied by an enzyme imbalance of the AOP system – inhibition of the activity of catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase. The decrease in AOP activity indicates a deep imbalance in the system of free radical oxidation – antioxidant protection in the direction of activation of the LPO. The accumulation in the body of the products of the LPO (end – MDA and intermediate – DC) and the development of endotoxiosis, leads to stimulation of the monooxygenase system, changes in the reaction of lipid, hormonal, immune status, with the depletion of the antioxidant system. Activation of LPO promotes damage to cellular and subcellular biomembranes of hepatocytes and, accordingly, to the progression of the chronic pathological process in the liver parenchyma.

3. The given data on the participation of free radical oxidation in the genesis of GP indicate the expediency of the use of antioxidants and other bioregulators in the complex therapy of patients with opioid dependence and toxic hepatitis.

Key words: generalized periodontitis; drug addiction; toxic hepatitis; lipid peroxidation; antioxidant defense system; middle molecules.

©О. В. Паталаха

ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Северодонецьк

Роль синдрому ендогенної інтоксикації та активність системи антиоксидантного захисту при загостренні генералізованого пародонтиту в наркозалежних хворих із токсичним гепатитом

Резюме. Особливе місце в структурі наркологічних розладів займає опіоїдна наркоманія. Встановлено, що у пацієнтів із наркотичною залежністю, особливо тих, хто вживає речовини на основі опію, істотно підвищується частота і тяжкість захворювань порожнини рота. У хворих із різним наркотичним стажем переважно спостерігаються прояви генералізованого пародонтиту (ГП), при цьому запально-деструктивні процеси у пародонті в наркоманів бувають у 2,5–10 разів частіше, ніж в популяції. Посилення вільнорадикального окиснення клітинних мембран із накопиченням продуктів окиснення є одним з суттєвих ланок у комплексі медіаторів запалення в пародонті. Інтоксикація, зокрема наркотичними препаратами, зумовлює недостатність антиоксидантного захисту, що призводить до дифузії продуктів вільнорадикального окислення з м'яких тканин в кісткову з індукуванням деструкції колагенових волокон. Мембранодеструктивні процеси при ГП вивчені недостатньо.

Мета дослідження – вивчити динаміку показників системи антиоксидантного захисту в пацієнтів, хворих на генералізований пародонтит із токсичними гепатитом при опіоїдній залежності, а саме: дослідження рівня середніх молекул (СМ) у сироватці крові та РГС, а також вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і активність ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у

наркозалежних хворих із токсичним гепатитом при загостренні запально-деструктивного процесу в пародонті та порівняння цих показників з групою пацієнтів без наркотичної залежності.

Матеріали і методи. Було обстежено 122 хворих на генералізований пародонтит. Із обстежених 90 хворих мали в анамнезі певний стаж наркозалежності та перебували на замісній терапії метадонам. 32 пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості не вживали наркотичні речовини і становили групу контролю. Лабораторні дослідження проводили в динаміці – до початку курсу профілактичного лікування та після його завершення (через 20–24 дні). Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням програм Microsoft Excel 2007 (Microsoft® Windows® XP Professional, USA) та Statistic v. 6.0 (StatSoft, USA). Вираховували основні статистичні константи ($M \pm m$).

Результати досліджень та їх обговорення. В якості універсального біохімічного маркера синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) найперспективнішим є вивчення вмісту в крові й інших біологічних рідинах метаболітів – СМ, з чим пов'язують виникнення вторинного імунодефіциту (ВІД). Ми провели дослідження рівня СМ у сироватці крові й у РГС, а також склад продуктів ПОЛ і активність ферментів системи АОЗ у наркозалежних хворих із токсичним гепатитом при загостренні запально-деструктивного процесу в пародонті. Токсичні властивості молекул «середньої маси» при загостренні запально-деструктивного процесу в пародонті складаються в їх здатності брати участь у розвитку ВІД, пригнічувати фагоцитарну активність лейкоцитів, спричиняти нейротоксичну дію і різко підвищувати проникність мембран капілярів, викликаючи порушення мікроциркуляції. У хворих із загостренням запально-деструктивного процесу в пародонті (група контролю) відзначалося збільшення рівня СМ у сироватці крові вдвічі (при нормі $(0,52 \pm 0,05)$ г/л; $p < 0,001$), що склало $(1,06 \pm 0,09)$ г/л. Концентрація СМ у сироватці крові в наркозалежних із токсичним гепатитом при загостренні ДП вдвічі вище показника СЕІ групи контролю ($p < 0,001$) і в 4,17 раза вище норми ($p < 0,001$), що склало $(2,17 \pm 0,13)$ г/л. Зроблено аналіз динаміки зростання молекул ендогенної інтоксикації хворих на токсичний гепатит із загостренням ДП залежно від стажу наркозалежності. Вміст СМ у сироватці крові з мінімальним «стажем» становив у середньому $(1,51 \pm 0,15)$ г/л, що вище значення в групі контролю в 1,39 раза ($p < 0,001$). У хворих з терміном вживання наркотичних препаратів від 2 до 4 років концентрація СМ в крові зросла у 2,21 раза ($p < 0,001$) і склала $(2,34 \pm 0,28)$ г/л. Найвищий рівень молекул «середньої маси» відзначався у пацієнтів зі «стажем» наркозалежності більше 4-х років, що склало $(3,17 \pm 0,39)$ г/л, тобто триразове збільшення ($p < 0,001$). Також проаналізовано склад СМ у змішаній слині (неінвазивний метод): при наркозалежності спостерігалось більш значне збільшення СМ у змішаній слині хворих на токсичний гепатит при загостренні запально-деструктивного процесу в пародонті. Так, показник СЕІ перевищував контрольне значення в 1,62 раза і становив $(0,55 \pm 0,04)$ г/л ($p < 0,05$), що характеризує вираженість токсичної автоагресії у обстежених пацієнтів з опіоїдною залежністю та неспроможність органів, що входять у функціональну систему детоксикації (печінка, системи імунного нагляду). Проаналізовано порушення процесів пероксидації ліпідів у наркозалежних пацієнтів. Залежно від тривалості застосування опіоїдних препаратів. Рівень ДК у хворих із коротким «стажем» наркозалежності (до 2-х років) був вище контрольного значення в 1,20 раза ($p < 0,001$), упродовж 2–4 років – у 1,41 раза ($p < 0,001$) і більше 4-х років – в 1,59 раза ($p < 0,001$). Кратність підвищення кінцевих метаболітів пероксидації ліпідів також прямо залежала від тривалості наркотичної залежності. Індивідуальний аналіз при загостренні запально-деструктивного процесу в пародонті показав різноспрямовані зміни активності ферментів системи АОЗ в крові залежно від наявності або відсутності схильності до наркотичних речовин. І так, у людей з наркотичною залежністю на тлі інтоксикації наркотичними речовинами виявлені стійкі зміни активності системи АОЗ: які з часом посилюються. Так, активність ГП, СОД і КТ в цільній крові значно знижувалася зі збільшенням стажу наркотичної залежності у всіх дослідних групах. Слабкість антиоксидантного захисту є однією з причин прогресування запального процесу в пародонті, що дає підставу для призначення в якості засобів метаболічної корекції препаратів з антиоксидантною активністю.

Висновки. Проведене дослідження показало наявність метаболічних порушень при загостренні запально-деструктивного процесу в пародонті у хворих на токсичний гепатит опіоїдного генезу, що проявлялося синдромом ендогенної інтоксикації, що характеризувалося збільшенням концентрації СМ у сироватці крові та змішаній слині. В наркозалежних осіб із ГП та токсичним гепатитом встановлено значне посилення процесів окиснення ліпідів – зростання вмісту первинних та вторинних продуктів (ДК та МДА) у сироватці крові. При цьому найвираженіші зміни показників синдрому ендогенної інтоксикації та ПОЛ виявлялися у пацієнтів із тривалим наркологічним анамнезом. Хронічна інтоксикація наркотичними речовинами у хворих із запально-деструктивним процесом у пародонті супроводжується ферментним дисбалансом системи АОЗ – пригнічення активності каталази, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази. Зниження активності АОЗ свідчить про глибокий дисбаланс в системі вільнорадикального окиснення – антиоксидантного захисту в бік активації ПОЛ. Накопичення в організмі продуктів ПОЛ (кінцевих – МДА та проміжних – ДК) і розвиток ендотоксикозу призводить до стимуляції монооксигеназної системи, змін реакції ліпідного, гормонального, імунного статусів, з виснаженням антиоксидантної системи. Активація ПОЛ сприяє ушкодженню клітинних та субклітинних біомембран гепатоцитів та, виходячи з цього, прогресуванню хронічного патологіч-

ного процесу в печінковій паренхімі. Наведені дані про участь вільнорадикального окиснення в генезі ГП вказують на доцільність застосування антиоксидантів та інших біорегуляторів у комплексній терапії хворих з опіоїдною залежністю та токсичним гепатитом.

Ключові слова: генералізований пародонтит; наркоманія; токсичний гепатит; пероксидне окиснення ліпідів; система антиоксидантного захисту; середні молекули.

©Е. В. Паталаха

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Северодонецк

Роль синдрома эндогенной интоксикации и активность системы антиоксидантной защиты при обострении генерализованного пародонтита у наркозависимых больных с токсическим гепатитом

Резюме. Особое место в структуре наркологических расстройств занимает опиоидная наркомания. Установлено, что у пациентов с наркотической зависимостью, особенно тех, кто употребляет вещества на основе опия, существенно повышается частота и тяжесть заболеваний полости рта. У больных различным наркотическим стажем преимущественно наблюдаются проявления генерализованного пародонтита (ГП), при этом воспалительно-деструктивные процессы в пародонте у наркоманов встречаются в 2,5–10 раз чаще, чем в популяции. Усиление свободнорадикального окисления клеточных мембран с накоплением продуктов окисления является одним из существенных звеньев в комплексе медиаторов воспаления в пародонте. Интоксикация, в частности наркотическими препаратами, обуславливает недостаточность антиоксидантной защиты, что приводит к диффузии продуктов свободно-радикального окисления из мягких тканей в костную с индуцированием деструкции коллагеновых волокон. Мембранодеструктивные процессы при ГП изучены недостаточно.

Цель исследования – изучить динамику показателей системы антиоксидантной защиты у пациентов с генерализованным пародонтитом и токсичным гепатитом при опиоидной зависимости, а именно: исследование уровня средних молекул (СМ) в сыворотке крови и ротоглоточном секрете (РГС), а также содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у наркозависимых больных с токсическим гепатитом при обострении воспалительно-деструктивного процесса в пародонте и сравнение этих показателей с группой пациентов без наркотической зависимости.

Материалы и методы. Было обследовано 122 больных генерализованным пародонтитом. Из обследованных 90 больных имели определенный стаж наркотической зависимости и находились на заместительной терапии метадонном. 32 пациента с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести не употребляли наркотические вещества и составили группу контроля. Исследовали показатели ПОЛ и ферменты системы антиоксидантной защиты АОЗ в ротоглоточном секрете и в крови. Статистическую обработку результатов проводили с применением программ Microsoft Excel 2007 (Microsoft ® Windows ® XP Professional, USA) и Statistic v. 6.0 (StatSoft, USA). Вычисляли основные статистические константы ($M \pm m$).

Результаты исследований и их обсуждение. В качестве универсального биохимического маркера синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) наиболее перспективным является изучение содержания в крови и в других биологических жидкостях метаболитов – СМ, с чем связывают возникновение вторичного иммунодефицита (ВИД). Нами проведено исследование уровня СМ в сыворотке крови и в РГС, а также состав продуктов ПОЛ и активность ферментов системы АОЗ у наркозависимых больных с токсическим гепатитом при обострении воспалительно-деструктивного процесса в пародонте. Токсические свойства молекул «средней массы» при обострении воспалительно-деструктивного процесса в пародонте состоят в их способности принимать участие в развитии ВИД, угнетать фагоцитарную активность лейкоцитов, вызывать нейротоксическое действие и резко повышать проницаемость мембран капилляров, вызывая нарушения микроциркуляции. У больных со обострением воспалительно-деструктивного процесса в пародонте (группа контроля) отмечалось увеличение уровня СМ в сыворотке крови вдвое (при норме $0,52 \pm 0,05$ г/л; $p < 0,001$), что составило $1,06 \pm 0,09$ г/л. Концентрация СМ в сыворотке крови у наркозависимых с токсическим гепатитом при обострении ГП вдвое выше показателя СЭИ группы контроля ($p < 0,001$) и в 4,17 раза выше нормы ($p < 0,001$), что составило $2,17 \pm 0,13$ г/л. Произведен анализ динамики роста молекул эндогенной интоксикации больных токсическим гепатитом с обострением ГП в зависимости от стажа наркозависимости. Содержание СМ в сыворотке крови с минимальным «стажем» составлял в среднем $1,51 \pm 0,15$ г/л, что выше значения в

группе контроля в 1,39 раза ($p < 0,001$). У больных с сроком употребления наркотических препаратов от 2 до 4 лет концентрация СМ в крови выросла в 2,21 раза ($p < 0,001$) и составила $(2,34 \pm 0,28)$ г/л. Наиболее высокий уровень молекул «средней массы» отмечался у пациентов со «стажем» наркозависимости более 4-х лет, что составило $(3,17 \pm 0,39)$ г/л, то есть трехкратное увеличение ($p < 0,001$). Также проанализирован состав СМ в смешанной слюне (неинвазивный метод): при наркозависимости наблюдалось более значительное увеличение СМ в слюне больных с токсическим гепатитом при обострении воспалительно-деструктивного процесса в пародонте. Так, показатель СЭИ превышал контрольное значение в 1,62 раза и составлял $(0,55 \pm 0,04)$ г/л ($p < 0,05$), что характеризует выраженность токсической автоагрессии в обследованных пациентов с опиоидной зависимостью и несостоятельность органов, входящих в функциональную систему детоксикации (печень, системы иммунного надзора). Проанализировано нарушение процессов перекисидации липидов у наркозависимых пациентов в зависимости от длительности применения опиоидных препаратов. Уровень ДК у больных с коротким «стажем» наркозависимости (до 2-х лет) был выше контрольного значения в 1,20 раза ($p < 0,001$), на протяжении 2–4 лет – в 1,41 раза ($p < 0,001$) и более 4-х лет – в 1,59 раза ($p < 0,001$). Кратность повышения конечных метаболитов перекисидации липидов также прямо зависела от длительности наркотической зависимости. Индивидуальный анализ при обострении воспалительно-деструктивного процесса в пародонте показал разнонаправленные изменения активности ферментов системы АОЗ в крови в зависимости от наличия или отсутствия склонности к наркотическим веществам. И так, у людей с наркотической зависимостью на фоне интоксикации наркотическими веществами выявлены устойчивые изменения активности системы АОЗ: которые со временем усиливаются. Так, активность ГП, СОД и КТ в цельной крови значительно снижалась с увеличением стажа наркотической зависимости во всех исследованных группах. Слабость антиоксидантной защиты является одной из причин прогрессирования воспалительного процесса в пародонте, что дает основание для назначения в качестве способов метаболической коррекции препаратов с антиоксидантной активностью.

Выводы. Проведенное исследование показало наличие метаболических нарушений при обострении воспалительно-деструктивного процесса в пародонте у больных токсическим гепатитом опиоидного генеза, проявлялось синдромом эндогенной интоксикации, характеризовалось увеличением концентрации СМ в сыворотке крови и смешанной слюне. В наркозависимых с ГП и токсическим гепатитом установлено значительное усиление процессов окисления липидов – рост содержания первичных и вторичных продуктов (ДК и МДА) в сыворотке крови. При этом наиболее выраженные изменения показателей синдрома эндогенной интоксикации и ПОЛ оказывались у пациентов с длительным наркологическим анамнезом. Хроническая интоксикация наркотическими веществами у больных с воспалительно-деструктивным процессом в пародонте сопровождается ферментным дисбалансом системы АОЗ – подавление активности каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Снижение активности АОЗ свидетельствует о глубоком дисбалансе в системе свободнорадикального окисления – антиоксидантной защиты в сторону активации ПОЛ. Накопление в организме продуктов ПОЛ (конечных – МДА и промежуточных – ГК) и развитие эндотоксикоза, приводит к стимуляции монооксигеназной системы, изменений реакции липидного, гормонального, иммунного статуса, с истощением антиоксидантной системы. Активация ПОЛ способствует повреждению клеточных и субклеточных биомембран гепатоцитов и, исходя из этого, прогрессированию хронического патологического процесса в печеночной паренхиме. Приведенные данные об участии СРО в генезисе ГП указывают на целесообразность применения антиоксидантов и других биорегуляторов в комплексной терапии больных с опиоидной зависимостью и токсическим гепатитом.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит; наркомания; токсический гепатит; перекисное окисление липидов; система антиоксидантной защиты; средние молекулы.

Introduction. A prominent place in the structure of narcological disorders is opioid drug abuse. The level of opioid addiction has remained steady in recent years, despite all the efforts to prevent the spread of drug use. It has been detected that in patients with narcotic dependence, especially those who use substances based on opium, have the frequency and severity of oral cavity diseases significantly increased.

Within patients with a different narcotic experience, predominantly, manifestations of

generalized parodontitis (GP) are observed, with inflammatory-destructive processes in parodontium in drug addicts found in 2.5–10 times more frequent than in the population.

In recent years, there are enough materials on immunopathological mechanisms for the formation of periodontal diseases [3,4]. In the available literature, there are numerous and highly contradictory information about the role of factors of nonspecific resistance and the immune system in the onset and development of

inflammatory diseases of the periodontal disease. The amplification of free radical oxidation of cell membranes with the accumulation of oxidation products is one of the essential links in the complex of mediators of inflammation in the periodontal disease. Intoxication, including narcotic drugs, results in insufficient antioxidant protection, which leads to the diffusion of products of free radical oxidation from soft tissues into bone with induction of collagen fibers destruction. Membrane-destructive processes with GP are insufficiently studied.

In opioid addiction, there is a pronounced activation of the peroxide mechanism of damage to plasma membranes of lymphocytes with an increase in the activity of activation of the LPO, which led to a decrease in the activity of key antioxidant enzymes (SOD, KT, GPO).

Violation of free radical homeostasis during drug addiction is associated with the development of multiple organ failure. The close relationship between visceropathies (toxic myocardial infection, toxic hepatitis) developing with opiate addiction, with the strengthening of the free radical process, causing damage to the plasma membranes of hepatocytes, is accompanied by increased release of organospecific enzymes (AsAT, AlAT) in the blood channel. As a result of the "attack" of the liver with narcotic substances, it is degenerating, which provides drug addicted patients with pronounced changes in immunity.

The aim of the study – to learn the dynamics of indicators of antioxidant defense system in patients with generalized periodontitis with toxic hepatitis under opioid dependence, namely, the study of the level of middle molecules (MM) in serum and mouth-throat secret (MTS), as well as the content of lipid peroxidation (LPO) and activity enzymes of the system of antioxidant protection (AOP) of drug addicted patients with toxic hepatitis at the aggravation of the inflammatory and destructive process in parodontium and comparison of these indices with the group of patients without drugs term dependence.

Materials and Methods. 122 patients with generalized periodontitis were examined. Among 90 patients examined, they had a history of addiction and methadone replacement therapy. 32 patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity did not use narcotic substances and formed a control group. Laboratory studies were conducted dynamically – before the course of preventive treatment and after its completion (after 20–24 days).

Statistical processing of the results was performed using Microsoft Excel 2007 (Microsoft® Windows® XP Professional, USA) and Statistic v. 6.0 (StatSoft, USA). Calculated the basic statistical constants ($M \pm m$) [1,2].

Results and Discussion. As the universal biochemical marker of endogenous intoxication syndrome (EIS), the most promising is the study of the content in the blood and other biological fluids of metabolites – MM, with which the notion of secondary immunodeficitis (SID) is associated. The level of MM reflects the degree of pathological protein metabolism and correlates with the basic clinical and laboratory prognostic criteria of metabolic disturbances. It has been shown that endotoxiosis develops in all pathological conditions associated with increased catabolism or blockade of detoxification systems in the body. With any adverse effect on the body, the processes of free radical oxidation are activated, which leads to the accumulation of toxic substances that are related to endotoxins. Products of decomposition of lipids have a detrimental effect on various cell structures, nucleic acids and other structures, and therefore, are endopathogens. The concentration of malondialdehyde (MDA), diene conjugate (DC), and determination of peroxydal hemolysis of erythrocytes (PHE) in blood serum reflects the activity of the LPO processes in the patient's body, serves as a EIS marker. In the process of the onset and development of inflammatory diseases, this balance is violated, as a result of increased initiation of LPO and decreased activity of the AOP system, which leads to an acceleration of free radical damage to the components of the cell and lipoproteins.

We conducted a study of the level of MM in serum and MTS, as well as the content of LPO products and the activity of enzymes of the AOP system in drug addicted patients with toxic hepatitis in the exacerbation of the inflammatory and destructive process in the periodontal disease.

Toxic properties of "average mass" molecules in the exacerbation of the inflammatory and destructive process in parodontium consist in their ability to participate in the development of HIV, inhibit phagocytic activity of leukocytes, cause neurotoxic effects and sharply increase the permeability of capillary membranes, causing microcirculatory disturbances.

In patients with exacerbation of the inflammatory-destructive process in the parodontium (control group), twice the increase in the level of MM in serum (at normal 0.52 ± 0.05)

g / l, $P < 0.001$) was noted, which was equal to (1.06 ± 0.09) g / l (Table 1).

During the drug addiction, the EIS is induced by the exogenous introduction of opioids and is not restrained by the compensatory and adaptive mechanisms of the body, therefore endogenous toxic substrates that are products of normal or perverted metabolism accumulate in tissues and biological fluids. The concentration of MM in blood serum in drug-dependent patients with toxic hepatitis with exacerbation of the GP is

twice that of the EIS of control group ($P < 0.001$) and 4.17 times the norm ($P < 0.001$), which is equal to (2.17 ± 0.13) g / l (Table 1).

The dynamics of growth of endogenous intoxication molecules in patients with toxic hepatitis with exacerbation of GP depending on the duration of drug dependence (Table 2) has been analyzed.

The content of MM in serum with a minimum "experience" was on average (1.51 ± 0.15) g / l, which is higher in the control group in 1.39 times

Table 1. Concentration of MM in blood serum in drug-dependent patients with toxic hepatitis

Normal	0.52 g/l
Control group	1.06 g/l
Narcotic addicted control group	2.97 g/l

Table 2. Concentration of MM in biological fluids in drug addicted patients with exacerbation of GP with toxic hepatitis (M \pm m)

Examined groups	Blood serum	Mixed saliva
Normal	0.52 \pm 0.05	0.13 \pm 0.01
Patients with GP (control group), n = 32	1.06 \pm 0.09 $P < 0.001$	0.34 \pm 0.03 $P < 0.001$
Drug addicted patients with toxic hepatitis		
Up to 2 years (n = 48)	1.51 \pm 0.13***	0.48 \pm 0.03*
2-4 years (n = 24)	2.34 \pm 0.28***	0.55 \pm 0.04***
Over 4 years (n = 18)	3.07 \pm 0.39***	0.62 \pm 0.06***

Note: the probability of the difference of the parameters is expressed in relation to the control group at $P < 0.05$ - *; $P < 0.01$ - ** and $P < 0.001$ - ***; P - the probability of the difference between the norm and the control group.

($P < 0.001$). In patients with a duration of use of narcotic drugs from 2 to 4 years, the concentration of MM in the blood increased by 2.21 times ($P < 0.001$) and equaled (2.34 ± 0.28) g / l. The highest level of "middle mass" molecules was observed in patients with "experience" in drug addiction over 4 years, which was (3.17 ± 0.39) g / l, ie a threefold increase in multiplicity ($P < 0.001$).

The MTS study is a non-invasive method for assessing the general state of the organs of the mouth cavity, as well as the whole organism [5,6]. As a result of toxins getting into the body, toxemia develops, resulting in a large number of biologically active substances that cause paresis of the vascular wall of the blood vessels. Violation of the properties of saliva may alter the reactions of local hemostasis, which affects the course of inflammatory and

reparative processes in the mouth cavity. Study of the level of MM in mixed saliva in patients with acute exacerbation of GP revealed their growth in 2.62 times (at normal (0.13 ± 0.01) g/l, $P < 0.001$) and was on average (0.34 ± 0.03) g/l.

During drug addiction, a more significant increase in the MM in mixed saliva in patients with toxic hepatitis was observed during the exacerbation of the inflammatory and destructive process in the periodontal disease. Thus, the EIS index exceeded the control value by 1.62 times and amounted to (0.55 ± 0.04) g / l ($P < 0.05$), which characterizes the severity of toxic auto-aggression in the examined patients with opioid dependence and the inability of organs are part of the functional system of detoxification (liver, immunological surveillance system) (Table 3).

Table 3. Concentration of MM in MTS patients with GP in the period of exacerbation

Normal	0.13 g/l
GP (control)	0.34 g/l
GP (Drug-addicted)	0.55 g/l

The degree of severity of endotoxycosis in patients with toxic hepatitis when exacerbated by the GP positively correlated with the duration of drug addiction. In patients with “experience” the use of narcotic substances up to 2 years, the concentration of MM increased by 1.41 times ($P < 0.05$), which was (0.48 ± 0.03) g / l. In the long history of drug addiction, the level of SM increased more significantly: at 2–4 years – in 1.62 times ($P < 0.001$) and over 4 years – in 1.82 times ($P < 0.001$), which was on average (0.55 ± 0.04) g / l and (0.62 ± 0.04) g / l respectively (Table 2). Thus, as a result of the accumulation of endogenous and exogenous toxicants in the body (biological fluids) with the lack of function of natural detoxification

(liver function) in drug addicts, the progression of the inflammatory and destructive process in the periodontium, which requires the use of appropriate treatment, is taking place [7,8].

Serious harmful effects and toxic effects are the products of “oxidative stress”, markers of which are DC, MDA, PGE. Intensification of LPO is a pathogenetic factor that provokes the development of intermolecular and intercellular relationships and underlies the disharmony of homeostasis.

As a result of the conducted research, the growth of LPO products in serum in the exacerbation of GP was determined, however, more pronounced changes in free radical oxidation metabolites were observed in drug addicted patients (Table 4).

Table 4. Indicators of LPO in serum of patients with acute exacerbation of GP ($M \pm m$)

Indexes	Normal	Control group (n=32)	Drug addicted patients with toxic hepatitis (n=90)	P
MDA, $\mu\text{mol/l}$	3.6 ± 0.15	$4.7 \pm 0.21^{**}$	$7.1 \pm 0.22^{***}$	< 0.001
DC, $\mu\text{mol/l}$	6.2 ± 0.12	$7.4 \pm 0.14^*$	$10.1 \pm 0.22^{***}$	< 0.001
PGE, %	3.1 ± 0.15	$4.8 \pm 0.21^{**}$	$9.2 \pm 0.27^{***}$	< 0.001

Note: the probability of the difference between the indicator in the group and the norm * – at $P < 0.05$, ** – $P < 0.01$, *** – $P < 0.001$; P – probability of difference between the indicators in the group of drug addicts and the control group.

The reason for increasing the MDA in the serum is oxidative stress, which prevents macrophages, which are responsible for neutralizing harmful substances, to function actively. The level of the final metabolite of LPO in the blood of patients with acute exacerbation of the GP (control group) was on average (4.7 ± 0.21) $\mu\text{mol/l}$, which is higher than the norm in 1.31 times ($P < 0.001$). Within drug addicted patients with toxic hepatitis in the period of exacerbation of the inflammatory and destructive process in the periodontium, the concentration of MDA in serum was on average (7.1 ± 0.22) $\mu\text{mol/l}$, which exceeded the similar indicator of the control group by 1.51 times ($P < 0.001$) and 1.97 times the norm ($P < 0.001$). Diene conjugates (DC) are intermediate products of POFs that are toxic metabolites and have a deleterious effect on lipoproteins, proteins, enzymes, and nucleic acids. As a result of the study, an increase in the blood pressure of the serum in the exacerbation of the GP (1.20 times; $P < 0.001$) was established, equaling (7.4 ± 0.1) $\mu\text{mol/l}$.

Within patients with toxic hepatitis, who used opioid drugs with clinical manifestations of GP exacerbation, the level of intermediate metabolites increased by 1.36 times in relation to the control group ($P < 0.001$) and 1.63 times the

norm ($P < 0.001$), which was on average (10.1 ± 0.21) $\mu\text{mol/l}$. Increased concentration of LPO products is accompanied by destruction of the lipid layer of membranes of red blood cells. Indicator PGE in patients with exacerbation of GP was on average (4.8 ± 0.21) %, ie was in 1.55 higher than normal ($P < 0.05$). The significance of PGE in drug addicts with toxic hepatitis during the exacerbation of the inflammatory and destructive process in periodontium increased almost threefold ($P < 0.001$), and in comparison with the control group – twice ($P < 0.001$) (Table 4).

The violation of lipid peroxidation processes in drug addicted patients is analyzed, depending on the duration of use of opioid drugs. The level of DC in patients with short “experience” of drug addiction (up to 2 years) was higher than the control value in 1.20 times ($P < 0.001$), during 2–4 years – in 1.41 times ($P < 0.001$) and above 4 years – in 1.59 times ($P < 0.001$).

There is a positive correlation between the PGE index and the duration of drug dependence. In patients with a short history, the use of opioid drugs (group I) was moderately different from that of the control group (1.31 times; $P < 0.001$), whereas in groups II and III it was significantly increased (1.81 times and 2.58 times respectively ($P < 0.001$) (Table 5).

Table 5. Indicators of lipid peroxidation of blood when exacerbation of GP in drug addicts with toxic hepatitis (M±m)

Indexes	Control group (n=32)	Duration of drug addiction of the examined patients (n=90)		
		up to 2 years (I group;n=48)	2-4 years (2 group;n=24)	over 4 years (3 group n= 18)
DC, μmol/l	7.4±0.14	8.9±0.14***	10.±0.16***	11.8±0.18***
MDA, μmol/l	4.7±0.21	5.6±0.11***	7.4±0.17***	8.5±0.19***
PGE,%	4.8±0.4	6.3±0.17***	8.7±0.26***	12.4±0.24***

Thus, the metabolites of the opioids are able to initiate the free radicals LPO of the membranes of the cells of organs (liver, heart and brain), which promotes the development of numerous somatic disorders in the body of patients. Damage to liver and periodontal tissue with regular use of narcotic substances may be associated with the activation of LPO with the accumulation of their products in the blood, since the liver is the main site of metabolic inactivation of opioids and peroxide degradation, primarily affects lipids of microsomal membranes of hepatocytes. The increase in intermediate LPO products can act as auto-oxidation catalysts with the destruction of membrane structures and disrupts trophy in periodontal tissues. Further lipoproteins containing lipid peroxide can be absorbed by periodontal cells and create a cytotoxic effect.

The effects of free radicals may be a decrease in the activity of antioxidant systems in the body, which affects the development of many types of pathology, in particular SID. SOD, CT and glutathione peroxidase (GPO) enzymes are the most important antioxidant enzymes that are necessary for the normal functioning of organisms. Moreover, SOD and CT form antioxidant steam, which prevents the launch of processes of chain oxidation under the influence of free radicals. On the background of chronic intoxication with narcotic substances in the body there are a number of metabolic changes that play a leading, often universal role in the pathogenesis of many different etiologies of states.

In the investigated patients with acute exacerbation of GP there were likely changes in the parameters of the system of AOP in peripheral blood, the most pronounced in drug addicts

with toxic hepatitis. Thus, CT activity in patients with clinical manifestations of inflammatory-destructive process in parodontium was on average (310±13) MO / mgHb, which is less than norm in 1.26 times (P<0.001). In the group of patients with drug addiction and toxic hepatitis, CT activity at the time of the study was on average (281±11) MO / mgHb, that is, less than norm in 1.39 times (P<0.001), and the multiplicity of the difference between the groups of the examined patients with the GP was 1.1 times (P<0.01). The level of SOD in the blood of patients in the control group (with exacerbation of the GP) was lower than the norm on average 1.22 times and was on average (24.1±0.9) MO / mgHb (P<0.01). In the presence of drug dependence and toxic hepatitis in patients with clinical manifestations of acute process in the parodontium, the activity of SOD decreased significantly: in 1.57 times in relation to the norm (P<0,001) and 1.29 times in relation to the control group (P<0.01), reaching value (18.7±0.7) MO / mgHb (Table 4).

The state of GPO is one of the most important parts of the AOP organism, since its activity in the body determines the dynamics of pathological processes. In case of exacerbation of inflammatory-destructive process in periodontium, the activity of GPO in peripheral blood of the subjects was (2.7±0.3) MO / mgHb on average, which is not significantly different from the norm (at normal (3.1±0.3) IU / mgHb; R> 0.1). In persons with narcotic addiction, against the background of toxic hepatitis, the activity of HPO decreased by 1.29 times in relation to the norm (P<0.05) and in 1.23 times in accordance with the indicator of the control group and was on average (2.4±0.1) MO / mgHb (P<0.05) (Table 6).

Table 6. The activity of enzymes of the AOP system in patients with acute exacerbation of GP (M±m)

AOP Indexes	Normal	Control group (n=32)	Drug addicted patients with toxic hepatitis (n=90)	P
CT, MO/mgHb	390±15.0	310±13***	281±13***	<0.05
SOD, MO/mgHb	29.4±2.0	24.1±0.9*	18.7±0.7***	<0.01
GP, MO/mgHb	3.1±0.1	2.7±0.3	2.4±0.1*	<0.05

Note: the probability of the difference between the indicator in the group and the norm * - at P<0.05, ** - P<0.01, *** - P<0.001; P - probability of difference between the indicators in the group of drug addicts and the control group.

Individual analysis of the exacerbation of the inflammatory and destructive process in parodontium showed a multidirectional change in the activity of enzymes in the blood AOP system, depending on the presence or absence of attachment to narcotic drugs. With aggravation of GP in 7 patients (21.9 %), CT activity remained within the normal range, while in the rest – decreased.

In the control group in 5 patients (15.6 %) there was marked activation of SOD, which was characterized as a “respiratory burst” and indicated a compensatory work of mechanisms of protection of the organism in acute inflammation

(periodontitis); in 21.9 % of cases, the activity of SOD remained within the normal limits, thus maintaining the stationary concentration of superoxide radicals at a certain level, protecting cellular structures from the harmful effects of the radicals itself; the majority (62.5 %) of the surveyed documented a decrease in the level of SOD, which indicates the formation of these patients with SID. In patients with GP in 40.6 % of cases (9 people) the level of GPO exceeded the norm, almost half (15 people) – decreased and in the remaining surveyed – remained within the normal limits (Table 7).

Table 7. Distribution of examined patients with exacerbation of GP by activity of enzymes of AOP system (abs/%)

Groups of patients surveyed	Enzyme level		
	Reduced	Normal	High
CT			
Exacerbation of GP (control group), n = 32	25/78.1	7/21.9	0
Drug addicts with toxic hepatitis, n = 90	73/81.1	17/18.9	0
SOD			
Exacerbation of GP (control group), n = 32	20/62.5	7/21.9	5/15.6
Drug addicts with toxic hepatitis, n = 90	73/81.1	10/11.1	7/7.8
GP			
Exacerbation of GP (control group), n = 32	8/25.0	15/46.9	9/28.1
Drug addicts with toxic hepatitis, n = 90	68/75.6	22/24.4	0

Within drug addicted patients with toxic hepatitis in the period of marked inflammatory manifestations in the periodontal activity of the enzymes of the AOP system in the blood were more pronounced. Thus, a decrease in the level of CT and GPO was recorded in the majority (73 patients and 68 patients respectively), which was considered as a violation of the protection of liver cells from harmful toxic substances, while the rest did not differ from the norm. In 7 patients (7.8 %) with toxic hepatitis that abused opioid mediums, there was an increase in the level of SOD in the blood, which may indicate an activation of the pathological process in hepatocytes, whereas in the vast majority of the surveyed (73 persons) with

the presence of narcotic addiction the activity of the enzyme was reduced (Table 6).

The toxic action of free radicals is opposed to the most active part of the AOP system, an enzymatic link that includes metabolic cascades and aims at their transformation and utilization. Persons who take narcotic substances have established a relationship between the “experience” of drug use and the activity of enzymes (SOD, CT and GPO), which are aimed at detoxifying superoxide ion and hydrogen peroxide. The conducted investigations revealed different-directional changes in the level of enzymes in the AOP system in the examined patients, depending on the duration of “experience” of opium dependence showed (Table 8).

Table 8. Activity of enzymes of the AOP system in drug addicted patients with toxic hepatitis at exacerbation of the GP (M±m)

AOP indicator	Control group (n = 32)	Duration of drug addiction in the examined patients (n = 90)		
		up to 2 years old (1 group; n = 48)	2–4 years (2 group; n=24)	over 4 years (3 group; n = 18)
SOD, MO / mgHb	24.1±0.9	26.0±0.7	18.2±0.4***	15.6±0.4***
CT, MO / mgHb	300±13	308±11	273±10**	245±8***
GPO, MO / mgHb	2.7±0.1	3.2±0.14*	2.5±0.09	2.0±0.09***

Note: the probability of the difference of the parameters is expressed in relation to the control group at P<0.05 – *; P<0.01 – ** and P<0.01 – ***.

In the group of patients who took narcotic substances no more than 2 years the level of enzymes of the system of AOP in peripheral blood increased: CT – in 1.05 times ($P > 0.1$), SOD – in 1.08 times ($P > 0.05$) and GPO – in 1.19 times ($P < 0.05$). In patients with a long history of drug addiction, the activity of enzymes gradually decreased. Indicators of enzymes in patients with “experience” of use of psychoactinum medications for 2–4 years decreased: CT – in 1.13 times ($P < 0.01$), SOD – in 1.32 times ($P < 0.001$) and GPO – in 1.08 times ($P > 0.05$). The maximum changes in the activity of the studied enzymes were established in persons with “experience” in the use of narcotic agents over 4 years: the CT level decreased by 1.27 times ($P < 0.001$), SOD – 1.54 times ($P < 0.001$) and GPO – in 1.35 times ($P < 0.001$) (Table 4.6).

Thus, in persons with narcotic dependence on the background of intoxication with narcotics, persistent changes in the activity of enzymes of the AOP system, which increase with time, have been detected. Thus, the activity of GP, SOD and CT in whole blood dropped significantly with increasing drug dependence experience in all studied groups. The weakness of antioxidant defense is one of the reasons for the progression of the inflammatory process in the periodontium, which provides the basis for the appointment as a means of metabolic correction of drugs with antioxidant activity.

Conclusions. 1. The conducted study showed the presence of metabolic disorders in the exacerbation of the inflammatory and destructive process in periodontia in patients with toxic hepatitis opioid genesis, manifested by the syndrome of endogenous intoxication,

characterized by an increase in the concentration of MM in serum and mixed saliva. In drug addicts with GP and toxic hepatitis there is a significant increase in the processes of lipid oxidation - an increase in the content of primary and secondary products (DK and MDA) in serum. At the same time, the most pronounced changes in the indicators of endogenous intoxication syndrome and LPO appeared in patients with a long history of narcotic addiction.

2. Chronic intoxication with narcotic substances in patients with inflammatory-destructive process in periodontia is accompanied by an enzyme imbalance of the AOP system – inhibition of the activity of catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase. The decrease in AOP activity indicates a deep imbalance in the system of free radical oxidation – antioxidant protection in the direction of activation of the LPO. The accumulation in the body of the products of the LPO (end – MDA and intermediate – DC) and the development of endotoxycosis, leads to stimulation of the monooxygenase system, changes in the reaction of lipid, hormonal, immune status, with the depletion of the antioxidant system. Activation of LPO promotes damage to cellular and subcellular biomembranes of hepatocytes and, accordingly, to the progression of the chronic pathological process in the liver parenchyma.

3. The given data on the participation of free radical oxidation in the genesis of GP indicate the expediency of the use of antioxidants and other bioregulators in the complex therapy of patients with opioid dependence and toxic hepatitis.

List of literature

1. Лапач С. Н. Основні принципи застосування статистичних методів у клінічних дослідженнях / С. П. Лапач, А. В. Чубенко, П. М. Бабич. – К. : Моріон, 2002. – 160 с.
2. Лях Ю. І. Основи комп'ютерної біостатистики: аналіз інформації в біології, медицині та фармації за статистичним пакетом / Ю. І. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко. – Донецьк : MedStat, 2006. – 214 с.
3. Русинова Т. В. Механізм впливу препаратів нуклеїнових кислот на вироблення прозапальних цитокінів *in vitro* та в інфекційному процесі / Т. В. Русинова // Сучасні проблеми науки та освіти. – 2016. – № 3. – С. 20.
4. Спасенников Б. А. Мексидол : 30-летний опыт экспериментального и клинического изучения / Б. А. Спасенников, М. Г. Спасенникова // NovaInfo.Ru. – 2016. – Т. 2, № 52. – С. 258–270.
5. Труфанов С. Ю. Выраженія синдрому ендогенної

“метаболической” интоксикации у больных с хроническим пародонтитом у поєднанні з хронічною патологією гепатобіліарної системи та його корекцією з використанням ядерної системи / С. Ю. Труфанов // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології. – 2013. – Вип. 3. – С. 165–171.

6. Интерлюкейн-6, показатели окисного стресса та характеристика когнітивних процесів з гіпоксією / Л. Н. Цветикова, Ю. Н. Чорний, Н. В. Лобієва С. Р. Хатипов // Успіхи сучасної природної науки. – 2015 р. – № 9 (Ч. 2). – С. 253–255.

7. Профілактика цитокінів при слиновиділеннях з ВІЛ-інфікованих осіб: зміни, пов'язані з опортуністичними інфекціями в ротовій порожнині / К. П. Чорний, К. В. Мерріл, С. Джексон, Дж. Катс // Усні Мікробіол. та імунол. – 2000. – Т. 15, № 2. – С. 74–81.

8. Botros M. The De Ritis Ratio: The Test of Time /

M. Botros, K. A. Sikaris // *Clin. Biochem. Rev.* – 2013. – No. 34 (3). – P. 117–130.
9. Brook I. Microbiology and management of periodontal infections / I. Brook // *Eur. J. Gen. Dent.* – 2003. – Vol. 51, No. 5. – P. 424–428.
10. Marsh P. *Oral Microbiology. Fifth edition* / P. Marsh,

M. V. Martin. – Elsevier, 2009. – 222 p.

11. Steele C. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans* / C. Steele, P. L. Fidel // *Infec. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – No 2. – P. 577–583.

References

1. Lapach, S.N., Chubenko, A.V., & Babych, P.N. (2002). *Osnovni pryntsyipy zastosuvannya statystychnykh metodiv u klinichnykh vyprovuvanniakh [Basic principles of application of statistical methods in clinical trials]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
2. Liakh, Yu.I., Hurianov, V.H., & Khomenko, V.N. (2006). *Osnovy kompiuternoї biostatystyky: analiz informatsii v biologii, medytsyni ta farmatsii statystychnymy paketom [Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy by the statistical package]*. Donetsk: MedStat [in Ukrainian].
3. Rusynova, T.V. (2016). Mekhanizm vplyvu preparativ nukleinovykh kyslot na produktsiiu prozapalnykh tsytokiniv in vitro v normi i pry infektsiinomu protsesi [Mechanism of the influence of nucleic acid preparations on pro-inflammatory cytokine production in vitro and in the infectious process]. *Suchasni problemy nauky ta osvity – Modern Problems of Science and Education*, 3, 20 [in Ukrainian].
4. Spasennikov, B.A., & Spasennikova, M.H. (2016). Meksydol: 30-letniy opyt eksperymentalnoho i klinicheskogo izucheniya [30-year experience of experimental and clinical study]. *NovaInfo.Ru*, 2, 52, 258-270 [in Russian].
5. Trufanov, S.Yu. (2013). Vyrazhenist syndromu endohennoi “metabolichnoi” intoksykatsii u khvoroho na khronichnyi parodontyt, spoluchennia z khronichnoiu patolohiieiu hepatobiliarnoi systemy, ta yoho korektsiia z vykorystannia nukleinatu [Expression

of the syndrome of endogenous “metabolic” intoxication in patients with chronic periodontitis, combined with chronic pathology of the hepatobiliary system, and its correction using nucleate]. *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii – Problems of Ecological and Medical Genetics in Clinical Immunology*, 3, 165-171 [in Ukrainian].

6. Tsvetikova, L.N., Chernykh, Yu.N., Lobeeva, N.V., & Khatip, S.R. (2015). Interleykin-6, pokazately oksydatyvnoho stresu i kharakteristika kognitivnykh protsesiv pri hipoksii [Interleukin-6, indicators of oxidative stress and characteristic of cognitive processes with hypoxia]. *Uspikhy suchasnoho pryrodoznavstva – Advances in Modern Science*, 9, 2, 253-255 [in Russian].

7. Black, K.P., Merril, K.W., Jackson, S., & Kats, J. (2000). Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity. *Oral Microbiol. Immunol.*, 15, 2, 74-81.

8. Botros, M., & Sikaris, K.A. (2013). The De Ritis Ratio: The Test of Time. *Clin. Biochem. Rev.*, 34 (3), 117-130.

9. Brook, I. (2003). Microbiology and management of periodontal infections. *Eur. J. Gen. Dent.*, 51, 5, 424-428.

10. Marsh, P., & Martin, M.V. (2009). *Oral Microbiology (Fifth edition)*. Elsevier, 2009.

11. Steele, C., & Fidel, P.L. (2002). Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans*. *Infec. Immun.*, 70, 2, 577-583.

Received 24.10.18