

ОГЛЯДИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.314.17-002-08

©А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА

ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА – Узагальнено літературні дані щодо відомих методів та засобів профілактики та лікування запальних захворювань пародонта, спрямованих на покращення або збереження мікробіоценозу ротової порожнини, регулювання активності запального процесу, метаболічних, репаративних та регенеративних процесів у тканинах, засобів із склерозуючими властивостями.

ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА – Обобщены литературные данные, которые касаются известных методов и способов профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта, направленных на улучшение или сохранение микробиоценоза ротовой полости, регуляции воспалительного процесса, метаболических, репаративных и регенераторных процессов в тканях, средств со склерозирующими свойствами.

MAIN PATHOGENETIC APPROACHES FOR PREVENTION AND TREATMENT OF INFLAMMATORY PARODONTIUM DISEASES – Overview literature with methods and means of prevention and treatment of inflammatory parodontium diseases approached to improvement or maintain microbiocenose in mouth cavity, regulation of inflammatory process, methabolic, reparative and regenerative processes in tissue, drugs with sclerotic effects.

Ключові слова: пародонтит, мікрофлора, запалення, патогенетичне лікування.

Ключевые слова: пародонтит, микрофлора, воспаление, патогенетическое лечение.

Key words: periodontitis, microflora, inflammation, pathogenetic treatment.

Сучасний підхід щодо лікування та профілактики запально-дистрофічних захворювань пародонта передбачає комплекс заходів безпосереднього впливу на пародонт, тверді тканини або введення лікарських форм у канали зуба поряд із загальносистемними підходами, що потребує глибокого наукового їх обґрунтування. Перший етап лікування передбачає усунення патогенної дії мікробного фактора і ліквідацію запального процесу в тканинах пародонта, остеокластичної резорбції альвеолярної кістки, що зумовлено мікробною агресією тканин пародонта, системною реакцією організму [6, 24, 33, 37]. Другий етап передбачає нормалізацію метаболічних процесів в альвеолярному відростку і кістковій системі в цілому, зниження активності резорбтивних процесів і часткове відновлення структури та функції тканин пародонта [24].

Патогенетичне лікування генералізованих уражень тканин пародонта на сучасному етапі включає в себе: комплекс загальних і місцевих протизапальних заходів; використання місцевих регулюючих чинників резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка та системні регулюючі чинники резорбції

кісткової тканини; забезпечення оптимальних умов для репаративної регенерації тканин пародонта; стимулювання процесів репаративної регенерації тканин пародонта. У сучасній пародонтології з метою поліпшення метаболізму кісткової тканини альвеолярного відростка застосовують засоби, які коригують білково-мінеральний обмін у кістковій тканині як альвеолярного відростка, так і опорного скелета [8]. Виділяють такі групи засобів з остеотропною дією: регулятори гомеостазу кальцію, що сприяють позитивному балансу ремоделювання кісткової тканини; засоби з антирезорбційною дією, які гальмують процеси резорбції кісткової тканини; стимулятори процесу остеогенезу (утворення кісткової тканини) – анаболічні стероїди, препарати фтору. Для повноцінного засвоєння простих солей кальцію рекомендується комбінувати їх з вітаміном D або його активними метаболітами [8]. На даний час у комплексному лікуванні захворювань пародонта застосовують лікарські засоби, що регулюють гомеостаз кальцію, – препарати кальцію III покоління, антирезорбенти (бісфосфонати), кальцитонін. Клінічна практика диктує необхідність застосування препаратів, що стимулюють кісткоутворення. Разом з тим, препарати фтору (як універсальні середники для стимуляції остеогенезу) практично не застосовуються як в остеології, так і в стоматології, оскільки їх прийом супроводжується болем у шлунку. З цієї групи лікарських засобів використовують препарати вітаміну D. Серед препаратів, що пригнічують кісткову резорбцію, найбільш широкого розповсюдження знайшли бісфосфонати [40, 47]. У молекулярній будові вони мають подвійні вуглець-фосфатні зв'язки. Такі подвоєні бісфосфонати використовують спільний атом вуглецю (P-C-P) та є аналогом пірофосфатів (P-O-P), які мають з ними низку спільних властивостей [8, 15]. Даний клас лікарських засобів синтезований на основі неорганічних пірофосфатів. У структурі бічних ланцюгів бісфосфонатів наявні два радикали, один з яких забезпечує фізико-хімічне зв'язування з гідроксиапатитом, інший – біологічну дію на кісткову тканину. Селективний вплив бісфосфонатів на кісткову тканину пов'язаний з їх високою спорідненістю до кристалів гідроксиапатиту і здатністю відкладатися в місцях новоствореної кісткової тканини. Тривале застосування препарату покращує мікроархітектоніку кістки, збільшує товщину трабекул, підвищує характеристики міцності, мінеральну щільність кісткової тканини. Бісфосфонати позитивно впливають на гомеостаз локальних цитокінів – регуляторів ремоделювання кісткової тканини. Під їх впливом зменшується секреція матричних металопротеїназ, що досить важливо в пародон-

тології, зважаючи на їх регулюючу роль у розвитку запально-деструктивних процесів у тканинах пародонта [15, 51].

Таким чином, дистрофічно-деструктивні процеси в тканинах пародонта, обмінні процеси у кістковій тканині альвеолярного гребеня тісно взаємопов'язані зі структурно-функціональним станом кісткової системи, а також з активністю метаболічних процесів та інтенсивністю внутрішньої перебудови (ремоделювання) кісток скелета. Тому виникає необхідність включати в комплекс загальних лікувальних заходів хворим на генералізований пародонтит для зменшення деструктивно-резорбтивних процесів слід включати засоби, що регулюють білково-мінеральний обмін кісткової тканини в поєднанні з антирезорбентами та стимуляторами формування кісткової тканини [8].

Отримання стійкого позитивного ефекту лікування і стабілізації періоду ремісії захворювання на сьогодні є одним із актуальних завдань. Лікування запальних процесів пародонта ускладнюється ще й тим, що при цьому захворюванні клінічні прояви в порожнині рота, з одного боку, мають самостійні етіологічні та патогенетичні фактори розвитку, а з іншого – супроводжуються загальносоматичними змінами в організмі, які з погляду патогенезу розглядаються як прояви функціонального вторинного імунодефіцитного стану організму пацієнтів [6, 18, 19, 30].

Клініко-біохімічна оцінка, яка відображає ефективність і результативність використання засобів на основі есенціале форте Н при додатковому призначенні хворим на хронічні запальні процеси в пародонті, дає підставу розглядати їх як інтегральний антиоксидантний засіб при лікуванні дистрофічно-запальних захворювань пародонта [30].

Наукові дослідження, проведені протягом тривалого часу, впевнено продемонстрували, що пригнічення запально-деструктивних процесів місцевими методами більш ефективно, ніж застосування резециуючих хірургічних підходів [24]. Тому одним із вагомих моментів успішного проведення місцевої терапії на першому етапі є вибір методу доставки лікарської речовини у вогнище пошкодження. Для лікування будь-якого захворювання пародонта традиційно застосовуються такі методи: аерозольні зрошення, інгаляції, промивання під тиском зі шприца, полоскання, ротові ванночки, аплікації та інстиляції в складі ясенних пов'язок, введення в пародонтальні кишені за допомогою турунд, електрофорез, магнітофорез, ін'єкції. Вибір кожного з методів медикаментозного лікування обґрунтовується не тільки особливостями перебігу захворювання, станом хворого, але і фармакодинамікою та фармакокінетикою лікарського засобу [24].

Активна фаза корекції білково-мінерального обміну в кістковій тканині альвеолярного гребеня полягає в стимулюванні репаративної регенерації. Для попередження остеопоротичних, остеодеструктивних та остеолітичних процесів у кістковій тканині на даному етапі реабілітаційних заходів рекомендується використовувати речовини з вираженою антирезорбтивною дією (не гормональні інгібітори резорбції кісткової тканини) та флавоноїди, ремодулятори кісткової тканини. Застосування їх протягом місяця призводить до гальмування остеокластичної ре-

зорбції. Крім того, на даному етапі призначають засоби, що стимулюють остеогенез за рахунок активізації процесу диференціювання та проліферації клітин – попередників остеобластів, зокрема натрію фторид, монофлюорофосфат [24]. Серед інших остеотропних лікарських засобів заслуговують на увагу анаболічні стероїди, анаболічні нестероїдні препарати, препарати замісної гормональної терапії в жінок, кальцитоніни. Останні препарати тривало впливають на азотистий баланс, сприяють фіксації кальцію в кістковій тканині. Слід відмітити, що до регуляторів кальцій-фосфорного обміну також відноситься вітамін D₃. Активний метаболіт вітаміну D–кальцитріол, альфакальцидол регулюють всмоктування в кишечнику кальцію, що потрапляє з їжею. Вони активують синтез кальцій-зв'язувального білка – кальбіндинку [24].

Існує значна кількість засобів і методів комплексного лікування захворювань пародонта, але одне з провідних місць надається імунокоригуючій терапії [22, 31]. У багатьох наукових працях показано, що запально-дистрофічний процес у тканинах пародонта перебігає як на тлі знижених імунних реакцій організму, так і неспецифічних та специфічних чинників місцевого імунітету в порожнині рота [9, 31]. Відома ефективність застосування імуномодулюючих препаратів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. Серед антисептиків найпопулярнішими є розчин етонію 0,5–1,0 %, розчин хлоргексидину біглюконату (корсодил – розчин для полоскання ротової порожнини). Застосовують також антиоксиданти: аскорбінову та глютамінову кислоти, унітіол, підтверджує участь вітамінів С і Р в утворенні колагену, чим і зумовлюється щільність судинної стінки пародонта, вплив вітамінів групи В, що є активаторами коензимів, на синтез вуглеводів і обмін амінокислот, нуклеїнових кислот, білків, ліпідів. Показано, що вітаміни А і Е регулюють синтез імуноглобулінів та інших чинників специфічного і неспецифічного захисту організму, включаючи інтерферон і лізоцим [21].

У пародонтології широко вивчається доцільність корекції оксидативного стресу, що вважається ініціюючим механізмом розвитку запальних процесів пародонта [25, 46]. Важливу роль у розвитку дезадапційних порушень відіграють системи неспецифічного захисту перш за все ферментативна антирадикальна ланка, а також водо- та жиророзчинні низькомолекулярні антиоксиданти. Є дані про ефективність застосування при лікуванні запальних захворювань пародонта антиоксидантів – токоферолу ацетату, мексидолу і кудесану, які використовувалися для загального і локального впливу [4, 5]. Однак порівняльний аналіз ефективності місцевого застосування цих лікарських засобів у клінічній пародонтології до сьогодні не проводився [5]. Додаткове місцеве застосування антиоксидантів – токоферолу ацетату, мексидолу і кудесану форте дозволило підвищити ефективність лікування хворих на пародонтити.

На даний час у літературі розглядається роль лактоферину (ЛФ) як потужного регулятора загальних і місцевих запальних процесів, фактора стимуляції лейкоцитів у вогнище запалення [28]. Взаємодія ЛФ з ліпополісахаридами (ЛПС) і розчинної форми фактора СД14+ призводить до активації імунних клітин,

синтезу спеціальних адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, які мобілізують і направляють лейкоцити у вогнище запалення. Цей білок конкурує з хемокінами за їх зв'язування з протеогліканами і подальшою взаємодією з лейкоцитами. Разом з тим, ЛФ мобілізує нейтрофільні гранулоцити до вогнища запалення при підвищеній бактеріемії. Достовірність діагностики запалення тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит зумовлює подальше уточнення показників активності системи уродженого імунітету, експресії динаміки біомаркерів, що корелюють з показниками активності лейкоцитів у вогнищі пошкодження [27, 38].

В останні роки доведено, що у лікуванні пародонтиту ефективним є використання сорбентів та іммобілізованих на них препаратів синтетичного і рослинного походжень. Висока ефективність сорбентів з антисептиками зумовлена пролонгуванням їх основних фармакодинамічних ефектів і сорбцією токсичних продуктів запалення ясен [21, 28]. Підтверджено, що при хронічних захворюваннях пародонта доцільно застосувати засоби для усунення мікроциркуляторних порушень, які нормалізують проникність судин, виявляють антитромбічний ефект, поліпшують реологічні властивості крові, стимулюють метаболічні процеси в стінках судин.

У низці наукових досліджень доведено, що при повільному перебігу дистрофічно-запальних процесів у пародонті на тлі зниженої імунної реактивності ефективним є використання засобів неспецифічної дії [21]. Після розробки нової групи препаратів, які блокують дію ФНП- α , відкрило нову еру в лікуванні аутоімунних захворювань. Моноклональні антитіла, спрямовані проти ФНП- α , впливають на ключові механізми цих захворювань, блокуючи розвиток незворотних пошкоджень [43, 45]. Застосування блокаторів ФНП- α на ранній стадії захворювання може реально змінити тяжкий перебіг хвороби, зробити її "доброякіснішою" і слухняною, яка надалі буде піддаватися лікуванню простими і доступними всім лікарськими засобами.

Останнім часом привернуто увагу до біофлавоноїдів і Р-вітамінних речовин, що синтезуються винятково в рослинах. Враховуючи широкий спектр біологічної дії біофлавоноїдів, або Р-вітамінних сполук, розроблено ряд рецептур зубних еліксирів з їх вмістом, які застосовують у вигляді полоскань [21].

З метою обов'язкової місцевої медикаментозної терапії застосовують антимікробні, антибактеріальні та протизапальні лікарські засоби. Відомо, що дія лізоциму, який входить у склад слини та сприяє розщепленню глікозаміногліканів клітинних оболонок грамположитивних мікроорганізмів, чим пригнічує їх ріст. Менш чутливі до нього грамнегативні мікроорганізми. Також захисна роль лізоциму полягає в запобіганні та порушенні здатності мікроорганізмів фіксуватися на поверхні зуба [9, 11, 12, 26]. Препарати на основі лізоциму проявляють антиексудативну дію, зменшуючи вираження гострого запального набряку. Найбільшу протизапальну дію серед досліджуваних зразків стоматологічного гелю проявляє "Лізостом" (лізоцим 0,3 %, гідроетилцелюлоза 2,0 %). Встановлено, що стоматологічний гель "Лізостом" володіє вираженою антиексудативною активністю [11, 13].

На підставі дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу та активності орнітин декарбоксилази ротової рідини в пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом доведена клінічна ефективність застосування мультипробіотика, про що свідчить вірогідне зниження активності протеїназ на тлі зростання активності інгібіторів протеїназ та орнітиндекарбоксилази.

Під час запалення компоненти бактеріальної клітинної стінки (особливо ліпополісахарид) і прозапальні цитокини (головним чином ФНП- α , ІЛ-1 і інтерферон-гамма – ІФН- γ), що утворюються в уражених тканинах, стимулюють продукцію монооксиду азоту (NO) індукцибельною формою синтази монооксиду азоту (iNOS) в різних типах клітин [10, 35, 49]. У ряді робіт було встановлено участь NO в патогенезі пародонтиту [36, 39]. Було показано, що бактерії *Porphyromonas gingivalis*, які є одними з основних пародонтопатогенних мікроорганізмів, здатні індукувати утворення NO індукцибельною NO-синтазою як *in vitro* [42], так і *in vivo* при повторній оральній інокуляції мишам [36]. В роботах [50] було показано, що застосування селективного інгібітора iNOS аміногуанідину позитивно впливало на тканини пародонта, при цьому ніякого стороннього ефекту на системну продукцію NO ендотеліальною NO-синтазою не спостерігалось [35].

При комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту доволі часто застосовується потужна медикаментозна терапія. Застосування остеотропних препаратів дозволяє досягти ефективних результатів при лікуванні хворих з генералізованими захворюваннями пародонта, зупинити прогресуючу деструкцію альвеолярного відростка та стимулювати процеси репаративної регенерації. Необхідно зазначити, що найбільш прискорені темпи ремоделювання і резорбції альвеолярного гребеня спостерігаються в період загострення захворювання. Саме в цей період втрачається не тільки кісткова маса, але і спостерігаються кістково-деструктивні процеси, що сприяють структурному порушенню цілісності альвеолярної кістки [8].

Результати проведених досліджень показали, що застосування синбіотика у білих щурів при гіпоергічному експериментальному пародонтиті приводило до нормалізації активності лужної і кислої фосфатаз у сироватці крові та тканинах пародонта за альвеолярною кісткою [1]. Водночас, корекція біотрит-дента сприяла нормалізації активності лужної і кислої фосфатаз у сироватці крові та тканинах пародонта з альвеолярною кісткою при гіперергічному експериментальному пародонтиті [2].

Наведені дані свідчать про стимулювання процесів репаративної остеорегенерації при використанні синбіотика у вигляді препарату "Біотрит-дента", що містить, окрім біотриту, лецитин, фтористий натрій, цитрат кальцію та декаметоксин, був більш активним при гіперергічному перебігу запального процесу в пародонті. Тобто нормалізація активності лужної і кислої фосфатаз сприяла відновленню структурно-функціонального стану тканин пародонта й організму в цілому.

У комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта одне з провідних місць належить місцевій протизапальній терапії, ефективність якої залежить

від тривалості дії протизапального і протимікробного компонентів на вогнище ураження. У зв'язку з анатомічними і фізіологічними особливостями порожнини рота, які сприяють швидкому вимиванню лікарських засобів, для пролонгування їх дії в стоматологічній практиці широко застосовуються ясенні пов'язки та стоматологічні плівки, властивості яких дозволяють тривало експонувати лікарські речовини локально в ділянці пародонта, ізолюючи його від середовища порожнини рота [24, 48]. У склад пов'язок і плівок можуть входити антибіотики, антисептики, рослинні речовини, імуномодулятори, тому мова йде про комбінований вплив на різні ланки патогенезу запалення пародонта [52]. Недоліком ясенних пов'язок є швидке зниження рівня локальної концентрації лікарських речовин і припинення їх дії у зв'язку з різною швидкістю їх дифузії та елімінації. В результаті проявляється недостатній бактерицидний ефект, у зв'язку з чим зберігається патогенна мікрофлора і підвищується ризик рецидиву захворювання після завершення лікування [24].

Рецидив запального процесу часто виникає у пацієнтів із недостатнім місцевим імунним захистом у порожнині рота, особливо у випадку інфікування пародонтопатогенними бактеріями 1-го порядку, які внаслідок внутрішньоклітинної локалізації стають недоступними для дії бета-лактамічних антибіотиків, лінкозамідів, імідазолу й антисептиків [23]. Традиційне протимікробне і протизапальне лікування не завжди забезпечує корекцію дистрофічних змін у комірковому відростку, тому дуже актуальним є застосування препаратів, які сприяють нормалізації метаболічних процесів у тканинах пародонта, мають антиоксидантні, адаптогенні та імуномодельючі властивості [15, 17, 41, 44].

У сироватці крові при запальних процесах у пародонті підвищується вміст прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-12 і знижується кількість протизапального ІЛ-4 [3, 32]. Під впливом лікування із застосуванням спіруліни різко зменшується експресія прозапальних цитокінів і підвищується утворення протизапального ІЛ-4. Показники вмісту цитокінів після лікування ставали кращими, ніж у здорових. Антиоксиданти, адаптогени та імуномодулятори можуть успішно використовуватися для терапії генералізованого пародонтиту, оскільки мають патогенетичний вплив як на дистрофічний, так і на запальний компонент захворювання [9, 16, 17, 34]. Перспективним напрямком терапії хронічних запальних захворювань є застосування пробіотиків. У результаті досліджень встановлено, що ІФН- α_2 , який синтезуються *Barillus subtilis* у процесі презентації антигену Th0-лімфоцитам, індукує експресію специфічного рецептора ІЛ-12, що стимулює рецептор ІЛ-1 β на Т-лімфоцитах, необхідний для розвитку Th1 імунної відповіді, а також активації макрофагів для цитолізу [7, 10, 14].

Важливе значення має протеолітична активність слини [29]. Участь її у патогенезі запальних і дистрофічно-запальних захворювань порожнини рота визначає стратегію ензимотерапії при цих захворюваннях. При цьому поєднується проведення антимікробних заходів, шляхом введення антибіотиків і антимікробних ферментів, з пригніченням запальної

реакції з допомогою протизапальних засобів, у тому числі й інгібіторів протеаз, які вводяться місцево, або протеолітичних ферментів, що використовуються як місцево, так і дистантно [29]. Механізм лікувальної протизапальної дії протеїназ базується на тому, що в організмі людини існує антипротеолітична система, яка легко і швидко реагує на введення екзогенних протеїназ посиленням вироблення інгібіторів. Таким чином, з метою зменшення запальних явищ можливе дистантне введення протеїназ [20].

ВИСНОВКИ Підвищення ефективності лікування захворювань пародонта шляхом корекції дистрофічних змін альвеолярного відростка, імунологічних порушень, протимікробної та протизапальної корекції є одним із важливих наукових завдань сучасної стоматології та основним напрямком у лікуванні та профілактиці генералізованого пародонтиту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев О. В. Ефективність використання препарату "Бактулін" в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / О. В. Авдеев, В. Р. Мачоган // Вісник стоматології. – 2011. – № 4. – С. 10–13.
2. Авдеев О. В. Ступінь активності фосфатаз при експериментальному пародонтиті та за його корекції / О. В. Авдеев // Клінічна стоматологія. – 2013. – № 3–4. – С. 13–17.
3. Ассоциация полиморфизма генов цитокинов с пародонтитом / А. Н. Петрин, В. Н. Царев, Л. В. Акуленко [и др.] // Медицинская генетика. – 2011. – Т. 10, № 12. – С. 23–27.
4. Бутюгин И. А. Состояние системы перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита в смешанной слюне у больных хроническим генерализованным пародонтитом / И. А. Бутюгин, И. А. Волчегорский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 44–47.
5. Бутюгин И. А. Сравнительный анализ эффективности местного применения антиоксидантов в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / И. А. Бутюгин, Н. В. Корнилова, О. В. Абрамов // Стоматология. – 2013. – Т. 92, № 1. – С. 31–34.
6. Безруков С. Г. Особенности комплексного лечения генерализованного пародонтита у пациентов страдающих хроническим алкоголизмом / С. Г. Безруков, В. Н. Кириченко // Вісник стоматології. – 2011. – № 4. – С. 22–26.
7. Белозеров А. П. Т-хелперы-17 (Th17) – новая субпопуляция эффекторных CD4+ лимфоцитов и их роль в патологии / А. П. Белозеров // Лабораторная диагностика. – 2011. – № 1. – С. 57–63.
8. Бойцанюк С. І. Застосування остеотропних препаратів у профілактиці та лікуванні захворювань пародонта / С. І. Бойцанюк // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 3. – С. 85–89.
9. Димитрова А. Г. Оценка эффективности различных иммуномодуляторов в комплексном лечении генерализованного пародонтита у лиц молодого возраста (18–25 лет) / А. Г. Димитрова, Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2013. – № 2. – С. 38–39.
10. Дурягіна Л. Х. Стан системного та місцевого імунітету хворих із одночасним ураженням тканин пародонта і СОПР при поєднанні з депресивними розладами / Л. Х. Дурягіна, В. П. Седих, О. В. Дорофеева // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 2 (1). – С. 140–145.
11. Кавушевська Н. С. Вплив нового гелю "Лізостом" на морфологічний стан слизової оболонки рота за умов експериментального гінгівіту / Н. С. Кавушевська, Т. І. Тюпка, Ю. Б. Лар'яновська // Фармакологія і лікарська токсикологія. – 2013. – № 1 (32). – С. 55–59.
12. Кавушевська Н. С. Дослідження антимікробної активності стоматологічних гелів на основі лізоциму / Н. С. Каву-

шевська, Т. І. Тюпка, Ю. С. Маслій // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 5–6 (22–23). – С. 94–97.

13. Кавушевська Н. С. Протизапальні властивості різних гелів на основі лізоциму / Н. С. Кавушевська, Т. І. Тюпка, Ю. С. Маслій // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 2 (25). – С. 38–40.

14. Лоскутова І. В. Імунотерапія генералізованого пародонтиту / І. В. Лоскутова, Н. М. Копельян // Фітотерапія. – 2011. – № 2. – С. 63–66.

15. Мазур І. П. Применение ибандроновой кислоты в комплексном лечении при генерализованном пародонтите в стадии обострения / И. П. Мазур, П. В. Леоненко // Український медичний часопис. – 2013. – № 1. – С. 65–72.

16. Мельничук Г. М. Дослідження впливу комплексного лікування на цитокіновий профіль ротової рідини у разі генералізованого пародонтиту / Г. М. Мельничук // Світ біології і медицини. – 2011. – № 1. – С. 134–138.

17. Мельничук Г. М. Зміни в цитокіновому спектрі сироватки крові на фоні комплексного лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням спіруліни / Г. М. Мельничук // Новини стоматології. – 2011. – № 1. – С. 48–52.

18. Мельничук Г. М. Перспективи профілактики захворювань пародонту на основі вивчення маркерів спадкової схильності до виникнення і розвитку генералізованого пародонтиту й пародонтозу / Г. М. Мельничук, Л. Є. Ковальчук, А. М. Політун // Современная стоматология. – 2011. – № 3. – С. 36–41.

19. Мельничук Г. М. Регуляція показників функціонального стану геному у віддалені терміни після комплексного лікування генералізованого пародонтиту / Г. М. Мельничук // Галицький лікарський вісник. – 2011. – № 1. – С. 69–73.

20. Мудра В. М. Вплив "Галавіту" на показники фагоцитарної активності моноцитів у хворих на хронічний генералізований пародонтит, які підлягають проведенню дентальної імплантації / В. М. Мудра // Імплантологія, пародонтологія, остеологія. – 2012. – № 3. – С. 56–60.

21. Нагірний Я. П. Основні тенденції у розробці нових препаратів для лікування пародонтиту і гінгівіту / Я. П. Нагірний, І. В. Стефанів, Є. М. Горбань // Клінічна стоматологія. – 2011. – № 4. – С. 22–26.

22. Направленная иммунокоррекция хронического пародонтита / Е. А. Киселева, Е. А. Те, О. Ю. Николаева // Клиническая стоматология. – 2011. – № 4. – С. 80–83.

23. Николаева Е. Н. Пародонтопатогенные бактерии – индикаторы риска возникновения и развития пародонтита. Ч. 2 / Е. Н. Николаева, В. Н. Царев, Е. В. Ипполитов // Стоматология для всех. – 2011. – № 4. – С. 4–7.

24. Обґрунтування методологічних підходів та систематизація номенклатури лікарських засобів для лікування запальних захворювань пародонта / О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко, О. В. Трохимчук [та ін.] // Фармакологія та лікар. токсикологія. – 2012. – № 3. – С. 75–78.

25. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И. А. Омаров, С. Б. Болевич, Т. Н. Саватеева-Любимова [и др.] // Стоматология. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 10–17.

26. Свиринов В. В. Изучение состояния микробиоценоза полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и оценка возможности его коррекции с помощью стоматидина / В. В. Свиринов, В. О. Богданова, М. Д. Ардатская // Фармацевтика. – 2009. – № 19. – С. 56–63.

27. Сергеева И. Е. Диагностические показатели локального иммунного ответа у больных генерализованным пародонтитом / И. Е. Сергеева // Лікарська справа. – 2011. – № 1–2. – С. 132–135.

28. Сергеева И. Е. Исследование функциональных особенностей клеток иммунной системы у больных генерализованным пародонтитом / И. Е. Сергеева // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 48–50.

29. Сергеева И. Е. Клинико-патологические аспекты эффективности ферментных препаратов при лечении боль-

ных генерализованным пародонтитом / И. Е. Сергеева // Вісник стоматології. – 2011. – № 2. – С. 20–25.

30. Сергеева И. Е. Обґрунтування мембраностабілізуючої терапії при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / І. Е. Сергеева // Новини стоматології. – 2011. – № 4. – С. 48–51.

31. Сидельникова Л. Ф. Оценка эффективности применения иммуномодулятора в комплексном лечении генерализованного пародонтита / Л. Ф. Сидельникова, А. Г. Димитрова, Ю. Г. Коленко // Стоматология: от науки до практики. – 2013. – № 1. – С. 86.

32. Царев В. Н. Полиморфизм генов ИЛ 1-альфа и ИЛ 1-бета и бактериальная инвазия у больных хроническим генерализованным пародонтитом / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 19–23.

33. Чайковская И. В. Эффективность проведения этиопатогенетического лечения больных с хроническим течением генерализованного пародонтита III степени / И. В. Чайковская // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 6. – С. 31–37.

34. Чайковская И. В. Применение цитокиндепрессивных препаратов в комплексном лечении хронического течения генерализованного пародонтита / И. В. Чайковская // Вісник стоматології. – 2009. – № 4. – С. 65–68.

35. Щерба В. В. Влияние ингибиторов NO-синтазы на экспрессию цитокинов и стан сполучної тканини при пародонтиті на фоні супутнього хронічного гепатиту / В. В. Щерба, М. М. Корда // Ліки України. – 2013. – № 5. – С. 55–58.

36. Щерба В. В. Патогенетичні особливості перебігу пародонтиту на фоні хронічного гепатиту / В. В. Щерба, М. М. Корда // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 64–68.

37. Ярова С. П. Лікування генералізованого пародонтиту у ВІЛ-інфікованих / С. П. Ярова, А. С. Максютенко, С. І. Максютенко // Вісник стоматології. – 2011. – № 4. – С. 44–46.

38. Ramamoorthy R. D. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine / R. D. Ramamoorthy, V. Nallasamy, R. Reddy // Journal Pharm. Bioallied. Sci. – 2012. – № 4. – P. 422–426.

39. Antimicrobial peptides and nitric oxide production by neutrophils from periodontitis subjects / F. S. Mariano, A. P. Campanelli, F. H. Nociti Jr [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2012. – Vol. 45, № 11. – P. 1017–1024.

40. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women / J. K. Yip, L. N. Borrell, S. C. Cho [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 408–414.

41. Bogatov V. V. Use of data of expected duration of treatment and estimation of severity level for selection of rational therapy in patients with acute inflammatory diseases of maxillofacial region / V. V. Bogatov, N. M. Burova // Stomatology. – 2011. – Vol. 90, № 1. – P. 49–51.

42. Chronic ingestion of Porphyromonas gingivalis induces systemic nitric oxide response in mice / A. Nemeč, Z. Pavlica, D. A. Crossley [et al.] // Oral Microbiol. Immunol. – 2009. – № 24. – P. 204–210.

43. Garcks S. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis / S. Garcks, J. Demengeot, E. Benito-Garcia // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72, № 12. – P. 1947–1955.

44. Hua J. Activity of antimicrobial peptide mimetics in the oral cavity: II. Activity against periopathogenic biofilms and anti-inflammatory activity / J. Hua, R. W. Scott, G. Diamond // Mol. Oral Microbiol. – 2010. – Vol. 25, № 6. – P. 426–432.

45. Lin N. Y. Autophagy: a key pathway of TNF-induced inflammatory bone loss / N. Y. Lin, A. Stefanica, J. H. Distler // Autophagy. – 2013. – Vol. 9, № 8. – P. 1253–1255.

46. Introducing cut-points for salivary nitric oxide to distinguish periodontitis from the normal periodontium / M. Khorsavi Samani, Mir A. Poorsattar Bejeh, M. Kashiri [et al.] // Minerva Stomatol. – 2012. – Vol. 61, № 10. – P. 443–448.

47. Madrid C. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review / C. Madrid, M. Sanz // *Clin. Oral. Implants. Res.* – 2009. – № 4. – P. 87–95.
48. Sharma A. Clinical efficacy of 1% alendronate gel in adjunct to mechanotherapy in the treatment of aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial / A. Sharma, A. R. Pradeep // *J. Periodontol.* – 2012. – Vol. 83, № 1. – P. 19–26.
49. Systemic use of selective iNOS inhibitor 1400W or non-selective NOS inhibitor L-NAME differently affects systemic nitric oxide formation after oral *Porphyromonas gingivalis* inoculation in mice / A. Nemes, Z. Pavlica, M. Petelin [et al.] // *Arch. Oral. Biol.* – 2010. – Vol. 55, № 7. – P. 509–514.
50. Use of aminoguanidine, a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor, to evaluate the role of nitric oxide in periapical inflammation / A. R. Farhad, S. Razavi, S. Jahadi [et al.] // *J. Oral Sci.* 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 225–230.
51. Machavariani A. Use of osteoplastic material to guide bone tissue regeneration defect / A. Machavariani, K. Mazmishvili, T. Grdzeldze // *Georgian. Med. News.* – 2011. – № 201. – P. 70–73.
52. Dyke Van The impact of genotypes and immune reactivity on peri-implant inflammation: Identification and therapeutic use of anti-inflammatory drugs and immunomodulators / Van Dyke // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2012. – № 5. – P. 51–60.

Отримано 20.02.15