



УКРАЇНА

(19) UA (11) 66355 (13) U  
(51) МПК  
G01N 33/68 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**ОПИС**  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЮ АНЕМІЄЮ**

1

2

(21) u201109519

(22) 29.07.2011

(24) 26.12.2011

(46) 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.

(72) БИЧКОВА НІНА ГРИГОРІВНА, ТИМОХІНА ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, БОРИСЕНКО АНАТОЛІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, ТИМОХІНА ВАЛЕНТИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, КАРПЕНКО НАТАЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб оцінки ефективності лікування генералізованого пародонтиту у вагітних із залізодефіцитною анемією, що включає дослідження слини, який **відрізняється** тим, що до та після лікування досліджують слину, визначають вміст прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та протизапального інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) і при зниженні концентрації прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 після лікування та зростанні вмісту протизапального ІЛ-4 до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, зокрема до стоматології, гематології, клінічної імунології, і призначена для оцінки ефективності лікування генералізованого пародонтиту (ГП) у вагітних із залізодефіцитною анемією (ЗДА).

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я кожна третя жінка в світі має ЗДА. Створений в 2000 році в США Національний комітет дій по анемії (НААК) визначає її як проблему охорони здоров'я, що потребує всезагальної уваги та дій. В світі дефіцит заліза має місце майже в 1 млрд. людей [1].

В Україні також за останні роки частота залізодефіцитної анемії значно зросла, незважаючи на падіння показника народжуваності, і складає від 30 до 83,1 %. В регіонах з високим рівнем материнської смертності анемія зустрічається у кожній третій жінки. На жаль, дані показники не мають тенденції до зниження [2, 3, 4]. Охорона матері та дитини є пріоритетним напрямком медичної науки і практичної охорони здоров'я України [1, 2].

Внаслідок катастрофічного погіршення екологічної ситуації, економічної нестабільності та ряду соціальних факторів, незважаючи на профілактичні заходи, поряд з іншою патологією, серед всіх ускладнень гестаційного процесу перше місце посідає ЗДА. В Україні ЗДА складає 601,2 випадків на 100 тис. населення [2, 3, 4].

Сьогодні діє затверджена МОЗ України "Програма стоматологічного здоров'я на 2008-2017 роки", головним спрямуванням якої є стоматологічне здоров'я майбутніх матерів та дітей [5].

Дані вітчизняної та зарубіжної літератури свідчать про те, що вагітні жінки є групою ризику розвитку стоматологічних захворювань [6, 7, 8, 9].

Доведено, що у вагітних жінок з екстрагенітальною патологією, в тому числі гематологічною, збільшується ймовірність виникнення захворювань пародонта [7, 10, 11].

Стану ротової порожнини в період вагітності приділено максимальну увагу багатьох дослідників, оскільки патологія зубів і пародонта може викликати "стоматогенні хроніосептичні вогнища", які є не тільки "вхідними воротами" інфекції, але й джерелом довготривалого патологічного рефлексорного подразнення в організмі, викликаючи ускладнення вагітності, пологів та післяпологового періоду [7, 9, 12, 14, 15].

Проведені дослідження показують, що зниження адаптативних механізмів, підвищене навантаження на біологічні ресурси в період вагітності сприяють появі ознак активного запального процесу в пародонті. Вагітність обтяжує перебіг попередніх запальних захворювань [4]. У вагітних патологічні стани маніфестуються в 2 рази частіше, ніж у невагітних жінок. В період гестації у жінок погіршується гомеостаз ротової порожнини. Розповсюдженість захворювань пародонта становить майже 100 %. Тяжкість перебігу захворювань тканин пародонта знаходиться у прямій залежності від тяжкості екстрагенітальної патології. Ускладнена вагітність супроводжується значним зниженням резистентності капілярів пародонта.

UA (11) 66355 (13) U

На фоні зниженої резистентності капілярів пародонта та вторинного фізіологічного імунодефіциту значно підвищується роль місцевих подразнюючих факторів в розвитку патологічного процесу в пародонті. Встановлено кореляційний зв'язок між тяжкістю захворювань пародонта та показниками місцевого секреторного імунітету. Зв'язок з показниками загальної неспецифічної резистентності менш виражений [13, 16].

Відомо, що коливання показників місцевого секреторного імунітету порожнини рота обумовлені не станом пародонта, а самою вагітністю. Тобто, не дивлячись на відносну автономність місцевого імунітету, вагітність здатна викликати в ньому значні зміни, які, потенціюючись із стоматологічною патологією, сприяють запуску основних імунних механізмів системної запальної реакції і які можна характеризувати як місцевий фізіологічний імунодефіцит [13, 17].

Встановлено, що на фоні залізодефіцитної анемії у вагітних виникають суттєві порушення в імунній системі, що проявляються зниженням кількості CD3+, CD4+ CD8+ лімфоцитів, гальмуванням синтезу IgG та компенсаторною активацією NK-ланки імунної відповіді, а також суттєвими змінами цитокінового профілю прозапальних ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , які можуть виступати прогностичними маркерами як розвитку анемії, так тяжкості перебігу вагітності [18, 19, 20].

На даний час відомі лише поодинокі роботи, в яких наведено результати дослідження рівня різних цитокінів в сироватці крові та ротовій рідині у хворих на ГП. Роботи, присвячені дослідженню імунного та цитокінового статусу у вагітних із ЗДА та супутнім ГП, відсутні.

Існуючі на даний час способи оцінки ефективності лікування ГП у вагітних із ЗДА також відсутні, а оцінка ефективності лікування лише ЗДА або ГП без їх поєднання не дозволяє повною мірою оцінити результат проведеного лікування.

Так, відомий спосіб корекції мукозального імунітету ротової порожнини у хворих на ГП, що підлягають дентальній імплантації [21], в якому на основі позитивної динаміки прозапальних (ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ ) та протизапального ІЛ-10, клінічного результату, встановлено позитивний ефект застосування препарату Тимоген у хворих на ГП, проте в даному дослідженні не проводилось обстеження вагітних із ЗДА.

Найближчим аналогом-прототипом способу, що заявляється, є спосіб, що включає дослідження рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$  в рідині пародонтальних кишень у хворих на ГП з легким та середнім ступенем тяжкості в динаміці лікування лініментом циклоферону, в якому на основі вивчення основних показників клітинного та гуморального імунітету та рівня цитокінів (ІЛ-2 та ФНП- $\alpha$ ) розроблено диференційований підхід до профілактики та лікування ЗДА у вагітних [22].

Однак даний спосіб має недоліки:

Дозволяє оцінити лише клініко-імунологічну ефективність лікування ГП за динамікою прозапальних цитокінів, але не дає можливості оцінити ефективність лікування при його поєднанні із ЗДА.

З огляду на вищезазначене очевидно, що вирішення проблеми оцінки ефективності лікування ГП у вагітних із ЗДА є надзвичайно актуальним.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у створенні способу оцінки ефективності лікування ГП у вагітних із ЗДА, який би був швидким, точним, інформативним та дозволив отримати найбільш достовірні дані, які б сприяли адекватній оцінці результатів проведеного лікування.

Технічний результат, що досягається від вирішення задачі, на відміну від прототипу, полягає у підвищенні точності оцінки ефективності лікування за рахунок дослідження в слині концентрації прозапальних цитокінів - ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 та протизапального ІЛ-4 - та можливості призначення в подальшому адекватного лікування ГП у вагітних із ЗДА.

За доступними літературними даними такий спосіб оцінки ефективності лікування ГП у вагітних із ЗДА невідомий.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає дослідження слини, згідно з корисною моделлю, до та після лікування досліджують слину, визначають вміст прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та протизапального інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) і при зниженні концентрації прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 після лікування та зростанні вмісту протизапального ІЛ-4 до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

Спосіб, що заявляється, здійснюється наступним чином.

Для проведення дослідження у вагітних до та після лікування натщесерце беруть слину в кількості 5 мл. В досліджуваній слині до та після лікування визначають вміст ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-4 за допомогою сертифікованих в Україні наборів реагентів для імуноферментного аналізу Pro Con ТОВ "Протеиновый контур" (Росія).

Стандартний протокол аналізу.

1. В лунки планшета А1-Д1 вносять по 100 мкл стандартів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-4 із відомою концентрацією, в лунку Е1 вносять 100 мкл буфера (нульовий стандарт), в решту лунок вносять по 100 мкл слини для тестування.

2. Інкують 1 годину при  $t +37^{\circ}\text{C}$  при безперервному струшуванні.

3. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою.

4. В кожную лунку вносять по 100 мкл розчину вторинних антитіл.

5. Інкують 1 годину при  $t +37^{\circ}\text{C}$  при безперервному струшуванні.

6. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою.

7. В кожную лунку планшета вносять по 100 мкл розчину кон'югату стрептавідину з пероксидазою хрому. Інкують 30 хвилин при  $t +37^{\circ}\text{C}$  при безперервному струшуванні.

8. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою. Осушують планшет.

9. В усі лунки вносять розчин субстрату із фарбником. Інкують 20 хвилин при кімнатній температурі в місці, захищеному від прямих сонячних променів.

10. Зупиняють реакцію внесенням в кожну лунку по 50 мкл розчину сірчаної кислоти.

11. Виконують облік реакції за допомогою автоматичного фотометра при довжині хвилі 450 нм.

Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. Хвора П., 29 р. вагітність II, 16-ий тиждень, звернулася зі скаргою на свербіж та кровоточивість ясен. Об'єктивне обстеження: в порожнині рота відмічається гіперемія, набряк міжзубних ясенних сосочків на нижній щелепі. На зубах - незначні зубні відкладення. Слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору. Індекс гігієни за Федоровим-Володкіною становив 2,37, папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (індекс ПМА) - 31,3 %. Глибина пародонтальних кишень у межах 1-3 мм, вони заповнені незначною кількістю серозно-гнійного ексудату. Діагноз: ГП, I ступінь, хронічний перебіг. В анамнезі ЗДА легкого ступеня тяжкості. Показники гемограми та біохімічного аналізу крові: гемоглобін (Hb) - 103 г/л, гематокрит (Hct)=32,7 %, рівень сироваткового заліза - 6,6 мкмоль/л. Через 4 сеанси лікування відмічене значне зменшення рівня запалення в яснах: проба Шіллера-Писарєва негативна, індекс гігієни за Федоровим-Володкіною становив 1,5, індекс ПМА - 10,7 %. Отримані результати свідчать про ефективність запропонованого медикаментозного засобу для лікування захворювань пародонту, зокрема ГП.

В імунограмі рівень ФНП-α до лікування - 4,90 пг/мл, після лікування - 1,80 пг/мл, рівень ІЛ-1β до лікування - 13,80 пг/мл, після - 6,50 пг/мл, концентрація ІЛ-6 до лікування - 4,30 пг/мл, після лікування - 2,60 пг/мл., рівень ІЛ-4 до лікування - 1,50 пг/мл, після лікування - 3,70 пг/мл.

Приклад 2. Хвора С., 30 р. вагітність I, 17 тижнів, звернулася зі скаргою на кровоточивість ясен, свербіж та неприємні відчуття в яснах, також на болючість в кутах рота. Об'єктивне обстеження: в порожнині рота відмічається дифузна гіперемія, набряк міжзубних ясенних сосочків на нижній щелепі. На зубах - незначні зубні відкладення. Індекс гігієни за Федоровим-Володкіною становив 2,66, індекс ПМА - 37 %. Глибина пародонтальних кишень у межах 1-3 мм, вони заповнені незначною кількістю серозно-гнійного ексудату. Діагноз: ГП, I ступеня тяжкості, хронічний перебіг. В анамнезі ЗДА середнього ступеня тяжкості. Показники гемограми та біохімічного аналізу крові: гемоглобін (Hb) - 85 г/л, гематокрит (Hct)=26,9 %, рівень сироваткового заліза - 3,4 мкмоль/л. Через 4 сеанси лікування відмічене значне зменшення рівня запалення в яснах: проба Шіллера-Писарєва негативна, індекс гігієни за Федоровим-Володкіною становив 1,3, індекс ПМА - 12,5 %. Отримані результати свідчать про ефективність запропонованого медикаментозного засобу для лікування захворювань

пародонту, зокрема генералізованого пародонти-ту.

В імунограмі рівень ФНП-α до лікування - 6,20 пг/мл, після лікування - 2,10 пг/мл, рівень ІЛ-1β до лікування - 14,80 пг/мл, після - 6,20 пг/мл, концентрація ІЛ-6 до лікування - 5,00 пг/мл, після лікування - 2,70 пг/мл., рівень ІЛ-4 до лікування - 1,10 пг/мл, після лікування - 3,20 пг/мл.

Приклад 3. Хвора С., 31 р. вагітність I, 22 тижні, звернулася зі скаргою на значну кровоточивість ясен, свербіж, болючість в яснах, також на болючість в кутах рота. Об'єктивне обстеження: в порожнині рота відмічається дифузна гіперемія, набряк міжзубних ясенних сосочків на нижній щелепі. Слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору. Індекс гігієни за Федоровим-Володкіною становив 2,83, індекс ПМА - 42 %. Глибина пародонтальних кишень у межах 2-3 мм, вони заповнені значною кількістю серозно-гнійного ексудату. Діагноз: ГП I ступеня тяжкості, загострений перебіг. В анамнезі ЗДА середнього ступеня тяжкості. Показники гемограми та біохімічного аналізу крові: гемоглобін (Hb) - 82 г/л, гематокрит (Hct)=27,9 %, рівень сироваткового заліза - 2,6 мкмоль/л. Через 4 сеанси лікування відмічене значне зменшення рівня запалення в яснах: проба Шіллера-Писарєва негативна, індекс гігієни за Федоровим-Володкіною становив 1,5, індекс ПМА - 15 %. Отримані результати свідчать про ефективність запропонованого медикаментозного засобу для лікування захворювань пародонту, зокрема ГП.

В імунограмі рівень ФНП-α до лікування - 7,90 пг/мл, після лікування - 2,40 пг/мл, рівень ІЛ-1β до лікування - 18,20 пг/мл, після - 7,10 пг/мл, концентрація ІЛ-6 до лікування - 6,80 пг/мл, після лікування - 3,20 пг/мл., рівень ІЛ-4 до лікування - 0,90 пг/мл, після лікування - 3,10 пг/мл.

Проведені дослідження після етапу лікування показали достовірне зниження концентрації ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6 та зростання вмісту ІЛ-4 в групі вагітних із ЗДА при наявності супутнього ГП.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Microsoft XP "Excel".

По запропонованому способу було обстежено 125 вагітних із ЗДА, які мали супутній ГП різного ступеня тяжкості, і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способами-прототипами (табл. 1, 2). Контрольну групу склали 30 здорових осіб, співставлених за віком та статтю. Ступінь тяжкості ГП визначали за класифікацією захворювань пародонта М.Ф. Данилевського, 2000 р. Діагноз ЗДА встановлювали за Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду, яка заснована за рекомендаціями ВОЗ, 1998 р. Лікування ГП проводили шляхом професійного чищення зубів, повного видалення зубних відкладень та інших пошкоджуючих пародонт факторів зубів нижньої та верхньої щелепі. Для нормалізації біоценозу порожнини рота призначали "Симбітер ацидофільний" по 1 флакону на добу під час/після їжі. Місцево застосовували "Сангвіритрин" у вигляді полоскань та для інстиляції в пародонтальну кишеню в співвід-

ношенні 1:5 з персиковою олією. З метою зменшення запальних проявів для стимуляції епітелізації та регенерації призначали вітамін А та його похідні, комбінації вітамінів Е, А, К, олії шипшини, обліпихи. Для лікування ЗДА використовувався препарат Хеферол по 1 капсулі за 30 хвилин до їжі 2 рази на добу протягом 1 місяця. Імунологічне

обстеження проводилося двічі: до лікування та через 1 місяць постійної терапії.

Проведені дослідження показали зниження рівня прозапальних цитокінів, що клінічно виявлялося у вигляді досягнення клінічної ремісії ГП у вагітних. Динаміка рівня основних про- та протизапальних цитокінів наведена в табл. 1 та 2.

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів у слині вагітних із ЗДА при наявності ГП легкого ступеня тяжкості в динаміці комплексної терапії (M±m)

Показник	До лікування (n=56)	Після лікування (n=56)	Контрольна група (n=30)
ФНП-α, пг/мл	5,14±0,29*	2,18±0,25**	1,69±0,08
ІЛ-1β, пг/мл	18,91±0,85*	7,38±0,78**	5,73±0,32
ІЛ-6, пг/мл	4,52±0,25*	2,37±0,12**	2,66±0,15
ІЛ-4, пг/мл	1,68±0,09*	3,42±0,41**	3,95±0,21

Примітки: \* - достовірність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,01)

\*\* - достовірність різниці показників до та після лікування (p<0,01)

Таблиця 2

Вміст інтерлейкінів у слині вагітних із ЗДА при наявності ГП середнього ступеня тяжкості в динаміці комплексної терапії (M±m)

Показник	До лікування (n=69)	Після лікування (n=69)	Контрольна група (n=30)
ФНП-α, пг/мл	6,42±0,31*	2,26±0,28**	1,69±0,08
ІЛ-1β, пг/мл	21,57±2,19*	9,25±1,74**	5,73±0,32
ІЛ-6, пг/мл	5,95±0,31*	2,87±0,16**	2,66±0,15
ІЛ-4, пг/мл	1,13±0,07*	3,27±0,45**	3,95±0,21

Примітки: \* - достовірність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,01)

\*\* - достовірність різниці показників до та після лікування (p<0,01)

Перевагою запропонованого способу є те, що він є неінвазивним завдяки використанню слини як досліджуваного матеріалу, дозволяє чітко оцінити зменшення запального процесу, підтверджує досягнення клінічної ремісії ГП у вагітних, є точним, високоінформативним завдяки використанню сертифікованих в Україні та доступних за ціною наборів реагентів виробництва НПО "Протейновий контур" (РФ-СПб).

Джерела інформації:

1. Путинцев А.Б. Железодефицитная анемия и современные методы ее коррекции у беременных: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01 / ГОУ ВПО "Российский государственный медицинский университет Росздрава, ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. - Москва, 2005. - 27 с.

2. Халецький Ю.М. Профілактика та лікування залізодефіцитної анемії у юних вагітних: Автореф. Дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького. - Львів, 2003. - 20 с.

3. Венцовський Б.М., Макачук О.М. Клініка, діагностика, профілактика та лікування гестаційної анемії / Методичні рекомендації. - Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,

Івано-Франківська державна медична академія. - Київ, 2004. - 24 с.

4. Видиборець С.В. Залізодефіцитна анемія в клініці внутрішніх хвороб: метаболічні порушення та їх корекція: Автореф. дис. док. мед. наук: 14.01.31. / Академія медичних наук України, Інститут гематології та трансфузіології. - Київ, 2004. - 36 с.

5. Гориславец В.С. Внедрение программы профилактики стоматологических заболеваний у беременных в новых экономических условиях: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Пермская государственная медицинская академия Минздрава России. - Пермь, 2003. - 21 с.

6. Левахина О.Б. Прогноз активности кариеса у беременных женщин по клинико-лабораторным показателям состояния органов и тканей полости рта: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития РФ. - Омск, 2004. - 16 с.

7. Иващенко А.В. Особенности подготовки полости рта к протезированию у беременных женщин при частичном отсутствии зубов: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21, 14.00.01 / ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здраво-

охранению и социальному развитию", ГОУ ВПО "Тверская государственная медицинская академия". - Самара, 2005. - 32 с.

8. Курбанова С.Х. Стоматологический статус многорожавших женщин и влияние на него фактического питания и эндогенных факторов риска (материалы по Республике Дагестан): Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Дагестанская Государственная Медицинская Академии МЗ РД. - Москва, 2004. - 23 с.

9. Парпалей Е.А., Сирук Н.А., Колесник С.И., Новицкий А.В., Парпалей Е.А. Стоматологическое здоровье беременной - путь к стоматологическому здоровью ребенка // Современная стоматология. - Киев. - 2006 (3).

10. Савичук Н.О. Особенности организации стоматологической помощи беременным // Український медичний вісник "Thegaria". - К. - № 05/05/2007. - С. 70-74.

11. Стрельчєна Т.М. Вплив залізодефіцитної анемії на показники лізоциму та секреторного імуноглобуліну А у хворих на генералізований пародонтит // Тези допов. науково-практичної конференції "Сучасні проблеми терапевтичної стоматології" (Київ, 25-26 березня 2004 року). - Київ: Інститут стоматології КМАПО. - 2004. - С. 150-152.

12. Толмачева С.М. Индивидуальные методы профилактики кариеса зубов и болезней пародонта у беременных женщин: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Московский государственный медико-стоматологический университет. - Тверь, 2004. - 24 с.

13. Ключкова-Абельянц С.А. Нарушения феррокинетики и иммунного статуса у женщин при железодефицитных состояниях и их лекарственная коррекция: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.16, 14.00.25 / ГОУ ДПО "Новокузнецкий ГИУВ" и ГУ НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН - Томск, 2005. - 24 с.

14. Кравченко О.В. Профилактика стоматологических заболеваний у беременных женщин с применением комбинированного препарата карбоната кальция и холекальциферола: Автореф. Дисс. к.м.н.: 14.00.21 / ГОУ ВПО "Московский го-

сударственный медико-стоматологический университет Росздрава" - Москва, 2008. - 25 с.

15. Тофан Н.І. Патогенетичне обґрунтування і розробка системи санаторно-курортного лікування і реабілітації вагітних жінок з анемією: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.33 / Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології. - Одеса, 2005. - 38 с.

16. Чучмай Г.С., Смоляр Н.І. Стоматологічні захворювання у вагітних. - (Бібліотека практичного лікаря). - Здоров'я, 1991. - 104 с.

17. Романовская Л.Д. Состояние тканей пародонта у беременных с поздним токсикозом: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21. / Ленинградский государственный институт усовершенствования врачей, Всесоюзное научно-производственное объединение "Стоматология". - Москва, 1990. - 20 с.

18. Доценко Н.Я., Фуштей І.М. Анемія: нова класифікація, нові препарати, нові можливості лікування та профілактики: Методичні рекомендації. - К.: СПД Коляда О.П. - Запоріжжя, 2003. - 20 с.

19. Прядко О.В. Диференційований підхід до профілактики та лікування залізодефіцитної анемії вагітних: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01. / О.В. Прядко; Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, - К., 2005. - 21 с. - укр.

20. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность // Гинекология. - 2000. - № 2 (6). - С. 164-173.

21. Патент № 17763, А61К 31/00 МПК (2006) Спосіб корекції мукозального імунітету ротової порожнини у хворих на генералізований пародонтит, що підлягають дентальній імплантації / Мудра В.М., Фролов В.М.; заявник та патентовласник Мудра В.М., Фролов В.М. № U200603681; заявл. 04.04.2006; опубл. 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006. - 10 с.

22. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / - Саратов, 2005. - 24 с.