

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**КУВАЄВ ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ**

УДК 616.311.2+616.314]-08:[616-008.64:612.22]-085

**РЕГУЛЯЦІЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ  
АЗОТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ  
ПАРОДОНТА**

14.01.22 – стоматологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2020**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ)

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Борисенко Анатолій Васильович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Герелюк Віталій Іванович**, Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

доктор медичних наук, доцент **Копчак Оксана Вікторівна**, ПВНЗ «Київський медичний інститут», кафедра терапевтичної стоматології, завідувачка

Захист відбудеться « 5 » листопада 2020 року о 13.30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.05 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1)

Автореферат розісланий « 1 » жовтня 2020 р.

**Вчений секретар**  
**спеціалізованої вченої ради**  
доктор медичних наук, професор

**О.І.Остапко**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Захворювання тканин пародонта є найбільш розповсюдженими хворобами людини, їх поширеність досягає  $(95,4 \pm 2,7)$  % залежно від віку. Вони чинять несприятливий вплив на організм людини і можуть зумовлювати розвиток хроніосептичного стану. Зважаючи на це, проблема ефективного лікування захворювань тканин пародонта і, зокрема, генералізованого пародонтиту (О.В. Довганич, 2015; Т.В. Колесник, 2015; О.В. Копчак, 2016), є актуальною медико-соціальною проблемою сучасної стоматології (І.С. Мащенко, 2003; А.В. Борисенко, 2004; Г.Ф. Білоклицька, 2013; В.І. Герелюк, 2013; В.О. Гриньох, 2013; Т.Д. Заболотний, 2011, 2013). Вдосконалення комплексного лікування цих захворювань дотепер залишається в центрі уваги дослідників (С.П. Ярова, 2013; О.І. Годована, 2016; О.В. Копчак, 2018).

Для лікування хворих на генералізований пародонтит (ГП) запропоновано значну кількість медикаментозних засобів: антибактеріальні препарати (антисептики, антибіотики, протигрибкові і антипротозойні), протеолітичні ферменти та інгібітори протеолізу, нестероїдні протизапальні препарати, імуномодулятори, препарати кальцію, антирезорбенти тощо (І.П. Мазур, 2011; І.К. Луцкая, 2013; Ю.В. Бандрівський, 2013; О.П. Галкіна, 2013; Н.М. Павелко, 2013; С.С. Романішин, 2014; С.С. Різник, 2014). Важливе місце належить препаратам, що коригують обмінні процеси у тканинах пародонта, мають мембраностабілізуючу та пародонтопротекторну дію.

Сучасні принципи лікування захворювань тканин пародонта базуються на впливі на основні ланки їх патогенезу. В розвитку генералізованого пародонтиту суттєву роль відіграють порушення регіонарного кровообігу, у тому числі мікроциркуляції в судинах пародонту. Встановлено високий рівень кореляції між запальними ураженнями пародонта та клінічними проявами мозкового й периферичного атеросклерозу судин. Порушення гемостазу можуть бути зумовлені станом судинної стінки, і, в свою чергу, спричинити зміни структури й функції капілярів, артеріол і вен. Висока частота захворювань тканин пародонта відзначається при ураженнях серцево-судинної системи, підвищенні рівня артеріального тиску, тощо (Н.В. Колесова, 2006; А.В. Островський, 2014; А.О. Микитенко, 2014). Разом з тим, взаємозв'язок судинних змін з розвитком захворювань тканин пародонта не можна вважати достатньо вивченим.

У розвитку судинних порушень в організмі важливу роль відіграє оксид азоту (NO). Він бере участь у фундаментальних біологічних процесах: кровообігу і нормалізації артеріального тиску, діяльності центральної і вегетативної нервових систем, обмінних процесах, активації імунітету тощо. За відкриття ролі NO як сигнальної молекули в серцево-судинній системі R. Furchgott, L. Ignarro та F. Murad в 1998 р. була присуджена Нобелівська премія в галузі медицини і фізіології.

Одним із важливих патогенетичних механізмів розвитку захворювань пародонта є прояви NO-залежної ендотеліальної дисфункції (Р.С. Назарян, 2006). На тлі активації процесів вільнорадикального окислення, виснаження захисної антиоксидантної системи виявляються значні морфо-функціональні зміни у структурі ендотелію мікросудин ясен з пригніченням активності ендотеліальної NO-синтази (Ю.А. Владимиров, 2000; Ю.М. Петренко, Д.А. Шашаурін, 2001; В.Н. Тітов, 2013; А.А. Сосунов, 2000; R. Zamora, 2000). У зв'язку з цим існує необхідність патогенетичного використання в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту вазотропних медикаментозних препаратів і фізіотерапевтичних методів (О.І. Єфанов, 2011; А.І. Грудянов, 2004, 2010; В.І. Герелюк, 2013; О.В. Довганич, 2015). Застосування вазокоригуючих препаратів, зокрема таких, що впливають на метаболізм оксиду азоту, дає стійкий клінічний ефект, нормалізує кровообіг у тканинах пародонта на рівні мікроциркуляції (Л.М. Цепов, 2008; Л.Ю. Орехова, 2004).

Таким чином, важливими ланками розвитку генералізованого пародонтиту є оксидативний стрес, порушення метаболізму оксиду азоту та гемомікроциркуляції. Тому розробка методів патогенетичного лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням препаратів, які впливають на метаболізм оксиду азоту, є актуальним завданням сучасної стоматології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Інноваційні підходи до діагностики та лікування захворювань твердих тканин зубів, пародонта та слизової оболонки порожнини рота» (номер Державної реєстрації 0114U001355), у якій здобувач є виконавцем окремого фрагмента.

**Мета і завдання дослідження.** Мета дисертаційної роботи – підвищення ефективності лікування хворих із захворюваннями тканин пародонта шляхом експериментального обґрунтування використання медикаментозної композиції, до складу якої входить амінокислота аргінін, та клініко-лабораторної оцінки її ефективності.

Для досягнення мети визначено такі **завдання**:

1. Обґрунтувати рецептуру та розробити медикаментозну форму комплексного препарату – пародонтопротектора пролонгованої дії (мукозо-адгезивного гелю) для місцевого лікування хворих із запальними захворюваннями пародонта.

2. В умовах експерименту на тваринах за допомогою біохімічних досліджень визначити лікувально-профілактичну дію запропонованої медикаментозної композиції на тканини пародонта (ясна) при моделюванні у тварин експериментального пародонтиту.

3. В умовах експерименту на тваринах за допомогою патогістологічного дослідження дослідити лікувально-профілактичну дію запропонованої

медикаментозної композиції на тканини пародонта (ясна) при моделюванні у тварин експериментального пародонтиту.

4. Визначити антибактеріальну дію запропонованої медикаментозної композиції на стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень.

5. За допомогою клініко-лабораторних досліджень визначити ефективність застосування запропонованої медикаментозної композиції в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит в найближчі та віддалені терміни спостережень.

*Об'єкт дослідження:* показники клінічних, рентгенологічних, біохімічних, мікробіологічних, функціональних досліджень тканин пародонта у хворих на ГП; показники біохімічних і морфологічних методів дослідження тканин пародонта експериментальних тварин при моделюванні експериментального пародонтиту.

*Предмет дослідження:* оцінка стану тканин пародонта експериментальних тварин (щурів) та хворих на ГП, обґрунтування застосування медикаментозної композиції для лікування хворих на ГП та оцінка її ефективності.

*Методи дослідження.* У роботі використано методи: *клінічні, лабораторні та функціональні* – для вивчення особливостей дистрофічно-запального процесу у тканинах пародонту та оцінки ефективності медикаментозної композиції для лікування хворих; *експериментальні, біохімічні та гістологічні* – для дослідження впливу запропонованої медикаментозної композиції на тканини пародонта при експериментальному пародонтиті; *мікробіологічні* – для визначення антибактеріальних властивостей запропонованої медикаментозної композиції; *статистичні* – для визначення вірогідності отриманих результатів дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше розроблено та апробовано шляхом експериментальних і клініко-лабораторних досліджень медикаментозну композицію з аргініном для профілактики та лікування захворювань тканин пародонта (Деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015). В експерименті на лабораторних тваринах підтверджено відсутність у медикаментозної композиції гострої та хронічної токсичності, негативного впливу на гематологічні показники, токсичної, шкірно-подразнювальної, сенсibiliзувальної дії, морфологічних змін внутрішніх органів при тривалому застосуванні.

При моделюванні експериментального пародонтиту на лабораторних тваринах доведено, що застосування медикаментозної композиції з аргініном знижує ступінь дисбіозу, підвищує вміст гіалуронової кислоти в тканинах ясен і гальмує процеси резорбції альвеолярного відростка щелеп.

Біохімічними дослідженнями (визначення маркерів запалення і антиоксидантного захисту) при експериментальному відтворенні пародонтиту у щурів показано виразну протизапальну дію медикаментозної композиції. Проведені дослідження показали, що аплікації мукозо-адгезивним гелем з

амінокислотою «Аргінін» суттєво підвищують антидисбіотичну, протизапальну і антиоксидантну дію препарату лізомукоїду щодо тканин пародонта і (СОПР).

Мікробіологічними дослідженнями підтверджено виражені антибактеріальні властивості медикаментозної композиції з аргініном. Доведено, що даний гель має виражену антибактеріальну активність стосовно музейних штамів мікроорганізмів, змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит I та II ступеня хронічного перебігу.

Клініко-лабораторними дослідженнями встановлено високу ефективність застосування медикаментозної композиції в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит I та II ступеня хронічного перебігу в найближчі та віддалені терміни спостережень. За допомогою методу лазерної флоуметрії підтверджено суттєве покращення мікроциркуляції в тканинах пародонта після застосування медикаментозної композиції з аргініном, що сприяє подовженню термінів ремісії захворювання.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено, апробовано та запроваджено у клінічну практику новий препарат пародонтопротекторної дії з аргініном, що володіє антимікробною, антидисбіотичною, протизапальною та антиоксидантною дією на тканини пародонта.

Для місцевого лікування хворих на ГП запропоновано медикаментозну композицію, до складу якої входить «Кардіоаргінін» (сироп), стоматологічний гель «Холісал» та ефірна олія м'яти перцевої. Композиція доповнює і збагачує арсенал медикаментозних засобів для лікування запальних та дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонта.

Результати наукових досліджень впроваджено в навчальний процес стоматологічних кафедр Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, терапевтичних відділень Стоматологічного медичного центру Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, стоматологічних поліклінік міста Києва, Вінницької, Житомирської та Одеської областей.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця під керівництвом доктора медичних наук, професора А.В. Борисенка. Здобувачем спільно з науковим керівником обрано й обґрунтовано напрям наукового дослідження, його обсяг, визначено мету і завдання, сформульовано висновки та розроблено практичні рекомендації. Автор особисто виконав патентно-інформаційний пошук, вивчив та проаналізував літературні джерела за темою, провів експериментальні, лабораторні та клінічні дослідження, статистичний аналіз отриманих даних та їх узагальнення. Самостійно написав усі розділи дисертації, підготував наукові доповіді, публікації. Спільно з науковим керівником забезпечено впровадження результатів роботи в клінічну практику та навчальний процес.

Мікробіологічні дослідження виконано за консультативно-методичної допомоги спільно зі співробітниками кафедри мікробіології, вірусології та

імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач – академік НАН та НАМН України, д. мед. наук, проф. В.П. Широбоков).

Експериментальні та біохімічні дослідження проведено автором у співпраці зі співробітниками лабораторії біохімії (завідувач – член-кор. НАМН України, д. біол. н., проф. А.П. Левицький) та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (м. Одеса).

Клініко-рентгенологічні дослідження виконано на кафедрі терапевтичної стоматології (завідувач – д. мед. н., проф. А.В. Борисенко) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та у відділенні терапевтичної стоматології СМЦ Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (директор – д. мед. н., проф. А.В. Копчак).

Дослідження з лазерної доплерівської флоуметрії здійснено в Медичному центрі «Доктор Вера» (м. Київ).

Автор особисто брав участь у розробці рецептури та проведенні доклінічних досліджень медикаментозної композиції з аргініном, створеного під керівництвом д. мед. н., проф. А.В. Борисенка та д. біол. н., проф. А.П. Левицького.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на: науково-практичному симпозіумі Асоціації стоматологів України «Сучасні аспекти стоматологічної допомоги в Україні» (м. Київ, 2018). Дисертаційну роботу апробовано на засіданні кафедри терапевтичної стоматології, на засіданні апробаційної міжкафедральної ради «Стоматологія» та профільних кафедр стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, з них 11 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у закордонних виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз. Отримано Деклараційний патент України. Отримано висновок на рецептуру РЦ У 20.4-13903778-032/9:2015 «Фітогель «Аргінін».

**Структура і обсяг дисертації.** Робота викладена українською мовою на 244 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, розділу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 67 рисунками, 50 таблицями. Список використаної літератури включає 416 джерел (358 кирилицею та 58 латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Виконання досліджень відбувалося в декілька етапів. *На першому етапі* був запропонований склад медикаментозної композиції з аргініном. На його використання отримано дозвіл МОЗ України (РЦ У 20.4-13903778-032/9:2015, Гігієнічний висновок

№05.03.02-07/15523 від 10.04.2015) та отримано Деклараційний патент на корисну модель (№ 97987 від 10.04.2015 р.). На базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології НМУ імені О.О. Богомольця було проведено дослідження антибактеріальних властивостей медикаментозної композиції з аргініном на референтні тестові штами мікроорганізмів та на мікробну флору пародонтальних кишень. Дослідження протимікробної дії медикаментозної композиції проводилось шляхом порівняння кількісного складу змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих з ГП до лікування, через 2 тижні та місяць від початку лікування.

**На другому етапі** було проведено експериментальні дослідження по вивченню впливу медикаментозної композиції з амінокислотою аргінін на тканини пародонта експериментальних щурів в умовах моделювання експериментального пародонтиту. Для цього 48 щурів були поділені на 3 рівні групи: 1-у групу – контрольну – входили тварини, які перебували на звичному раціоні віварію. У тварин 2-ої (група порівняння) та 3-ої (основна група) моделювали експериментальний пародонтит шляхом поєданого уведення лінкоміцину з питною водою на фоні високожирового раціону (ВЖР), до складу якого входило 25% жиру, в тому числі 15% пальмової олії, який щури отримували протягом 21 дня. Тварини 2-ої групи, починаючи з першого дня дослідження, отримували аплікації на слизову оболонку порожнини рота (СОПР) адгезивний гель без аргініну («пустий гель»). Щури 3-ої групи, починаючи з першого дня дослідження, отримували аплікації на СОПР гелем з аргініном в дозуванні 0,3 мл на одного щура, що відповідало 200 мг/кг сиропу «Кардіоаргініну». Евтаназію тварин здійснювали на 22-й день шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг).

В гомогенатах ясен визначали активність ферментів, які характеризують процес запалення: уреази, лізоциму, еластази, каталази та концентрацію гіалуронової кислоти. Визначали активність процесів перекисного окиснення ліпідів: вмісту малонового діальдегіду, активність каталази та розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). За співвідношенням активності уреази та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А.П. Левицьким (2006). Визначали ступінь резорбції альвеолярного відростка нижньої щелепи за А.В. Ніколаєвою (1965).

**На третьому етапі дослідження** було проведено патогістологічне морфологічне дослідження.

Метою даного дослідження було вивчення протизапальної дії на тканини пародонта запропонованої медикаментозної композиції з аргініном у 9 щурів з експериментальним пародонтитом.

**На четвертому етапі** було проведено клінічні дослідження 110 хворих на ГП I-II ступеня хронічного перебігу. Всім пацієнтам проводилось комплексне стоматологічне обстеження стану тканин пародонта. Хворі були розділені на 2 групи: I (основну) групу склали 70 пацієнтів, яким у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту після професійної гігієни порожнини рота застосовували запроповану медикаментозну



композицію з аргініном у вигляді аплікацій на ясна та інстиляцій у пародонтальні кишені, тривалість аплікації – до 30 хв. Пацієнтам було рекомендовано проводити вдома аплікації цією ж композицією двічі на день – вранці та ввечері після чищення зубів, тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів використовувалась модифікована медикаментозна композиція з гелем «Метрогіл-Дента», наступні 7 днів – без цього гелю. Курс лікування становив 14 днів. Для загального лікування пацієнтам основної групи призначали біологічно активну добавку «Аргінін» в капсулах (ООО «Еліт фарм» м. Дніпро), по 1-2 капсули 2 рази на день протягом місяця.

Другу групу (порівняння) склали 40 пацієнтів, яким у комплексному лікуванні ГП після професійної гігієни порожнини рота застосовували запропоновану медикаментозну композицію, але без аргініну, у вигляді аплікацій та інстиляцій у пародонтальні кишені. Тривалість аплікації – до 30 хв. Вдома пацієнтам було рекомендовано проводити аплікації та інстиляції у пародонтальні кишені цією ж композицією, але без аргініну 2 рази на день вранці та ввечері після чищення зубів. Тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів використовувалась модифікована медикаментозна композиція з гелем «Метрогіл-Дента», наступні 7 днів – виключаючи цейгель. Тривалість курсу лікування дорівнювала 14 днів. Для загального лікування пацієнтам групи порівняння призначали полівітамінний комплексний препарат «Квадевіт» («Київський вітамінний завод») по 1 таблетці 3 рази на день протягом місяця.

Всім пацієнтам було проведено комплексне обстеження стану тканин пародонта до лікування, у найближчі та віддалені терміни після проведеного курсу лікування.

Вивчення впливу запропонованої медикаментозної композиції на мікросудини пародонта було проведено шляхом оцінки стану кровотоку в них за допомогою методу лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ). Його здійснювали за допомогою комп'ютеризованого лазерного доплерівського флоуметра ЛАКК-02 за загальноприйнятою методикою. ЛДФ базується на оптичному зондуванні тканин монохроматичним сигналом та аналізі частотного спектра сигналів, відбитих від еритроцитів, які мають доплерівський зсув частот. При розвитку захворювань спостерігається зменшення показників мікроциркуляції у тканинах пародонта.

Статистичну обробку отриманих експериментальних, лабораторних та клінічних даних проводили з дотриманням правил медичної статистики, використовуючи пакети програм Excel 7, Statistica 8,0. Були застосовані параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу кількісних і якісних характеристик. У випадку, коли дані в порівнюваних групах мали нормальний розподіл, застосовували параметричний критерій Стюдента, при значному відхиленні розподілу від нормального використовували непараметричні критерії: для залежних груп – критерій Манна-Уїтні (Вілкоксона), для незалежних – критерій Уайта. Якісні альтернативно варіюючі показники оцінювали з використанням методу Фішера.

### Результати дослідження та їх обговорення.

Результати мікробіологічних досліджень показали, що медикаментозна композиція з аргініном пригнічує ріст тестових штамів мікроорганізмів і може бути рекомендована для клінічного використання при лікуванні захворювань тканин пародонта. Для підсилення антибактеріальної дії було запропоновано модифікувати медикаментозну композицію та додати до її складу гель «Метрогіл Дента». Змішана мікрофлора пародонтальних кишень була найбільш чутливою до медикаментозної композиції з додаванням гелю «Метрогіл Дента», при цьому зона затримки росту досягала  $12,7 \pm 0,5$  мм (Табл. 1). Для гелю «Метрогіл Дента» в чистому вигляді зона затримки росту була достовірно меншою становила  $10,7 \pm 0,3$  мм ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

### Порівняння антимікробної дії досліджуваних препаратів (зона затримки росту, мм)

Досліджувані препарати	<i>P. Aeruginosa</i>	<i>E. Coli</i>	<i>C. Albicans</i>	<i>S. Aureus</i>	<i>S. Epidermidis</i>	Змішана мікрофлора
Гель «Метрогіл дента»	9,3 $\pm 0,3$	11,7 $\pm 0,3$	12,1 $\pm 0,5$	12,1 $\pm 0,5$	13,3 $\pm 0,5$	10,7 $\pm 0,3$
Композиція Х	-	9,0 $\pm 0,5$	8,3 $\pm 0,3$	8,7 $\pm 0,7$	7,7 $\pm 0,5$	7,7 $\pm 0,7$
Композиція М	10,7* $\pm 0,3$	12,7* $\pm 0,5$	17,3* $\pm 0,3$	14,7* $\pm 0,3$	14,7* $\pm 0,5$	12,7* $\pm 0,3$

Примітка. \*P – достовірність відмінностей між показниками ( $p < 0,05$ )

Дослідження протимікробної дії медикаментозної композиції проводилось шляхом порівнянням кількісного складу змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих з ГП до лікування, через 2 тижні та місяць від початку лікування. Аналізуючи отримані дані, було відмічено зміну кількісного складу мікрофлори в результаті лікування, що підтверджує антимікробні властивості препарату у клінічних умовах.

Результати експериментального та біохімічного досліджень показали, що моделювання експериментального пародонтиту приводить до розвитку дисбіозу у щурів та до загальних змін в організмі: в крові збільшується кількість лейкоцитів та зменшується частка моноцитів, зростає активність маркерів запалення (МДА, еластази) і зменшується рівень антиоксидантного захисту (активність каталази, антиоксидантно-прооксидантний індекс). В

умовах моделювання експериментального пародонтиту у лабораторних тварин підвищувалась активність уреазу до  $1,24 \pm 0,13$  мк-кат/кг і знижувалась активність лізоциму до  $80 \pm 6$  од/кг в гомогенетах ясен. Застосування медикаментозної композиції з амінокислотою аргінін достовірно знижувало активність уреазу в 1,5 рази до  $0,90 \pm 0,10$  мк-кат/кг ( $p < 0,05$ ) та підвищувало активність лізоциму в 2,5 рази – до  $200 \pm 30$  од/кг ( $p < 0,05$ ), і в 3,55 рази знижували (практично до норми) ступінь дисбіозу у яснах. Експериментальними дослідженнями на моделі пародонтиту показано, що аплікації медикаментозною композицією з аргініном чинять виражену протизапальну дію, а саме: зменшують підвищений при запаленні рівень еластази до  $29,7 \pm 3,3$  мк-кат/кг та МДА до  $15,3 \pm 0,9$  мкмоль/кг; проявляють антиоксидантні властивості шляхом зменшення активності каталази, вмісту МДА, підвищують антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) до  $3,16 \pm 0,33$ .

Визначення в яснах щурів вмісту гіалуронової кислоти і ступеня резорбції альвеолярного відростка засвідчило, що у щурів з дисбіозом та експериментальним пародонтитом вміст гіалуронової кислоти проявляє лише тенденцію до зниження, а ступінь резорбції альвеолярного відростка достовірно зростає. Аплікації на СОПР запропонованою медикаментозною композицією з аргініном гальмують процеси резорбції альвеолярного відростка у експериментальних тварин у 1,6 рази.

Таким чином, доклінічні експериментальні дослідження підтвердили виражений терапевтичний ефект мукозального гелю з аргініном при експериментальному пародонтиті за рахунок антибактеріальних, антидисбіотичних, протизапальних та антиоксидантних властивостей.

*Патогістологічне* дослідження тканин ясен щурів першої (контрольної) групи, які отримували звичний раціон віварію, не виявило ніяких патологічних змін. У тварин другої групи, в якій моделювали експериментальний пародонтит на фоні дисбіозу та ВЖР, в епітелії ясен було виявлено порушення зроговіння (кератинізації) епітеліоцитів в усіх шарах епітелію. На окремих ділянках виявлено незначний фокальний акантоз та вологий некроз епітелію з явищами запальної інфільтрації сполучної тканини власної пластинки ясен. Клітини епітелію були збільшені в розмірах, порушена їх диференціація зі стовщенням рогового шару епітелію. Місцями виявлено відшарування епітелію від сполучної тканини власної пластинки ясен з формуванням заповнених серозною рідиною невеликих порожнин. В підлеглій сполучній тканині відмічались набряк і значна лімфоїдна інфільтрація.

На етапі патогістологічного експериментального дослідження було показано, що аплікації на ясна запропонованої медикаментозної композиції з аргініном гальмують розвиток патологічних змін в них. В епітелії ясен були відмічені лише незначні порушення диференціації епітеліоцитів. У сполучній тканині власної пластинки ясен відмічено незначну лімфоїдну інфільтрацію, що є характерним для нормального (у разі відсутності запалення) стану ясен. Отже, експериментальні патогістологічні дослідження підтвердили наявність у медикаментозної композиції, що містить аргінін, пародонтопротекторної дії.

На етапі *клінічного* дослідження комплексне лікування пацієнтів з ГП із використанням мукозального гелю з аргініном привело до значного покращення гігієнічного стану ротової порожнини. Про це свідчить позитивна динаміка індексу гігієни Green-Vermillion (ОНІ-S). У хворих з I ступенем генералізованого пародонтиту основної групи індекс гігієни ОНІ-S зменшився з  $1,54 \pm 0,08$  бала до  $0,55 \pm 0,05$  бала ( $p < 0,05$ ), у хворих з II ступенем захворювання індекс знизився з  $1,72 \pm 0,18$  до  $0,81 \pm 0,08$  бала після лікування ( $p < 0,05$ ). В цілому у пацієнтів основної групи значення індексу ОНІ-S знизилось на 50,3% – з  $1,64 \pm 0,08$  бала до  $0,68 \pm 0,05$  бала ( $p < 0,05$ ), що відповідає рівню хорошої гігієни порожнини рота.

Після проведеного комплексного лікування ГП пацієнти обох груп відзначали покращення загального самопочуття, зникнення неприємних відчуттів та запаху з порожнини рота, болю в яснах та їх кровоточивості. Об'єктивно слизова оболонка ясен набувала блідо-рожевого кольору, ущільнювалась, не кровоточила під час механічного подразнення.

У хворих групи порівняння з I ступенем ГП індекс гігієни ОНІ-S зменшився з  $1,53 \pm 0,09$  бала до  $0,82 \pm 0,07$  бала ( $p < 0,05$ ), у хворих з II ступенем ГП гігієнічний індекс знизився з  $1,93 \pm 0,08$  до  $0,77 \pm 0,06$  бала ( $p < 0,05$ ). У цілому у пацієнтів групи порівняння значення індексу гігієни знизилось на 41,90% з  $1,73 \pm 0,08$  бала до  $0,79 \pm 0,08$  бала ( $p < 0,05$ ) після лікування, що також відповідає рівню хорошої гігієни порожнини рота. Отримані показники індексів гігієни у пацієнтів основної групи і групи порівняння не відрізнялися статистично достовірно ( $p > 0,05$ ) між собою.

В результаті комплексного лікування ГП у пацієнтів обох груп спостерігалось зменшення ступеня запалення ясен, що підтверджувалось значеннями індексу РМА. У хворих основної групи відразу після лікування індекс РМА достовірно знизився з  $63,92 \pm 2,55\%$  до  $10,55 \pm 0,75\%$  ( $p < 0,01$ ). В групі порівняння також спостерігалось суттєве зниження інтенсивності запалення ясен: індекс РМА знизився з  $67,42 \pm 3,67\%$  до  $14,9 \pm 0,98\%$  ( $p < 0,01$ ), при цьому значення статистично достовірно відрізняються від даних основної групи.

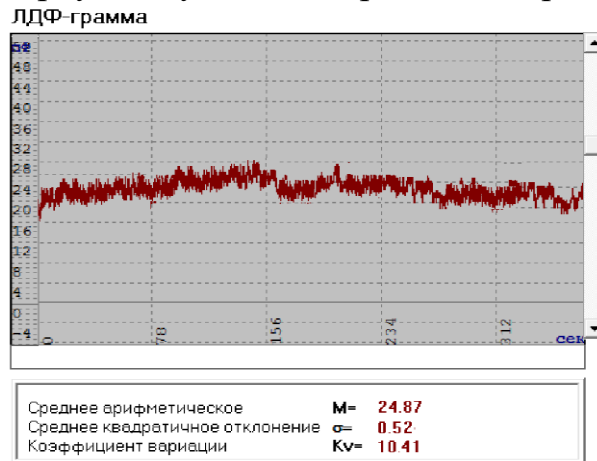
Проведене комплексне лікування ГП привело до достовірного зниження кровоточивості ясен за показником індексу РВІ: у пацієнтів основної групи він знизився з  $2,81 \pm 0,19$  бала до  $0,73 \pm 0,04$  бала ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів групи порівняння – з  $2,38 \pm 0,22$  бала до  $0,91 \pm 0,04$  бала ( $p < 0,05$ ). Відмічено достовірну статистичну відмінність ( $p < 0,05$ ) між показниками індексу РВІ у пацієнтів досліджуваних груп.

Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит була проведена у віддалені терміни спостережень – через 6 та 12 місяців від початку лікування. Показники стану тканин пародонта зберігалися на тому ж рівні, що й після закінчення лікування. Зокрема, через 12 місяців 14 (93,3%) пацієнтів основної групи не потребували повторного лікування, в групі порівняння цей показник був гіршим: 5 (41,67%) пацієнтів цієї групи потребували повторного лікування.

В результаті аналізу клінічних та індексних показників стану тканин пародонта після лікування ГП через 12 місяців можна зробити заключення про те, що ефективність лікування ГП в основній групі, де використовувалась медикаментозна композиція з аргініном, була в 2 рази вищою, ніж в групі порівняння.

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням запропонованої медикаментозної композиції з аргініном відмічено значне поліпшення показників мікроциркуляції ясен. Відмічено достовірне збільшення максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій, що вказує на покращення ендотеліальної функції у вільних яснах практично в усіх обстежених ділянках слизової оболонки (рис. 1, 2, 3).

Таким чином, плейотропний ефект аргініну, який входить до складу запропонованої медикаментозної композиції, забезпечує збільшення рівня мікроциркуляції у яснах хворих на генералізований пародонтит.



**Рис. 1** Показники мікроциркуляції

у клінічно здоровому пародонті (середнє арифметичне) **M=24,87**



**Рис. 2** Показники мікроциркуляції

до лікування ГП, **M=12,57**



**Рис. 3** Показники мікроциркуляції

після лікування ГП, **M=19,24**

Таким чином, проведене експериментальне та клініко-лабораторне дослідження підтвердило ефективність застосування медикаментозної композиції, до складу якої входить амінокислота аргінін, в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, що проявляється у досягненні стійкого клінічного ефекту у найближчі та віддалені терміни спостережень та подовженні термінів ремісії.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної стоматології – підвищення ефективності лікування хворих із захворюваннями тканин пародонта шляхом експериментального обґрунтування використання медикаментозної композиції, до складу якої входить амінокислота аргінін, та клініко-лабораторної оцінки її ефективності.

1. Проведеними експериментальними та клінічними дослідженнями обґрунтовано рецептуру медикаментозної композиції з аргініном, яку дозволено МОЗ України для застосування у комплексному лікуванні хворих із захворюваннями тканин пародонта. Отримано Деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015 року.

2. Експериментальними дослідженнями на моделі пародонтиту показано, що аплікації медикаментозною композицією справляють виражену протизапальну дію: зменшують підвищений при запаленні рівень еластази до  $(29,7 \pm 3,3)$  мк-кат/кг та вміст МДА до  $(15,3 \pm 0,9)$  мкмоль/кг; проявляють антиоксидантні властивості шляхом збільшення активності каталази, таким чином підвищуючи антиоксидантно-прооксидантний індекс.

3. В умовах експерименту на тваринах за допомогою патогістологічного дослідження вивчено лікувально-профілактичну дію запропонованої медикаментозної композиції на тканини пародонта (ясна) при моделюванні у тварин експериментального пародонтиту та встановлено її пародонтопротекторну дію.

4. Мікробіологічними дослідженнями доведено виражену антибактеріальну активність медикаментозної композиції з аргініном як на референтні тестові штами мікроорганізмів, так і на змішану мікробну флору пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня. Порівняльні мікробіологічні дослідження показали, що антимікробна дія може бути порівняна з дією таких антибактеріальних препаратів, як 0,01% розчин мірамістину, 1% розчин хлорофіліпту, поступаючись 0,05% розчину хлоргексидину.

5. Результати клініко-лабораторних досліджень підтвердили високу ефективність застосування медикаментозної композиції в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит: стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті відмічена у 93,3% пацієнтів основної групи та 41,67% пацієнтів групи порівняння. У віддалені терміни спостережень (12 міс.)

стабілізація патологічного процесу у пацієнтів основної групи відмічена у 50 (84,7%) з 59 пацієнтів основної групи порівняно з 21 (72,41%) з 29 пацієнтів групи порівняння.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для клінічного застосування запропоновано експериментально обґрунтовану медикаментозну композицію, яка не має гострої та хронічної токсичності, не виявляє негативного впливу на гематологічні показники і токсичної дії при тривалому застосуванні, є нешкідливою, не має шкірно-подразнювальної і сенсibiliзувальної дії, не викликає морфологічних змін внутрішніх органів.

2. На даний препарат оформлено нормативно-технічну документацію і отримано дозвіл МОЗ України на його застосування в якості лікувально-профілактичного засобу та зареєстровано Деклараційний патент України на корисну модель № 97987, Куваєв О.С. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта від 10.04.2015 р.

3. Методика лікування полягає в тому, що після професійної гігієни порожнини рота застосовується запропонована медикаментозна композиція з аргініном у вигляді апікацій на ясна та інстиляцій у пародонтальні кишені, тривалість апікації – до 30 хв. Пацієнтам рекомендовано проводити вдома апікації цією ж композицією двічі на день – вранці та ввечері після чищення зубів, тривалість апікації – до 30 хв. Перші 7 днів використовується модифікована медикаментозна композиція з гелем «Метрогіл-Дента», наступні 7 днів – без цього гелю. Курс лікування – 14 днів.

4. Застосування медикаментозної композиції з аргініном в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит дозволяє досягти високої ефективності лікування та подовжує період стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Борисенко А.В., Левицький А.П., Куваєв О.С., Кононова О.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів аргініну у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит // Інновації в стоматології. – 2015. – № 3 (9). – С. 27–32. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження і лікування хворих, статистичну обробку даних, аналіз результатів, написання статті).*

2. Борисенко А.В., Куваєв О.С., Столяр В.Г., Мялківський К.О. Порівняльне дослідження ефективності протизапальної композиції та препарату «Гантум Верде» в комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит // Современая стоматология. – 2015. – № 4 (78). – С. 48–50.

*(Здобувачем проведено клінічне обстеження і лікування хворих, статистичну обробку даних, аналіз результатів, написання статті).*

3. Borysenko A.V., Kuvayev A.S., Viderskaya A.V. Experimental and clinical substantiation of nitric oxide metabolism correction in the complex therapy of patients with generalized periodontitis // Укр. наук.-мед. молодіжний журнал. – 2015. – № 4 (91). – С. 108–112. *(Здобувачем проведено обстеження і лікування хворих, статистичну обробку даних, аналіз результатів, написання статті).*

4. Borisenko A.V., Kuvaev A.S., Levitsky A.P. Parodont-protective action of oral gel «Arginine» applications in rats with intestinal dysbiosis which received a high-fat diet // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – V. 5 (3). – P. 294–302. ISSN 2391-8306, DOI:10.5281. *(Здобувачем проведено обстеження і лікування хворих, статистичну обробку даних, аналіз результатів, написання статті).*

5. Куваев А.С., Гинжул И.В. Влияние орального геля, содержащего аргинин, на биохимические маркеры воспаления и антиоксидантной защиты в сыворотке крови крыс, получавших высокожировую рацион на фоне дисбиоза // Вісник стоматології. – 2015. – № 4 (93). – С. 2–4. *(Здобувачем проведено біохімічні дослідження сироватки крові лабораторних тварин).*

6. Куваев А.С., Вит В.В., Борисенко А.В. Гистологическое исследование десны крыс с кишечным дисбиозом, получавших высокожировую рацион и оральные аппликации геля «Аргинин» // Вісник стоматології. – 2015. – № 3 (92). – С. 2–4. *(Здобувачем проведено гістологічні дослідження препаратів ясен лабораторних тварин).*

7. Борисенко А.В., Куваев О.С., Леснухіна Г.Л., Відерська Г.В. Визначення антибактеріальної дії компонентів медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Випуск 2, том 3 (130). – С. 306–311. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження і лікування хворих, статистичну обробку даних, аналіз результатів, написання статті).*

8. Борисенко А.В., Куваев О.С., Відерська Г.В., Леснухіна Г.Л. Мікробіологічне обґрунтування складу медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих на генералізований пародонтит // Новини стоматології. – 2016. – № 3 (88). – С. 8–13. *(Здобувачем проведено мікробіологічні дослідження запропонованого медикаментозного складу).*

9. Borysenko A.V., Kuvayev A.S., Kononova O.V., Palamarchuk S.I. Correction of nitric oxide metabolism in the complex therapy of patients with generalized periodontitis // Int. J. Med. Dentistry. – 2016. – V. 6. – № 2. – P. 84–87. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження і лікування хворих, статистичну обробку даних, аналіз результатів, написання статті).*

10. Куваев О.С., Борисенко А.В., Відерська Г.В., Леснухіна Г.Л. Мікробіологічне обґрунтування застосування медикаментозної композиції



з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2016. – № 2 (95). – С. 76–80. *(Здобувачем проведено мікробіологічні дослідження, аналіз результатів, написання статті).*

11. Борисенко А.В., Куваєв А.С. Применение препаратов аргинина в комплексной терапии генерализованного пародонтита // Стоматолог-практик. – 2016. – № 1. – С. 42–44. *(Особистий внесок здобувача полягає в участі в розробці запропонованого складу).*

12. Борисенко А.В., Куваєв О.С., Кононова О.В. Застосування препаратів аргініну в комплексній терапії генералізованого пародонтиту // Современая стоматология. – 2017. – № 1 (85). – С. 36–38. *(Здобувачем проведено клінічні обстеження і лікування хворих, статистичну обробку даних, аналіз результатів, написання статті).*

13. Борисенко А.В., Куваєв О.С., Відерська Г.В. Оцінка ефективності застосування препаратів аргініну у комплексній терапії генералізованого пародонтиту за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії // Сучасна стоматология. – 2019. – № 3 (97). – С. 28–31. *(Здобувачем проведено обстеження і лікування хворих, статистичну обробку даних, аналіз результатів, написання статті).*

14. Пат. 97987, Україна, МПК А 61 К 6/00. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики / Куваєв О.С.; патентовласник Куваєв Олексій Сергійович. – № u 2014 12221 ; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

15. Рецептūra РЦ У 20.4-13903778-032/9:2015 «Фітогель «Аргінін». Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи 05.03.02-07/15523 від 10.04.2015.

## АНОТАЦІЯ

**Куваєв О.С. Регуляція порушень метаболізму оксиду азоту в комплексному лікуванні захворювань пародонта. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 «Стоматология». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2020.

Дисертацію присвячено експериментальному обґрунтуванню складу медикаментозної композиції, до якої входить амінокислота аргінін як джерело утворення оксиду азоту, для лікування захворювань тканин пародонта та клініко-лабораторній оцінці його ефективності.

Доклінічні дослідження на лабораторних тваринах медикаментозної композиції з аргініном продемонстрували її виражений терапевтичний ефект при експериментальному пародонтиті, зумовлений антибактеріальними, антидисбіотичними, протизапальними, антиоксидантними властивостями. Мікробіологічні дослідження підтвердили антимікробну активність гелю як на референтні тестові штами мікроорганізмів, так і на змішану мікрофлору пародонтальних кишень.

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням запропонованої медикаментозної композиції з аргініном була проведена лазерна флоуметрія ясен до та після лікування, що вказало на значне поліпшення показників мікроциркуляції ясен. Відмічено стабілізацію дистрофічно-запального процесу в пародонті у найближчі та віддалені терміни спостережень.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, лікування, медикаментозна композиція з аргініном, мікрофлора, експериментальний пародонтит, лазерна флоуметрія.

## АННОТАЦІЯ

**Куваев А.С. Регуляция нарушений метаболизма оксида азота в комплексном лечении заболеваний пародонта. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 «Стоматология» – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, 2020.

Для разработки новых пародонтопротекторных средств перспективным является применение медикаментозных средств с аминокислотой «Аргинин», поскольку L-аргинин является источником образования оксида азота. Одним из важных механизмов развития заболеваний пародонта является проявления NO-зависимой эндотелиальной дисфункции. Учитывая это, применение медикаментозных средств с аминокислотой «Аргинин» может быть предложено для лечения заболеваний пародонта.

Проведенные доклинические экспериментальные исследования медикаментозной композиции с аргинином показали его выраженный терапевтический эффект при экспериментальном пародонтите за счет антибактериального, антидисбиотического, противовоспалительного, антиоксидантного действия.

На основе проведенных биохимических исследований влияния мукозального геля с аминокислотой «Аргинин» на воспалительный процесс в пародонте подопытных крыс была предложена рецептура медикаментозной композиции.

Результаты микробиологических исследований подтвердили, что практически все образцы, в той или иной степени обладают хорошо выраженной антимикробной активностью как на референтные тестовые штаммы микроорганизмов, так и на смешанную микрофлору пародонтальных карманов.

Клинические исследования проведены с привлечением 110 больных с генерализованным пародонтитом I и II степени хронического течения. В основной группе больных в комплексном лечении ГП была использована медикаментозная композиция с аргинином. У всех больных было проведено комплексное обследование состояния тканей пародонта до и после лечения.

Показатель индекса ОНI-S после курса лечения снизился в 6,17 раза («хорошая» гигиена полости рта), что в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения.

Анализ клинических и индексных показателей состояния тканей пародонта через 12 мес. после лечения генерализованного пародонтита с использованием предложенной медикаментозной композиции позволил сделать вывод, что эффективность лечения в основной группе в 2 раза выше, чем в группе сравнения. Благоприятные клинические результаты лечения через 2 мес. после начала лечения были подтверждены биохимическими исследованиями. После окончания лечения стабилизация дистрофически-воспалительного процесса в пародонте отмечена у 93,3% пациентов основной группы и у 11 (41,67%) пациентов группы сравнения.

Для объективной оценки эффективности комплексного лечения ГП с применением разработанной медикаментозной композиции с аргинином была проведена лазерная флоуметрия десен до и после лечения. Отмечено значительное улучшение показателей микроциркуляции десен. Достоверное увеличение максимальной амплитуды эндотелиальных флуксуций указывает на улучшение эндотелиальной функции в свободной десне практически во всех обследованных участках слизистой оболочки.

Таким образом, плейотропный эффект аргинина, который входит в состав предложенной медикаментозной композиции, обеспечивает увеличение уровня микроциркуляции в десне больных ГП.

Применение медикаментозной композиции с аргинином в комплексном лечении генерализованного пародонтита обеспечивало стойкий клинический эффект в ближайшие и отдаленные сроки наблюдений.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, лечение, медикаментозная композиция с аргинином, микрофлора, экспериментальный пародонтит, лазерная флоуметрия.

## ANNOTATION

**Kuvaiev A.S. Regulation of metabolic disorders of nitric oxide in the complex treatment of periodontal diseases.** – As a manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of candidate of medical Sciences on a speciality 14.01.22 "Dentistry" – National medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to the experimental study of the composition of pharmaceutical composition, which comprises an aminoacid arginine – the source of nitric oxide for the treatment of diseases of periodontal tissues and clinical laboratory evaluation of its effectiveness.

Preclinical studies in laboratory animals of the drug composition with arginine have demonstrated its pronounced therapeutic effect in experimental periodontitis due to antibacterial, antidiabetic, anti-inflammatory, antioxidant properties.

Microbiological studies have confirmed the antimicrobial activity of the gel as the reference test strains of microorganisms and mixed microflora of periodontal pockets.

After the complex treatment with the application of the proposed medical composition with arginine was conducted by laser flowmetry of the gums before and after treatment, which indicated a significant improvement of microcirculation in the gums. Observed stabilization of dystrophic-inflammatory process in the periodontium in early and late periods of observation.

**Key words:** generalized periodontitis, treatment, medical composition with arginine, microorganisms, experimental periodontitis, laser flowmetry.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- NO – оксид азоту  
АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс  
ВЖР – високожировий раціон  
ГП – генералізований пародонтит  
ЛДФ – лазерна доплерівська флоуметрія  
МДА – малоновий діальдегід  
РВІ – індекс кровоточивості  
ОНІ-S – індекс гігієни  
РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс  
СОПР – слизова оболонка порожнини рота