

Клинико-экспериментальное обоснование применения антиоксидантов как средств патогенетической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы)

Л.А. Дмитриева, Е.П. Просвинова, В.В.Яснецов

Кафедра терапевтической стоматологии факультета повышения квалификации стоматологов, кафедра фармакологии стоматологического факультета МГМСУ

Ткани пародонта вследствие их богатой васкуляризации и иннервации являются объектом эмоционально-болевого стресса, активирующего перекисное окисление липидов, что сопровождается появлением признаков их деструкции. В связи с этим, в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита целесообразно применять антиоксиданты и другие биорегуляторы.

Согласно современным представлениям, бактериальная агрессия, являясь одним из инициирующих факторов возникновения заболеваний пародонта, обуславливает развитие различных форм поражения пародонтального комплекса в зависимости от характера и интенсивности вызванной ею ответной реакции организма. Даже если микрофлора в определенной степени подавляется антимикробной терапией, это не является полной гарантией прекращения деструктивного процесса, так как он может поддерживаться аутокаталитическими механизмами воспалительных, микроциркуляторных, дегенеративных цепных реакций в зонах поражения [9,11,15,21].

Свободнорадикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ) и факторы его инициации

Общей закономерностью при всех типах воспаления является усиление ПОЛ на фоне снижения активности физиологической антиоксидантной системы (АОС) организма. Одна из основных причин активации ПОЛ при различных патологических процессах — тканевая гипоксия, возникающая вследствие нарушения способности тканей поглощать кислород из крови или в связи с уменьшением эффективности ферментативного окисления [25]. Утилизация кислорода тканями может затрудняться в результате угнетения биологического окисления различными ингибиторами, нарушения синтеза ферментов или повреждения структур клетки.

Целый ряд причин вызывает активацию ПОЛ в тканях [15]:

1. снижение поступления в организм алиментарных антиоксидантов (АО), таких как: токоферол, аскорбат, биофлавоноиды и др.;
2. стресс различного генеза, в частности эмоциональный (под влиянием катехоламинов и кортикостероидов в кровь поступает избыток жирных кислот и кислород) [7];
3. внешние химические прооксиданты (пестициды, лекарственные окислители, алкоголь, продукты смога и т.д.) [3];

4. физические факторы (повышенный радиоактивный фон, ультрафиолетовое облучение, электромагнитное поле, ультразвук с интенсивностью выше 2 Вт/см) [5,8];
5. избыточное и несбалансированное потребление жиров и углеводов на фоне недостаточного их расходования;
6. гипокинезия с низким уровнем биологического окисления ферментов, т.е. сниженный уровень восстановления пиридиннуклеотидов[7];
7. врожденные энзимопатии антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы);
8. падение с возрастом активности антиоксидантных ферментов [4, 6, 9].

Таким образом, локализация и характер свободнорадикальной патологии предопределены следующими факторами: природой экзогенного индуктора СПОЛ; генотипическими особенностями АОС [3, 7]. Именно от этого соотношения зависит запуск и дальнейшее разветвление цепных свободнорадикальных реакций [4].

Физиологическая антиоксидантная система защиты пародонта

АОС пародонтального комплекса представлена двумя механизмами:

1) антирадикальным, обеспечивающим восстановление свободных радикалов а-токоферол, аскорбат, полифенолы, глутатион-FSH), в том числе инактивацию супероксиданиона кислорода (супероксиддисмутаза);

2) антиперекисным, элиминирующим пероксиды водорода и липидов (каталаза, глутатион-пероксидаза и др.) [7].

Исследования антиоксидантной обеспеченности пародонтального комплекса свидетельствуют о наличии основных антирадикальных компонентов цепи АО, тем более, что по кровоснабжению пародонт стоит на одном из первых мест среди органов и тканей [3], а также отличается высоким уровнем физиологической инфильтрации нейтрофилами — возможными продуцентами радикалов кислорода. К отличительным особенностям АОС пародонта следует отнести более низкий уровень тиоловых АО (глутатион) по сравнению с другими тканями, относительно высокий уровень аскорба-та [3], высокую активность антиперекисных ферментов, каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД).

Антиоксидантный потенциал клетки может быть усилен различными путями:

- предотвращением образования активных форм кислорода акцепторами электронов (витамин Е в хинонной форме);
- блокированием перехода кислорода к гидроксилу акцепторами анионрадикалов супероксиданиона, например, серосодержащими аминокислотами, метионином и цистеином;
- ингибированием образования гидроксильных радикалов посредством СОД и КТ (координированными между собой ферментными системами);
- алифатическими спиртами, являющимися ловушками гидроксильных радикалов, способными ограничить последующие стадии перекисного окисления липидов (ПОЛ);
- действием эндогенных блокаторов перекисных радикалов а-токоферол, стероидные гормоны, витамин С, убихинон);
- удалением ионов металлов переменной валентности из гидрофобной части мембран с помощью хелатирующих соединений ОДТА).

Указанные факторы влияют на скорость ПОЛ, реагируя со свободными радикалами, воздействуют на этот процесс путем изменения физико-химических свойств биомембран, концентрации кислорода, участвуют в детоксикации организма (освобождение от перекисных соединений) [18].

Роль ПОЛ в патогенезе хронического генерализованного пародонтита.

В работах последнего десятилетия показано значение гемоэндотелиального дисбаланса микроциркуляторного русла в патогенезе заболеваний пародонта. Дезорганизация гомеостатических механизмов микроваскулярного ложа является причиной хронической гипоксии тканей пародонтального комплекса, в условиях которой активируются процессы ПОЛ биомолекул, приводящие к нарушению структуры и функции биомембран пародонта [15]. Из всего многообразия эффектов, вызванных воздействием свободных радикалов на клетку, наиболее важным является активация ПОЛ, приводящая к нарушению тканевого дыхания во внутренней мембране митохондрий, процессов гидроксирования в микросомах, выходу цитотоксических продуктов из полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) [25].

В ряде исследований установлена важная роль ПОЛ в патогенезе атеросклероза, имеющего существенное значение в развитии пародонтита [7]. Продукты ПОЛ были обнаружены в крови и ткани пародонта как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических наблюдениях [3,7,8].

Следует отметить, что хроническая недостаточность α -токоферола или ультрафиолетовое облучение, индуцирующие ПОЛ, обуславливают развитие в зубочелюстном аппарате изменений, характерных для пародонтита. При содержании белых крыс на Е-гиповитаминозной диете в течение 6 месяцев наблюдали образование пародонтальных карманов различной глубины, рассасывание костной ткани, изменения сосудов пародонта [41].

В.Н. Бобырев [6] отмечает у животных (крысы, морские свинки) развитие синдрома пероксидации в результате пролонгированного введения (50—150 дней) дифенина и делагила. Усиление ПОЛ при введении прооксидантов обусловлено накоплением препаратов в пародонте, последующим их распадом с образованием свободных радикалов, которые оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку, приводя к фиброзу, утолщению капилляров, частичной или полной их облитерации.

Установлено, что пародонт в связи с его богатой васкуляризацией и иннервацией является объектом эмоционально-болевого стресса, активирующего ПОЛ. Это сопровождается появлением признаков деструкции: дилатации сосудов, погружного роста эпителия десны, резорбции костной ткани, пролиферации грануляций [3-5]. Потенцирующее влияние на хронический стресс оказывает инсулиновая недостаточность. Сочетанное влияние хронического стресса, индуцирующего ПОЛ, и аллоксанового диабета у крыс вызывает образование пародонтальных и костных карманов, усиление резорбции костной ткани челюстей и выпадение зубов [5]. Одним из доказательств участия ПОЛ в стрессорной реакции пародонта являются опыты по изучению влияния блокады β -адренорецепторов пропранололом (индерал) на острый стресс; наряду с ингибированием ПОЛ отмечено ослабление тканевой деструкции, что указывает на иницирующую роль адренергических механизмов в активации ПОЛ в пародонтальном комплексе.

Гиподинамия также сопровождается активацией ПОЛ в тканях различных органов. Так, ограничение двигательной активности в течение 40 сут приводит к прогрессированию у экспериментальных животных дистрофических изменений в альвеолярной дуге нижней челюсти, что наиболее выражено в дистальных ее отделах [3].

Необходимо отметить, что антиоксидантной недостаточностью сопровождается ряд заболеваний и патологических состояний (лучевая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, злокачественные опухоли, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, остеохондроз, катаракта и др.) [15, 26]. Как правило, при указанных заболеваниях пародонтит встречается в 100% случаев. Антиоксидантная недостаточность, чрезмерное накопление продуктов ПОЛ приводят к затяжному течению указанных патологических процессов.

В экспериментальных исследованиях [11] выявлено, что действие повреждающего фактора на ткани пародонта вызывает активацию ПОЛ, наблюдаемую как в ранние сроки развития воспаления, так и в течение 12 дней заболевания.

Установлено, что при пародонтите в тканях десны достоверно снижается активность антиоксидантных ферментов (КТ, цитохромоксидазы, глутатионпероксидазы) [34,43]. При этом активность КТ находится в прямой зависимости от течения заболевания: хронический процесс сопровождается более выраженным снижением активности КТ, чем обострившийся [16,25].

В клинических наблюдениях [6] обнаружено, что в тканях десны при пародонтите повышается количество сульфгидрильных групп, свидетельствующее о наличии процессов распада тканевого белка и связанных с этим нарушений проницаемости мембран.

Статистически достоверная корреляционная связь была установлена между содержанием продуктов ПОЛ в десневой жидкости и глубиной пародонтальных карманов.

Отмечено увеличение скорости образования малонового диальдегида (МДА) в гомогенате десны при воспалении. Кроме того, у пациентов, страдающих пародонтитом, содержание МДА в крови сосудов десны возрастает соответственно тяжести заболевания [27].

Итак, концепцию участия ПОЛ в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (ХГП) можно сформулировать следующим образом. Основные факторы риска (срыв АОС) обуславливают исходный фон — относительную недостаточность АОС, что приводит в конечном итоге к развитию гипоксии пародонта, активации ПОЛ и диффузии его продуктов из мягких тканей в костную, индуцированию деструкции коллагеновых волокон и остеопорозу челюстей [31,33]. Таким образом, без нормализации (или устранения) этого фона не может быть эффективной и специальная терапия [15,17,31,33], поэтому поиск средств защиты тканей пародонта от деструктивного действия продуктов ПОЛ является актуальным.

Приведенные данные об участии ПОЛ в патогенезе ХГП указывают на целесообразность применения АО и других биорегуляторов в комплексной терапии этого заболевания.

Антиоксиданты

Антиоксиданты понятие собирательное, поэтому оно не подразумевает принадлежности к какой-то определенной химической группе веществ [3].

По механизму действия АО делят на 2 группы: 1) препараты прямого действия (токоферолы, убихинон, дибунол, пробукол, витамин С, аскорутин, галаскорбин, унитиол, экстракты элеутерококка, женьшеня и др.); 2) препараты непрямого действия (метионин, глутаминовая и липоевые кислоты, липамид, никотинамид, рибофлавин, цистамин, натрия селенит и др.). Первые непосредственно ингибируют ПОЛ, образуя малоактивные соединения, не способные участвовать в процессах аутоокисления. АО непрямого действия участвуют в синтезе биооксидантных ферментов, обладают выраженными противовоспалительными свойствами.

Препараты, ингибирующие ПОЛ, подразделяются на следующие группы [5]: антирадикальные препараты (истинные АО); антиоксидантные ферменты и «тушители» активных форм кислорода; ингибиторы систем образования активных форм кислорода; блокаторы метаболизма арахидоновой кислоты; ингибиторы фосфолипаз; стабилизаторы мембран; хелаторы и восстановители металлов переменной валентности.

Кроме того, многие авторы указывают на возможность использования в клинике целого ряда других лекарственных средств: эфирных масел монады и фенхеля [23], комплексонов [21], дипромония, естественных металлопротеинов (орготейн), силибора, элеутерококка, метилурацила [19], некоторых центральных н-холиноблокаторов, отдельных транквилизаторов, воздействующих на стрессорный компонент активации ПОЛ [19], специфических перехватчиков гидроксильных радикалов, большой группы противовоспалительных средств и др.

Принцип действия АО сводится к смещению конкурентного отношения перекисного и ферментативного окисления в пользу последнего, тем самым АО регулируют степень подавляющего влияния ПОЛ на большинство метаболических процессов.

Антиоксиданты в комплексной терапии ХГП

Клиническая фармакология АО изучена мало. Работы последнего десятилетия в основном посвящены природным и жирорастворимым АО [4,13,14,16,18,30].

Экспериментальные данные М.Я. Нидзельского (1989) о сочетанном введении α -токоферола, аскорбата, тиолового АО и индуктора пероксидаз в суточной дозе 100 мг/кг свидетельствуют о торможении ПОЛ, снижении воспалительной реакции, уменьшении глубины пародонтальных карманов, замедлении резорбции костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти.

Т.М. Козуб с соавт. (1989) отмечают сокращение сроков лечения больных с ХГП на фоне сахарного диабета при назначении внутрь комплекса прямых АО (аскорбат, флокулин, витамин Е). Есть рекомендации включить в комплексное лечение пародонтита витамины А, Е, К (эмульсия, состоящая из равных частей 3,34% раствора ретинола ацетата в масле, 30% раствора токоферола ацетата в масле, 1% водного раствора викасола) посредством фоно-фореза (10 сеансов); препарат «Аекол» (масляный раствор ретинола ацетата, токоферола, каротина) в виде пародонтальных повязок (5—8 сеансов). С учетом того, что гиповитаминозы Е и С играют роль в патогенезе заболеваний пародонта, предлагается устранить их недостаточность путем приема внутрь витамина С (по 0,1 мг 3 раза в день) и витамина Е (по 10—20 мг в день) на протяжении 2-3 нед. в комбинации с электрофорезом витамина С (5-10 сеансов).

Н.П. Козлянина (1989) экспериментально обосновала применение токоферола, витамина С, восстановленного глутатиона. Крысам с пародонтитом обрабатывали ротовую полость растворами перечисленных АО, в результате чего было зарегистрировано увеличение скорости распада МДА, снижение скорости пероксидации липидов, уменьшение атрофии костной ткани челюстей. Б.Ю.Суражев [30] для повышения эффективности хирургического лечения пародонтита и снижения риска рецидива болезни в сроки до 1 года предлагает проведение длительного курса медикаментозной терапии препаратами антиоксидантного действия: никотиновой кислотой в суточной дозе от 0,3 до 0,5г, витамина С до 0,1 г в сутки, витамина Е в суточной дозе 0,2 г.

Из синтетических АО наиболее изучен дибунол (ионол). Это жирорастворимый АО и, следовательно, его парентеральное введение невозможно из-за нерастворимости в воде, поэтому в клинике его применяют только местно [1,2]. Дибунол, возможно, способствует нормализации кровотока в тканях пародонта, ингибирует ПОЛ, обладает слабыми бактерицидными и иммуностимулирующими свойствами, поэтому рекомендуется использовать в пародонтологической практике для лечения гингивитов и ХГП легкой степени следующие

наиболее эффективные лекарственные формы дибунола: 5% и 10% линимент в виде аппликаций и повязок, 10% масляный раствор, вводимый фонофоретически.

О.В. Солтис, Л.И. Дерябина [1989] подчеркивают терапевтический эффект при лечении пародонтита кверцетином, препаратом растительного происхождения, относящимся к группе флавоноидов. В данном исследовании применяли кверцетин в виде 20% геля, приготовленного *ex tempore* (от 6 до 10 процедур). Наиболее выраженный эффект отмечался при лечении гингивита и ХГП легкой степени.

В.И. Калинин [14] рекомендует применять для местной терапии хронического катарального гингивита и ХГП легкой степени ферментный антиоксидантный препарат (БАК), полученный из биомассы растительных клеток и содержащий СОД, КТ, пероксидазу, фосфолипиды и микроэлементы.

К.Б. Куттубаева с соавт. [18] исследовали действие биологически активной добавки (БАД) на основе водорослей спирулины и хлореллы «Green Magic», содержащей антиоксидантные ферменты СОД и КТ, кофермент Q10. Эту добавку применяли в виде аппликаций на десну 2 раза в сутки в течение 10 дней у пациентов с ХГП. Положительная динамика клинических параметров наблюдалась уже на 2-3-й день лечения.

Особо следует отметить препарат «Олифен» с антиоксидантным действием. Его особенностью является двунаправленность и одномоментность воздействия как на водную часть клетки — цитоплазму, так и на липидную — мембрану и внутриклеточные структуры [13]. Л.И. Ильина [13] рекомендует использовать при лечении хронического катарального гингивита водный раствор олифена в виде аппликаций на десну; для терапии ХГП различной степени тяжести эмульсию препарата вводят в пародонтальные карманы; во время стадии обострения используют сочетанное воздействие раствора и эмульсии (4—5 сеансов). Л.Б. Тургенева [32, 34] предлагает применение олифена в комплексном лечении ХГП в качестве местного медикаментозного воздействия 1—7% водным раствором препарата. В результате в 2 раза сокращаются сроки купирования воспалительного процесса, снижается количество десневой жидкости, а содержание МДА в ней приближается к норме.

Углубленное изучение роли ПОЛ в патогенезе заболеваний пародонта позволит создать предпосылки к повышению качества профилактики и лечения указанной патологии при помощи препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, средств, связывающих свободные радикалы и оказывающих мембранопротективное действие. В связи с этим необходимо проведение искусственной регуляции уровня ПОЛ посредством АО, что в свою очередь требует поиска новых активных, биосовместимых, водорастворимых АО, обладающих способностью ограничения процессов ПОЛ в клеточных мембранах и дающих выраженный клинический эффект.

Решение этой задачи возможно путем применения нового отечественного препарата «Мексидол». Это первый синтетический водорастворимый АО нейрорепродуктивного действия, не имеющий аналогов в России и за рубежом. По химической структуре препарат представляет собой производное 3-оксипиридина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). Мексидол имеет широкий спектр действия: является ингибитором свободных радикалов, стабилизирует мембраны клеток, уменьшает активацию ПОЛ, повышает активность АОС, оказывает транквилизирующее, антистрессорное, вегетотропное, противосудорожное, антигипоксическое, церебропротекторное, ноотропное и противовоспалительное действие [24, 31, 33]. Препарат показан при острых и атеросклеротических нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, нейроциркуляторной дистонии, невротических и неврозоподобных расстройствах [10]. Противопоказанием к назначению мексидола является индивидуальная непереносимость. Преимуществом препарата перед другими психотропными средствами является отсутствие у него традиционных побочных эффектов (седативного эффекта, миорелаксации, нарушения памяти, лекарственной зависимости); у пациентов сохраняются реакции в экстремальных ситуациях [22].

Сотрудниками лаборатории нейростоматологии МГМСУ с целью медикаментозной коррекции психологических нарушений у больных с ХГП в 2000 г. была предложена схема-назначение, включающая комбинацию нейротропных и антиоксидантных препаратов (амитриптилин, рудотель, пирацетам – дозы подбирались индивидуально; мексидол вводили в мышцу по 2 мл в сутки и применяли в виде пародонтальных повязок в течение 2 нед.) [28]. Сравнительный анализ эффективности комплексного лечения показал, что в группе больных, прошедших курс терапии по указанной схеме, длительность обострения пародонтита сокращалась в среднем на 6-7 дней ($p < 0,05$), а период ремиссии увеличивался.

Т.В. Сухова, Т.Н. Лемецкая [24, 31] предлагают назначать мексидол местно и внутримышечно в дополнение к традиционному лечению ХГП: пародонтальные повязки с 5% раствором препарата и 2,0 мл того же раствора в виде внутримышечных инъекций 1 раз в день в течение 12 дней. Было отмечено уплотнение десневого края, уменьшение глубины пародонтальных карманов, снижение величины индексов гигиены, кровоточивости десневой

бороздки и других, характеризующих состояние тканей пародонта. Концентрация МДА и хемилюми-несценция слюны у лиц с ХГП значительно снизились, а активность СОД увеличилась. Содержание диеновых конъюгатов, концентрация МДА и хемилюминесценция в сыворотке крови после лечения достоверно снизились.

Л.И. Ларенцова и соавт. [20] рекомендуют использовать мексидол в качестве транквилизатора для премедикации у пациентов с ХГП на фоне соматической патологии с высокой и умеренной степенью тревожности. Авторы предлагают внутримышечное введение препарата в дозе 2 мл за 15 – 20 мин. до лечения. При этом было отмечено достоверное улучшение показателей самочувствия и настроения по отношению к исходным величинам, а также снижение уровня ситуационной тревожности.

Представленные в обзоре данные о патогенетической роли ПОЛ свидетельствуют о целесообразности антиоксидантной терапии, направленной на модификацию локальных процессов в пораженном пародонте с целью ликвидации их деструктивного влияния на ткани. Такая модифицирующая терапия в современных условиях рассматривается как третий фундаментальный компонент консервативного лечения заболеваний пародонта наряду с профессиональной гигиеной и антимикробной терапией [43,44]. Исследования последних лет подтвердили протекторное действие АО как в эксперименте, так и в клинических условиях. Терапевтический эффект АО заключается в восстановлении буферной емкости АОС и нормализации соотношения между ее окислительными и восстановительными компонентами [15].

Анализ литературных данных позволяет сделать некоторые обобщения по использованию АО в клинике. Защитные эффекты препаратов усиливаются при комбинированном применении жирорастворимых АО; оправдано местное и системное использование АО, позволяющее создать высокую концентрацию препаратов в тканях пародонта. Однако вопросы поиска оптимальной лекарственной формы, дозы, времени экспозиции (при местном использовании), кратности процедур и достоверной оценки эффективности применения АО остаются открытыми для дальнейшего обсуждения.

Литература

1. Андреева Н.Б. Влияние дибунла на состояние антиоксидантной системы у крыс при воспалении в пародонте. // «Теория и практика стоматологии»: Сб. науч. трудов МГМСУ.-М., 2001. - С. 59-60.
2. Андреева Н.Б. Изменение в тканях пародонта при хронической морфинной интоксикации и применение антиоксиданта дибунла с целью коррекции (экспериментальное исследование): Автореф. дис...канд. мед. наук. — М., 2002. —25с.
3. Бобырев В.Н. Биохимическая фармакодинамика и молекулярные механизмы действия антиоксидантов как средств профилактики и лечения свободнорадикальной патологии: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1990. -51с.
4. Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф., Стародубцев С.Г. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей - основа дифференцированной терапии антиоксидантами.//Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1994. - № 1. - С. 47-54.
5. Бобырев В.Н., Розколупа Н.В., Скрипникова Т.П. Экспериментальные и клинические основы применения антиоксидантов как средств лечения и профилактики пародонтита. // Стоматология. -1994.- №3- с. 11-18.
6. Борисенко А.В. Нарушение белкового обмена в тканях пародонта при патологии и их коррекция в комплексном лечении: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Киев, 1992. — 29с.
7. Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита. // Стоматология. — 1991. — № 4. -С. 5-10.
8. Воскресенский О.Н., Бобырев В. Н. Биоксиданты — облигатные факторы питания.//Вопросы мед. химии. — 1992. - № 4. — С. 21-25.
9. Грудянов А.И. Пародонтология. Избранные лекции.—М.: О АО «Стоматология», 1997.
10. Девяткина Т.А., Коваленко Э.Г., Смирнов Л.Д. Влияние мексидола на развитие экспериментального атеросклероза. //Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1998. —Т. 61, №4. —С.3-9.
11. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии. - М.: «Медпресс», 2001.
12. Дунязина Т.М. Концепция перекисно-лизосомальных механизмов в развитии заболеваний пародонта.// Новое в стоматологии. — 1993. - № 1. - С. 8-12.

13. Ильина Л.И., Рохваргер И. С. Антиоксидант «Олифен» как средство патогенетического лечения заболеваний пародонта. // Пародонтология. -1997.-№4.- С.38-39.
14. Калинин В.И., Демченко Т.В., Рахманина Т. Ф., Балашов Н.В., Иванченко И.Г. Применение нового ферментного антиоксидантного комплекса (БАК) при лечении начальных стадий воспалительных заболеваний пародонта. // Новое в стоматологии. - 1994.- №1.-С.22-25.
15. Канкян А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта. - Ереван: Тигран Мед, 1998.
16. Капитаненко А.М, Фецыч Л. Т., Бибик С.М. и др. Антиоксиданты в патогенезе и терапии заболеваний пародонта. // Военно-медицинский журнал. - 1989. -№12.- С. 39-41

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ № 2(31-2003)