

Клинико-лабораторная оценка эффективности применения мексидола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита

Л.А. Дмитриева, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой.

Е.П. Просвинова, аспирант

Кафедра терапевтической стоматологии ФПКС МГМСУ.

Clinical and laboratory assessment of effectiveness usage mexidolum preparation in treatment of patient with generalized periodontitis

L.A. Dmitrieva, E.P. Prosvirova

Резюме

Результаты проведенного исследования представляют оценку активности свободнорадикального окисления и уровня оксида азота в десневой жидкости у пациентов с патологией пародонта.

Полученные данные демонстрируют высокую степень окисления липидов, недостаточную активность антиоксидантной защиты, снижение синтеза оксида азота у больных пародонтитом.

Результаты исследования мотивируют включение антиоксидантного препарата мексидола в комплексную терапию хронического генерализованного пародонтита.

Ключевые слова: пародонтит, свободнорадикальное окисление, оксид азота антиоксиданты, мексидол.

Summary

The study was conducted to determine the activity of free-radical oxidation, protective level of nitric oxide (NO) in gingival fluid in the patients with pathology of parodont.

The received data demonstrate high grade of oxidative stress in the organism, low resources of antioxidative systems of the patients with pathology of parodont. Nitric oxide synthesis decreased in periodontal disease.

The results of the research motivate inclusion of antioxidative drugs (mexidolum) into complex therapy of patients with generalized periodontitis.

Keywords: periodontal disease, free-radical oxidation, nitric oxide, antioxidant, mexidolum.

Введение

Согласно современным представлениям, бактериальная агрессия, являясь одним из инициальных факторов в развитии заболеваний пародонта, вызывает различные формы поражения пародонтального комплекса в зависимости от характера и интенсивности спровоцированной ею ответной реакции организма. Широко применяемая антибактериальная терапия не дает полной гарантии прекращения деструктивного процесса, т.к. он может поддерживаться аутокаталитическими механизмами воспалительных, микроциркуляторных, дегенеративных цепных реакций в зонах поражения.

Патогенетическое звено многих воспалительных заболеваний, в том числе хронического генерализованного пародонтита (ХГП), – окислительный стресс (ОС), развитие которого обусловлено нарушением баланса между антиоксидантной и прооксидантной системами. Основную роль в этом процессе играют активные формы кислорода (АФК: O_2^{\bullet} , H_2O_2 , OH^{\bullet}) и активные формы азота (АФА: NO , NO_2^- , $ONOO^-$), обладающие высокой реакционной способностью и вызывающие, в частности, окислительную модификацию биополимеров (белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов), что в итоге приводит к нарушению тканевого дыхания во внутренней мембране митохондрий и процессов гидроксилирования в микросомах.

В организме токсическое действие АФК предотвращается за счет функционирования антиоксидантной защиты (АОЗ), которая представлена ферментативными и неферментативными компонентами. К первым относят супероксиддисмутазу (СОД), каталазу (КТ), глутатионпероксидазу (ГПО), и др. К неферментативным компонентам АОЗ принадлежат аскорбиновая кислота, α -токоферол, каротиноиды и др. Действие ферментов-антиоксидантов тесно связаны друг с другом и четко сбалансированы между собой. Нарушение соотношения ферментативных компонентов АОЗ может приводить к дополнительной генерации АФК и являться одним из проявлений ОС. В данных условия АФК обладают способностью вызывать лавинообразную цепную реакцию воспроизведения свободных радикалов (СР).

Особый интерес вызывает влияние генерации свободных радикалов на разрушение одного из наиболее важных биологических медиаторов – оксида азота (NO). NO вовлечен во множество физиологических и патологических процессов: вазодилатация, нейротрансмиссия и состояние памяти, снижение агрегации тромбоцитов, угнетение адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к стенкам сосудов, ингибирование десквамации эндотелия, стабилизация тучных клеток, обеспечение цитотоксического и цитостатического эффекта макрофагов в отношении патогенных микроорганизмов и опухолевых клеток посредством активации Т-лимфоцитов и IgE, регуляция тонуса гладких мышц, повышение

уровня вазопрессина и АКТГ, подавление синтеза инсулина, окситоцина, гормона роста и др. Важная роль NO в многочисленных биологических процессах в организме явилась основанием для того, чтобы журнал «Science» назвал NO в 1991 году молекулой года. В химическом отношении NO представляет собой маленькую липофильную молекулу, имеющую непарный электрон, что превращает её в высокореактивный мессенджер, свободно проникающий через биологические мембраны и легко вступающий в реакции с другими соединениями. В организме NO продуцируется непрерывно ферментативным путем из аминокислоты L-аргинина при участии NO-синтазы.

Не вызывает сомнения, что синтез и превращение NO имеют прямое отношение к патогенезу пародонтита, как к любому заболеванию, в основе которого лежит воспаление.

В работах последних лет подчеркнута значимость дисбаланса СРО и АОЗ при пародонтите, что требует включения антиоксидантной терапии в комплекс лечебных мероприятий. Однако анализ приведенных в литературе данных позволяет прийти к выводу, что антиоксиданты (АО) в стоматологии применяют недифференцированно, без учета ингибирования перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях пародонта, четкой оценки эффективности препаратов и др.

Из современных АО наше внимание привлек отечественный препарат мексидол, уже зарекомендовавший себя как эффективное средство патогенетической терапии в лечении общесоматических заболеваний.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – это первый водорастворимый АО, не имеющий аналогов в России и за рубежом, оригинальный механизм действия которого основан на антиоксидантном и мембранопротекторном эффектах.

Материал и методы

Нами проведено обследование 95 человек [57 (60%) женщин и 38 (40%) мужчин] в возрасте от 21 до 60 лет с ХГП различной степени тяжести: легкая – 29 человек, средняя – 41, тяжелая – 20 (рис.1). Пациенты с ХГП были разделены на две группы (контрольную и основную) в зависимости от выбранной схемы лечения. Контрольную группу составили 30 человек (18 женщин и 12 мужчин), комплекс лечебных мероприятий которым осуществлялся по традиционной схеме. В основную группу вошли 65 человек (39 женщин и 26 мужчин). Им, наряду с традиционным лечением, дополнительно назначали медикаментозную терапию препаратом антиоксидантного действия мексидолом.

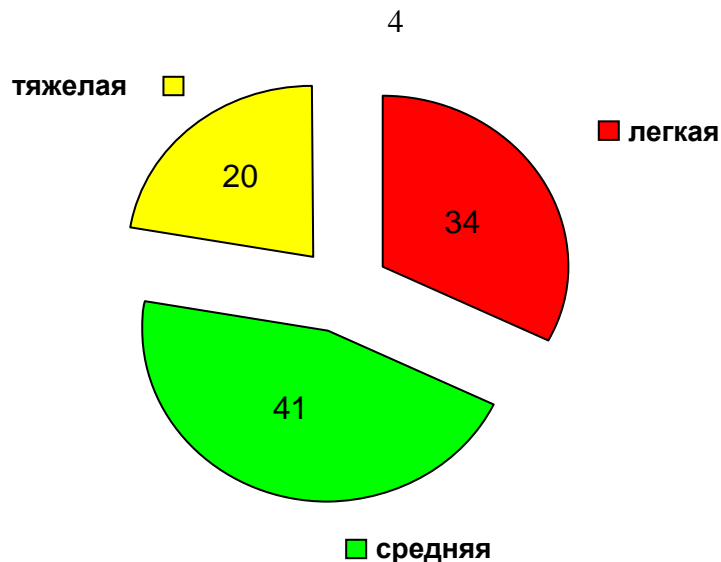


Рис. 1. Распределение пациентов по степени тяжести пародонтита

Пациенты основной группы (65 человек) были разделены на две подгруппы в зависимости от выбранного варианта проводимой антиоксидантной терапии:

- I подгруппа: препарат назначали местно в виде полосканий и, аппликаций с 5% раствором мексидола на слизистую оболочку десны в течение 10 – 15 мин, процедуру повторяли 2 раза в день в течение 10 – 14 дней;
- II подгруппа: кроме указанного выше местного лечения, препарат назначали внутрь в таблетированной форме по 0,125 – 0,25 г 3 раза в день (примерно 7,5 мг/кг); курс составил 10 – 14 дней.

Клиническое обследование проводили по общепринятой схеме. В ходе регистрации пародонтологического статуса оценивали индекс гигиены (J.C. Green, J.R. Vermillion). Для определения распространенности и выраженности воспалительно-деструктивных изменений пользовались пародонтальным индексом по Russel (PI). Кровоточивость десен оценивали модифицированным индексом кровоточивости десневой борозды по Muhlemann (SBI). Глубину пародонтальных карманов (ПК) определяли градуированным пародонтальным зондом.

Состояние процессов ПОЛ и АОЗ смешанной слюны оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов [малонового диальдегида (МДА)] и активности фермента АОЗ – супероксиддисмутазы (СОД), являющихся наиболее информативными из изученных ранее другими исследователями показателей.

Смешанную слюну собирали 30 мин утром, натощак, без стимуляции, согласно указаниям в методическом руководстве В.К. Леонтьева и Ю.А. Петровича. МДА определяли

спектрофлуориметрическим методом по Гаврилову, активность СОД оценивали колориметрически на микрофотоколориметре.

Оценку содержания NO и нитрита в десневой жидкости проводили с помощью метода ЭПР-спектроскопии. ЭПР – мощный метод магнитной радиоспектроскопии, позволяющий исследовать СР в биологических объектах. Принцип ЭПР основан на поглощении электромагнитного излучения молекулами, атомами, имеющими неспаренный электрон. Для этого был использован оригинальный методический подход по определению NO в биологических объектах, суть которого заключается в связывании высоко реактивной и короткоживущей молекулы оксида азота водорастворимой избирательной ловушкой, представленной N-метил-D-глюкозамином (МГД) и трехвалентным железом. В результате этого взаимодействия образуются стабильные мононитрозильные комплексы, по содержанию которых судят о концентрации оксида азота. Отбор проб десневой жидкости осуществляли инсулиновым шприцем с атравматичной иглой, после чего производили немедленное погружение образца в жидкий азот: температура – 77°С, время замораживания – 1 – 2 с.

Клиническое обследование пациентов показало, что у 94% лиц гигиена полости рта на момент первого осмотра была неудовлетворительной: индекс Green – Vermillion составлял 1,4 у пациентов с пародонтитом легкой степени; 2,4 – у пациентов с пародонтитом средней степени; 2,8 – у пациентов с пародонтитом тяжелой степени. Особенно обильные зубные отложения были на язычных поверхностях фронтальных зубов нижней челюсти, а также на щёчных поверхностях жевательных зубов верхней челюсти. Отдельные зубы имели вертикальную подвижность и нуждались в шинировании. Степень поражения пародонтальных тканей отражал индекс PI: 2,1 у пациентов с легкой степенью пародонтита, 4,1 – у пациентов со средней степенью пародонтита, 6,3 – у пациентов с тяжелой степенью пародонтита. Кровоточивость чаще всего возникала сразу же после проведения кончиком зонда по стенке кармана, но всегда находилась в пределах 30 с. Индекс SBI составлял 26,1% – у пациентов с пародонтитом легкой степени, 80,3% – у пациентов с пародонтитом средней степени, 84,4% – у пациентов с пародонтитом тяжелой степени. Глубина пародонтальных карманов составляла от 3,5 до 10 мм, в некоторых случаях достигая 15 мм и более (табл.1).

Таблица 1.

Данные индексной оценки всех пациентов с ХГП различной степени тяжести до лечения ($M \pm m$)

Показатель	ХГПЛ (n=34)	ХГПС (n=41)	ХГПТ (n=20)
ОHI-S, баллы	1,4±0,1	2,4±0,3	2,8±0,1
PI, баллы	2,1±0,1	4,1±0,1	6,3±0,2
SBI, %	26,1±3,4	80,3±6,1	84,4±6,8
глубина пародонтальных карманов, мм	3,6±0,1	4,8±0,1	7,0±0,2

По результатам наших исследований, при ХГП в смешанной слюне по мере развития патологии изменялись некоторые показатели ПОЛ и АОЗ. Содержание МДА повышалось, а активность СОД падала соответственно тяжести заболевания. При этом были зарегистрированы статистически достоверные отличия между названными показателями у пациентов с различными степенями тяжести пародонтита (рис. 2, 3).

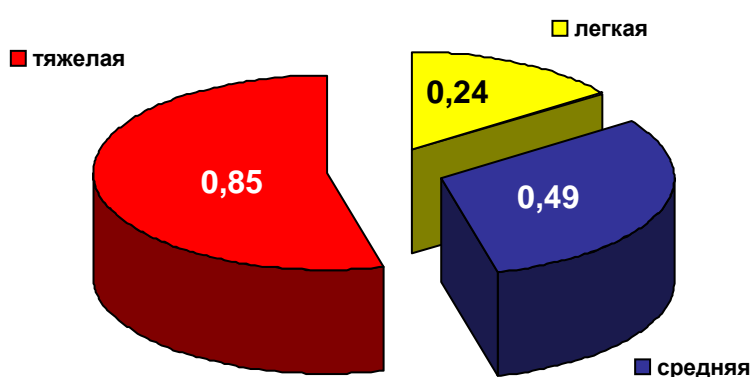


Рис. 2. Содержание МДА в слюне у пациентов с ХГП различной степени тяжести

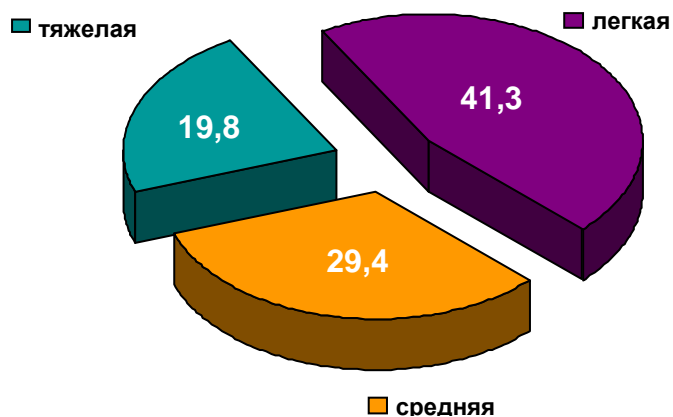


Рис. 3. Содержание СОД в слюне у пациентов с ХГП различной степени тяжести

Следующий аспект, рассмотренный нами, это оценка содержания оксида азота и его метаболитов в десневой жидкости у пациентов с ХГП. Было обнаружено, что уровень оксида азота и нитрита в десневой жидкости у пациентов с пародонтитом различен в зависимости от степени тяжести. При этом у лиц с тяжелой степенью пародонтита концентрация оксида азота и нитрита в десневой жидкости имеет наименьшее значение (табл. 2).

Таблица 2 .

Концентрация оксида азота (NO) и нитрита (NO₂⁻) в десневой жидкости у всех пациентов с ХГП различной степени тяжести до лечения (M ± m)

Степень тяжести ХГП	Оксид азота, 10 ⁻⁶ М/л	Нитрит, 10 ⁻⁶ М/л
легкая (n=34)	44,65±1,32	3,82±0,49
средняя (n=41)	22,64±1,91	2,21±0,30
тяжелая (n=20)	11,4±1,99	<10 ⁻⁸

Для получения объективной информации о состоянии тканей пародонта пациентов с ХГП контрольной и основной групп после проведенного нами комплексного лечения, мы проанализировали динамику клинических показателей, параметров ПОЛ и АОЗ смешанной слюны, уровня оксида азота и его метаболитов в десневой жидкости.

Ближайшие результаты оценивали через 10 – 14 дней. Объективно отмечено уплотнение десневого края, уменьшение (в отдельных случаях отсутствие – 43%) пародонтальных карманов, снижение и полное исчезновение кровоточивости (у пациентов с легкой и средней степенью пародонтита), устранение подвижности зубов. Кроме того, наблюдалась положительная динамика изменений показателей стоматологических индексов. В группе контроля индекс гигиены у пациентов с легкой степенью пародонтита достоверно снизился в 2 раза, у пациентов со средней степенью – в 2,2 раза, у пациентов с тяжелой степенью – в 1,7 раза. PI достоверно снизился в 3,5 раза у пациентов с пародонтитом легкой степени, в 4,7 раза – у пациентов с пародонтитом средней степени и в 4,3 раза у пациентов пародонтитом тяжелой степени. SBI (%) для пациентов с легкой степенью пародонтита достоверно уменьшился в 2,3 раза, для пациентов со средней степенью – в 3,6 раза, для пациентов с тяжелой степенью – в 3,5 раза. Глубина пародонтальных карманов во всех подгруппах также значительно уменьшилась.

Эффективность традиционного лечения, дополненного антиоксидантной терапией мексидолом, пациентов с ХГП различной степени тяжести подтверждается также положительной динамикой клинических критериев оценки состояния пародонта, в том числе в виде изменения показателей стоматологических индексов. Так, в основной группе лиц, получавших мексидол местно, индекс гигиены при пародонтите легкой и средней степенях тяжести достоверно уменьшился в 2,6 раза, что в 1,3 раза превышает снижение того же показателя в группе контроля, а при тяжелой степени – в 1,9 раза, что практически соответствует изменению того же показателя в контрольной группе. Пародонтальный индекс (PI) в основной группе при пародонтите легкой степени достоверно уменьшился в 5 раз, а при пародонтите средней и тяжелой степенях – почти в 6 раз, что достоверно превышает снижение того же показателя в контрольной группе в 1,4 раза для всех степеней тяжести. SBI (%) для пациентов с легкой степенью пародонтита достоверно уменьшился в 3,7 раза, что превышает снижение того же показателя в контрольной группе в 1,6 раз, для пациентов со средней степенью пародонтита – в 6,5 раза, что превышает снижение того же показателя в группе контроля в 1,8 раз, для пациентов с тяжелой степенью – в 6 раз, что превышает снижение того же показателя в группе контроля в 1,7 раз. Глубина пародонтальных карманов во всех подгруппах также значительно уменьшилась.

В основной группе пациентов с традиционным лечением, дополненным антиоксидантной терапией мексидолом (местное и пероральное применение), индекс гигиены при пародонтите легкой степени тяжести уменьшился в 4,2 раза, при пародонтите средней степени – в 4,7 раза, а при пародонтите тяжелой степени – в 2,7 раза, что в 2 раза достоверно превышает снижение того же показателя в контрольной группе для пародонтита легкой и средней степеней тяжести и в 1,6 раза – для пародонтита тяжелой степени.

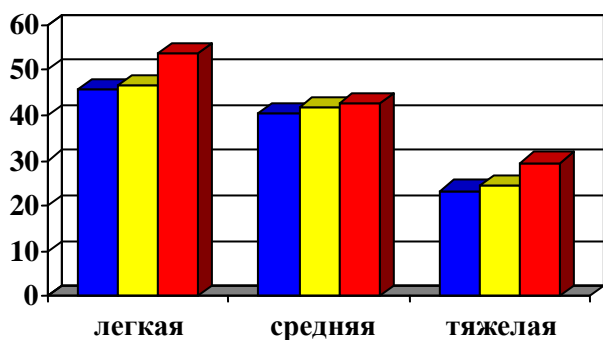
PI в этой группе при пародонтите легкой степени тяжести уменьшился в 11,5 раз, при пародонтите средней степени – в 13,3 раза, а при пародонтите тяжелой степени – в 7,9 раза, что в 3,3 раза достоверно превышает снижение того же показателя в контрольной группе для легкой степени, в 1,8 раза – для средней степени, в 2,8 раза – для тяжелой степени. SBI при пародонтите легкой степени уменьшился в 4,7 раза, при пародонтите средней степени – в 7,7 раза, при пародонтите тяжелой степени – в 8,2 раза, что достоверно в 2 раза и более превышает снижение того же показателя в контрольной группе для всех степеней тяжести. Глубина карманов также значительно уменьшилась (табл. 3).

Таблица 3.

Данные индексной оценки пациентов с ХГП основной и контрольной групп после лечения ($M \pm m$)

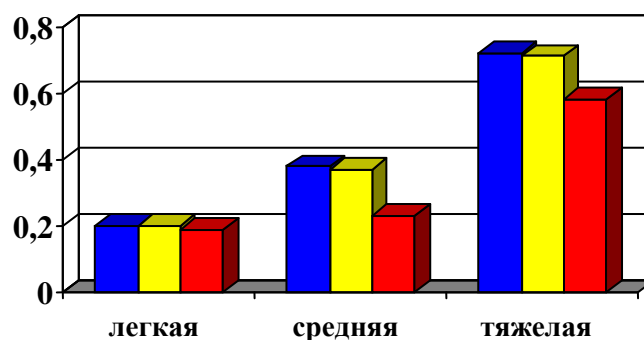
Показатель	Контрольная группа (n=30)			Основная группа					
				I подгруппа (n=32)			II подгруппа (n=33)		
	ХГПЛ (n=11)	ХГПС (n=13)	ХГПТ (n=6)	ХГПЛ (n=12)	ХГПС (n=13)	ХГПТ (n=7)	ХГПЛ (n=11)	ХГПС (n=15)	ХГПТ (n=7)
ОНИ-S, баллы	0,6 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,1	1,0 ± 0,1
PI, баллы	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,8 ± 0,1
SBI, %	10,9 ± 0,7	22,1 ± 3,0	24,2 ± 3,2	7,3 ± 0,2	12,1 ± 0,9	14,1 ± 1,0	5,6 ± 0,2	10,0 ± 0,6	10,8 ± 0,8
глубина на ПК, мм	3,3 ± 0,1	4,4 ± 0,1	5,0 ± 0,1	3,6 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,5 ± 0,2	3,0 ± 0,1	3,5 ± 0,1	4,1 ± 0,1

Результаты анализа изменения параметров ПОЛ (МДА) и АОЗ (СОД) в смешанной слюне у пациентов с пародонтитом различной степени тяжести во всех группах были следующие (рис 4, 5).



■ контрольная группа
■ основная группа I подгруппа
■ основная группа II подгруппа

Рис.4. Содержание СОД в слюне после лечения



■ контрольная группа
■ основная группа I подгруппа
■ основная группа II подгруппа

Рис.5. Содержание МДА в слюне после лечения

В группе контроля отмечено достоверно значимое снижение концентрации МДА в слюне только у пациентов со средней степенью пародонтита (на 0,09 нмоль/мл). В этой же группе больных активность СОД достоверно значимо увеличилась на 7,9 ед/мг белка. Остальные изменения показателей были недостоверны.

В основной группе I и II подгрупп (после антиоксидантной терапии мексидолом) было отмечено достоверно значимое снижение концентрации МДА в слюне у пациентов с пародонтитом для всех степеней тяжести с параллельным повышением активности СОД. При чем у пациентов II подгруппы изменения данных показателей были более выраженными. Полученные нами данные позволяют говорить о достоверном снижении содержания МДА для легкой и тяжелой степеней в 1,3 раза и в 2,1 раза – для средней степени пародонтита с параллельным увеличением активности СОД в 1,2 раза для легкой степени и в 1,6 раза – для средней и тяжелой степеней тяжести.

Результаты анализа изменения уровня оксида азота и его метаболитов, в частности нитрита, в десневой жидкости у пациентов с пародонтитом различной степени тяжести контрольной и основной групп были следующие (рис. 6, 7).

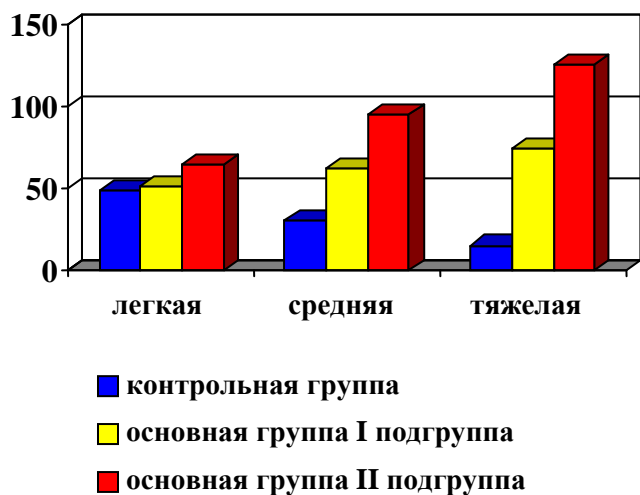


Рис.6. Концентрация оксида азота в десневой жидкости после лечения

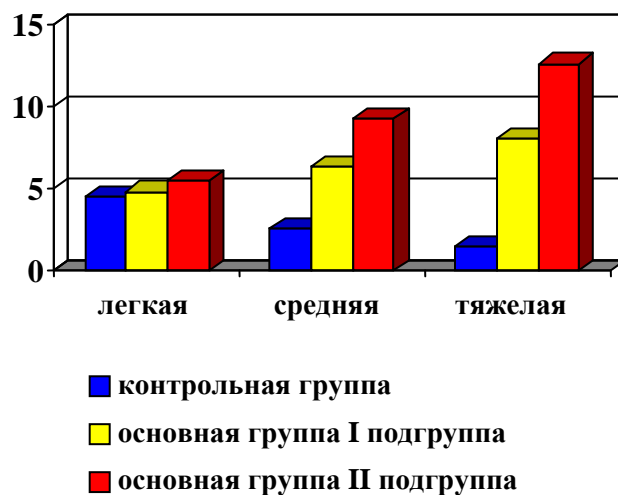


Рис.7. Концентрация нитрита в десневой жидкости после лечения

В контрольной группе содержание нитрита и оксида азота в десневой жидкости после традиционного лечения в большинстве случаев увеличивалось незначительно: в 1,2 раза для нитрита и в 1,1 раза для оксида азота при легкой степени пародонтита, в 1,1 раза для нитрита и в 1,3 раза для оксида азота при средней степени пародонтита, более чем в 140 раз для нитрита и в 1,3 раза для оксида азота при тяжелой степени пародонтита.

В основной группе после традиционного лечения, дополненного местной антиоксидантной терапией мексидолом, уровень нитрита и оксида азота в десневой жидкости возрастал в 1,3 раза при легкой степени пародонтита, в 2,9 раза – при средней степени пародонтита, более чем в 800 раз для нитрита и в 6 раз для оксида азота при тяжелой степени пародонтита. В основной группе после традиционного лечения, дополненного антиоксидантной терапией мексидолом (местное и пероральное применение), концентрация нитрита и оксида азота в десневой жидкости увеличивалась существенно: в 1,4 раза для легкой степени пародонтита, в 4,2 раза – для средней степени пародонтита, более чем в 1260 раз для нитрита и в 11 раз для оксида азота при тяжелой степени пародонтита.

Таким образом, в настоящей работе проведено углубленное изучение роли NO и его метаболитов в патогенезе заболеваний пародонта, подтверждено усиление СРО и ослабление АОЗ в десневой жидкости и слюне при ХГП, а также продемонстрировано положительное влияние антиоксидантного препарата мексидола в дополнении к традиционному лечению пациентов с ХГП различной степени тяжести в виде местного и в большей степени местного и перорального применения, позволяющего создать максимальную концентрацию препарата в тканях и приводить к выраженному клиническому эффекту.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) в смешанной нестимулированной слюне пациентов повышается содержание ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ [малонового диальдегида (МДА)]) с параллельным уменьшением активности фермента антиоксидантного действия супероксиддисмутазы (СОД); причем эти изменения биохимических показателей коррелируют со степенью тяжести патологического процесса.
2. Содержание оксида азота (NO) и нитрита в десневой жидкости у пациентов с ХГП снижается в зависимости от тяжести патологического процесса.
3. Традиционное комплексное лечение ХГП различной степени тяжести, дополненное антиоксидантной терапией мексидолом (местное и пероральное применение),

существенно повышает содержание NO и нитрита в десневой жидкости пациентов, что приводит к активации локальных реактивных систем, к восстановлению тканевого гомеостаза с включением протекторной функции и соответственно нормализации состояния пародонта.

4. Традиционное комплексное лечение ХГП различной степени тяжести, дополненное антиоксидантной терапией мексидолом, особенно при местном и системном (внутри) применении, улучшает клинические показатели, а также корригирует некоторые показатели ПОЛ (содержание МДА) и АОЗ (активность СОД) в смешанной слюне.

Литература

1. Барер Г.М., Кочержинский Б.В., Халитова Э.С. Десневая жидкость: состав и свойства. // Стоматология. – 1986. - № 4. – С. 86-90.
2. Барер Г.М., Лемецкая Т.И. // Болезни пародонта. Клиника, диагностика и лечение. – Учебное пособие для преподавателей и студентов высших учебных заведений, врачей–интернов, клинических ординаторов и врачей-стоматологов. – М., 1986. – 85 с.
3. 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.
4. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии. // М., «МЕДпресс», 2001.
5. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. // М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. –343 с.
6. Канкян А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта. // Ер.: Тигран Мед, 1998.
7. Кипиани Н.В. Пероксидационные процессы, оксид азота и эритроциты в патогенезе пародонтита: Дис....к.м.н. – Тбилисский гос. мед. университет. – 2001. – 43 с.
8. Козлова М.В., Луговая Е.М., Пинелис И.С. Метод диагностики интенсивности перекисного окисления липидов в слюне. // Новые методы диагностики и результаты их внедрения в стоматологическую практику: Труды ЦНИИС. – М.,1991. – С. 23-25.
9. Леонтьев В.К., Петрович Ю.А. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии./ Омск. – 1976. – 93 с.
10. Машина С.Ю., Ванин А.Ф., Сереженков В.А. Выявление и оценка депо NO в организме бодрствующей крысы. // Биофизика. –2003. –№ 3. – С. 32-36.
11. Петрович Ю.А., Лемецкая Т.И., Сухова Т.В. Интегральный коэффициент, характеризующий свободнорадикальное окисление и антиоксидантную защиту, и новый

«остаточный» коэффициент, отражающий результативность применения антиоксидантов при пародонтите. // *Стоматология*. - 2001. - №1. - С. 38-41.

12. Сереженков В. А., Ванин А.Ф., Шехтер А.Б., Руденко Т.Г. и др. Динамика уровня эндогенного и экзогенного оксида азота в тканях раны и органах крыс (ЭПР-спектроскопическая оценка) // *Материалы научно-практической конференции «NO-терапия»* 405 декабря. – Москва. - 2001. – С. 35-40.

13. Abelson John N., Simon Melvin I: *Methods in enzymology*. Editors-in-chief, Elsevier Science (USA), 2002.

14. Aurer A., Aleksis J. et al. Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis. // *Clin. Periodontol.* – 2001. – Jun; 8 (6): 565-8.

15. Freitas I., Griffini P. et al. In situ detection of reactive oxygen species and nitric oxide production in normal and pathological tissues. // *Exp. Gerontol.* 37: 591-602, 2002.

16. Kendal H. K., Marshall R. I., Bartold P.M. Nitric oxide and tissue destruction. // *Oral Dis.* – 2001. – Jan. – 7 (1): 2-10.

17. Lappin D.F., Kjeldsen M et al. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis. // *J. Periodontal Res.* – 2000. – Dec. – 35 (6): 360-73.

18. Takashi Kikuri, Tomokazu Hasegawa, Yoshitaka Yoshimura. Cyclic Tension force activates nitric oxide production in cultured human periodontal ligament cells. // *J. Periodontol.* - 2000. - Apr. - 3 : P. 533-539.

19. Tsuchya K., Mason R.P. Nitric oxide - forming reactions between the iron-N-methyl-D-glucamine dithiocarbamate complex and nitrite. // *J. Biol. Chem.* 275: 1551-1556, 2000.

20. Van Faassen E.E., Kerp H. Expianction of the low oxygen sensitivity of thin film phtalocyanine gas sensors. // *Sensors and Actuators B.* 88: 329-333, 2003.

21. Vanin A.F., Papina A.A., Serezhencov V.A. The mechanisms of S- nitrosothiols decomposition catalyzed by iron. // *Nitric oxide*, 2004, P. 5-13.