

УДК 517.112+612.8+615.462.03

ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОРАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ И КВЕРЦЕТИНОМ НА СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ГИНГИВИТОМ

И. И. Соколова, Н. Л. Хлистун

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Введение. Проблема лечения воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) в настоящее время актуальна во всем мире. Среди заболеваний пародонта, гингивит является наиболее частой формой поражения околозубных тканей.

Воспалительные процессы в десне часто отражают снижение барьерной и защитной функций ее эпителиального пласта за счет нарушения плотных межклеточных контактов, что способствует проникновению болезнетворных агентов, токсинов, распространению бактерий. Учитывая то, что основу межклеточного матрикса составляет гиалуроновая кислота, обуславливая проявление многочисленных функций соединительной ткани, представляется возможным использование ее пародонтопротекторных свойств и снижение бактериальной инвазии путем стабилизации межклеточного вещества. Патогенетическая связь свободно-радикального окисления с развитием гингивита определяет применение антиоксидантов и ангиопротекторов. Использование кверцетина, способного подавлять активность гиалуронидазы и снижать тканевую проницаемость, в сочетании с гиалуроновой кислотой перспективно как альтернативный способ лечения гингивита.

Цель исследования – повышение эффективности лечения хронического катарального гингивита путем сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и кверцетина на основании полученных экспериментально-клинических данных.

Методы. Объектом исследования была слюна (ротовая жидкость) 40 пациентов с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) и 12 здоровых лиц. Обследование пациентов осуществляли на базе кафедры стоматологии Харьковского национального медицинского университета и на базе Харьковской городской стоматологической поликлиники № 7. Отбирались пациенты в возрасте 18-35 лет без патологии прикуса, без фоновой патологии внутренних органов и систем. Степень тяжести ХКГ определяли по показателям кровоточивости десен, гиперемии и цианоза, отека и сглаженности десневых сосочков, объективных пародонтальных индексов. Лечение гелем гиалуроновой кислоты и препарата Квертулин (кверцетин + инулин + цитрат кальция) оценивали по биохимическим показателям воспаления (эластаза, МДА), дисбиоза (уреаза, лизоцим) и антиоксидантной системы (каталаза), которые определяли в слюне.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ SPSS SigmaStart 3.0, вероятность расхождений между выборками определяли по t-критерию Стьюдента. Данные считали достоверными при уровне значимости 0,95, т.е. $p < 0,05$.

Результаты. Впервые установлена возможность и эффективность использования сочетанного лечебного действия ГК и кверцетина в клинических условиях, что подтверждается снижением активности эластазы на 34,5%, МДА – на 30%, уреазы – на 62%, степени дисбиоза – на 81,5%, увеличением активности лизоцима – на 100%, каталазы – на 46,1%, АПИ – на 108,6% в ротовой жидкости пациентов.

Выводы. В работе впервые в условиях моделирования экспериментальной патологии пародонта у крыс изучено действие гиалуроновой кислоты, кверцетина и их сочетания на уровень биохимических маркеров воспаления и количество гиалуроновой кислоты в тканях пародонта.

Расширены и дополнены научные данные о изменениях биохимических маркеров воспаления и содержания ГК в тканях пародонта в зависимости от внешних патогенов и времени их экспозиции.

Впервые на различных экспериментальных моделях гингивита показана возможность и эффективность параллельного использования ГК и кверцетина в комплексном лечении ХКГ.

Ключевые слова: гингивит, воспаление, дисбиоз, гиалуроновая кислота, Квертулин, слюна.

THERAPEUTIC ACTION ORAL GEL WITH HYALURONIC ACID AND QUERCETIN ON THE ORAL CAVITY FOR PATIENTS WITH GINGIVITIS

I. I. Sokolova, N. L. Khlystun

Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine

Introduction. The problem of the treatment of inflammatory periodontal diseases (IPD) is urgent worldwide now. Among periodontal diseases, gingivitis is the most common form of periodontal tissue destruction.

Inflammation processes in gums often reflect the decrease of the barrier and protective functions of their epithelial layer by disrupting tight intercellular contacts, which promotes the penetration of pathogenic agents, toxins and the spread of bacteria. Considering the fact that the basis of intercellular matrix consists of hyaluronic acid, which causes manifestation of many functions of connective tissues, it gives possibility to use its parodontally protective properties and reduce bacterial invasion by stabilizing intercellular substance. The pathogenetic link of free radical oxidation with the development of gingivitis defines the usage of antioxidants and angioprotectors. The usage of quercetin, which is capable of suppressing the activity of hyaluronidase and reducing fabric penetration in combination with hyaluronic acid is perspective alternative method of treating gingivitis.

The purpose of the given paper – to improve the efficiency of treatment of chronic catarrhal gingivitis by combining the usage of hyaluronic acid and quercetin on the basis of the experimentally and clinically received data.

Methods. The object of the study was the saliva (oral fluid) in 40 patients with chronic catarrhal gingivitis (HCG) and 12 healthy volunteers. Examination of patients was carried out at the Department of dentistry Kharkiv national medical University and Kharkov city dental clinic № 7. The subjects were selected aged 18-35 without malocclusions, without background pathology of internal organs and systems. The severity HCG was determined by the level of bleeding gums, redness and cyanosis, edema and flattening of the gingival papillae objective of periodontal indices. The therapeutic effect of hyaluronic acid gel and of the drug Circulin (quercetin + inulin + calcium citrate) was assessed by biochemical markers of inflammation (elastase, MDA), dysbiosis (urease, lysozyme) and the antioxidant system (catalase) was determined in saliva.

Statistical processing of results was performed using software package SPSS SigmaStart 3.0, the probability of differences between samples was determined by t-student's criterion. Data was considered significant at the significance level of 0.95, i.e., $p < 0.05$.

Results. For the first time, the possibility and effectiveness of usage of combined therapeutic action of HA and quercetin in clinical conditions are established that is proved by a decrease in elastase activity by 34.5%, MDA - 30%, urease - 62%, the degree of dysbiosis - by 81.5%, an increase in activity lysozyme - 100%, catalase - by 46.1%, IPA – by 108,6% in the oral fluid of patients.

Conclusions. In the given paper for the first time in the conditions of experimental simulation of periodontal pathologies in rats the effect of hyaluronic acid, quercetin, and their combinations are studied at the levels of biochemical markers of inflammation and amount of hyaluronic acid in the periodontal tissues.

Scientific data on changes in biochemical markers of inflammation and count of HA in periodontal tissues are expanded and complemented depending on the external pathogens and the time of their exposure.

For the first time in various experimental models of gingivitis the possibility and efficacy of parallel use of HA and quercetin in complex treatment of CCG are demonstrated.

Keywords: gingivitis, inflammation, dysbiosis, hyaluronic acid, Kvertulin, saliva.

ГИНГИВИТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАР АУЫЗ ҚУЫСЫ ЖАҒДАЙЫНДА ГИАЛУРОН ҚЫШҚЫЛЫМЕН ЖӘНЕ КВЕРЦЕТИНМЕН ОРАЛДЫ ГЕЛЬДЕРДІҢ ЕМДІК ӘСЕРІ

И. И. Соколова, Н. Л. Хлистун

Харьков ұлттық медициналық университеті, Харьков қ., Украина

Кіріспе. Осы кезде пародонта ісік ауруларын емдеу мәселесі бүкіл дүниежүзінде өзекті. Пародонта, гингивит аурулары арасында тісасты тіндерінің зақымдануы түрлері ең таралғаны болып табылады.

Тіс етіндегі ісу процестері тығыз жасушааралық байланыстардың бұзылуы есебінен оның эпителиалды қабатының кедергілері мен қорғау қызметінің төмендеуін жиі көрсетеді, ол аурушаң агенттердің, токсиндердің кіріп кетуіне, бактериялардың таралуына себепші болады. Жасушааралық матрикс негізіне гиалуронд қышқыл құрайтынын ескере отырып, дәнекер тіндердің көптеген қызметтерінің айқындалуына себепші бола отырып, жасушааралық заттарды тұрақтандыру жолымен оның пародонтопротекторлық қасиеттерін пайдалану мүмкіндігі және бактериалды инвазиясын төмендету көрсетіледі. Еркін –радикалды тотығудың патогенетикалық байланысы гингивиттің дамуымен антиоксиданттардың және ангиопротекторларды қолдануды айқындайды. Гиалуронидазаның белсенділігін басатын және тіндік өтімділікті төмендету қабылеттілігі кверцетинді пайдалану гиалурон қышқылмен қосарласып гингивитті емдеудің альтернативті әдісі ретінде перспективті.

Зерттеу мақсаты - эксперименталды – клиникалық мәліметтер негізінде алынған гиалурон қышқыл және кверцетин препараттарды байланыса қолдану жолымен созылмалы катаралды гингивитті емдеудің тиімділігін арттыру.

Әдістері. Зерттеу нысаны созылмалы катаралды гингивитпен ауыратын 40 науқастың және 12 дені сай тұлғаның сілекейі (ауызішілік сұйықтығы) болды. Пациенттерді тексеру Харьков ұлттық медициналық университетінің стоматология кафедрасында және №7 Харьков қалалық стоматологиялық емхана негізінде жүргізілді. 18-35 жас аралығындағы тістеу патологиясы жоқ, ішкі ағзалардың және жүйелердің фондық патологиясыз пациенттер таңдалды. СКГ салмақ дәрежесі тіс етінің қаңсырауы, гиперемия және цианоз, тіс еті ұшыныңісігі және тегістілігі, пародонталды индекстердің көрсеткіштері бойынша айқындалды. Гиалурон қышқыл гелінің және Квертулин препаратының емдік әсері (кверцетин + инулин + кальций цитраты) ісінудің биохимиялық көрсеткіштері бойынша бағаланды (эластаза, МДА), дисбиоза (уреаза, лизоцим) және антиоксидантты жүйемен (каталаза), оларды сілекейде анықтады.

Нәтижелердің статистикалық өңдеуін SPSSSigmaStart 3.0 бағдарламалар пакеті көмегімен жүргізді, Стьюдент t-критері бойынша таңдау арасындағы айырмашылықтардың ықтималдылығы анықтады. Мәліметтерді 0,95, т.е. $p < 0,05$ маңыздылық деңгейі кезінде шынайы деп санады

Нәтижелер. Клиникалық жағдайларда ГҚ және кверцетиннің қосарланған емдік әсерін пайдалану мүмкіндігі мен тиімділігі алғашқы рет тұрақталды, ол пациенттің ауыз сұйықтығындағы эластазаның белсенділігінің 34,5%, уреазаның – 62%, степенидисбиозаның –

на 81,5%, төмендеуімен, лізоцим белсенділігінің 100%, каталазаның – 46,1%, АПИ – 108,6% ұлғаюымен расталады. Егеуқұйрықтарда гиалурон қышқылының әсері зерттелген.

Қорытындылар. Алғашқы рет егеуқұйрықтарда пародонттың эксперименталды патологиясын модельдеу жағдайында гиалуронды қышқылдың, кверцетиннің әсері және олардың пародонты тіндердегі гиалуронд қышқылының мөлшері және ісіктің биохимиялық маркерлері деңгейі зерттелді.

Ішкі патогендердің және олардың экспозиция уақыттарынан пародонттың тіндеріндегі ГҚ биохимиялық маркерлері және құрамының өзгерістері туралы ғылыми мәліметтер кеңейтілді және толықтырылды.

Алғашқы рет СКГ кешенді емдеуде гингивиттің әртүрлі эксперименталды модельдердегі ГҚ және кверцетиннің мүмкіндігі мен қатарласа пайдалану тиімділігі көрсетілген.

Кілт сөздер:гингивит, ісік, дисбиоз, гиалурон қышқылы, Квертулин, сілекей.

Библиографическая ссылка:

Соколова И. И., Хлостун Н. Л. Лечебное действие оральных гелей с гиалуроновой кислотой и кверцетином на состояние полости рта у больных гингивитом // Наука и Здоровоохранение. 2015. № 6. С. 110-123.

Sokolova I. I., Khlystun N. L. Therapeutic action oral gel with hyaluronic acid and quercetin on the oral cavity for patients with gingivitis. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 110-123.

Соколова И. И., Хлостун Н. Л. Гингивитпен ауыратын науқастар ауыз қуысы жағдайында гиалурон қышқылымен және кверцетинмен оралды гельдердің емдік әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 110-123.

Введение.

Проблема лечения воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) в настоящее время актуальна во всем мире. В настоящее время 74-80% взрослого населения Украины имеет патологические процессы в тканях пародонта (Н.Ф. Данилевский, Л.Ф. Сидельникова, Ф.Г. Ткаченко, 2003), а распространенность гингивита у детей, как наиболее частой формы поражения пародонта, составляет от 53 до 98% [23]. За последние годы накоплено много подтверждений тому, что из-за пародонтопатий может возрастать риск системных заболеваний – коронарной патологии сердца, инфаркта миокарда, инсульта, атеросклероза, опасности преждевременных родов. Болезни пародонта могут повлечь развитие в организме очагов хронической инфекции, снижение психо-эмоционального статуса, работоспособности [5, 24, 25, 26]. Данная патология существенно осложняет проведение различных видов стоматологического лечения, оказание качественной помощи.

Среди заболеваний пародонта, гингивит является наиболее частой формой поражения околозубных тканей и встречается

преимущественно у детей, подростков и лиц до 35 лет, поскольку в дальнейшем, при отсутствии лечения, прогрессирует и переходит в пародонтит (Николаев А.И., Цепов Л.М., 2001; Орехова Л.Ю., Улитовский С.Б., 2007). Исходя из общих представлений о развитии ВЗП, гингивит следует рассматривать как многофакторную патологию, обусловленную неблагоприятным влиянием общих и местных факторов, а также агрессивных факторов внешней среды (Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000; Хоменко Л.А., 2007).

Несмотря на значительный прогресс в разработке новых методов лечения гингивита и их широкое применение, следует отметить, что частота и тяжесть этого заболевания не снижаются. Эти обстоятельства и определяют необходимость дальнейшего поиска новых, более эффективных способов лечения.

Воспалительные процессы в десне часто отражают снижение барьерной и защитной функций ее эпителиального пласта за счет нарушения плотных межклеточных контактов, что способствует проникновению болезнетворных агентов, токсинов, распространению бактерий [22]. Учитывая то, что основу

межклеточного матрикса составляет гиалуроновая кислота, обуславливая проявление многочисленных функций соединительной ткани, представляется возможным использование ее пародонтопротекторных свойств и снижение бактериальной инвазии путем стабилизации межклеточного вещества. Гиалуроновая кислота (гиалуронат, гиалуронан) – основной компонент соединительной, эпителиальной и нервной ткани, относящийся к группе гликозамингликанов, который, благодаря своим физико-химическим свойствам, обеспечивает проявление большинства ее функций, в частности структурообразовательной, регуляции клеточной дифференцировки, трофической, транспортной [6]. В больших количествах обнаружена в пупочном канатике, коже, оболочках яйцеклеток, а также в роговице, костях, клапанах сердца [1].

В тканях и жидкостях ГК существует в свободном состоянии или ассоциирована с белками, образуя вязкие растворы. Биополимер входит в состав основного вещества многих видов соединительной ткани до 5% к массе (петушиные гребни, стекловидное тело глаза, синовиальная жидкость, кожа). Участвует в поддержании водного и плазменного белкового гомеостаза. Нарушение какого-либо звена приводит к ослаблению сопротивляемости тканей пародонта и восприимчивости к воздействию негативных факторов.

Биологическое значение ГК состоит, прежде всего, в том, что она является цементирующим, склеивающим веществом соединительно-тканых систем организма. Она является основой функционирования муколитической системы, определяющей, в частности, проницаемость тканей и сосудов. Вследствие высокого значения молекулярной массы кислота выполняет роль структурообразователя, "связывателя" воды в промежуточных полостях, гелеобразных матрицах, что определяет тургор тканей и повышает их сопротивление действию сжимающих нагрузок, участвуют в транспорте и распределении воды в тканях и в ионном обмене. Одна молекула ГК удерживает до 500 молекул воды.

ГА гель с высоким молекулярным весом снижает пролиферацию клеток в десне - эпителиальных клеток, фибробластов и лимфоцитов, уменьшение воспаления, улучшает состояние пародонта у пациентов с хроническим процессом [18].

Некоторые авторы [7] рассматривают пародонтоз как один из видов коллагеноза с нарушением обмена коллагеновых белков, говоря о роли системы ГК - гиалуронидаза в этиологии и патогенезе.

Показана эффективность применения гиалуронана в терапии гингивита [9,18]. Предложена композиция на основе гиалуроновой кислоты, используемая в стоматологии для остановки кровотечений из десен, вызванных экстракцией зуба или патологическим процессом (пародонтозом), представляющая собой водный, предпочтительно 1-2%-ный раствор гиалуроновой кислоты, дополнительно содержащий ионы хрома (3+).

Патогенетическая связь свободно-радикального окисления с развитием гингивита определяет применение антиоксидантов и ангиопротекторов в лечении ВЗП. Использование кверцетина, способного подавлять активность гиалуронидазы и снижать тканевую проницаемость, в сочетании с гиалуроновой кислотой перспективно как альтернативный способ лечения гингивита.

Целью настоящей работы стало повышение эффективности лечения хронического катарального гингивита путем сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и кверцетина на основании полученных экспериментально-клинических данных.

Материалы и методы исследования

Нами в экспериментальных условиях на различных моделях гингивита (токсический, протаминовый, эндотоксиновый) было показано лечебно-профилактическое действие оральных мукозо-адгезивных гелей, содержащих гиалуроновую кислоту, кверцетин и пребиотик инулин [17,20,21].

Объектом исследования была слюна (ротовая жидкость) 40 пациентов с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) и 12 здоровых лиц. Обследование пациентов осуществляли на базе кафедры стоматологии

Харьковского национального медицинского университета и на базе Харьковской городской стоматологической поликлиники №7. Отбирались пациенты в возрасте 18-35 лет без патологии прикуса, без фоновой патологии внутренних органов и систем. Степень тяжести ХКГ определяли по показателям кровоточивости десен, гиперемии и цианоза, отека и сглаженности десневых сосочков, объективных пародонтальных индексов.

Все больные ХКГ были распределены в 3 группы: 1 – группа сравнения (11 пациентов), которые получали общепринятую базовую терапию, включающую санацию полости рта, профессиональную гигиену полости рта, антибактериальную терапию препаратом «Метродент» путем аппликации на десневой край 2 раза в день в течение 2-х недель; 2 – основная группа (12 пациентов), получавшая в дополнение к базисной терапии аппликации на десну препарата «Генгигель» производства фирмы «Racerfarma» s.r.l. (Италия, гигиеническое заключение № 05.03.02-03/72694 от 13.11.2009 г.) 2-3 раза в день в течение 2-х недель и 3 – основная группа (17 пациентов), получавшая в дополнение к базисной терапии аппликации «Генгигеля» и прием внутрь препарата «Квертулин» производства НПА «Одесская биотехнология» (Украина, гигиеническое заключение № 05.03.02-06/44464 от 17.05.2012 г.) [2].

В группе сравнения и в двух основных группах сбор слюны и ее исследование осуществляли в первый день и спустя 2 недели.

В слюне (ротовой жидкости) больных и здоровых определяли уровень биохимических маркеров воспаления [13]: активность эластазы и содержание малонового диальдегида (МДА), показатель микробной обсемененности – активность уреазы [12], показатель неспецифического иммунитета – активность лизоцима [12] и по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень орального дисбиоза по Левицкому [12]. Кроме того, в ротовой жидкости определяли активность антиоксидантного фермента каталазы [13] и по соотношению активности каталазы и

содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [13].

Для оценки гигиенического состояния полости рта использовали упрощенный индекс гигиены ОНІ (Green, Vermillon, 1969) [19], позволяющий получить количественную оценку налета и зубного камня. Для этого исследовали вестибулярные поверхности 11, 16, 26, 31 и оральные поверхности 36, 46.

Налет определяли визуально, зондом или окрашиванием.

3 начения индекса:

0 - нет налета;

1 - налет покрывает до 1/3 поверхности зуба;

2 - налет покрывает до 2/3 поверхности зуба;

3 - налет покрывает более 2/3 поверхности зуба.

Индекс зубного налета (ИЗН) = сумма показателей/6.

Значения индекса зубного камня:

0 - нет налета;

1 - наддесневой зубной камень покрывает до 1/3 поверхности зуба;

2 - наддесневой зубной камень покрывает до 2/3 поверхности зуба;

3 - наддесневой зубной камень покрывает более 2/3 поверхности зуба.

Индекс зубного камня (ИЗК) = сумма показателей/6.

Частное отделение и есть упрощенный индекс. В норме он равен единице.

Для оценки выраженности воспалительных изменений в десне использовали индекс РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс) [8,10] в модификации Парма (1960), позволяющий судить о протяженности и тяжести симптоматического гингивита. Оценку воспалительного процесса производили следующим образом:

- воспаление сосочка - 1 балл;

- воспаление края десны - 2 балла;

- воспаление альвеолярной десны - 3 балла. Оценивали состояние десны у каждого зуба.

Индекс вычисляли по следующей формуле:

$$\text{Индекс гингивита (РМА)} = \frac{\text{сумма показателей в баллах} \times 100}{3 \times \text{число зубов у обследуемого}}$$

где 3 - коэффициент усреднения.

При потере зубов исходили из фактического их наличия [10].

В норме индекс РМА равен 0. Чем больше цифровое значение индекса, тем выше интенсивность гингивита.

Оценочные критерии индекса РМА:

30 % и менее — легкая степень тяжести гингивита;

31-60 % — средняя степень тяжести;

61% и выше — тяжелая степень.

С целью объективной оценки состояния пародонта до и после проведенного лечения в ротовой жидкости пациентов, которую собирали натошак в течении 1 минуты в утреннее время после предварительного ополаскивания водопроводной водой [15], определяли следующие биохимические показатели: активность эластазы по методу Visser (по степени гидролиза синтетического субстрата N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester (BOC) (Sigma, USA)) [13], уреазы по реакции с мочевиной с образованием аммиака [2,12], лизоцима - бактериолитическим методом [12, 14], каталазы - по интенсивности окраски комплекса солей молибдена и перекиси водорода, не прореагировавшей с каталазой [3,13], концентрацию малонового диальдегида (МДА) - по реакции с тиобарбитуровой кислотой [13]. О степени обсемененности микрофлорой полости рта судили косвенно по степени дисбиоза полости рта, который определяли ферментативным методом по А.П.Левицкому [12], а по соотношению активности каталазы и концентрации МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ) [13].

Аналогичные клинико-лабораторные исследования выполнены и у 12 здоровых лиц.

При выполнении исследования применены известные и широко применяемые клинико-статистические и клинико-информационные методы: анамнестический количественный анализ, экспертная оценка с последующим количественным анализом результатов;

клинико-статистические, в частности: вариационная статистика, вероятностное распределение клинических признаков с оценкой достоверности полученных результатов. Применен метод информационного анализа факторных комплексов и элементы дисперсионного анализа для качественных признаков неравномерных комплексов и корреляционный (метод рангов и метод линейной корреляции) анализ.

Средние значения показателей (форм.1) и их средние ошибки (форм.2) определяли по формулам:

$$\bar{P} = \frac{\sum x \times f_1}{n} \quad (1),$$

$$m_p = \sqrt{\frac{P \times q}{n}} \quad (2),$$

где P - среднее значение относительной величины (частоты), n - количество наблюдений, x - значение отдельных объектов исследования, f_1 - частота отдельных вариантов, m_p - средняя ошибка средней относительной величины, $q = 100 - P$.

Среднее значение абсолютных величин (форм. 3) и их среднюю погрешность (форм. 4) получали следующим образом:

$$\bar{X} = \frac{\sum x \times f_2}{n} \quad (3),$$

$$m_x = \frac{\sigma}{n} \quad (4),$$

где X - среднее значение абсолютной величины (показателя), n - количество наблюдений, x - значение отдельных объектов исследования, f_2 - частота отдельных вариантов, m_x - средняя погрешность, σ - среднее квадратичное отклонение.

Степень достоверности разности двух средних определяли с использованием одностороннего критерия Стьюдента.

С целью комплексного изучения факторов, причин и условий формирования взаимосвязей определены и обоснованно применены основные показатели корреляционного анализа (ранговой и линейной корреляции), корреляционные взаимосвязи определены, применяя формулы:

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times d_y^2}} \quad m_p = \frac{1 - \rho}{\sqrt{n}}$$

где r_{xy} - коэффициент линейной корреляции, d_x - отклонение значения по координате X, d_y - отклонения значения по координате Y, m_p - средняя ошибка показателя корреляции, ρ - коэффициент корреляции, n - количество наблюдений (измерений).

При анализе результатов исследования использовались лицензированные программные продукты ("STATISTICA", "EXCEL" с дополнительным набором программ) на ПЭВМ, что позволило обеспечить необходимую стандартизацию процесса и процедуры клиничко-статистического анализа полученных данных.

Этические принципы. Комиссия по этическим вопросам и биоэтике Харьковского национального медицинского университета на своем заседании (протокол №3 от 04.03.2015 года) рассмотрела материалы по выполнению кандидатской диссертации по теме «Патогенетическое обоснование сочетанного применения гиалуроновой кислоты и кверцетина в комплексном лечении хронического катарального гингивита (экспериментально-клиническое исследование)», частью которой является данная статья, и считает, что работа была проведена в соответствии с законом Украины «О лекарственных средствах», 1996, ст.7, 8, 12, принципам ICH GCP (2008 г.), CLP (2002 г.), «Порядка проведения клинических испытаний лекарственных средств и экспертизы материалов клинических испытаний» и «Типовому положению о комиссии по вопросам этики», утвержденных

приказами МЗ Украины №523 от 12.07.2012 г. и №616 от 03.08.2012 г. Работа соответствует общепринятым нормам морали, требованиям соблюдения прав, интересов и личной доступности участников исследования. Риск для субъектов исследования во время выполнения работы отсутствует. Участники исследований информировались о все аспектах, связанных с целью, задачами, методиками и пользой исследования. Лабораторные и инструментальные методы исследований являются общепринятыми, разрешенными к применению.

Результаты

В таблице 1 представлены результаты определения в ротовой жидкости пациентов уровня биохимических маркеров воспаления. Из этих данных видно, что у больных ХКГ достоверно возрастает лишь активность эластазы, а содержание МДА проявляет четкую тенденцию к увеличению. Базисное лечение (группа сравнения) несколько снижает активность эластазы (на 21,4 %), однако достоверное снижение наблюдается лишь в основных группах: при включении «Генгигеля» – на 26,4 %, а при сочетании «Генгигеля» и Квертулина - на 34,5 %.

Уровень другого маркера воспаления, МДА, также снижается после лечения: на 22,8 % (группа сравнения), на 27,5 % (группа с «Генгигелем») и на 30,0 % (группа «Генгигель» + Квертулин), однако во всех случаях $p > 0,05$.

В таблице 2 представлены результаты определения в ротовой жидкости активности уреазы, лизоцима и степени дисбиоза. Эти данные свидетельствуют о значительном (в 3-4 раза) повышении активности уреазы у больных ХКГ, что свидетельствует о росте микробной обсемененности полости рта. Применение исследуемых препаратов снижает активность уреазы на 59 % (гр. «Генгигель») и на 62 % («Генгигель» + Квертулин), в группе сравнения – на 36 %.

Активность лизоцима, напротив, существенно снижается у больных ХКГ. После базисного лечения активность лизоцима увеличивается на 27,8 %, после лечения «Генгигелем» – на 60 %, а после лечением «Генгигелем» + Квертулином – на 100 %.

Рассчитанная степень орального дисбиоза (табл. 2) свидетельствует об ее 5-7-кратном

увеличении у больных ХКГ. Базисное лечение снижает степень дисбиоза на 50,7 %, лечение с использованием «Генгигеля» – на 74,5 %, а сочетанное лечение «Генгигелем» и Квертулином – на 81,5 %.

В таблице 3 представлены результаты определения в слюне активности каталазы, которая достоверно снижается у больных ХКГ. Проведенное лечение повышает активность каталазы на 9 % (группа сравнения), на 33,3 % (группа «Генгигель») и на 46,1 % (группа «Генгигель» + Квертулин).

Еще более разительные изменения индекса АПИ. Так, повышение индекса в группе сравнения составляет 41,9 %, в группе «Генгигель» – на 86,5 % и в группе «Генгигель» и Квертулин – на 108,6 %.

В таблице 4 представлены результаты определения двух дентальных индексов у больных ХКГ. Из этих данных видно, что у больных существенно возрастает уровень обоих показателей. Проведенное лечение снижает индекс ОН1 на 26 % (группа сравнения), на 42 % (группа «Генгигель») и на 58 % (группа «Генгигель» + Квертулин).

Также существенно снижается и индекс РМА: на 29,6 % (группа сравнения), на 71,9 % (группа «Генгигель») и на 90,5 % (группа «Генгигель» + Квертулин).

Таким образом, при ХКГ существенно возрастает в ротовой полости степень воспаления десны, степень орального дисбиоза, достоверно ухудшаются дентальные индексы и уровень антиоксидантной защиты.

Применение орального геля, содержащего гиалуроновую кислоту, в значительной степени снижает степень дисбиоза и воспаления, причем более эффективно сочетание препарата гиалуроновой кислоты с препаратом Квертулин. Последний является не только ангио- и гепатопротектором, но и как ингибитор гиалуронидазы [4] повышает лечебную эффективность гиалуроновой кислоты [11].

Т.е., при моделировании экспериментального гингивита все исследуемые патогены (пчелиный яд, протамин, линкомицин, липополисахарид) вызывали глубокие

нарушения в тканях десны в виде повышения активности эластазы, МДА, уреазы, снижения количества лизоцима, каталазы, индекса АПИ, а также нарастания степени дисбиоза и протеолитической активности. Наиболее адекватной моделью гингивита, отражающей патогенетический механизм развития воспаления, оказалась модель с использованием геля ЛПС.

Обсуждение результатов

Таким образом, очевидно, что проблема лечения воспалительных заболеваний пародонта в настоящее время актуальна во всем мире. Среди всех ВЗП, гингивит является наиболее частой формой поражения околозубных тканей и встречается преимущественно у детей, подростков и лиц до 35 лет, поскольку в дальнейшем, при отсутствии лечения, прогрессирует и переходит в пародонтит. Исходя из общих представлений о развитии ВЗП, гингивит следует рассматривать как многофакторную патологию, обусловленную неблагоприятным влиянием общих и местных факторов, а также агрессивных факторов внешней среды. Поэтому необходимость поиска нового метода повышения эффективности лечения хронического катарального гингивита была очевидна. Путем сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и кверцетина нами была доказана эффективность данного метода и на основании полученных экспериментально-клинических результатов мы можем смело утверждать, что использование орального геля, содержащего гиалуроновую кислоту, значительно снижает степень дисбиоза и воспаления, причем более эффективно в сочетании с препаратом Квертулин.

Таким образом, недостаточность освещенности этого вопроса в литературе с одной стороны, а также перспективность применения ГК и ее препаратов как биологического протектора при коррекции многих патологических процессов, в частности, в тканях пародонта, с другой стороны, говорят о необходимости дальнейшего изучения эффективности ее использования в пародонтологии.

Таблица 1.

Влияние лечения больных гингивитом препаратами гиалуроновой кислоты и кверцетина на уровень маркеров воспаления в ротовой жидкости.

№№ п/п	Группы	n	Эластаза, мк-кат/л	МДА, мкмоль/л
1	Норма	12	0,49±0,08	0,25±0,05
2	Группа сравнения	11		
2.1	до лечения		0,86±0,09 p<0,05	0,35±0,06 p>0,05
2.2	после лечения		0,66±0,08 p>0,05; p ₁ >0,05	0,27±0,06 p>0,5; p ₁ >0,3
3	Генгигель	12		
3.1	до лечения		1,29±0,09 p<0,01	0,40±0,05 p<0,05
3.2	после лечения		0,95±0,07 p<0,01 p ₁ <0,05; p ₂ <0,05	0,29±0,04 p>0,3 p ₁ >0,05; p ₂ >0,5
4	Генгигель + Квертулин	17		
4.1	до лечения		1,10±0,05 p<0,01	0,37±0,06 p>0,05
4.2	после лечения		0,72±0,08 p>0,01 p ₁ <0,05; p ₂ >0,05	0,26±0,04 p>0,8 p ₁ >0,05; p ₂ >0,8

Примечания. p – в сравнении с гр. № 1; p₁ – в сравнении с гр. №№ 2.1, 3.1 и 4.1;
p₂ – в сравнении с гр. № 2.2.

Таблица 2.

Влияние лечения больных гингивитом препаратами гиалуроновой кислоты и кверцетина на активность уреазы, лизоцима и степень орального дисбиоза.

№№ п/п	Группы	n	Уреаза, мк-кат/л	Лизоцим, ед/л	Степень дисбиоза
1	Норма	12	0,11±0,01	96±10	1,0±0,2
2	Группа сравнения	11			
2.1	до лечения		0,44±0,02 p<0,001	54±9 p<0,01	7,1±1,2 p<0,01
2.2	после лечения		0,28±0,02 p<0,001 p ₁ <0,01	69±8 p<0,05 p ₁ <0,05	3,5±0,6 p<0,05 p ₁ <0,05
3	Генгигель	12			
3.1	до лечения		0,32±0,02 p<0,001	60±9 p<0,05	4,7±0,7 p<0,05
3.2	после лечения		0,13±0,01 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	96±8 p=1,0 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	1,2±0,2 p>0,3 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
4	Генгигель + Квертулин	17			
4.1	до лечения		0,29±0,03 p<0,01	47±6 p<0,05	5,4±0,7 p<0,05
4.2	после лечения		0,11±0,02 p=1,0 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	94±9 p>0,8 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	1,0±0,2 p=1,0 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примечания. p – в сравнении с гр. № 1; p₁ – в сравнении с гр. №№ 2.1, 3.1 и 4.1;
p₂ – в сравнении с гр. № 2.2.

Таблица 3.

Влияние лечения больных гингивитом препаратами гиалуроновой кислоты и кверцетина на активность каталазы и индекс АПИ в ротовой жидкости.

№№ п/п	Группы	n	Каталаза, мкат/л	АПИ
1	Норма	12	0,22±0,01	8,8±0,8
2	Группа сравнения	11		
2.1	до лечения		0,11±0,02 p<0,05	3,1±0,2 p<0,01
2.2	после лечения		0,12±0,02 p<0,05; p ₁ >0,7	4,4±0,3 p<0,01; p ₁ <0,05
3	Генгигель	12		
3.1	до лечения		0,15±0,02 p<0,05	3,7±0,4 p<0,01
3.2	после лечения		0,20±0,02 p>0,3 p ₁ >0,05; p ₂ <0,05	6,9±0,7 p>0,05 p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
4	Генгигель + Квертулин	17		
4.1	до лечения		0,13±0,02 p<0,05	3,5±0,4 p<0,01
4.2	после лечения		0,19±0,02 p>0,1 p ₁ <0,05; p ₂ <0,05	7,3±0,7 p>0,05 p ₁ <0,05; p ₂ <0,05

Примечания. p – в сравнении с гр. № 1; p₁ – в сравнении с гр. №№ 2.1, 3.1 и 4.1;
p₂ – в сравнении с гр. № 2.2.

Таблица 4.

Влияние лечения больных гингивитом препаратами гиалуроновой кислоты и кверцетина на индексы ИГ и РМА в слюне больных.

Группы	ИГ, балл		p	РМА, %		p
	до лечения	после		до лечения	после	
1. Норма	0,74±0,07			0		
2. Группа сравнения	2,3±0,24	1,7±0,18	>0,05	41,75±3,8	29,6±3,1	<0,05
3. Группа «Генгигель»	2,32±0,23	1,34±0,15	<0,05	36,7±3,5	10,3±1,3	<0,01
4. Группа «Генгигель» + Квертулин	2,45±0,25	1,03±0,11	<0,01	44,1±4,7	4,2±0,6	<0,001

Примечание: p – в сравнении с показателем «до лечения».

Литература:

1. Волинская Т. Б. Дифференциальный поход к выбору порошка для использования в хендибластерах при лечении больных с заболеваниями тканей пародонта // Современная стоматология. №3, 2011. С. 72-76.

2. Гаврикова Л. М., Сегень И. Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией

челюстно - лицевой области // Стоматология, 2006. Спец.выпуск. С.49-50.

3. Гуриш С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах // Лаб.диагностика, 1999. №4. С.45-46.

4. Гуриш К. С., Кемпараджу К. Ингибирование гиалуронидазы яда индийской кобры биоактивными компонентами и

полисахаридами растений // Биохимия, 2005. т. 70. № 8. С. 1145-1150.

5. *Горошко О. М., Заморський І. І.* Лікувальна ефективність одноразового введення ліпосомального препарату кверцетину «Ліпофлавіон» при експериментальній гострій нирковій недостатності // Вісник фармації, 2008. №1(53). С.67-71.

6. *Данилевський М. Ф., Борисенко А. В.* До питання щодо етіології, класифікації та термінології захворювань тканин пародонта // Новини стоматології, 2001. №1. С.8-10.

7. *Запорожец Н. Н.* Использование иммуномодуляторов местного действия при лечении хронического катарального гингивита у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... канд мед.наук. Одесса, 2005. 20с.

8. *Катурова Г. Ф., Воропаева Л. В., Гордиенко Л. С.* Методы обследования при заболеваниях пародонта // Харьков: ХГМУ, 2001. 20с.

9. *Кислова О. В., Санатий А. Л., Купновицька І. Г.* Корекція ендотеліальної дисфункції, викликані впливом γ -опромінення, за допомогою розчинного та ліпосомального кверцетину // Фізіологічний журнал, 2007. Т.53. №3. С.78-81.

10. *Куцевляк В. И.* Профилактика стоматологических заболеваний // Х. : ХГМУ. 2001. 216 с.

11. *Левецкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А.* Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор // Одесса: КП ОГТ, 2012. 20 с.

12. *Левецкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А.* Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации // К.: ГФЦ МЗУ, 2007. 26 с.

13. *Левецкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А.* Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации // Одесса: КП ОГТ, 2010. 16 с.

14. *Левецкий А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков // Одесса: КП ОГТ, 2005. 74с.

15. *Левецкий А. П., Макаренко О. А., Россоханова Л. Н.* Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных // Вісник стоматології, 2005. Спецвипуск. №2. С.7-8.

16. *Левецкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А.* Влияние квертулина на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс после воздействия липополисахарида // Вісник морської медицини, 2012. № 4 (58). С. 99-103.

17. *Макаренко О. А., Соколова И. И., Хлыстун Н. Л.* Влияние орального фитогеля с гиалуроновой кислотой на развитие экспериментального стоматита // Вісник стоматології, 2013. № 1. С. 24-26.

18. *Маланчук В. А., Бричкин В. И.* Применение биофлавоноидов в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Современная стоматология, 2004. №4. С. 90-91.

19. *Мащенко И. С.* Болезни пародонта // Днепропетровск: КОЛО, 2003. 272 с.

20. *Хлыстун Н. Л.* Лечебное действие кверцетина и гиалуроновой кислоты при воздействии на десну липополисахарида // Вісник стоматології, 2014. № 1 (86). С. 8-13.

21. *Хлыстун Н. Л., Соколова И. И., Хромагина Л. Н.* Лечебно-профилактическое действие аппликаций геля с гиалуроновой кислотой на состояние десны крыс с экспериментальным гингивитом // Вісник стоматології, 2012. № 3 (80). С. 8-11.

22. *Ярова С. П., Бутук Д. В., Вахид Хаджи Сафар.* Результаты применения Энтеросгеля при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Современная стоматология, 2004. №3. С.54-55.

23. *Grande L. La, Ding Z., Houston M.* Normalizing effects of bioflavonoids on EtOH-induced indices of lipid peroxidation in rat neonates and dams // Pharm. Biol. V.41, №3. P.188-193.

24. *Pavia M., Nobile C. J., Bianco A.* Meta-analysis of local metronidazole in the treatment of chronic periodontitis // J. Clin. Periodontol, 2004. Vol.75(6). P.830-836.

25. *Sediacek M. J.* Antibiotic resistance in a vitro subgingival biofilm model // Oral Microbiol. Immunol, 2007. Vol.22, №5. P.333-339.

26. *Singla A.K., Chawla M., Singh A.* Nimesulid: some pharmaceutical and pharmacological aspects -an update // J. Pharmac. Pharmacol, 2000. 52. P. 467-486.

References:

1. Volinskaya T. B. *Differentsial'nyi pokhod k vyboru poroshka dlya ispol'zovaniya v khendiblasterakh pri lechenii bol'nykh s zabolevaniyami tkanei parodontu* [Differential approach to the choice of powder for use in handyblocker in the treatment of patients with diseases of periodontal tissues]. *Sovremennaya stomatologiya* [Modern dentistry]. 2011, №3, pp. 72-76.
2. Gavrikova L. M., Segen' I. T. *Ureaznaya aktivnost' rotovoi zhidkosti u bol'nykh s ostroi odontogennoi infektsiei chelyustno - litsevoi oblasti* [Urease activity of the oral fluid of patients with acute odontogenic infection in maxillofacial region]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2006, Spets.vypusk, pp. 49-50.
3. Girin S. V. *Modifikatsiya metoda opredeleniya aktivnosti katalazy v biologicheskikh substratakh* [Modification of method for determination of catalase activity in biological substrates]. *Lab.dagnostika* [Lab.diagnostics]. 1999, №4, pp. 45-46.
4. Girish K. S., Kemparadhu K. *Ingibirovanie gialuronidazy yada indiiskoi kobry bioaktivnymi komponentami i polisakharidami rastenii* [The inhibition of hyaluronidase venom of the Indian Cobra bioactive components and polysaccharides of plants]. *Biokhimiya* [Biochemistry]. 2005, т. 70, № 8, pp. 1145-1150.
5. Goroshko O. M., Zamors'kii I. I. *Likuval'na effektivnist' odnorazovogo vvedennya liposomal'nogo preparatu kvvertsetinu «Lipoflavon» pri eksperimental'nii gostrii nirkovii nedostatnosti* [Therapeutic efficacy of a single administration of the drug lososinnoe quercetin "Lipoflavon" in experimental acute renal failure]. *Visnik farmatsii* [Bulletin of pharmacy]. 2008, №1(53), pp. 67-71.
6. Danilevs'kii M. F., Borisenko A. V. *Do pitannya shchodo etiologii, klasifikatsii ta terminologii zakhvoryuvan' tkanin parodonta* [To the question about etiology, classifications and terminology of diseases of fabrics of parodont]. *Novini stomatologii* [Dentistry news]. 2001, №1, pp. 8-10.
7. Zaporozhets N.N. *Ispol'zovanie immunomodulyatorov mestnogo deistviya pri lechenii khronicheskogo kataral'nogo gingivita u lits molodogo vozrasta: avtoref. dis. kand.med.nauk.* [The use of immunomodulators of local action in the treatment of chronic catarrhal gingivitis in young adults: author. dis. on competition of a scientific degree Cand.honey.Sciences: spec. 14.01.22 "Dentistry"]. Odessa, 2005, 20 p.
8. Katurova G. F., Voropaeva L. V., Gordienko L. S. *Metody obsledovaniya pri zabolevaniyakh parodonta* [Examination methods for periodontal disease]. Khar'kov, KhGMU, 2001, 20 p.
9. Kislova O. V., Sapatii A. L., Kupnovits'ka I. G. *Korektsiya endotelial'noi disfunktsii, viklikanoi vplivom γ-oprominennya, za dopomogoyu rozchinnogo ta liposomal'nogo kvvertsetinu* [Correction of endothelial dysfunction caused by exposure to γ-irradiation, by using soluble and lososinnoe quercetin]. *Fiziologichnii zhurnal* [Physiological journal]. 2007, T.53, №3, pp. 78-81.
10. Kutsevlyak V. I. *Profilaktika stomatologicheskikh zabolevanii* [Prevention of dental diseases]. Kh., KhGMU, 2001, 216 p.
11. Levitskii A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. *Kvertulin: vitamin R, prebiotik, gepatoprotektor* [Kvertulin. Vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor]. Odessa, KP OGT, 2012, 20 p.
12. Levitskii A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. *Fermentativnyi metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- i prebiotikov: metod. rekomendatsii* [Enzymatic method for the determination of dysbiosis of the oral cavity for screening Pro - and prebiotics: method. recommendations]. K., GFTs MZU, 2007, 26 p.
13. Levitskii A. P., Den'ga O. V., Makarenko O. A. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkanei rotovoi polosti: metod. Rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of tissues of the oral cavity: method. recommendations]. Odessa, KP OGT, 2010, 16 p.
14. Levitskii A. P. *Lizotsim vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005, 74 p.
15. Levitskii A. P., Makarenko O. A., Rossokhanova L. N. *Salivatsiya u zdorovykh lits raznogo vozrasta i u stomatologicheskikh bol'nykh* [Salivation in healthy individuals of different ages and in dental patients]. *Visnik stomatologii*, [Journal of dentistry]. 2005, Spetsvipusk, №2, pp. 7-8.

16. Levitskii A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. Vliyanie kvertulina na biokhicheskie pokazateli vospaleniya i disbioza v desne kryс после vozdeistviya lipopolisakharida [The influence of "Quertulin" upon the biochemical indices of inflammation and dysbiosis in gum of rats after the affection with lipopolysaccharide]. *Visnik mors'koї meditsini* [Herald Marine Medicine]. 2012, № 4 (58), pp. 99-103.
17. Makarenko O. A., Sokolova I. I., Khlystun N. L. Vliyanie oral'nogo fitogelya s gialuronovoi kislotoi na razvitie eksperimental'nogo stomatita [The influence of the oral fitogeli with hyaluronic acid on the development of experimental stomatitis]. *Visnik stomatologii* [Journal of dentistry]. 2013, № 1, pp. 24-26.
18. Malanchuk V. A., Brichkin V. I. Primenenie bioflavonoidov v kompleksnom lechenii gnoinovospalitel'nykh zabolevanii chelyustno-litsevoi oblasti [The use of bioflavonoids in the complex treatment of purulent-inflammatory diseases of maxillofacial area]. *Sovremennaya stomatologiya* [Modern dentistry]. 2004, №4, pp. 90-91.
19. Mashchenko I. S. *Bolezni parodonta* [Paradontal diseases]. Dnepropetrovsk, KOLO, 2003, 272 p.
20. Khlystun N. L. Lechebnoe deistvie kvartetina i gialuronovoi kisloty pri vozdeistvii na desnu lipopolisakharida [The therapeutic effect of quercetin and hyaluronic acid when exposed to the gum of lipopolysaccharide]. *Visnyk stomatologii* [Journal of dentistry]. 2014, № 1 (86), pp. 8-13.
21. Khlystun N. L., Sokolova I. I., Khromagina L. N. Lechebno-profilakticheskoe deistvie aplikatsii gelya s gialuronovoi kislotoi na sostoyanie desny kryс s eksperimental'nyim gingivitom [The therapeutic and preventive effect of applications of gel with hyaluronic acid upon the state of gums of rats with the experimental gingivitis]. *Visnik stomatologii* [Journal of dentistry]. 2012, № 3 (80), pp. 8-11.
22. Yarova S. P., Butuk D. V., Vakhid Khadzhi Safar. Rezul'taty primeneniya Enterosgelya pri lechenii vospalitel'nykh zabolevanii parodonta [The results of the application of Enterogel in the treatment of inflammatory periodontal diseases]. *Sovremennaya stomatologiya* [Modern dentistry]. 2004, №3, pp. 54-55.
23. Grande L. La, Ding Z., Houston M. Normalizing effects of bioflavonoids on EtOH-induced indices of lipid peroxidation in rat neonates and dams. *Pharm. Biol.*, V.41, №3, pp. 188-193.
24. Pavia M., Nobile C. J., Bianco A. Meta-analysis of local metronidazole in the treatment of chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol*, 2004, Vol.75(6), pp. 830-836.
25. Sediacek M. J. Antibiotic resistance in a vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol. Immunol*, 2007, Vol.22, №5, pp. 333-339.
26. Singla A. K., Chawla M., Singh A. Nimesulid: some pharmaceutical and pharmacological aspects - an update. *J. Pharmac. Pharmacol*, 2000, 52, pp. 467-486.

Контактная информация:

Хлистун Наталья Леонидовна – кафедра стоматологии факультета последипломного образования Харьковского национального медицинского университета.

Почтовый адрес: 62433, Украина, Харьковская область, Харьковский район, г. Люботин, ул. Руднева.

E-mail: natalja_khlistun@i.ua

Телефон: +380501683129