

Комплексное лечение хронического пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием никотин аденин динуклеотид гидрида

М. Ш. Мустафаев¹, д.м.н. проф.

М. А. Амхадова¹, д.м.н. проф.

И. С. Амхадов¹

А. А. Хамукова²

Э. Ш.-О. Алескеров¹

¹ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

²ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

Complex treatment of chronic periodontitis of mild and moderate severity using nicotine adenine dinucleotide hydride

M. Sh. Mustafaev, M. A. Amkhadova, I. S. Amkhadov, A. A. Khamukova, E. Sh.-O. Aleskerov

Moscow regional research clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. Institute of dentistry and maxillofacial surgery

Резюме

В статье обсуждается методика лечения хронического пародонтита с применением дентального геля, содержащего NADH. Применение NADH при заболеваниях пародонта способствует устранению воспалительных явлений и способствует регенерации слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: пародонтит, гипоксия зависимые реакции, регенерация, дентальный гель.

Abstract

The article discusses the method of treatment of chronic periodontitis using a dental gel containing NADH. The use of NADH for chronic periodontitis helps to eliminate inflammatory phenomena and stimulates the regeneration of the oral mucosa.

Key words: hypoxia dependent reactions, chronic periodontitis, regeneration, dental gel.

Пародонтит характеризуется хроническим воспалением тканей, поддерживающих зубы, которое инициируется множеством грамотрицательных анаэробных патогенов, включая *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythi* [1, 2]. При биопсии тканей пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) с использованием иммуноокрашивания вестерн-блоттингом и анти-NIF-1 α установлены гипоксические изменения тканей и повышенное содержание NIF-1 α [3, 7, 9]. В результате этого повреждаются структуры ДНК и р-РНК, органеллы клетки, возрастает активность внутриклеточных ферментов и как следствие возросшего протеолитического потенциала, деструктивных процессов в пародонте. Конечным результатом этих процессов является развитие кислородзависимых патологических процессов в виде гипоксии, хронического воспаления и интоксикации [1, 7, 11].

При гингивите или углублении пародонтальных карманов формирование биопленки и размножение анаэробных бактерий приводит к еще более выраженному ограничению кислородного снабжения тканей, что имеет патогенетическое значение для прогрессирования хронического пародонтита. В последнее время благодаря молекулярно-генетическим исследованиям доказано, что адаптация к низкому напряжению кислорода или гипоксии в тканях опосредуется путем транскрипционного фактора, называемого гипоксия-индуцибельный фактор (HIF) [5, 10, 12].

При консервативном лечении пародонтита сложно добиться результата в полной мере. Метаболические сдвиги при гипоксии – частые спутники воспалительных процессов в пародонте. Накопление внутриклеточного HIF-1 способствует транскрипции спектра генов, направленных на поддержание клеточного гомеостаза, а именно – экспрессию ряда ангиогенных факторов для улучшения кровоснабжения

в необходимых областях, включая воспаленный периодонт [8]. Речь идет о VEGF, тромбоцитарном факторе роста (PDGF) и ангиопротееине-1 и -2 [6, 9, 10]. После первичного ответа на бактериальную инвазию активация Т-хелперов инициирует адаптивный ответ. Воспаление пародонта усиливается и хронизируется через многочисленные аутокринные и паракринные реакции цитокинов, действующих на клетки внутри периодонтальной ткани. Цитокины представляют собой низкомолекулярные водорастворимые гликопротеины, секретируемые гемопоэтическими и негематопоэтическими клетками в ответ на внедрение инфекции. Они являются важными ключевыми молекулами и сигнальными медиаторами в патогенезе пародонтита, участвующими в очень сложном скоординированном иммуннопатологическом ответе при ХГП и играют роль в воздействии специфических лейкоцитов на ткани пародонта, при активации остеокластогенеза и стимуляции резорбции кости [4, 11, 12].

В связи с вышеизложенным, необходимо поиск лекарственных средств без химически агрессивных веществ в составе, лучше на основе экологически чистого субстрата, с функциями нормализации кислородного обмена в клетках и тканях, повышения иммунной защиты и реэпителизацией поврежденных участков. Также важно, чтобы данные препараты не вмешивались в сформировавшиеся микробные сообщества биотипов ротовой полости. При лечении хронического пародонтита кроме местных антисептических и антибактериальных средств стоматологи обращают свое внимание на препараты, которые не содержат химических агрессивных агентов, обладают естественными механизмами нормализации функциональной активности клеток и тканей. Одним из перспективных направлений в клинической практике является применение средств, которые не изменяя состояние микробиоценоза различных биотипов полости рта, могут повысить уровень иммунной защиты и восстановить функции поврежденных клеток. NADH – это Никотинамид-Аденин-Динуклеотид-Гидрид, который, проникая через клеточную и митохондриальную мембрану, вступает в цикл Кребса, повышает выработку АТФ клеткой, нейтрализует свободные радикалы.

Механизм действия NADH состоит в том, что он, проходя через клеточную, а затем митохондриальную мембрану, встраивается в цикл Кребса, приводя к увеличению продукции АТФ. Также, НАДХ вступает во взаимодействие с активными формами кислорода, образуя воду и энергию, в том числе, нейтрализуя свободные радикалы. Соответственно, чем больше этого субстрата находится в клетке, тем больше энергии она может сгенерировать, а значит дольше функционировать.

НАДХ присутствует во всех клетках животных и растений и поэтому в нашем каждодневном питании он также есть, его больше в рыбе и мясе. Но через ЖКТ его поступление минимально, поскольку желудочный сок быстро разрушает НАДХ.

НАДХ ДЕНТАЛ ГЕЛЬ успешно применяется во многих стоматологических клиниках при лечении десен.

Благодаря этому время заживления ран и реэпителизации заметно сокращалось. Гингивит и кровоточивость десен уходили за несколько дней, а длительность заживления ран после хирургических вмешательств (после экстракции зуба) уменьшалась на одну треть. НАДХ ДЕНТАЛ ГЕЛЬ также способен влиять на патогенные микроорганизмы в ротовой полости [3, 11, 12, 13].

Патофизиологический механизм действия дентального геля НАДХ на ткани пародонта при лечении пациентов с ХГП до конца не изучен. Установленный благоприятный эффект НАДХ на микроциркуляторное обеспечение тканей пародонта при лечении не может не сказаться на местном тканевом кислородном обеспечении, напряжении pO_2 и выраженности гипоксии в очаге воспаления. Следовательно, возможно при применении дентального геля НАДХ у пациентов с ХГП предположить изменение гипоксия-зависимых иммунных реакций в ответ на бактериальное воспаление. В связи с вышеизложенным, изучение гипоксия-зависимых антимикробных иммунных комплексов при ХГП может пролить свет на новые аспекты патогенеза заболевания и методов его лечения.

Цель исследования: определить клиническую эффективность дентального геля Никотинамид-Аденин-Динуклеотид-Гидрида в составе комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита.

Материалы и методы

Всего в работе были обследованы и пролечены 60 пациентов в возрасте от 30 до 45 лет. Средний возраст составлял $38,05 \pm 0,54$ года.

В контрольную группу для иммунологических показателей вошли 15 практически здоровых лиц (8 мужчин и 7 женщин) возраста 30–40 лет без патологии пародонта, у которых определяли значения изучаемых иммунологических показателей в норме.

60 пациентов наблюдались с диагнозом К05.31 по МКБ-10 (хронический генерализованный пародонтит).

Общую клиническую группу составили 34 женщины (56,7%)

и 26 (43,3%) мужчин. Средний возраст женщин был $37,5 \pm 0,78$ лет (медиана 38 лет) и мужчин $38,8 \pm 0,71$ лет (медиана 39 лет).

Пациенты с ХГП в зависимости от глубины пародонтальных карманов были разделены на две категории – с легкой степенью тяжести (глубина ПК до 3,5 мм) и средней степенью тяжести (глубина ПК от 4 до 6 мм). Число пациентов с легкой степенью тяжести составило 27 (45%), а со средней степенью тяжести – 33 (55%).

Подгруппы пациентов были сформированы в зависимости от тактики лечения ХГП. В состав комплексного лечения пациентов 1 группы ($n=30$) дополнительно включено введение в пародонтальные карманы дентального геля Никотинамид-Аденин-Динуклеотид-Гидрида. Препарат вводили в пародонтальные карманы. Длительность экспозиции также составляла 20 минут 1 раз в день в течение 10 дней.

Лечение пациентов 2 группы ($n=30$) было стандартным: обучение правильной индивидуальной гигиене, профессиональная гигиена полости рта путем аппаратного удаления наддесневых и поддесневых зубных отложений, пигментированного налета аппаратами Piezon Master 400 и Air flow (EMS, Швейцария) с последующим медикаментозным орошением пародонтальных карманов 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата, полирование поверхностей зубов пастой Detartrine Z (Septodont, Франция) устранение местных факторов, способствующих скоплению и активации действия микробного фактора (коррекция пломб и протезов), шинирование подвижных зубов с применением материалов на основе неорганической матрицы-стекловолокна (GlasSpan, США, и Fiber Splint, Швейцария) и жидких фотополимеров, функциональное избирательное пришлифовывание, устранение дефектов окклюзии и артикуляции.

Распределение пациентов 1 и 2 групп с учетом пола и тяжести заболевания отражено в таблице 1. Соотношение долей пациентов в зависимости от пола и тяжести заболевания в двух группах было сходным. Учитывая также отсутствие различия

возрастных характеристик в группах, можно сделать заключение, что две выборки характеризовали общую генеральную совокупность и не имели отличительных особенностей, препятствующих проведению сравнительного исследования.

Статистический анализ результатов был выполнен с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Тест на нормальность распределения был выполнен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Большинство выборочных данных не соответствовали нормальному распределению, что явилось основанием для использования непараметрических критериев. Парное сравнение между группами проводили с помощью критерия Манна-Уитни, при оценке различия показателей до и после лечения с помощью критерия Вилкоксона. Тесноту корреляционной связи оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Все тесты были выполнены при уровне значимости $p < 0,05$.

Индекс гигиены ротовой полости у пациентов клинической группы оценивали по методу Грин-Вермиллиона. В общем у пациентов с ХГП индекс гигиены составил $2,45 \pm 0,06$ баллов с колебанием показателя около медианы в 50% наблюдений от 2 до 2,95 баллов (табл. 3.1), что соответствует удовлетворительному состоянию гигиенического статуса полости рта.

Результаты исследований

В клинических подгруппах пародонтологические индексы по ходу лечения и последующего наблюдения течения заболевания определяли в динамике через 14 дней, 3 месяца и 6 месяцев от начала консервативной терапии.

Динамика пародонтального индекса у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения ХГП с учетом тяжести заболевания приведена в таблице 2.

В 1 группе во все периоды наблюдения ПИ был ниже исходного уровня, а во 2 группе статистически значимое снижение установлено только через 14 дней.

Нами было изучено, как использование антиоксиданта Никотинамид-

Таблица 1
Распределение пациентов с ХГП 1 и 2 групп с учетом пола и тяжести заболевания

Группа	Пол	Величина	ХГП легкой степени тяжести	ХГП средней степени тяжести	Всего
1 (n=30)	Жен.	Абс.	8	8	16
		%	50,00%	50,00%	
	Муж.	Абс.	6	8	14
		%	42,86%	57,14%	
Всего	Абс.	14	16	30	
	%	46,67%	53,33%	100,00%	
2 (n=30)	Жен.	Абс.	7	11	18
		%	38,89%	61,11%	
	Муж.	Абс.	6	6	12
		%	50,00%	50,00%	
	Всего	Абс.	13	17	30
		%	43,33%	56,67%	100,00%

Таблица 2
Динамика пародонтального индекса у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения ХГП с учетом тяжести заболевания

Группа	Степень тяжести	Исходно	Через 14 дней	Через 3 мес.	Через 6 мес.
1	Легкая	$1,1 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,04$	$0,73 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,04$
	Средняя	$2,7 \pm 0,15$	$1,8 \pm 0,06$	$1,9 \pm 0,04$	$2,0 \pm 0,05$
2	Легкая	$1,1 \pm 0,08$	$0,99 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,07^*$	$2,7 \pm 0,08^*$
	Средняя	$2,8 \pm 0,14$	$2,0 \pm 0,07$	$2,6 \pm 0,13^*$	$2,8 \pm 0,07^*$

Примечание: * – достоверная вероятность различия 1 и 2 групп при $p < 0,05$ (по критерию Манна-Уитни).

Аденин-Динуклеотид-Гидрида, нейтрализующего свободные радикалы кислорода, сказываются на гипоксия-зависимых и иммунорегуляторных защитных факторах при лечении ХГП. Как известно, токсические свойства свободных радикалов, направленные на бактерии, к сожалению, ведут к деструкции нормальных функционирующих клеток в ткани.

В результате исследования было установлено, что в 1 группе по срав-

нению со 2 группой дополнительное терапевтическое воздействие антиоксиданта НАДГ привело к снижению синтеза и накопления HIF-1 α в воспалительном экссудате у пациентов со средней тяжестью заболевания через 3 мес. и у больных с легкой и средней степенью тяжести ХГП через 6 мес. наблюдения (табл. 3).

В 1 группе по сравнению с исходным уровнем наблюдалось последо-

Таблица 3
Динамика концентрации HIF-1 α (пг/мкл) в содержимом пародонтальных карманов у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения ХГП с учетом тяжести заболевания

Группа	Степень тяжести	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
1	Легкая	$87,8 \pm 2,67$	$82,1 \pm 1,54$	$78,6 \pm 0,72$
	Средняя	$278,1 \pm 14,31$	$161,2 \pm 8,68$	$146,9 \pm 7,23$
2	Легкая	$92,1 \pm 1,94$	$78,8 \pm 0,78$	$91,1 \pm 1,59^*$
	Средняя	$288,8 \pm 16,32$	$198,7 \pm 13,39^*$	$235,7 \pm 9,95^*$

Примечание: * – достоверная вероятность различия 1 и 2 групп при $p < 0,05$ (по критерию Манна-Уитни).

вательное снижение концентрации HIF-1 α в содержимом пародонтальных карманов:исходно – 189,3 \pm 19,2 пг/мкл, через 3 мес. – 124,3 \pm 7,5 пг/мкл, через 6 мес. – 115,1 \pm 6,6 пг/мкл. Между тем, во 2 группе снижение концентрации HIF-1 α наблюдалось только через 3 мес. (с 203,6 \pm 20,2 пг/мкл до 146,7 \pm 11,2 пг/мкл), а через 6 мес. концентрация HIF-1 α повышалась до 173,0 \pm 14,4 пг/мкл.

При повышении уровня HIF-1 α выше 103 пг/мкл, риск развития ХГП средней степени тяжести возрастал в 4,2 раза (табл. 4).

С развитием средней степени поражения пародонта при ХГП было сопряжено повышение концентрации кателицидина LL37 в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с ХГП более 17,2 пг/мл с диагностической чувствительностью 88% и специфичностью 65,7%

При проведении корреляционного анализа была выявлена очень тесная взаимосвязь между концентрацией гипоксия-зависимого фактора-1 α и антимикробного пептида кателицидина LL37 ($R=0,88$; $p<0,001$), тесная связь между антимикробным защитным фактором и провоспалительным цитокином ИЛ-6 ($R=0,70$; $p<0,001$) и умеренная связь между концентрацией гипоксия-зависимого фактора-1 α и провоспалительным медиатором ИЛ-6 ($R=0,56$; $p<0,001$).

Проведение корреляционного анализа позволило выявить, что все изучаемые биомаркеры в воспалительном экссудате имели статистически значимую прямую корреляционную связь с количеством пародонтопатогенных бактерий. Однако, с большей теснотой бактериальная обсемененность была связана с концентрацией кателицидина LL37 ($R=0,913$; $p<0,001$) и HIF-1 α ($R=0,728$; $p=0,004$).

Если связь количественных показателей, характеризующих микробиоценоз полости рта с концентрацией антимикробных пептидов, факт доказанный, то относительно HIF-1 α – факт новый. Объяснение установленной корреляционной связи между количеством пародонтопатогенных бактерий в содержимом пародонтальных карманов и HIF-1 α при ХГП видится в следу-

Таблица 4
Соотношение диагностической чувствительности и специфичности для уровней HIF-1 α в содержимом пародонтальных карманов при утяжелении патологии пародонта при ХГП от легкой к средней степени тяжести

Критерий	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС	ОШ
>89	96,77	83,3–99,9	41,38	23,5–61,1	1,65
>90	93,55	78,6–99,2	41,38	23,5–61,1	1,60
>92	93,55	78,6–99,2	44,83	26,4–64,3	1,70
>93	93,55	78,6–99,2	48,28	29,4–67,5	1,81
>94	93,55	78,6–99,2	51,72	32,5–70,6	1,94
>95	93,55	78,6–99,2	58,62	38,9–76,5	2,26
>97	90,32	74,2–98,0	62,07	42,3–79,3	2,38
>99	90,32	74,2–98,0	65,52	45,7–82,1	2,62
>100	90,32	74,2–98,0	68,97	49,2–84,7	2,91
>101	87,10	70,2–96,4	72,41	52,8–87,3	3,16
>102	87,10	70,2–96,4	75,86	56,5–89,7	3,61
>103 *	87,10	70,2–96,4	79,31	60,3–92,0	4,21
>146	83,87	66,3–94,5	79,31	60,3–92,0	4,05
>154	80,65	62,5–92,5	79,31	60,3–92,0	3,90
>176	74,19	55,4–88,1	79,31	60,3–92,0	3,59
>189	70,97	52,0–85,8	82,76	64,2–94,2	4,12
>245	67,74	48,6–83,3	82,76	64,2–94,2	3,93
>250	64,52	45,4–80,8	82,76	64,2–94,2	3,74
>264	61,29	42,2–78,2	82,76	64,2–94,2	3,55
>270	54,84	36,0–72,7	82,76	64,2–94,2	3,18
>276	51,61	33,1–69,8	82,76	64,2–94,2	2,99
>283	51,61	33,1–69,8	86,21	68,3–96,1	3,74
>294	48,39	30,2–66,9	86,21	68,3–96,1	3,51
>299	45,16	27,3–64,0	86,21	68,3–96,1	3,27
>301	38,71	21,8–57,8	86,21	68,3–96,1	2,81
>302	35,48	19,2–54,6	86,21	68,3–96,1	2,57
>303	32,26	16,7–51,4	86,21	68,3–96,1	2,34
>310	25,81	11,9–44,6	86,21	68,3–96,1	1,87
>312	22,58	9,6–41,1	86,21	68,3–96,1	1,64
>315	22,58	9,6–41,1	89,66	72,6–97,8	2,18
>324	16,13	5,5–33,7	89,66	72,6–97,8	1,56
>330	16,13	5,5–33,7	93,10	77,2–99,2	2,34
>338	12,90	3,6–29,8	93,10	77,2–99,2	1,87
>340	9,68	2,0–25,8	93,10	77,2–99,2	1,40
>345	6,45	0,8–21,4	93,10	77,2–99,2	0,94
>346	6,45	0,8–21,4	96,55	82,2–99,9	1,87

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, * – точка cut-off.

ющем. Местная гипоксия при ХГП повышает выживаемость анаэробных грамотрицательных патогенов и еще больше снижает кислородное напряжение в тканях в непосредственной близости от колоний. Клеточные линии мышей, лишенные гена *HIF1A*, имели ослабленные иммунные эффекторные молекулы и сниженную бактерицидную способность биоло-

гических жидкостей (Dehne N. et al., 2009). Таким образом, способность адаптироваться к снижению тканевого напряжения кислорода через синтез и стабилизацию HIF-1 α , поддерживает контроль за иммунными клетками во всех тканевых средах, необходимый для успешной ликвидации патогенов.

Использование НАДГ в комплексном лечении пациентов с ХГП

сопровождалось улучшением гигиенического состояния полости рта в течение 3 мес. от начала терапии. При стандартной терапии ХГП во 2 группе период выраженного снижения ИГ отмечался в более сжатые сроки с формированием тенденции к повышению ИГ уже через 3 месяца наблюдения. Снижение индекса РМА относительно исходного уровня в 1 группе наблюдалось в большей мере по сравнению со 2 группой. Следовательно, при использовании НАДГ воспалительные изменения десны в 1 группе купировались лучше, особенно при легкой степени тяжести ХГП.

Анализ динамики пародонтального индекса у пациентов 1 и 2 групп позволил установить эффективный отдаленный эффект лечения в 1 группе: как при легкой, так и при средней степени тяжести ХГП у пациентов 1 группы ПИ был статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем во 2 группе. В 1 группе во все периоды наблюдения ПИ был ниже исходного уровня, а во 2 группе статистически значимое снижение установлено только через 14 дней.

Итак, в работе была доказана клиническая эффективность дополнительного применения НАДГ к стандартной терапии ХГП. При использовании НАДГ с большей эффективностью купировались воспалительные изменения десны, улучшалось гигиеническое состояние полости рта, сокращался объем остеодеструкции – ограничивались ПК по глубине, снижался пародонтальный индекс.

В 1 группе по сравнению со 2 группой дополнительное терапевтическое воздействие антиоксиданта НАДГ привело к снижению синтеза и накопления HIF-1 α в воспалительном экссудате у пациентов со средней тяжестью заболевания через 3 мес. и у больных с легкой и средней степенью тяжести ХГП через 6 мес. наблюдения.

В 1 группе по сравнению с исходным уровнем наблюдалось последовательное снижение концентрации HIF-1 α в содержимом пародонтальных карманов: исходно $189,3 \pm 19,2$ пг/мкл, через 3 мес. $124,3 \pm 7,5$ пг/мкл, через 6 мес. $115,1 \pm 6,6$ пг/мкл. Между тем, во 2 группе снижение концентрации HIF-1 α наблюдалось только через 3 мес. (с $203,6 \pm 20,2$ пг/мкл до $146,7 \pm 11,2$ пг/мкл), а через 6 мес. концентрация HIF-1 α повышалась до $173,0 \pm 14,4$ пг/мкл.

Эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта и лейкоциты для производства АТФ преимущественно используют гликолиз, что позволяет компенсировать снижение окислительного обмена при локальной гипоксии (Gale D.P. et al., 2010). HIF-1 α способствует активации гликолитических ферментов и повышению доступности АТФ (Choi H., 2014). Применение дентального геля Никотинамид-Аденин-Динуклеотид-Гидрида предотвращает истощение АТФ, что важно для протекания защитных иммунных реакций. Использование субстратной формы АТФ сопровождается снижением гипоксии в тканях, а следовательно снижением уровня гипоксия-зависимого фактора HIF-1 α . Кроме того, при снижении уровня HIF-1 α происходило сочетанное ограничение синтеза ИЛ-6 и кателицидина LL37, что по совокупности свидетельствовало о снижении воспалительного повреждения тканей пародонта.

Таким образом, дополнительное назначение дентального геля Никотинамид-Аденин-Динуклеотид-Гидрида в составе комплексного лечения ХГП сопровождалось повышением клинической эффективности терапии за счет активации гипоксия-зависимых и иммунорегуляторных защитных механизмов, ограничения воспаления и деструкции тканей пародонта.

Список литературы

1. Амхадова М.А., Копецкий И.С., Прокопьев В.В. Комплексное лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с применением фотодинамической терапии. // Медицинский алфавит. – 2016 – Том 1 – № 2. – С. 31–35.
2. Зорина О.А., Венедиктова В.А., Прокопьев В.В., Амхадова М.А. Изучение влияния пародонтопротекторов на состояние пародонта в норме и при хроническом пародонтите. // Стоматология для всех. – 2016. – № 3 – С. 34–39.
3. Зорина О.А., Ф.К. Мустафина, О.А. Борискина, И.С. Беркутова Результаты исследования эффективности применения фитопрепарата Alfa Nectar у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. // Фарматека. – 2016. – № 10(323). – С. 50–57.
4. Зорина О.А., Ф.К. Мустафина, О.А. Борискина, И.С. Беркутова, О.А. Серебрякова Эффективность применения «ПРОФ. ГЕОРГ БИРКМАЙЕР НАДХ ДЕНТАЛ ГЕЛЬ» в составе комплексного лечения у пациентов с хроническим пародонтитом. // Стоматология для всех. – 2018. – № 3. – С. 12–17.
5. Кит О.И., Е.Ф. Комарова, В.И. Кононенко. Экспрессия транскрипционных факторов в тканях рака слизистой оболочки полости рта. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 517 – 520.
6. Лукьянова А.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 1. – С. 3 – 19.
7. Овчаренко Е.С., Еричев, Т.В. Аксенова, С.В. Мелехов Иммунологическая и микробиологическая оценка эффективности гигиены полости рта в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Е.С. Овчаренко, В.В. // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3. – № 24(321). – С. 38–41.
8. Ghallab N.A. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: review of the current evidence. // Arch Oral Biol. 2018; 87:115–124.
9. Groeger S.E., J. Meyle Epithelial barrier and oral bacterial infection. // Periodontol. 2000. – 2015. – Vol. 69(1). – P. 46–67.
10. Shengwei H., Wenguang, W. Zhiyong, Q. Xiaofeng et al. Crosstalk between the HIF-1 and Toll-like receptor/nuclear factor- κ B pathways in the oral squamous cell carcinoma microenvironment. // Oncotarget. – 2016. doi: 10.18632/oncotarget.9329.
11. Song Z.C., Zhou R., Shu, J. Ni. Hypoxia induces apoptosis and autophagic cell death in human periodontal ligament cells through HIF-1 α pathway. // Cell. Prolif. – 2012. – Vol. 45(3). – P. 239–248.
12. Wang J., Qi J., Zhao H. et al. Metagenomic sequencing reveals microbiota and its functional potential associated with periodontal disease // Scientific Reports. – 2013. – Vol. 3:1843. – P. 168–174.
13. Wu D., B. Chen F. Cui, X. He et al Hypoxia-induced microRNA-301b regulates apoptosis by targeting Bim in lung cancer / D. Wu.. // Cell. Prolif. – 2016. – Vol. 49(4). – P. 476–483.

Для цитирования: Мустафаев М.Ш., Амхадова М.А., Амхадов И.С., Хамукова А.А., Алескеров Э.Ш.-О. Комплексное лечение хронического пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием никотин аденин динуклеотид гидрида. Медицинский алфавит. 2020; (12):19-23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-12-19-23>

For citation: Mustafaev M.Sh., Amkhadova M.A., Amkhadov I.S., Khamukova A.A., Aleskerov E.Sh.-O. Complex treatment of chronic periodontitis of mild and moderate severity using nicotine adenine dinucleotide hydride. Medical alphabet. 2020; (12):19-23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-12-19-23>