

# Мікробіологічне обґрунтування складу медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих на генералізований пародонтит

Microbiological Substantiation of Medication Composition with Arginin for the Treatment of Patients with Generalized Periodontitis

**Борисенко А.В., д.мед.н., проф.,  
Куваєв О.С., ас., Відерська Г.В., ас.,  
Леснухіна Г.Л., ас.**

Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця

Borysenko A.V., Kuvayev A.S., Viderskaya G.V.,  
Liesnykhina A.L.

O.O. Bogomolets National Medical University

Адреса для кореспонденції:

Борисенко Анатолій Васильович

e-mail: anatoliy.borysenko@ntmu.ua

**Мета:** Визначення антибактеріальної дії компонентів запропонованої медикаментозної композиції на стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень. **Методи:** Для визначення антибактеріальної дії було обрано стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит. Для визначення протимікробної дії використовували метод дифузії в агар (метод «колодязів»). **Результати:** Кардіоаргінін не має антибактеріальної дії стосовно всіх досліджуваних мікроорганізмів. *P. aeruginosa* була стійкою до впливу усіх препаратів, крім хлоргексидину. Олія м'яти перцевої, Мірамістин та запропонована медикаментозна композиція чинили слабку антибактеріальну дію. Грампозитивні коки *S. aureus* та *S. epidermidis* були найбільш чутливими до досліджуваних медикаментозних препаратів. Гель Холісал та досліджувана медикаментозна композиція мали незначну антимікробну дію. Модифікована медикаментозна композиція М виявила найбільший антибактеріальний вплив стосовно стандартних штамів мікроорганізмів та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит. **Висновки:** Деякі компоненти запропонованої медикаментозної композиції мають слабо виражений антибактеріальний ефект. Композиція чинить найбільшу дію на грампозитивну мікрофлору та дріжджоподібні гриби роду *Candida*, водночас виявляється незначний антибактеріальний вплив на змішану мікрофлору пародонтальних кишень. Хлоргексидин виявився найбільш дієвим препаратом стосовно усіх досліджуваних штамів та змішаної мікрофлори. Висока антибактеріальна дія модифікованої медикаментозної композиції стосовно всіх досліджуваних видів мікрофлори дає підстави рекомендувати її для використання в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта.

**Ключові слова:** медикаментозна композиція з кардіоаргініном, мікробіологічні дослідження, антибактеріальна активність.

**Purpose:** To determine the antibacterial action of the components of the proposed pharmacological composition to the standard strains of microorganisms and mixed microflora of periodontal pockets.

**Methods:** To determine the antibacterial activity were selected standard strains of microorganisms and mixed microflora of periodontal pockets of patients with generalized periodontitis. To determine antimicrobial effect using agar diffusion method («wells» method). **Results:** Cardioarhinin has no antibacterial action for all studied microorganisms. *P. aeruginosa* was resistant to the action of all drugs except chlorhexidine. Oil of peppermint, myramistin and proposed pharmacological composition kept weak antibacterial activity. Weak antifungal action found in oil of peppermint, myramistin and pharmacological composition. Gram-positive cocci *S. aureus* and *S. epidermidis* were the most sensitive to investigational medicinal products. Holisal gel composition and investigated drug had little antibacterial effect. The modified drug composition M showed the most pronounced antibacterial activity against to the standard strains and mixed microflora of periodontal pockets of patients with generalized periodontitis.

**Conclusions:** The components of the proposed pharmacological composition have mild antibacterial activity. The composition exhibits the highest effect to gram-positive microorganisms and yeast fungi of the genus *Candida*. To the mixed microflora of periodontal pockets was found negligible antibacterial effect. Chlorhexidine was the most effective drug against to all investigated strains and mixed microflora. High antibacterial effect of the modified drug compositions for all studied species of microflora gives reason for its use in the treatment of patients with periodontal disease.

**Key words:** pharmacological composition with cardioarginin, microbiological investigation, antibacterial activity.

Для медикаментозного лікування симптоматичного гінгівіту та пародонтальних кишень використовують низку різних медикаментозних препаратів: антибактеріальних, протизапальних тощо. Особливої уваги в патогенетичному лікуванні хворих на генералізований пародонтит заслуговують засоби, що впливають на процеси метаболізму [7, 9, 13, 15, 20, 22]. На сьогодні в різних галузях медицини застосовують препарати, які нормалізують метаболізм оксиду азоту. Він бере участь у процесах кровообігу, діяльності центральної і вегетативної нервової систем, імунної системи, процесах обміну, процесах вільнорадикального окислення, резистентності тощо [1–5, 8, 10, 11, 14, 19, 23, 25]. У спеціальній літературі є лише поодинокі роботи з вивчення ролі метаболізму оксиду азоту в розвитку захворювань пародонта [17].

Зважаючи на важливу роль проявів NO-залежної ендотеліальної дисфункції та метаболізму оксиду азоту в різних ланках патологічного процесу в пародонті, актуальним є застосування препаратів, що нормалізують ці процеси у комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта. З цієї точки зору доцільно застосувати препарати, так звані «донори оксиду азоту». Одним із таких препаратів є L-аргінін, який є джерелом утворення оксиду азоту. Зважаючи на це, основним компонентом медикаментозної композиції для лікування пацієнтів із захворюваннями пародонта був обраний препарат аргініну, зокрема Кардіоаргінін Здоров'я. Для посилення протизапальних та антибактеріальних властивостей цієї медикаментозної композиції до її складу додатково ввели стоматологічний Холісал гель зубний і ефірну олію м'яти перцевої (декларацийний патент України UA97987U від 10.04.2015 р.). З метою оптимізації складу медикаментозної

композиції перед її клінічним застосуванням важливо було з'ясувати, як окремі компоненти та композиція загалом впливають на мікрофлору.

Мета дослідження – визначення антибактеріальної дії окремих компонентів та запропонованої медикаментозної композиції загалом на стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Мікробіологічні дослідження проходили в два етапи. На першому етапі провели порівняльне мікробіологічне дослідження антибактеріальної дії окремих компонентів запропонованої медикаментозної композиції. Для порівняльного дослідження визначення чутливості мікрофлори використали такі компоненти та препарати:

1. Медикаментозна композиція (Кардіоаргінін Здоров'я (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), Холісал гель зубний (Фармзавод Ельфа А.Т., Польща), ефірна олія м'яти перцевої (ПрАТ «Люботинський завод «Продтовари», Україна).
2. Хлоргексидину біглюконат – 0,05% розчин (ТОВ «Лікери-горілчаний завод «Тетерів» для ТОВ «Фаргомед», Україна) – хлорвмісний антисептик галогенових сполук.
3. Мірамістин – 0,01% розчин (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) – катіонна поверхнево-активна речовина з антисептичною дією.
4. Метронідазол – 0,5% розчин (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) – антитрихомонадний препарат, який ефективно впливає на анаеробну мікрофлору.
5. Хлорофіліпт – 2% розчин (Філія ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» для ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», Україна) – антибактеріальний фітопрепарат.
6. Холісал гель зубний (Фармзавод

Ельфа А.Т., Польща) – містить холіну саліцилат та цеталконію хлорид, чинить протизапальну та антибактеріальну дію.

7. Ефірна олія м'яти перцевої (ПрАТ «Люботинський завод «Продтовари», Україна).

На другому етапі мікробіологічних досліджень визначили можливості посилення антибактеріальних властивостей запропонованої медикаментозної композиції. З цієї метою до складу композиції ввели стоматологічний гель Метрогіл Дента® та провели порівняльне визначення антибактеріальної дії препаратів:

1. Медикаментозна композиція Х (кардіоаргінін, гель Холісал, олія перцевої м'яти – деклараційний патент України на корисну модель UA97987U від 10.04.2015 р).
2. Медикаментозна композиція М (кардіоаргінін, гель Холісал, олія перцевої м'яти, у яку додатково доданий Метрогіл Дента®).
3. Метрогіл Дента® – стоматологічний гель для ясен – протимікробний препарат для комплексного лікування і профілактики деяких інфекційно-запальних захворювань порожнини рота.

## МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ СТАНДАРТНИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ВКАЗАНИХ ПРЕПАРАТІВ

Мікробіологічні дослідження проведені на кафедрі мікробіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Для визначення антибактеріальної дії обрали стандартні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* (ATCC 27923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 27922), а також дріжджоподібні гриби роду *Candida albicans* (ATCC 10231). Референтні тестові штами мікроорганізмів отримали з му-

зею живих культур Київського НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського.

Матеріал змішаної мікрофлори для мікробіологічного дослідження отримували із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит. Його забирали кореневою голкою із стерильною ватною турундою. У пародонтальну кишеню вводили кореневу голку зі стерильною турундою. Після забору матеріалу турунду вносили в стерильний 1% м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) і поміщали в термостат на 24 год. при температурі 37° С. Добова культура мікроорганізмів була інокульована відповідно до стандарту МакФарланда, що містить  $1,5 \times 10^8$  КУО/мл [6].

Для визначення протимікробної дії досліджуваних медикаментозних засобів використовували метод, який ґрунтується на здатності речовин проникати в товщу агару – метод дифузії в агар (метод «колодязів») [2, 6].

Спочатку у стерильні чашки Петрі наливали 10 мл «голодного» агару. Після охолодження нижнього шару агару на ньому встановили на однаковій віддалі один від одного циліндри (внутрішній діаметр –  $6,0 \pm 0,1$  мм) відповідно до досліджуваних препаратів. Навколо циліндрів заливали верхній шар – 13 мл розтопленого та охолодженого до 45–50° С агару,

змішаного з мікроорганізмами (в одні чашки – окремі стандартні штами та в інші – зі змішаною мікрофлорою пародонтальних кишень). Інокулять мікроорганізмів вносили у кількості 1 мл. Після охолодження верхнього шару агару циліндри виймали, поверхню застиглої м'ясо-пептонної агару (МПА) протягом 30–40 хв. підсушували при кімнатній температурі з напіввідкритими кришками. Препарати вносили в утворені лунки в кількості 30 мкл, з подальшою інкубацією в термостаті [18]. Тривалість інкубації чашок з бактеріями – 24 год. за температури 35° С, з грибами – 48–72 год. за температури 28–30° С. Діаметр зон затримки росту вимірювали з точністю до 1 мм. Оцінку антибактеріальної активності матеріалів визначали у мм за розміром зон затримки росту мікроорганізмів навколо кожного зразка [12, 21]. Ступінь антибактеріальної активності досліджуваних препаратів оцінювали за величиною зон пригнічення росту мікроорганізмів відповідно до параметрів:

1. Зона затримки росту діаметром до 8 мм або її відсутність вказує на те, що мікроорганізми нечутливі до внесеного у лунку препарату.
2. Зона затримки росту діаметром 8–13 мм вказує на малу чутливість культури.

3. Зона затримки росту діаметром 13–18 мм вважається показником чутливості мікроорганізмів.

4. Зона затримки росту діаметром більше 18 мм свідчить про високу чутливість мікробів [12, 24].

Кожен з експериментів для статистичної достовірності повторювали 3 рази. Визначали середнє арифметичне значення для кожної із досліджуваних груп антибактеріальних препаратів та середню статистичну похибку [16].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі мікробіологічного дослідження провели порівняльне визначення антибактеріальної активності окремих компонентів медикаментозної композиції та препаратів порівняння: Хлоргексидину, Мірамістину, Метронідазолу, Хлорофіліпту (табл. 1). Виявили різну антибактеріальну активність досліджуваних препаратів щодо стандартних тест-культур мікроорганізмів та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень.

Основний компонент медикаментозної композиції – кардіоаргінін – не виявив ніяких антибактеріальних властивостей стосовно всіх досліджуваних мікроорганізмів. Холісал гель показав слабку антибактеріальну дію щодо *S. aureus* (зона затримки рос-

Таблиця. 1. Визначення антимікробної дії досліджуваних препаратів: зони затримки росту (мм)

Досліджувані препарати	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	Змішана мікрофлора
Кардіоаргінін	–	–	–	–	–	–
Холісал гель	–	–	–	10,5±0,5	10,7±0,3	8,3±0,3
Олія м'яти перцевої	–	10,7±0,3	10,3±0,3	10,7±0,3	11,3±0,3	–
Метронідазол	–	–	–	–	–	–
Хлоргексидин	12,0±0,5	14,7±0,7	16,7±0,3	17,3±0,5	17,3±0,3	14,7±0,7
Хлорофіліпт	–	–	–	12,3±0,5	13,7±0,5	–
Мірамістин	–	9,3±0,5	–	9,7±0,3	9,3±0,3	15,7±0,3
Композиція	–	8,7±0,3	9,7±0,3	10,7±0,5	10,7±0,5	7,3±0,3

ту –  $10,5 \pm 0,5$  мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту –  $10,7 \pm 0,5$  мм) та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень. До інших тест-штамів мікроорганізмів препарат не виявив ніякої антибактеріальної активності. Олія м'яти перцевої чинила слабку антибактеріальну дію стосовно *E. coli* (зона затримки росту –  $10,7 \pm 0,3$  мм), *C. albicans* (зона затримки росту –  $10,3 \pm 0,3$  мм), *S. aureus* (зона затримки росту –  $10,7 \pm 0,3$  мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту –  $11,3 \pm 0,3$  мм). Інші досліджувані види мікроорганізмів були нечутливі до даного препарату. Медикаментозна композиція загалом чинила слабку антибактеріальну дію щодо *E. coli* (зона затримки росту –  $8,7 \pm 0,3$  мм), *C. albicans* (зона затримки росту –  $9,7 \pm 0,3$  мм), *S. aureus* (зона затримки росту –  $10,7 \pm 0,5$  мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту –  $10,7 \pm 0,5$  мм). Ця композиція не мала антибактеріальної активності щодо *P. aeruginosa*.

З препаратів порівняння Метронідазол не відзначався антибактеріальною активністю стосовно всіх видів досліджуваних мікроорганізмів. Хлорофіліпт виявив слабку антибактеріальну дію лише щодо стрептококів: *S. aureus* (зона затримки росту –  $12,3 \pm 0,5$  мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту –  $13,7 \pm 0,5$  мм). Інші досліджувані види мікроорганізмів були нечутливими до цього препарату. Мірамістин чинив слабку антибактеріальну дію щодо *E. coli* (зона затримки росту –  $9,3 \pm 0,5$  мм), *S. aureus* (зона затримки росту –  $9,7 \pm 0,5$  мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту –  $9,3 \pm 0,3$  мм) та зміша-

ної мікрофлори пародонтальних кишень (зона затримки росту –  $15,7 \pm 0,3$  мм). Найбільшою антибактеріальною активністю стосовно всіх досліджуваних видів мікроорганізмів відзначався хлоргексидин: *P. aeruginosa* (зона затримки росту –  $12,0 \pm 0,5$  мм), *E. coli* (зона затримки росту –  $14,7 \pm 0,5$  мм), *C. albicans* (зона затримки росту –  $16,7 \pm 0,3$  мм), *S. aureus* (зона затримки росту –  $17,3 \pm 0,5$  мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту –  $17,3 \pm 0,3$  мм) та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень (зона затримки росту –  $14,7 \pm 0,7$  мм).

Аналіз отриманих результатів показав, що деякі компоненти медикаментозної композиції мають слабку антибактеріальну дію. Власне сама медикаментозна композиція виявляла слабку антибактеріальну дію до всіх досліджуваних видів мікроорганізмів, за винятком *P. aeruginosa*. Активнішою антибактеріальною дією відзначалися лише 2 препарати порівняння – хлоргексидин та Мірамістин. Хлоргексидин виявляв антибактеріальну дію стосовно всіх досліджуваних штамів мікроорганізмів. На підставі отриманих результатів дійшли висновку про доцільність посилення антибактеріальної дію запропонованої фармакологічної композиції введенням до її складу хлоргексидину. Проте, слід враховувати, що в проведеному дослідженні використовували аеробні мікроорганізми. Як виявилось, вони були нечутливі до Метронідазолу. Проте, в клінічних умовах мікрофлора пародонтальних кишень переважно представлена анаеробними пародон-

топатогенними штамми мікроорганізмів. Тому, можна вважати доцільним уведення до складу медикаментозної композиції Метронідазолу.

На другому етапі мікробіологічного дослідження визначали антибактеріальну активність медикаментозної композиції, модифікованої введенням до її складу Метрогіл Дента®. Отже, для порівняльного дослідження визначення чутливості мікрофлори використали такі препарати:

4. Медикаментозна композиція Х (кардіоаргінін, гель Холісал, олія перцевої м'яти – деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015 р).

5. Медикаментозна композиція М (кардіоаргінін, гель Холісал, олія перцевої м'яти, у яку додатково доданий Метрогіл Дента®).

6. Метрогіл Дента® – стоматологічний гель для ясен – протимікробний препарат для комплексного лікування і профілактики деяких інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. Препаратом порівняння обрали Метрогіл Дента® (табл. 2).

Запропонована медикаментозна композиція виявляла слабку антибактеріальну дію до всіх досліджуваних видів мікроорганізмів, за винятком *P. aeruginosa* – зони затримки росту в середньому коливались від 7,7 до 9 мм. Стоматологічний гель для ясен Метрогіл Дента® (на відміну від чистого препарату Метронідазолу) виявив слабку антибактеріальну дію стосовно всіх досліджуваних видів мікроорганізмів: *P. aeruginosa* (зона затримки росту –  $9,3 \pm 0,3$  мм), *E. coli* (зона затримки росту

Таблиця 2. Визначення антимікробної дії досліджуваних препаратів: зони затримки росту (мм)

Досліджувані препарати	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	Змішана мікрофлора
Метрогіл Дента®	$9,3 \pm 0,3$	$11,7 \pm 0,3$	$12,1 \pm 0,5$	$12,1 \pm 0,5$	$13,3 \pm 0,5$	$10,7 \pm 0,3$
Композиція Х	—	$9 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,7$	$7,7 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,7$
Композиція М	$10,7 \pm 0,3$	$12,7 \pm 0,5$	$17,3 \pm 0,3$	$14,7 \pm 0,3$	$14,7 \pm 0,5$	$12,7 \pm 0,3$

–  $11,7 \pm 0,3$  мм), *S. albicans* (зона затримки росту –  $12,1 \pm 0,5$  мм), *S. aureus* (зона затримки росту –  $12,1 \pm 0,5$  мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту –  $13,3 \pm 0,5$  мм) та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень (зона затримки росту –  $10,7 \pm 0,3$  мм). Ймовірно, це можна пояснити наявністю у складі гелю певних антибактеріальних компонентів. Модифікована медикаментозна композиція виявила слабку антибактеріальну дію стосовно всіх досліджуваних видів мікроорганізмів: *P. aeruginosa* (зона затримки росту –  $10,7 \pm 0,3$  мм), *E. coli* (зона затримки росту –  $12,7 \pm 0,5$  мм), *S. albicans* (зона затримки росту –

$17,3 \pm 0,3$  мм), *S. aureus* (зона затримки росту –  $14,7 \pm 0,3$  мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту –  $14,7 \pm 0,5$  мм) та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень (зона затримки росту –  $12,7 \pm 0,3$  мм). Отже, введення до складу медикаментозної композиції стоматологічного гелю Метрогіл Дента® поліпшило її антибактеріальні властивості. Наявність у складі композиції препарату Метронідазолу буде сприяти її ефективнішому клінічному застосуванню, беручи до уваги антибактеріальну дію Метронідазолу стосовно анаеробних пародонтопатогенних мікроорганізмів.

## ВИСНОВКИ

Деякі компоненти запропонованої медикаментозної композиції з аргініном для лікування захворювань пародонта мають слабку антибактеріальну дію. Для її посилення до складу композиції був уведений стоматологічний гель Метрогіл Дента®. Додаткове введення Метрогіл Дента® покращує антибактеріальну активність розробленої композиції. Отримані результати мікробіологічного дослідження дають підстави рекомендувати її для використання в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоус А.М. Клеточные механизмы сосудистой патологии (обзор литературы) / А.М. Белоус, В.А. Малахов // Журн. АМН України. – 1998. – № 4. – С. 581–596.
2. Бойко Н.Н. Скрининг антимикробных свойств спиртоводных вытяжек из некоторых видов растительного сырья содержащего хинонпроизводные / Н.Н. Бойко, А.И. Зайцев, Т.П. Осолодченко // Annals of Mechnikov Institute. – 2014. – N 4. – С. 67–71.
3. Ванін А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванін // Биохимия. – 1998. – №7. – С. 924–930.
4. Ванін А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований / А. Ф. Ванін // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 867–869.
5. Ванін А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванін // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3–5.
6. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Методичні рекомендації / Ю.Л. Волянський та ін. – Київ, 2004. – 38 с.
7. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтит, пародонтит) / Г.Н. Вишняк. – Киев, 1999. – 216 с.
8. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. / Ю.А. Владимиров // Сорский образовательный журнал, 2000. – Т. 6, №12. – С. 13–19.
9. Герелюк В.І. Роль ліпідних медіаторів у перебігу генералізованого пародонтиту та ефективність їх корекції в комплексному лікуванні: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.22 «Стоматологія» / В.І. Герелюк. – Івано-Франківськ, 2001. – 36 с.
10. Гоженко А. И. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегатного состояния крови / А.И. Гоженко, С.Г. Котюжинская, А.И. Котюжинский // Укр. мед. альманах. – 2000. – № 1. – С. 13–17.
11. Гоженко А.И. Роль оксида азота в механизмах воспаления / А.И. Гоженко, В.П. Бабий, С.Г. Котюжинская, И.В. Николаевская // Эксперим. и клин. мед. – 2001. – № 3. – С. 13–17.
12. Гоцуля Т.С. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності серед галогенідів 1-алкіл-4-(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно-4н-1,2,4-тріазолу та їх диметильних аналогів / Т.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.М. Ачкасова // Запорозький медичинський журнал. – 2011. – №5. – С. 140–142.
13. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоровья, 2000. – 464 с.
14. Желнін Є.В. Хірургічна санація порожнини рота в осіб, що зазнали дії іонізуючого випромінювання: автореф. дис. ... канд. мед. наук, спец.: 14.01.22 «Стоматологія» / Є.В. Желнін. – Київ, 2006. – 20 с.
15. Мащенко І.С. Заболевания пародонта. / І.С. Мащенко. – Днепропетровск: КОЛО, 2003. – 272 с.
16. Мінцер О.П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. – К.: Вища шк., 2003. – 350 с.
17. Назарян Р.С. Патогенетичне обґрунтування корекції аліментарного фактора у комплексному лікуванні хвороб пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец.: 14.01.22 «Стоматологія» / Р.С. Назарян. – Київ, 2006. – 40 с.
18. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам / Семина Н.А. и др. // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 306–359.
19. Петренко Ю.М. Новые источники окиси азота, их возможная физиологическая роль и значение / Ю.М. Петренко, Д.А. Шашаурин, В.Ю. Титов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – №2. – С. 72–79.
20. Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур. – Киев, 2003. – 446 с.
21. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: 05.04.2007, № 167 – Офіц. вид. – К.: МОЗ України, 2007. – 70 с.
22. Середюк І.Н. Клініко-патогенетичні особливості застосування протизапальних засобів та ангіопротекторів в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец.: 14.01.22 «Стоматологія» / І.Н. Середюк. – К., 2005. – 20 с.
23. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник / А.А. Сосунов // Сорский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – №12. – С. 27–34.
24. Angelina M. de Almeida. Synthesis and antimicrobial activity of novel amphiphilic aromatic amino alcohols / Angelina M. de Almeida, Thiago Nascimento, Bianca S. Ferreira, Pedro P. de Castro, Vânia L. Silva, Cláudio G. Diniz, Mireille Le Hyaric // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2013. – №23. – P. 2883–2887.
25. Zamora R., Vodovotz V., Billiar T.R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases / R. Zamora, V. Vodovotz, T.R. Billiar // Molec. Med. – 2000. – Vol. 6, № 5. – P. 347–373.

## REFERENCES

1. Belous, A.M., & Malahov, V.A. (1998). *Zhurn. AMN UkraYini*, 4, 4, 581–596 (in Russian).
2. Boyko, N.N., Zaytsev, A.I. (2014). *Annals of Mechnikov Institute*, 4, 67-71 (in Russian).
3. Vanin, A.F. (1998). *Biohimiya*, 7, 924–930 (in Russian).
4. Vanin, A.F. (1998). *Biohimiya*, 7, 867–869 (in Russian).
5. Vanin, A.F. (2000). *Vestn. RAMN*, 4, 3–5 (in Russian).
6. Volianskyi, Iu.L. ta in. (2004). Vychennia spetsyfichnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv. *Metodychni rekomendatsii*. Kyiv (in Ukrainian).
7. Vishnyak, G.N. (1999). *Generalizovannyye zabolevaniya parodonta (parodontoz, parodontit)*. Kyiv (in Russian).
8. Vladimirov, Yu.A. (2000). *Sorovskiy obrazovatelnyy zhurnal*, 6, 12, 13–19 (in Russian).
9. Hereliuk, V.I. (2001). Rol lipidnykh mediatoriv u perebihu heneralizovanoho parodontytu ta efektyvnist yikh korektsii v kompleksnomu likuvanni. *PhD dissertation*. Ivano-Frankivsk (in Ukrainian).
10. Gozhenko, A.I., Kotyuzhinskaya, S.G., & Kotyuzhinskiy, A. I. (2000). *Ukr. med. Almanah*, 1, 13–17 (in Russian).
11. Gozhenko, A.I., Babiy, V.P., Kotyuzhinskaya, S.G., & Nikolaevskaya, I.V. (2001). *Eksperim. i Klin. Med.*, 3, 13–17 (in Russian).
12. Hotsulia, T.S. Panasenko, O.I., Knysh, Ie.H., & Achkasova, O.M. (2011). *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*. 5, 140-142. (in Ukrainian).
13. Danilevskij, N.F., & Borisenko, A.V. (2000). *Zabolevaniya parodonta*. Kiev. Zdorov'ja (in Russian).
14. Zhelnin, Ie.V. (2006). Khirurhichna sanatsiia porozhnyny rota v osib, shcho zaznaly dii ionizuiuchoho vyprominiuvannia. *PhD dissertation*. Kyiv (in Ukrainian).
15. Maschenko, I.S. (2003). *Zabolevaniya parodonta*. Dnepropetrovsk. KOLO (in Russian).
16. Mintser, O.P., Voronenko, Iu.V., & Vlasov, V.V. (2003). *Obroblenniia klinichnykh i eksperymentalnykh danykh u medytsyni*. Kyiv. Vyscha shk. (in Ukrainian).
17. Nazarian, R.S. (2006). Patohenetychne obruntuuvannia korektsii alimentarnoho faktora u kompleksnomu likuvanni khvorob parodonta. *PhD dissertation*. Kyiv (in Ukrainian).
18. Semina, N.A. i dr. (2004). *Klin. mikrobiol. antimikrob. Himioter.*, 6, 4, 306-359 (in Russian).
19. Petrenko, Yu.M., Shashaurin, D.A., & Titov, V.Yu. (2001). *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*, 2, 72–79 (in Russian).
20. Povoroznyuk, V.V., & Mazur, I.P. (2003). *Kostnaya sistema i zabolevaniya parodonta*. Kiev. (in Russian).
21. Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ» (2007): 05.04.2007, № 167 – Ofits. vyd. Kyiv: MOZ Ukrainy (in Ukrainian).
22. Serediuk, I.N. (2005). Kliniko-patohenetychni osoblyvosti zastosuvannia protyzapalnykh zasobiv ta anhioprotektoriv v kompleksnomu likuvanni heneralizovanoho parodontytu. *PhD dissertation*. Kyiv (in Ukrainian).
23. Sosunov, A.A. (2000). *Sorovskiy obrazovatelnyy zhurnal*, 6, 12, 27–34 (in Russian).
24. de Almeida, A.M., Nascimento, T., Ferreira, B.S, de Castro, P.P., Silva, V.L., Diniz, C.G. & Le Hyaric, M. (2013). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 23, 2883–2887 (in English).
25. Zamora, R., Vodovotz, V., & Billiar, T.R. (2000). Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases Billiar. *Molec. Med.* (Vol. 6, 5, 347-373) (in English).

Стаття надійшла в редакцію 16 червня 2016 року

НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ВИРОБНИК

**VITAPLANT®**  
ДЕНТАЛЬНІ ІМПЛАНТАТИ

*Лідер продажів*



ТЕХНОЛОГІЯ ПЕРЕВІРЕННЯ ЧАСОМ

+38 (061) 212 22 03  
+38 (067) 611 04 50  
+38 (097) 784 00 76

Базовий курс навчання

mail@vitaplant.pro  
www.vitaplant.pro