

О МЕСТЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Крайнов С.В.¹, Михальченко В.Ф.¹, Яковлев А.Т.¹, Попова А.Н.¹, Фирсова И.В.¹,
Михальченко А.В.¹, Старикова И.В.¹, Алешина Н.Ф.¹

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия (400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1), e-mail: krajnosergej@yandex.ru

Авторы рассматривают проблему хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста с точки зрения теории «иммуностарения», делая акцент на том, что иммунологические показатели в данном периоде жизни имеют несколько иные тенденции, а значит требуют более детального изучения с целью успешной их коррекции. В работе обосновывается важность иммуномодулирующей терапии как необходимого этапа комплексного лечения данной патологии в старших группах, предлагаются различные методики иммуномодуляции: с применением транскраниальной электростимуляции, полиоксидония, а также их сочетания. Проводится анализ иммунологических показателей венозной крови. В тех группах, где использовался тот или иной метод иммуномодуляции, наблюдалась достоверно более выраженная нормализация иммунологических показателей, в сравнении с традиционной схемой, оценка отдаленных результатов также показала высокую эффективность иммунотерапии (через 3 месяца тенденции динамики иммунологических показателей, отмеченные в процессе лечения, сохранялись).

Ключевые слова: стоматология, пародонтит, иммуномодулирующая терапия, геронтология, полиоксидоний, транскраниальная электростимуляция.

IMMUNOMODULATORY THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS IN ELDERLY PATIENTS

Krajnov S.V.¹, Mihalchenko V.F.¹, Jakovlev A.T.¹, Popova A.N.¹, Firsova I.V.¹,
Mihalchenko A.V.¹, Starikova I.V.¹, Aleshina N.F.¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia (400131, Volgograd, 1, Pavshikh Bortsov Sq.), e-mail: krajnosergej@yandex.ru

The authors consider the problem of chronic generalized periodontitis in the elderly, in terms of the theory of "inflammoaging", emphasizing that the immunological parameters in this age period of life have somewhat different trend, and, therefore, require a more detailed study, with a view to their successful adjustment. In this volume, the importance of therapies as a necessary stage of complex treatment of this disease in the older groups are offered different methods of the immunomodulatory therapy: using transcranial electrical stimulation, polyoxidonium, and combinations thereof. The article presents a study of immunological parameters of venous blood. In those groups, where it was used one or another method of the immunomodulatory therapy observed significantly greater normalization of immunological parameters in comparison with the conventional scheme, the evaluation late results also showed high efficacy of immunotherapy (after 3 months of trends in immunological parameters identified in the course of treatment, maintained).

Keywords: dentistry, periodontitis, immunomodulatory therapy, gerontology, polyoxidonium, transcranial electrical stimulation.

Как известно, возрастные изменения, происходящие в иммунной системе, крайне сложны, многочисленны и разнонаправлены, затрагивают все ее отделы и функциональные единицы, что непременно сказывается на характере протекания инфекционно-воспалительных процессов в организме пожилого человека. Не случайно в наши дни все чаще можно услышать термин «воспалительное старение», то есть вялое хроническое провоспалительное состояние [7]. Данное состояние связано с дисбалансом между

системами, обеспечивающими процесс воспаления (провоспалительные) и системами, препятствующими развитию воспалительной реакции (противовоспалительные). В частности, установлен факт увеличенной продукции провоспалительных цитокинов клетками периферической крови пожилых людей, в сравнении с молодыми индивидами [1]. Однако важен не только количественный, но и качественный анализ соотношения про- и противовоспалительных агентов. В случае преобладания провоспалительных, в частности цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 и др.), может наблюдаться высокая резистентность к инфекционным заболеваниям, но в то же время это влечет за собой увеличение вероятности развития в пожилом возрасте воспалительных процессов. С другой стороны, слабо выраженная воспалительная реакция (наблюдаемая, в частности, при высоких значениях противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-10)) хотя и способна, с эволюционной точки зрения, давать определенные преимущества и увеличивать выживаемость, тем не менее существенно повышает восприимчивость организма к инфекционным агентам [4; 5]. В частности, установлена прямая корреляционная зависимость между возрастом больных хроническим генерализованным пародонтитом и концентрацией противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Вследствие возрастных изменений иммунной системы у пациентов старшего возраста, из-за высокого уровня ИЛ-10 (как в крови, так и в десневой жидкости) – не происходит развития полноценной воспалительной реакции, в связи с чем в клинике наблюдается вялое, хроническое течение пародонтита [3; 6].

Следовательно, нарушение баланса про- и противовоспалительных факторов в пожилом возрасте приводит к своеобразному иммунологическому «парадоксу», не наблюдаемому в зрелый период: возникает вялотекущий воспалительный процесс, детерминированный высокими значениями противовоспалительных факторов, на фоне (что весьма любопытно) выраженных провоспалительных агентов. Последнее проявляется в виде серьезных деструктивных процессов, свойственных, например, хроническому пародонтиту, который в старших группах, как правило, протекает по гипоэргическому типу, но на фоне серьезной деструкции всех тканей пародонтального комплекса [1; 2].

Описанные выше иммунологические особенности пожилых людей нужно учитывать при планировании лечения столь сложного заболевания, как хронический генерализованный пародонтит, и прежде всего необходимо включать этап иммуномодулирующей терапии, способной избирательно воздействовать на различные компоненты иммунитета. Причем «точки приложения» в работе данной терапии должны отличаться от таковых в случае лечения более молодых пациентов, ибо в условиях геронтостоматологии ожидаемые эффекты могут иметь противоположно направленный вектор. К примеру, если в молодом возрасте мы ожидаем повышения уровня противовоспалительных цитокинов, то в пожилом

возрасте, при исходно высоких их значениях – данная стратегия была бы неприемлема и способствовала бы дальнейшей хронизации процесса.

Среди многочисленных методик и средств иммуномодулирующей терапии особого внимания заслуживают транскраниальная электростимуляция (ТЭС) и полиоксидоний. Несмотря на то что эти средства принципиально отличаются друг от друга (медикаментозное и немедикаментозное), тем не менее между ними есть нечто общее: комплексное воздействие на организм человека, причем те эффекты, которыми они обладают – крайне актуальны в пожилом возрасте.

ТЭС – является хорошо изученным перспективным методом, обладающим многочисленными эффектами: анальгезирующим, стресс-лимитирующим, нормализующим артериальное давление и общее состояние, активизирующим репаративные процессы и др. (во многом связанными с повышенным синтезом опиоидных пептидов в результате действия электростимуляции). Кроме того, доказанным является иммуномодулирующий эффект данной процедуры, основанный на интегрирующей роли опиоидных пептидов, объединяющих нервную, иммунную и эндокринную системы в единое целое. Известно, что многие иммунокомпетентные клетки, в частности макрофаги, Т- и В-лимфоциты, при различных видах стимуляции способны продуцировать эндорфиноподобные пептиды [8]. Следовательно, такого рода метод активации антиноцицептивной системы головного мозга, как ТЭС, обладает широким спектром иммуномодулирующей активности как на иммунный ответ, так и на различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток. Полиоксидоний – отечественный высокомолекулярный препарат, истинный, химически чистый иммуномодулятор комплексного действия. Как и ТЭС, обладает многими эффектами: детоксикационный, антиоксидантный, гепатопротекторный и др. Кроме того, он способен восстанавливать иммунологические реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, возникающих вследствие старения, избирательно воздействуя на показатели иммунитета, нормализуя их (повышая заведомо сниженные и снижая повышенные), что крайне важно в условиях гериатрии. Сочетание этих методик (ТЭС и полиоксидония) способно дать выигрыш не только в скорости нормализации иммунологических, а значит и клинических показателей (за счет потенцирования иммуномодуляции), но также, благодаря дополнительным эффектам, описанным выше – ускорить процесс «выздоровления», а также повышения качества жизни, что особенно актуально для пожилых людей [9; 10].

Цель исследования. Оценить эффективность различных методов иммуномодулирующей терапии, включенной в схему комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели нами было проведено обследование и лечение 52 больных пожилого возраста (60–74 года) с верифицированным диагнозом – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (K05.3 «Хронический пародонтит»); из них 35 (67,3%) – женщин, 17 (32,7%) – мужчин. Средний возраст составил $66,46 \pm 0,69$ года. Все пациенты были разделены на 4 группы: в 1 группе (13 человек) осуществлялось общепринятое комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита; в трех других в схему традиционного лечения были включены различные методы иммуномодулирующей терапии: во 2 группе (12 человек) – ТЭС (аппаратом «Трансаир-2», величиной стимулирующего тока до 3 мА, 1 раз в день, в течение 30 минут, ежедневно, курсом – 10 процедур), в 3 группе (14 человек) – полиоксидоний (в форме таблеток (12 мг) – сублингвально, по 1 таблетке в день, в течение 10 дней), в 4 группе (13 человек) – сочетание ТЭС и полиоксидония. Динамическое наблюдение с оценкой клинических и иммунологических показателей осуществлялось: до лечения, на 7, 14, 21, 30-й дни, а также через 3 месяца после начала комплексной терапии. Пациенты всех четырех групп были сопоставимы по полу, возрасту, а также степени выраженности клинических проявлений патологии пародонта. Распределение больных на группы было проведено методом простой рандомизации. Для оценки общего иммунитета в указанные выше сроки осуществлялся забор венозной крови, в которой оценивали показатели цитокинового профиля (провоспалительных – ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α ; противовоспалительного – ИЛ-10), уровень антител (IgA, IgG, IgM), а также ферментов (щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ)).

При статистической обработке полученных данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их ошибки (m). Для оценки достоверности различий между средними величинами использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При анализе лабораторных данных пациентов всех четырех групп до лечения были отмечены сопоставимые значения иммунологических показателей, а именно повышенный (в сравнении с нормой) уровень как про-, так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β – более чем в 4 раза; ИЛ-8 – в 1,3 раза; ФНО- α – в 2,2 раза; ИЛ-10 – в 2 раза); иммуноглобулинов (IgG – в 1,2 раза; IgM – в 1,5 раза), а также ферментов (ЩФ – в 1,8 раза; ЛДГ – в 1,2 раза). Уровень IgA лишь незначительно превышал норму.

Уже через неделю во всех группах наблюдалась тенденция к снижению указанных показателей, однако достоверные различия со значениями до лечения (по большинству показателей) отмечались наиболее часто в 4-й группе, реже – в 3-й, и эпизодически – во 2-й.

В группе с традиционным лечением статистической достоверности в различиях показателей не наблюдалось (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей общего иммунитета в процессе лечения (M±m)

Показатель		ДО ЛЕЧЕНИЯ	7-Й ДЕНЬ	14-Й ДЕНЬ	21-Й ДЕНЬ	30-Й ДЕНЬ	3-Й МЕСЯЦ
1 группа, n=13	ИЛ-1 (пг/мл)	21,65±0,91	19,86±0,504	19,02±0,415 *	18,16±0,354 *	16,64±0,401 *	19,79±0,42
	ИЛ-8 (пг/мл)	81,09±1,723	79,85±1,63	77,47±1,536	75,73±1,582 *	71,12±1,935 *	78,07±2,04
	ИЛ-10 (пг/мл)	18,34±0,361	17,66±0,357	17,14±0,289 *	15,55±0,458 *	14,73±0,443 *	15,94±0,491 *
	ФНО (пг/мл)	18,18±0,357	17,86±0,345	17,22±0,369	16,53±0,384 *	15,08±0,654 *	17,76±0,637
	IgG (г/л)	20,39±0,393	19,38±0,453	18,87±0,251 *	17,95±0,277 *	17,32±0,268 *	19,23±0,468
	IgM (г/л)	5,46±0,172	5,07±0,202	4,76±0,213 *	4,58±0,218 *	4,23±0,179 *	4,97±0,218
	IgA (г/л)	4,45±0,18	4,32±0,119	4,23±0,0986	4,07±0,0745 *	3,91±0,105 *	4,26±0,075
	ЩФ (МЕ/л)	217,2±2,169	215,14±1,87	214,57±1,83	211,44±1,60 *	207,06±1,66 *	213,12±1,71
	ЛДГ (МЕ/л)	416,86±2,15	416,07±2,14	410,58±2,44	403,42±2,46 *	390,93±3,27 *	412,69±2,77
2 группа, n=12	ИЛ-1 (пг/мл)	20,83±0,94	18,9±0,77	16,2±0,497 * ** (1)	14,97±0,74 * ** (1)	13,43±0,635 * ** (1)	13,07±0,623 * ** (1)
	ИЛ-8 (пг/мл)	80,93±1,17	78,87±1,161	76,98±1,807	70,49±1,129 * ** (1)	66,24±1,282 * ** (1)	62,53±1,282 * ** (1)
	ИЛ-10 (пг/мл)	18,07±0,401	16,73±0,384 *	15,22±0,42 * ** (1)	13,33±0,387 * ** (1)	12,21±0,31 * ** (1)	11,98±0,348 * ** (1)
	ФНО (пг/мл)	17,93±0,393	17,47±0,401	16,17±0,307 * ** (1)	14,38±0,42 * ** (1)	10,67±0,497 * ** (1)	10,13±0,491 * ** (1)
	IgG (г/л)	20,52±0,572	18,57±0,564 *	17,73±0,401 * ** (1)	16,86±0,468 * ** (1)	15,78±0,307 * ** (1)	15,08±0,296 * ** (1)
	IgM (г/л)	5,33±0,191	4,87±0,251	4,18±0,128 * ** (1)	3,6±0,194 * ** (1)	3,34±0,167 * ** (1)	3,228±0,172 * ** (1)
	IgA (г/л)	4,43±0,159	4,25±0,153	3,97±0,0745 * ** (1)	3,73±0,144 * ** (1)	3,44±0,137 * ** (1)	3,39±0,128 * ** (1)
	ЩФ (МЕ/л)	216,26±2,43	211,07±2,21	209,08±1,86 * ** (1)	201,42±1,97 * ** (1)	194,83±2,05 * ** (1)	169,65±1,52 * ** (1)
	ЛДГ (МЕ/л)	418,66±2,83	415,94±2,14	403,62±2,03 * ** (1)	386,48±1,64 * ** (1)	364,47±3,33 * ** (1)	341,1±4,294 * ** (1)
3 группа, n=14	ИЛ-1 (пг/мл)	20,44±0,941	18,55±0,59	15,83±0,398 * ** (1)	13,22±0,479 * ** (1, 2)	11,35±0,683 * ** (1, 2)	10,43±0,793 * ** (1, 2)
	ИЛ-8 (пг/мл)	81,87±2,902	78,16±2,59	71,66±1,49 * ** (1, 2)	69,48±1,497 * ** (1)	59,63±3,544 * ** (1, 2)	48,32±2,236 * ** (1, 2)
	ИЛ-10 (пг/мл)	17,93±0,445	16,05±0,709 * ** (1)	14,68±0,696 * ** (1)	12,65±0,304 * ** (1)	10,38±0,806 * ** (1, 2)	9,97±0,937 * ** (1, 2)
	ФНО (пг/мл)	17,83±0,454	17,07±0,379	15,48±0,466 * ** (1)	12,94±0,281 * ** (1, 2)	9,13±0,0987 * ** (1, 2)	8,74±0,173 * ** (1, 2)
	IgG (г/л)	20,18±0,404	18,19±0,661 *	17,65±0,345 * ** (1)	16,49±0,592 * ** (1)	14,74±0,099 * ** (1, 2)	13,18±0,402 * ** (1, 2)
	IgM	5,26±0,285	4,48±0,233	3,87±0,26	3,25±0,075	3,12±0,055	3,04±0,054

	(г/л)		*	* ** (1)	* ** (1)	* ** (1)	* ** (1)
	IgA (г/л)	4,48±0,098	4,121±0,055	3,9±0,106	3,56±0,145	3,03±0,054	2,88±0,119
	ЩФ (МЕ/л)	215,64±4,47	206,72±1,28 ** (1)	204,29±1,60 * ** (1)	191,55±3,03 * ** (1, 2)	182,67±2,6 * ** (1, 2)	145,48±9,59 * ** (1, 2)
	ЛДГ (МЕ/л)	415,21±1,63	413,54±1,5	398,27±4,81 * ** (1)	378,04±1,57 * ** (1, 2)	349,16±0,46 * ** (1, 2)	312,36±7,53 * ** (1, 2)
4 группа, n=13	ИЛ-1 (пг/мл)	21,32±1,327	18,24±0,581 * ** (1)	14,67±0,179 * ** (1)	11,61±0,681 * ** (1, 2)	8,16±0,533 * ** (1, 2, 3)	7,49±0,418 * ** (1, 2, 3)
	ИЛ-8 (пг/мл)	80,67±0,583	76,68±0,444 *	70,23±0,44 * ** (1, 2)	65,73±0,612 * ** (1, 2, 3)	48,38±1,214 * ** (1, 2, 3)	42,04±1,088 * ** (1, 2, 3)
	ИЛ-10 (пг/мл)	18,66±0,446	14,94±0,12 * ** (1, 2)	13,82±0,342 * ** (1, 2)	11,06±0,496 * ** (1, 2, 3)	8,34±0,402 * ** (1, 2, 3)	8,03±0,453 * ** (1, 2)
	ФНО (пг/мл)	18,48±0,522	16,64±0,296 * ** (1)	13,73±0,338 * ** (1, 2, 3)	10,61±0,183 * ** (1, 2, 3)	8,05±0,074 * ** (1, 2, 3)	7,77±0,075 * ** (1, 2, 3)
	IgG (г/л)	20,43±0,441	17,13±0,491 * ** (1)	15,64±0,218 * ** (1, 2, 3)	15,19±0,292 * ** (1, 2)	13,72±0,361 * ** (1, 2, 3)	12,23±0,443 * ** (1, 2)
	IgM (г/л)	5,42±0,233	4,26±0,12 * ** (1, 2)	3,34±0,056 * ** (1, 2, 3)	3,13±0,054 * ** (1, 2)	2,96±0,032 * ** (1, 2, 3)	2,81±0,043 * ** (1, 2, 3)
	IgA (г/л)	4,53±0,152	3,96±0,075 * ** (1)	3,03±0,055 * ** (1, 2, 3)	2,92±0,055 * ** (1, 2, 3)	2,82±0,087 * ** (1, 2)	2,74±0,128 * ** (1, 2)
	ЩФ (МЕ/л)	216,19±2,03	202,3±2,08 * ** (1)	194,27±2,86 * ** (1, 2, 3)	179,63±1,09 * ** (1, 2, 3)	168,52±1,26 * ** (1, 2, 3)	134,46±1,62 * ** (1, 2)
	ЛДГ (МЕ/л)	420,64±2,87	407,2±0,846 * ** (1)	377,08±3,47 * ** (1, 2, 3)	289,07±7,43 * ** (1, 2, 3)	213,86±6,01 * ** (1, 2, 3)	211,04±6,13 * ** (1, 2, 3)

* - достоверность различий со значениями до лечения ($p < 0,05$);

** - достоверность различий между группами (в скобках указан номер группы) ($p < 0,05$).

К 14-му дню снижение показателей продолжилось, причем статистическая достоверность со значениями до лечения была отмечена во всех четырех группах. Также на этом этапе имели место статистически достоверные отличия (практически во всех показателях) во 2, 3 и 4-й группах, по сравнению с 1-й, что связано с присутствием в данных когортах иммуномодулирующих факторов. Кроме того, наблюдаемые тенденции были достоверно более выражены в 4-й группе, по сравнению со 2-й и 3-ей. На 21-й день практически все показатели в 4-й группе были достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й, а по некоторым значениям и в 3-й. Также эпизодически отмечались достоверно более низкие значения иммунологических показателей в 3-й группе, по сравнению со 2-й. На 30-й день имела место четко выраженная тенденция, связанная с превосходством каждой последующей группы над предыдущими (по большинству лабораторных показателей). Так, значения в 4-й группе были достоверно ниже, чем в 1, 2 и 3-й; в 3-й – чем в 1-й и 2-й; и, наконец, во 2-й – чем в 1-й. Стоит отметить, что к 30-му дню наиболее близкие к норме значения иммунологических показателей были достигнуты в 4-й группе, причем до нормы дошли ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-10, IgG, IgM, IgA, ЛДГ. В 3-й группе норма была достигнута по ИЛ-8, IgG, IgM, IgA, ЛДГ. Во 2-й группе – по IgG, IgM, IgA, ЛДГ. В группе с традиционным лечением нормы иммунологических показателей достичь не удалось (за исключением IgA).

Таким образом, наиболее «быстрое» иммуномодулирующее действие было отмечено в 4-й группе, то есть при сочетании ТЭС и полиоксидония, что может быть интерпретировано как явление потенцирования. В группе, где был использован только полиоксидоний, подобная тенденция была также выражена, хотя и в меньшей степени: и в 3-й, и в 4-й группах данные процессы шли практически синхронно (с незначительным превосходством показателей 4-й когорты). Во 2-й же группе – наиболее ярко тенденции к снижению показателей начали себя проявлять на неделю позже – к 21-му дню (что соотносится с литературными данными о «работе» ТЭС и ее включении в иммунокорректирующие процессы). Любопытно, что через 3 месяца после начала лечения во всех группах, кроме 1-й, наблюдалось продолжающееся снижение значений иммунологических показателей. Причем по большинству из них отмечались достоверно более низкие значения в 4-й группе, чем в первых трех, а в 3-й группе – чем во 2-й. В первой группе показатели выросли, их значения по сравнению с данными до лечения не имели (за исключением ИЛ-10) статистически достоверных различий, что свидетельствует о фактическом возвращении (с точки зрения иммунологических показателей) ситуации к таковой, которая была до проведения комплексной терапии пародонтита.

Выводы. Проведенное исследование демонстрирует существенное преимущество иммуномодулирующей терапии как этапа, необходимого для включения в схему комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста. В тех клинических группах, где использовался тот, или иной метод иммуномодуляции, наблюдалась достоверно более выраженная нормализация иммунологических показателей в сравнении с традиционной схемой, кроме того, оценка отдаленных результатов также показала высокую эффективность иммунотерапии (через 3 месяца тенденции динамики иммунологических показателей, отмеченные в процессе лечения, сохранялись).

В то же время сравнение различных методов иммуномодулирующей терапии дало возможность выбрать наиболее эффективный как с иммунологической, так и с клинической точек зрения. Очевидно, что сочетание двух различных методик: медикаментозной и немедикаментозной (полиоксидония и ТЭС), обладающих комплексным действием на организм, является не только наиболее оправданным способом иммунокоррекции, но также перспективным этапом ведения пародонтологических больных старших возрастных групп.

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2 т. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Наука, 2008. – Т. 1. – 481 с.
2. Данилина Т.Ф., Михальченко Д.В., Жидовинов А.В., Порошин А.В., Хвостов С.Н., Вирабян А.В. Способ диагностики непереносимости ортопедических конструкций в полости рта // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 1. – С. 46-48.
3. Иорданишфили А.К., Солдатов С.В., Рыжак Г.А., Солдатова Л.Н. Лечение пародонтита в пожилом и старческом возрасте. - СПб. : МАНЭБ-Нордмедиздат, 2011. - 128 с.
4. Кузнецов С.В. Клиническая геронтостоматология / под ред. д-ра мед. наук, проф. А.А. Кулакова. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 240 с. : ил.
5. Мануйлова Э.В., Михальченко В.Ф., Яковлев А.Т. Сравнительная эффективность лечения деструктивных форм хронического верхушечного периодонтита с применением кальцийсодержащих препаратов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №1; URL: www.science-education.ru/107-8546.
6. Мануйлова Э.В., Патрушева М.С., Михальченко В.Ф., Яковлев А.Т. Клинико-иммунологическая оценка применения кальцийсодержащих препаратов при лечении больных хроническим верхушечным периодонтитом // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 3 (23). – С. 42-43.
7. Михальченко А.В., Гаценко С.М., Корнаухов М.Н. Опыт применения препарата на основе гидроокиси кальция и иодоформа для лечения воспалительно-деструктивных процессов тканей апикального периодонта // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3; URL: www.science-education.ru/117-13465.
8. Михальченко В.Ф., Чижикова Т.С., Триголос Н.Н., Петрухин А.Г., Васенев Е.Е., Фирсова И.В., Антипова О.А., Баркова С.В., Чижикова Т.В. Нетрадиционные методы лечения в клинике терапевтической стоматологии : монография / под ред. акад. РАМН проф. В.И. Петрова. – Волгоград : ООО «Бланк», 2006. - 150 с.
9. Фирсова И.В. Концепция комплаентности в стоматологической практике : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Волгоград, 2009. – 52 с.
10. Фоменко И.В. Эффективность современных методов диагностики и лечения в комплексной реабилитации пациентов с врожденной односторонней полной расщелиной верхней губы и нёба : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2011. – 31 с.

Рецензенты:

Данилина Т.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний,

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград;

Фоменко И.В, д.м.н., заведующий кафедрой стоматологии детского возраста, ГБОУ ВПО
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.