

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА «АНТОКСИД» В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Абасканова П.Д.¹, Куттубаева К.Б.¹, Бакиев Б.А.¹, Бакиев А.Б.¹

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, e-mail: bakit.bakiev@mail.ru

Исследования в области антиоксидантной терапии хронического генерализованного пародонтита открывают новые возможности для повышения эффективности лечения, однако вопрос выбора лечебно-профилактического средства с антиоксидантной активностью и способов его введения в воспалительный очаг должен четко определяться соответствующими показаниями. В последние годы в медицине, в том числе и в стоматологии, успешно используется лекарственный ультрафонофорез (УФФ), усиливающий обмен веществ, синтез нуклеиновых кислот и белков, проницаемость мембран клеток и в целом способствующий улучшению регенерации тканей. Целью исследования являлось экспериментальное обоснование применения лечебно-стоматологического средства «Антоксид» в лечении хронического генерализованного пародонтита. Проведено экспериментальное исследование по обоснованию применения разработанного лечебно-стоматологического средства «Антоксид» (патент КР № 960) в лечении хронического генерализованного пародонтита: изучение острой и хронической токсичности «Антоксида» на 64 крысах показало отсутствие токсического и раздражающего действия. Сравнительные морфологические исследования при оценке различных методов лечения у 56 кроликов выявили, что наилучший эффект достигнут при лечении введением «Антоксида» методом УФФ, а наименее эффективным оказалось лечение традиционным методом. Применение «Антоксида» в лечении хронического генерализованного пародонтита в эксперименте у 28 кроликов оценивалось биохимическими методами по влиянию на состояние процессов ПОЛ, системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в клеточных мембранах (эритроцитарных) и плазме крови. Установлена активация системы антиоксидантной защиты, которая способствовала увеличению резистентности клеток к дефициту кислорода, активации ферментативных реакций, ликвидации нарушения микроциркуляции, ограничению очага воспаления и усилению пролиферативных процессов в тканях пародонта.

Ключевые слова: хронический пародонтит, эксперимент, «Антоксид», перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, ультрафонофорез.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE APPLICATION OF THE MEDICAL-STOMATOLOGICAL MEANS «ANTOKSID» IN THE TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Abaskanova P.D.¹, Kuttubaeva K.B.¹, Bakiev B.A.¹, Bakiev A.B.¹

Kyrgyz state medical academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: bakit.bakiev@mail.ru

Researches in the field of antioxidant therapy of chronic diffused periodontitis open new possibilities for increasing the effectiveness of treatment, however, the choice of a therapeutic and prophylactic agent with antioxidant activity and methods of its introduction into an inflammatory focus should be clearly determined by appropriate indications. In recent years, medicine, including dentistry, has successfully used the medicinal ultraphonophoresis, which enhances the metabolism, the synthesis of nucleic acids and proteins, the permeability of cell membranes and, in general, contributes to the improvement of tissue regeneration. The purpose of the research was the experimental substantiation of the use of the therapeutic and dental drug «Antoksid» in the treatment of chronic generalized periodontitis. An experimental research was carried out to substantiate the use of the developed treatment means «Antoksid» (Patent No. 960) in the treatment of chronic generalized periodontitis: the research of acute and chronic toxicity of «Antioxidant» on 64 rats showed no toxic and irritating effects. Comparative morphological researches in the evaluation of various therapies in 56 rabbits revealed that the best effect was achieved with the inputs of «Antoksid» by the method of ultraphonophoresis, and the least effective was treatment with the traditional method. The use of «Antioxidant» in the treatment of chronic generalized periodontitis in an experiment in 28 rabbits was evaluated by biochemical methods on the effect on the state of lipid peroxidation processes, antioxidant protection systems in cell membranes (erythrocyte) and blood plasma. Activation of the antioxidant defense system was established, which contributed to an increase in cell resistance to oxygen deficiency, activation of enzymatic reactions, elimination of microcirculation disorders, restriction of the inflammation focus and intensification of proliferative processes in periodontal tissues.

Keywords: Chronic periodontitis, experiment, «Antoksid» lipid peroxidation, antioxidant protection, phonophoresis.

Актуальность. В структуре стоматологической заболеваемости населения болезни пародонта занимают ведущее место и нередко приводят к интоксикации организма, снижению иммунологической реактивности, микробной сенсibilизации, развитию аллергических состояний и других системных расстройств. Генерализованный пародонтит сопровождается уменьшением или истощением функции антиоксидантной защиты (АОЗ), которое приводит к повышению активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембранных фосфолипидов (ФЛ) и нарушению структуры биомембран, что может привести к изменениям внутриклеточного обмена в тканях, органах и организме. Исследования в области антиоксидантной терапии хронического генерализованного пародонтита открывают новые возможности для повышения эффективности лечения пародонтитов, однако вопрос выбора лечебно-профилактического средства с антиоксидантной активностью и способов его введения в воспалительный очаг должен четко определяться соответствующими показаниями [1, 2].

В последние годы в медицине, в том числе и в стоматологии, успешно используется лекарственный ультрафонофорез (УФФ), представляющий собой сочетанное воздействие на организм ультразвука и вводимых с его помощью лекарственных препаратов (ЛП). В тканях под действием ультразвука повышается обмен веществ, усиливаются синтез нуклеиновых кислот и белков, проницаемость мембран клеток, внутриклеточные жидкости меняют электропроводность и кислотность, что в целом способствует улучшению регенерации тканей [3]. Его применение не сопровождается повреждением биологических тканей, так как вводимое вещество попадает внутрь клетки за счет увеличивающейся проницаемости клеточных мембран, что очень важно при лечении воспалительных заболеваний пародонта. Ультразвук снижает боль, уменьшает отек, ускоряет заживление, активизирует иммунные механизмы. Он не оказывает мутагенного и канцерогенного действия на клетки [4].

Цель исследования – экспериментальное обоснование применения лечебно-стоматологического средства «Антоксид» в лечении хронического генерализованного пародонтита.

Материал и методы исследования

Объектом экспериментального исследования явилось разработанное лечебно-стоматологическое средство «Антоксид», представляющее собой гель, содержащий цинка хлорид, кобальта нитрат, меди сульфат, селена сульфат, желатин, карбоксиметилцеллюлозу, глицерин, натрия бензоат, краситель красный и воду, оптимальное количество антиоксидных микроэлементов (патент КР № 960). Опыты по изучению острой и хронической токсичности

лечебного стоматологического средства «Антоксид» проводились на 64 белых беспородных крысах массой 150–200 г.

Острая токсичность изучалась на 40 беспородных белых крысах (массой 150–180 г) при пероральном однократном введении. Животные были разделены на 5 групп, по 8 крыс в каждой группе. Животные 1-й группы (контрольной) получали внутрь 1 мл физиологического раствора; животные 2-й группы – по 0,05 мл/кг изучаемого средства; животные 3-й группы – по 0,1 мл/кг изучаемого средства; животным 4-й группы давали по 0,15 мл/кг изучаемого средства; животные 5-й группы получали по 0,2 мл/кг изучаемого средства. «Антоксид» вводился *per os* с помощью шприца и специальной иглы. Через 24 часа проводили оценку результатов исследования: учитывали процент погибших животных, оценивали поведение и общее состояние выживших животных. Результаты подвергались статистической обработке с использованием метода Кербера [5] для вычисления ЛД₅₀.

Хроническая токсичность «Антоксида» изучалась на 24 беспородных белых крысах (массой 180–200 г) при пероральном ежедневном введении изучаемого средства в течение 30 дней. Подопытные животные были разделены на три группы: 1-я – контрольные животные, которые получали по 1 мл физиологического раствора; 2-я – животные, которым вводилось изучаемое средство в дозе 0,5 мл на 1 особь; 3-я – животные, которым вводилось изучаемое средство по 1 мл на 1 особь. Экспериментальные исследования проведены в соответствии с рекомендациями [6]. В конце эксперимента животные были забиты. Для морфологических исследований взяты кусочки из сердца, печени и почек.

Экспериментальный пародонтит воспроизводился у 56 кроликов породы «шиншилла» массой 2,5–3 кг механическим повреждением и введением скипидара под эпителий и ткани десны с последующим их инфицированием путем введения штамма *Staphylococcus aureus* [7]. Животные были разделены на следующие группы: первую группу составили 28 интактных кроликов со здоровым пародонтом (контрольная группа); вторую группу – 10 кроликов, которым применяли традиционное средство «Мараславин»; третью группу – 10 кроликов, которым в комплексной терапии применяли «Антоксид»; четвертую группу – 8 кроликов, в этой группе «Антоксид» вводили методом ультрафонофореза (УФФ). Эффективность использования средств «Антоксид» и «Мараславин» в эксперименте на кроликах исследовалась изучением морфологической картины тканей пародонта и оценивалась биохимическими методами по влиянию на состояние процессов ПОЛ, системы АОЗ в клеточных мембранах (эритроцитарных) и плазме крови [8, 9]. Экспериментальные животные были разделены на три группы в зависимости от методов лечения.

Первая группа – 10 кроликов, получавших традиционное лечение; вторая группа – 10 кроликов, в лечении которых в качестве монотерапии применялся «Антоксид» в виде

аппликаций; третья группа – 8 кроликов, в лечении которых «Антоксид» вводился методом УФФ.

Результаты и их обсуждение

Результаты изучения острой токсичности «Антоксида» при пероральном введении по Керберу представлены в таблице 1.

Таблица 1

Расчет показателей острой токсичности (LD_{50} , LD_{100}) средства «Антоксид» по Керберу

Дозы, мг/кг	0,05 мл/кг	0,1 мл/кг	0,15 мл/кг	0,2 мл/кг
Выжило	8	8	8	8
Погибло	0	0	0	0
z		0	0	
d		0,05	0,05	
zd		0	0	

где: z – среднее арифметическое из числа животных, у которых наблюдалась реакция под влиянием двух смежных доз; d – интервал между двумя смежными дозами.

При расчете LD_{50} «Антоксида» по Керберу определить токсическую дозу вещества не удалось. Анализ поведенческих реакций показал, что введение средства практически не отразилось на поведении животных. В результате изучения хронической токсичности «Антоксида» ни одно животное не погибло. Картина морфологических исследований внутренних органов животных практически не отличалась от контрольной группы. В морфологической картине исследованных органов экспериментальных животных не обнаружены какие-либо отклонения от нормы. Имевшие место в отдельных наблюдениях легкие проявления дистрофии носили очаговый характер и, по-видимому, не связаны с действием «Антоксида», так как они обнаруживаются и в органах животных контрольной группы. Проведенные экспериментальные исследования показывают, что лечебно-стоматологическое средство «Антоксид» при введении внутрь в исследуемых дозировках не оказывало на животных токсического действия ни в острых, ни в хронических опытах и не оказывало влияния на внутренние органы экспериментальных животных.

Изучение раздражающего действия «Антоксида» в эксперименте. В рамках доклинического исследования фармакологических свойств лечебно-стоматологического средства «Антоксид» было изучено раздражающее действие «Антоксида» при местном применении согласно [6]. Эксперимент проводили на 26 кроликах, 13 из которых служили контрольной группой. Средство вводили в конъюнктивальный мешок ежедневно 1 раз в день в течение 10 дней. Установлено, что введение «Антоксида» у кроликов опытной группы привело к появлению гиперемии и легкому отеку конъюнктивы. Состояние зрачков у

животных во всех случаях было идентично состоянию зрачков животных контрольной группы. Слезотечение, гнойные выделения и птоз отсутствовали. Проведенный эксперимент показал, что лечебно-стоматологическое средство «Антоксид» не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки глаз у экспериментальных животных.

Морфологические исследования при оценке различных методов лечения экспериментального пародонтита выявили, что наилучший эффект достигнут при применении «Антоксида» методом УФФ. Во всех наблюдениях строма представлена пучками соединительнотканых волокон, преимущественно коллагеновыми. По сравнению с предыдущими группами наблюдений отмечаются некоторое усиление соединительнотканного каркаса, утолщение волокон. Кровеносные сосуды без изменений, от нормы ничем не отличаются, отсутствует отек (рис. 1).

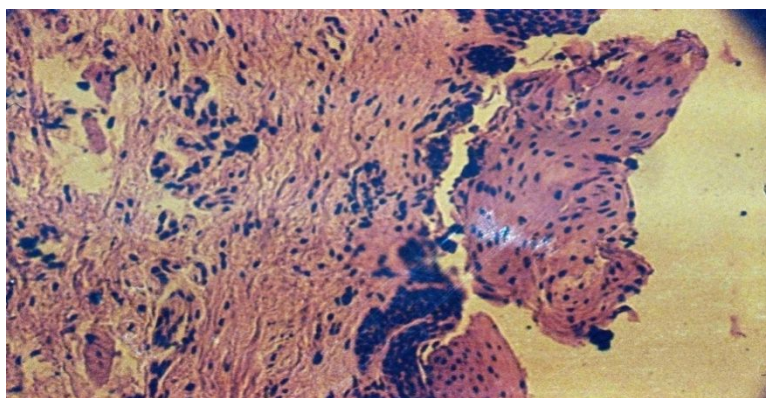


Рис. 1. Лечение «Антоксид» методом УФФ. Эпидермизация, врастание эпителия в дефект. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x 180

Во всех наблюдениях эпителий десны неравномерно утолщен, клетки базального слоя с митозами, базофильны, с неглубокими акантотическими выростами. Базальная мембрана эпителия во всех наблюдениях четко выражена, структура ее прослеживается.

Наименее эффективным лечение экспериментального пародонтита оказалось при использовании традиционных методов. В этой группе, хотя и отмечалось уменьшение воспалительных изменений по сравнению с группой животных до лечения, воспалительный процесс сохранялся во всех наблюдениях.

Воспалительный процесс проявляется инфильтрацией стромы десны лимфогистиоцитарными элементами, полнокровием и отеком (рис. 2). Прослеживается четкая связь изменений эпителия с выраженностью воспалительных изменений в строме: чем выраженное воспаление, тем тяжелее дистрофические и пролиферативные изменения в эпителии.

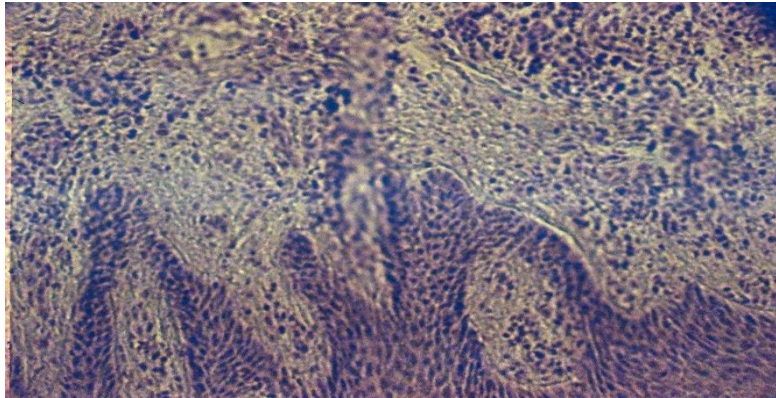


Рис. 2. Лечение традиционное. Глубокие акантотические тяжи, воспалительный инфильтрат местами сохранен, активация фибробластов.

Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x 180

Тем не менее базальная мембрана эпителия прослеживается во всех случаях, хотя определенные изменения обнаружены и в них. Она неравномерной толщины, в 3 случаях с участками гомогенизации, когда волокнистое строение базальной мембраны незаметно (рис.3).

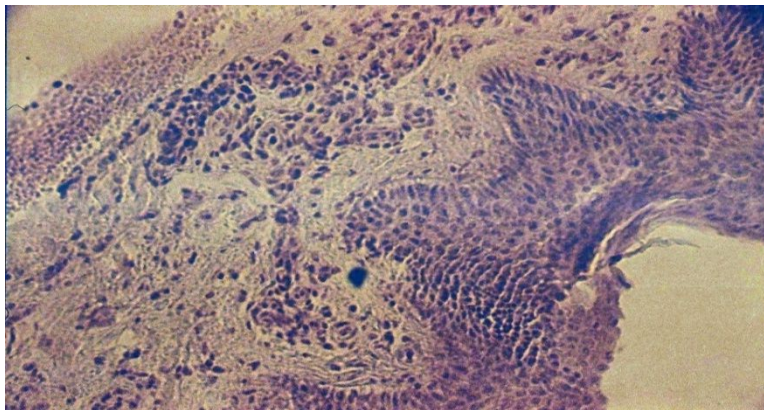


Рис 3. Лечение обычное. Акантоз, умеренная очаговая лимфоидная инфильтрация в строме.

Активация фибробластов. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x 180

В строме во всех 7 наблюдениях имеет место воспаление, однако его выраженность значительно меньше, чем в группе наблюдений до лечения. Строма слизистой десны инфильтрирована лимфоцитами, гистиоцитами и единичными лейкоцитами, однако число этих клеток значительно меньше, чем в группе наблюдений до лечения. В 2 наблюдениях отмечаются полнокровные сосудов и периваскулярный отек. Строма десны представлена пучками соединительнотканых волокон, среди которых залегают фиброциты и

фибробласты. Структура волокон в большинстве случаев в пределах нормы, в целом практически во всех случаях отмечается умеренное усиление соединительнотканного каркаса. Таким образом, несмотря на проведенное лечение, на 7-й день сохраняются явления воспаления, хотя и менее выраженные, чем до лечения. Структурные изменения эпителия слизистой оболочки зависят от выраженности воспалительного процесса в строме и являются реактивными. Выявлена четкая взаимосвязь между выраженностью воспаления в строме и изменениями в эпителии. Воспалительный процесс в строме слизистой десны сопровождается пролиферативной активностью базального слоя эпителия с появлением акантотических выростов. По мере спадения воспаления структура эпителия также нормализуется.

Определение эффективности различных методов лечения генерализованного пародонтита у кроликов, оцениваемой по состоянию мембран эритроцитов и плазмы крови, показало на 5-й день лечения в группе животных, получавших традиционное лечение, отсутствие динамики в анализируемых показателях по сравнению с исходными данными ($P < 0,005 - < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ПОЛ, АОЗ в мембранах эритроцитов и плазмы крови у кроликов с генерализованным пародонтитом при традиционном лечении

Группы животных и периоды обследования	Статистические показатели	Анализируемые показатели				
		Продукты ПОЛ, ед. опт. пл.		АОА, %	Каталаза, мкат/л	Церуло плазмин мкмоль/л
		ГПЛ	ДК			
1-я группа здоровых кроликов, n=28	M ±m	0,031 0,004	0,009 0,001	12,3 1,2	14,1 0,7	1,7 0,04
2-я группа кроликов, больных пародонтитом, n=28	M ±m	0,089 0,006	0,037 0,003	8,1 0,09	7,5 0,3	0,95 0,01
Период на 5-й день лечения, n=10	M ±m P ₃₋₁ P ₃₋₂	0,078 0,005 <0,001 >0,05	0,039 0,003 <0,001 >0,05	7,8 0,8 >0,05 >0,05	6,9 0,5 <0,05 >0,05	1,0 0,01 <0,05 >0,05
Период на 10-й день лечения, n=10	M ± m P ₄₋₁ P ₄₋₂ P4-3	0,058 0,006 <0,01 <0,01 <0,01	0,031 0,004 <0,001 >0,05 >0,05	8,3 1,1 <0,05 >0,05 >0,05	6,7 0,4 <0,05 >0,05 >0,05	1,3 0,01 <0,05 <0,05 <0,05

Таким образом, при экспериментальном генерализованном пародонтите у кроликов, получавших традиционное лечение, наблюдается тенденция к снижению процессов липоперекисления, однако полного восстановления не происходит, что, по-видимому, связано с истощением системы АОЗ и ее неспособностью компенсации на уровне межклеточных мембран.

Результаты определения эффективности применения разработанного средства «Антоксид» в виде аппликаций представлены в таблице 3. Исследованиями на 5-й день выявлены снижение интенсивности ПОЛ в мембранах эритроцитов в сравнении с периодом воспаления ($P < 0,05$), увеличение активности каталазы ($P < 0,05$) и снижение содержания церулоплазмينا в плазме крови ($P < 0,05$). Содержание продуктов ПОЛ остается достоверно повышенным ($P < 0,01 - < 0,001$), показатели системы АОЗ не достигают контрольных значений, так, общая АОА, активность каталазы и содержание церулоплазмينا остаются сниженными ($P < 0,05$).

Таблица 3

Показатели ПОЛ, АОЗ в мембранах эритроцитов и плазмы крови у кроликов с генерализованным пародонтитом при лечении аппликациями «Антоксида»

Группы животных и периоды обследования	Статистические показатели	Анализируемые показатели				
		Продукты ПОЛ ед. опт. пл.		АОА, %	Каталаза, мкат/л	Церуло- плазмин, мкмоль/л
		ГПЛ	ДК			
1-я группа здоровых кроликов, n=28	M ±m	0,031 0,004	0,009 0,001	12,3 1,2	14,1 0,7	1,7 0,04
2-я группа кроликов, больных пародонтитом, n=28	M ±m	0,089 0,006	0,037 0,003	8,1 0,9	7,5 0,3	0,95 0,01
Период на 5-й день лечения, n=10	M ±m	0,068 0,005	0,025 0,004	8,8 0,7	9,4 0,5	1,15 0,03
	P ₃₋₁ P ₃₋₂	<0,001 <0,05	<0,01 <0,05	<0,05 >0,05	<0,05 <0,05	<0,05* <0,05*
Период на 10-й день лечения, n=10	M ± m	0,044 0,006	0,015 0,003	11,4 0,8	12,8 0,6	1,5 0,02
	P ₄₋₁ P ₄₋₂	>0,05 <0,01	>0,05 <0,01	>0,05 <0,05	>0,05 <0,05	<0,05 <0,05
	P ₄₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

В динамике на 10-й день имелись достоверное снижение содержания продуктов ПОЛ ($P < 0,05 - < 0,01$), увеличение АОА, активности каталазы и содержания церулоплазмينا ($P < 0,05$). Вышеуказанное улучшение процессов липопереокисления и основных показателей системы АОЗ относительно контроля ($P > 0,05$), за исключением показателя церулоплазмينا, который остается достоверно сниженным ($P < 0,05$). Следовательно, применение аппликаций «Антоксида» в лечении экспериментального генерализованного пародонтита оказывает выраженное антиоксидантное (антиокислительное) действие.

Результаты определения эффективности применения средства «Антоксид» введением методом ультрафонофореза представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели ПОЛ, АОЗ в мембранах эритроцитов и плазмы крови у кроликов с генерализованным пародонтитом при введении «Антоксида» посредством УФФ

Группы животных и периоды обследования	Статистические показатели	Анализируемые показатели				
		Продукты ПОЛ ед. опт. пл.		АОА, %	Каталаза, мкат/л	Церуло- Плазмин, мкмоль/л
		ГПЛ	ДК			
1-я группа здоровых кроликов, n=28	M±m	0,031	0,009	12,3	14,1	1,7
		0,004	0,001	1,2	0,7	0,04
2-я группа кроликов, больных пародонтитом, n=28	M±m	0,089	0,037	8,1	7,5	0,95
		0,006	0,003	0,9	0,3	0,01
Период на 5-й день лечения, n=8	M±m	0,063	0,022	9,1	9,7	1,1
	P ₃₋₁	0,005	0,003	0,6	0,6	0,01
	P ₃₋₂	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Период на 10-й день лечения, n=8	M± m	0,04	0,013	12,0	13,4	1,64
	P ₄₋₁	0,005	0,002	0,7	0,7	0,03
	P ₄₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₄₋₃	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Анализ показателей процессов ПОЛ и системы АОЗ в данной группе показал, что динамика изменений носит практически идентичный характер, как и в группе, где «Антоксид» вводился в виде аппликаций. Лишь на 10-й день лечения содержание в плазме крови церулоплазмينا достигает значений контроля ($P > 0,005$). По-видимому, механическое и физико-химическое воздействие ультразвука приводит к некоторому повышению функционального состояния клеток, стабилизации проницаемости клеточных мембран,

усилению процессов осмоса и диффузии, изменению кислотно-щелочного равновесия, изменению микроциркуляции и интенсификации биохимических процессов.

Таким образом, действие средства «Антоксид» сводится к смещению конкурентного отношения свободнорадикального и ферментного окисления в пользу ферментативного, тем самым регулируется степень влияния СРО на метаболические процессы.

Выводы

1. Экспериментальный хронический генерализованный пародонтит характеризуется явлениями оксидативного стресса, обусловленного активацией липопереокисления и угнетением системы антиоксидантной защиты, что играет важнейшую патогенетическую роль в дезорганизации гистологической структуры тканей пародонта.
2. Установлено, что разработанное новое лечебно-стоматологическое средство «Антоксид» нетоксично, не обладает местнораздражающим действием и не оказывает влияния на внутренние органы экспериментальных животных.
3. Морфологические исследования при оценке различных методов лечения экспериментального пародонтита выявили, что наилучший эффект достигнут при применении «Антоксида» методом УФФ, а наименее эффективным оказалось лечение традиционным методом.
4. Применение «Антоксида» в лечении хронического генерализованного пародонтита в эксперименте приводит к активации системы антиоксидантной защиты, что способствует увеличению резистентности клеток к дефициту кислорода, активации ферментативных реакций, ликвидации нарушения микроциркуляции, ограничению очага воспаления и усилению пролиферативных процессов в тканях пародонта.

Список литературы

1. Антонова И.Н. Роль нарушений адаптации в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта у спортсменов / клинико-экспериментальное исследование: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.21. – Санкт-Петербург, 2008. – 201 с.
2. Грудянов А.И. Основные направления научных исследований и новые клинические методики в области пародонтологии в нашей стране и за рубежом / А.И. Грудянов, О.А. Фролова // Маэстро стоматологии. – 2008. – № 4(32). – С. 56–60.
3. Улащик В.С. Влияние физических факторов на морфофункциональное состояние клеточных культур / В.С. Улащик, О.Н. Тимошенко // Вопр. курортологии, физиотерапии и леч. физ. культуры. — 2006. – № 6. – С. 48–51.

4. Самойлов Д.С. Экспериментальное обоснование применения тизоль-ультрафонофореза для коррекции восстановительных процессов : дис.... канд. мед. наук. 14.00.16. – Екатеринбург, 2009. – 107 с.
5. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – Л.: Медгиз, 1963. – 146 с.
6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
7. Моделирование и лечение воспалительных заболеваний пародонта в эксперименте / Жулев Е.Н. и др. // Медицинский альманах – 2015. – № 3. – С. 165–168.
8. Дударь М.В. Лечение экспериментального пародонтита терпенсодержащим препаратом / М.В. Дударь, Л.С. Васильева, В.Д. Молоков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 6 (100). – С. 55–59.
9. Одольский А.В. Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук 14.01.14, 14.03.03. – Ставрополь, 2017. – 159 с.