

Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р.

Современная фармакотерапия хронического пародонтита (обзор литературы)

Кафедра фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа; НИИ пересадки зубов «Витадент», г.Уфа

Samigullina L.I., Tamindarova R.R.

Modern pharmacotherapy of chronic periodontitis (literature review)

Резюме

Целью настоящей работы явилось изучение данных отечественной и зарубежной литературы о современных подходах к фармакотерапии хронического пародонтита. Ввиду мультифакторности заболевания, лечение его является комплексным и предполагает применение различных групп лекарственных средств antimicrobных, противовоспалительных, остеотропных, иммуномодулирующих и антиоксидантных. Основу патогенетической терапии пародонтита составляют противовоспалительные препараты, среди которых ключевая роль принадлежит НПВС. Многие представители группы способны улучшать клиническое течение заболевания, и замедлять резорбцию альвеолярной костной ткани.

Ключевые слова: хронический пародонтит, фармакотерапия, пародонтальная терапия

Summary

The purpose of the present study was to review the literature on the modern principles of pharmacotherapy of chronic periodontitis. Due to multifactorial nature of the disease, the treatment of it is complex and involves administration of different groups of medicines (antimicrobial, anti-inflammatory, osteotropic, immunomodulating and antioxidant drugs). The basis of pathogenic therapy of periodontitis are anti-inflammatory drugs, and the key role among them belongs to NSAIDs. Many members of the group are able to improve clinical parameters of the disease, delay its progression and reduce bone loss.

Key words: chronic periodontitis, pharmacotherapy, periodontal therapy

Учитывая сложные и многообразные патогенетические процессы, лежащие в основе пародонтита, лечение его должно быть комплексным, максимально влияющим на основные звенья, участвующие в развитии и дальнейшем прогрессировании заболевания.

Среди фармакотерапевтических мероприятий при хроническом пародонтите практикуется назначение antimicrobных, противовоспалительных, остеотропных, иммуномодулирующих и антиоксидантных средств.

Основу этиотропной терапии хронического пародонтита составляют antimicrobные препараты (антибиотики и антисептики) ввиду ключевой роли в патогенезе заболевания микробного фактора. Антисептики используются местно в виде растворов. Антибиотики назначаются как местно, так и системно.

Из представителей группы пенициллинов при патологии пародонта применяются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. В лечении хронического пародонтита амоксициллин эффективен в комбинации с метронидазолом [1,2,3,4]. Амоксициллин/клавуланат проявляет высокую активность в отношении основных возбудителей одонтогенных инфекций и характеризуется низким уровнем резистентности к нему среди микроорганизмов [5].

За рубежом в терапии заболеваний пародонта широко используются тетрациклины [6,7,8]. Такая «популярность» препаратов класса обусловлена не только и столько их антибактериальными свойствами (многие бактерии обладают резистентностью к ним), сколько с их дополнительными эффектами. В исследованиях с доксициклином было показано, что он подавляет активность матриксных металлопротеиназ [9,10], проявляет антиоксидантные свойства и тормозит потерю альвеолярной кости [11,12]. Из линкосамидов при пародонтите показал эффективность клиндамицин [13]. Среди макролидов в лечении пародонтита хорошо себя зарекомендовал азитромицин [14,15,16]. Помимо антибактериальной активности, препарат тормозит активность остеокластов [17], а также проявляет противовоспалительные [18,19] и регенерирующие эффекты при пародонтите [20]. Имеется положительный опыт применения в пародонтальной терапии рокситромицина [21,22]. Фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и пр.) являются одним из ведущих классов antimicrobных средств. В стоматологии большое значение имеет влияние фторхинолонов, особенно цiproфлоксацина и моксифлоксацина на *Actinobacillus actinomycescomitans*

возбудитель, часто высевается при патологических процессах пародонта. Моксифлоксацин, кроме того, проявляет высокую активность против неспорообразующих анаэробов, включая *V. fragilis*. Эффективность моксифлоксацина в лечении пародонтита показана рядом авторов [23,24]. Имеются сообщения о положительном влиянии на результаты пародонтальной терапии левофлоксацина [25]. Из производных нитроимидазола в стоматологической практике широко используется метронидазол. В стоматологии в виде монотерапии обычно не используется: а сочетается с пенициллинами, макролидами, фторхинолонами [26,27]. Согласно результатам диссертационного исследования И.С.Беркутовой (2015), наиболее эффективными для системного применения при ХГП препаратами являются азитромицин, цефиксим и цiproфлоксацин в комбинации с тинидазолом [28].

Основу патогенетического лечения хронического пародонтита, безусловно, составляет противовоспалительная терапия, предусматривающая назначение препаратов местного и резорбтивного действия (вяжущие, ферментные, стероидные и нестероидные противовоспалительные средства).

Препараты глюкокортикостероидных гормонов (глюкокортикостероиды) обладают мощной противовоспалительной активностью. Однако применение их в пародонтальной терапии ограничено. Ведущая причина данного обстоятельства заключается в наличии у глюкокортикостероидов катаболической активности, ввиду которой они оказывают негативное влияние на костную, хрящевую и соединительную ткань, что может усугубить деструктивные процессы в тканях пародонта.

Ведущей группой антифлогистиков в терапии воспалительных заболеваний пародонта являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они не только эффективно купируют болевой синдром при патологии пародонта и улучшают клинические показатели пародонтальной терапии, но некоторые из них также способствуют замедлению дальнейшего прогрессирования процесса.

Накоплено значительное количество литературных данных, свидетельствующих о способности некоторых НПВП замедлять прогрессирование патологии пародонта, в частности, тормозить убыль кости.

Так, индометацин в экспериментах на крысах подавлял воспалительную клеточную инфильтрацию пародонта, потерю альвеолярной кости, а также деструкцию волокон коллагена и цемента [29]. Ацетилсалициловая кислота при длительном ежедневном приеме улучшает результаты нехирургического лечения пародонтита у курильщиков [30]. У пациентов с пародонтитом использование 2%-го геля с кетопрофеном или 1%-го- с ацетилсалициловой кислотой способствовало значительному уменьшению глубины зондирования [31]. При сравнении влияния местного и системного применения кетопрофена в течение 14 дней на уровень простаноидов в десневой жидкости пациентов с пародонтитом было показано, что все варианты терапии равноэффективно снижают концентрацию ПГЕ2 [32]. Имеются сообщения об эф-

фективности результатов пародонтальной терапии при многократных аппликациях на пародонт флурбипрофена и хлоргексидина [33]. Мелоксикам в экспериментах на крысах угнетал пародонтит-индуцированную резорбцию альвеолярной кости [34]. У пациентов с хроническим воспалением пародонта 10-дневный пероральный прием 7.5 мг мелоксикама приводил к снижению в десневой жидкости концентрации металлопротеиназы-8, а также ИЛ-1 β на 10-й день и на 4-й неделе по сравнению с исходными показателями [35]. Введение мелоксикама в виде 3%-го полимерного геля длительного (около 1 недели) высвобождения в область пародонтальных карманов пациентов с хроническим пародонтитом, способствовало уменьшению их глубины, десневой индекса, а также приводило к увеличению минеральной плотности костной ткани [36]. Теноксикам, назначаемый пациентам с пародонтитом в дозе 20 мг однократно в день в течение 10 дней, способствовал снижению в десневой жидкости металлопротеиназы-8 [37]. Напроксен в условиях экспериментального пародонтита у крыс подавлял резорбцию альвеолярной кости и предотвращал рост уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в десневых образцах [38]. Лумиракоксиб, применяемый по 1 мг/кг/день подкожно в течение 3-х дней, ингибировал пародонтит-ассоциированную потерю костной ткани у крыс [39]. Подавление потери костной ткани в условиях индуцированного воспаления пародонта крыс показано также для эторикоксиба [40,41].

Остеотропные лекарственные средства, используемые в лечении пародонтита, оказывают разностороннее влияние на процессы костного метаболизма. Применение препаратов кальция и витамина Д, в пародонтальной терапии сопровождается увеличением минеральной плотности и насыщенности костной ткани альвеолярного отростка [42, 43]. Препарат на основе кальцитонина лососа при обострении ХГП тормозит убыль и стимулирует реосификацию альвеолярной кости [44]. Антирезорбенты снижают активность деструктивных процессов, происходящих в альвеолярном гребне при экацербации пародонтита. Из данной группы хорошо себя зарекомендовали бисфосфонаты: ибандроновая кислота [45], алендроновая кислота [46, 47] и золендроновая кислота [48]. В исследованиях В.В.Повозорнюк и И.П.Мазур (2005) было показано, что длительность терапии антирезорбентами обострения ХГП, должна составлять не менее 3 месяцев.

Не теряется интерес к применению при воспалительных процессах пародонта иммуномодулирующей терапии. Показано улучшение результатов лечения хронического пародонтита на фоне препаратов галавит [49], полиоксидоний [50], гепон [51], циклоферон [52].

Довольно много работ посвящено использованию в пародонтологии антиоксидантных препаратов [53, 54], поскольку интенсификация свободнорадикального окисления в тканях пародонта является одним из ведущих звеньев патогенеза его заболеваний. Показана эффективность в комплексном лечении пародонтита витамина С, альфа-токоферола и коэнзима Q10 [55, 56, 57, 58].

Немалое внимание зарубежных авторов в последние годы занимает вопрос использования в фармакотерапии пародонтита гиполлипидемических препаратов из группы статинов. Установлена их способность замедлять прогрессирование заболевания. Считается, что в основе данного эффекта статинов лежат их противовоспалительные свойства [59]. Сообщается о положительном влиянии на течение пародонтита симвастатина [60, 61] и аторвастатина [62, 63].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что фармакотерапия пародонтита включает применение различных групп лекарственных препаратов, дифференцированно воздействующих на звенья патологического процесса. Ввиду ключевой роли флогогенных явлений в развитии заболевания, основу его патогенетического лечения составляют проинвоспалительные препараты, а именно, НПВП. Результаты исследований большинства авторов, свидетельствуют о том, что НПВП способны улучшать клиническое течение пародонтита

и тормозить индуцированную им потерю альвеолярной кости. Однако на современном этапе малонизученными являются вопросы, касающиеся механизмов антирезорбтивного действия НПВП в условиях воспаления пародонта, зависимости или независимости его от ингибирования ЦОГ, сравнительной эффективности различных представителей группы, схем лечения и многие другие.

Вышеизложенное определяет необходимость дальнейшего более глубокого и детального изучения вопросов применения НПВП в комплексной терапии у больных с хроническим пародонтитом. ■

Л.И.Самигуллина доцент, канд.мед.наук;
Р.Р.Таминдарова, кафедра фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа; НИИ пересадки зубов «Витадент», г.Уфа. Автор, ответственный за переписку - Самигуллина Лиана Искадаровна, liana_sam@inbox.ru, Адрес: г.Уфа 450076, ул.Пушкина 54, кв.63

Литература:

1. Kulik Kunz E.M., Lenkeit K., Waltimo T. Combinatorial effects of amoxicillin and metronidazole on selected periodontal bacteria and whole plaque samples. *Arch Oral Biol* 2014; 59 (6): 608-15.
2. Skurska A., Dolinska E., Pietruska M. et al. Effect of nonsurgical periodontal treatment in conjunction with either systemic administration of amoxicillin and metronidazole or additional photodynamic therapy on the concentration of matrix metalloproteinases 8 and 9 in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *BMC Oral Health* 2015; 15:63.
3. Soares G.M., Teles F., Starr J.R. Effects of azithromycin, metronidazole, amoxicillin, and metronidazole plus amoxicillin on an in vitro polymicrobial subgingival biofilm model. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(5): 2791-98.
4. Mombelli A., Almaghlouth A., Cionca N. Differential benefits of amoxicillin-metronidazole in different phases of periodontal therapy in a randomized controlled crossover clinical trial. *J. Periodontol* 2015; 86(3): 367-75.
5. Japoni A., Vasin A., Noushadi S. et al. Antibacterial susceptibility patterns of *Porphyromonas gingivalis* isolated from chronic periodontitis patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16(7): 1031-35.
6. Putt M.S., Mallatt M.E., Messmann L.L., Proskin H.M. A 6-month clinical investigation of custom tray application of peroxide gel with or without doxycycline as adjuncts to scaling and root planing for treatment of periodontitis. *Am J Dent* 2014; 27(5): 273-84.
7. Kopytynska-Kasperczyk A., Dobrzynski P., Pastusiak M. et al.// Local delivery system of doxycycline hyclate based on ϵ -caprolactone copolymers for periodontitis treatment. *Int J Pharm* 2015; 491 (1-2): 335-44.
8. Moura L.A., Ribeiro F.V., Aiello T.B. et al. Characterization of the release profile of doxycycline by PLGA microspheres adjunct to non-surgical periodontal therapy. *J Biomater Sc Poly Ed* 2015; 26(10): 573-84.
9. Tüster G., Serdar M., Kurtiş B. et al. Effects of scaling and root planing and subantimicrobial dose doxycycline on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-8, -13 and serum levels of HsCRP in patients with chronic periodontitis. *Periodontol* 2010; 81(8): 1132-39.
10. Farhad S.Z., Aminzadeh A., Mafi M. et al. The effect of adjunctive low-dose doxycycline and licorice therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *Dent Res J (Isfahan)* 2013; - 10 (5): 624-29.
11. Pârvu A.E., Alb S.F., Crăciun A., Taulescu M.A. Efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline against nitrosative stress in chronic periodontitis. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34(2): 247-54.
12. Yağın A., Kesim S., Liman N. Effect of low-dose doxycycline on serum oxidative status, gingival antioxidant levels, and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2014; 85(3): 478-89.
13. Pejić A., Kojić D., Minić I. Therapeutic efficacy of clindamycin gel as an adjunct to scaling and root planing therapy in chronic periodontal disease. *Acta Clin Croat* 2015; 54(1): 46-51.
14. Непокупная-Слободянюк Т.С., Скрипников П.Н. Клиническая эффективность краткосрочного и длительного курсов адьювантной антибиотикотерапии азитрамицином при хроническом генерализованном пародонтите. *Стоматология* 2014; 93(6): 20-4.
15. Ercan E., Uzun B.C., Ustaoglu G. Effects of azithromycin versus metronidazole-amoxicillin combination as

- an adjunct to nonsurgical periodontal therapy of generalized aggressive periodontitis. / *Niger J Clin Pract* 2015; 18(4): 506-10.
16. Buset S.L., Zitzmann N.U., Weiger R., Walter C. Non-surgical periodontal therapy supplemented with systemically administered azithromycin: a systematic review of RCTs. *Clin Oral Investig* 2015; 19(8): 1763-75.
 17. Gannon S.C., Cantley M.D., Haynes D.R. et al. Azithromycin suppresses human osteoclast formation and activity in vitro. *J Cell Physiol* 2013; 228(5): 1098-107.
 18. Bartold P.M., du Bois A.H., Gannon S. et al. Antibacterial and immunomodulatory properties of azithromycin treatment implications for periodontitis. *Inflammopharmacology* 2013; 21(4): 321-38.
 19. Doyle C.J., Fitzsimmons T.R., Marchant C. Azithromycin suppresses P gingivalis LPS-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine production by human gingival fibroblasts in vitro. *Clin Oral Investig* 2015; 19(2): 221-27.
 20. Fujise O., Miura M., Hamachi T. et al. Regenerative effect of azithromycin on periodontitis with different levels of gingival inflammation: three case reports. *Aust Dent J* 2014; 59(2): 245-51.
 21. Gong Y., Lu J., Ding X., Yu Y. Effect of adjunctive roxithromycin therapy on interleukin-1 β , transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in gingival crevicular fluid of cyclosporine A-treated patients with gingival overgrowth. *J Periodontal Res* 2014; 49(4): 448-57.
 22. Martande S.S., Pradeep A.R., Kumari M. Clinical and microbiological efficacy of systemic roxithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in treatment of chronic periodontitis. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Am J Dent* 2015; 28(3): 137-42.
 23. Ardila C.M., Guzmán I.C. Clinical Factors Influencing the Efficacy of Systemic Moxifloxacin in the Therapy of Patients With Generalized Aggressive Periodontitis: A Multilevel Analysis From a Clinical Trial. *Glob J Health Sci* 2015; 8(3): P.48814.
 24. Guzeldemir-Akcakanat E., Gurgan C.A. Systemic moxifloxacin vs amoxicillin/metronidazole adjunct to non-surgical treatment in generalized aggressive periodontitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015; 20(4): 441-49.
 25. Pradeep A.R., Singh S.P., Martande S.S. Clinical and microbiological effects of levofloxacin in the treatment of Aggregatibacter actinomycetemcomitans-associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Int Acad Periodontol* 2014; 16(3): 67-77.
 26. Silva M.P., Feres M., Siroto T.A. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38(9): 828-37.
 27. Casarin R.C., Peloso Ribeiro E.D., Sallum E.A. et al. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol* 2012; 83(8): 988-98.
 28. Беркутова И.С. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита с применением современных антибактериальных препаратов [второеф. дис. ... канд. мед. наук]. Москва; 2015; 24 с.
 29. Azoubel M.C., Menezes A.M., Bezerra D. et al. Comparison of etoricoxib and indomethacin for the treatment of experimental periodontitis in rats. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40(1): 117-25.
 30. Shiloah J., Bland P.S., Scarbecz M. The effect of long-term aspirin intake on the outcome of non-surgical periodontal therapy in smokers: a double-blind, randomized pilot study. *J Periodontal Res* 2014; 49(1): 102-09.
 31. Fumosas E.R., Escovich L., Maestri L. The use of topical subgingival gels of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as an adjunct to non-surgical management of chronic periodontitis. *Acta Ortodontol Latinoam* 2009; 22(3): 215-19.
 32. Paquette D.W. Pharmacodynamic effect of ketoprofen on crevicular fluid prostanois in adult periodontitis. / D.W.Paquette, H.P.Lawrence, G.B.McCombs et al. *J Clin Periodontol* 2000; 27(8): 558-66.
 33. Machtei E.E., Hirsh I., Falah M. et al. Multiple applications of flurbiprofen and chlorhexidine chips in patients with chronic periodontitis: a randomized, double blind, parallel, 2-arms clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38(11): 1037-43.
 34. Nassar C.A., Nassar P.O., Nassar P.M., Spolidorio L.C. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents bone resorption. *Braz Oral Res* 2005; 19(1):36-40.
 35. Buduneli N., Buduneli E., Cetin E. et al. Clinical findings and gingival crevicular fluid prostaglandin E2 and interleukin-1-beta levels following initial periodontal treatment and short-term meloxicam administration. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(11): 1805-12.
 36. Kassem A.A., Ismail F.A., Naggar V.F., Aboulmagd E. Comparative study to investigate the effect of meloxicam or minocycline HCl in situ gel system on local treatment of periodontal pockets. *AAPS Pharm Sci Tech* 2014; 15(4): 1021-28.
 37. Ozgören O., Develioglu H., Güncü G. et al. The adjunctive effect of tenoxicam during non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and gingival crevicular fluid levels of MMP-8 and TNF- α in patients with chronic periodontitis - randomized, double-blind clinical trial. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(4): 559-65.
 38. Herrera B.S., Coimbra L.S., da Silva A.R. The H2S-releasing naproxen derivative, ATB-346, inhibits alveolar bone loss and inflammation in rats with ligature-induced periodontitis. *Med Gas Res* 2015; 5 (4): doi: 10.1186/s13618-015-0025-3. eCollection

- 2015.
39. Garcia V.G., Takano R.Y., Fernandes L.A., de Almeida J.M., Theodoro L.H. Treatment of experimental periodontal disease by a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 with scaling and root planing (SRP). *Inflammopharmacology* 2010; 18(6): 293-301.
 40. Azoubel M.C., Menezes A.M., Bezerra D. et al. Comparison of etoricoxib and indomethacin for the treatment of experimental periodontitis in rats. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40(1): 117-25.
 41. Azoubel M.C., Sarmiento V.A., Cangussú V. et al. Adjunctive benefits of systemic etoricoxib in non-surgical treatment of aggressive periodontitis: short-term evaluation. *J Periodontol* 2008; 79(9): 1719-25
 42. Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта.- Киев, 2005.
 43. Зяблицкая М.С., Мкртчян А.М., Атрушкевич В.Г. Оценка эффективности применения остеотропных препаратов в комплексном лечении генерализованного пародонтита. Лечение и профилактика 2013; 7(3): 161-70.
 44. Мазур И.П. Применение «Миакальцика» в комплексном лечении заболеваний пародонта: эффективность и переносимость при различных формах введения. *Вюник стоматолого* 2003; 1: 73-81.
 45. Мазур И.П., Леоненко П.В. Применение ибандроновой кислоты в комплексном лечении при генерализованном пародонтите в стадии обострения. *Укр Мед Часопис* 2013; 93(1): 65-72.
 46. Sharma A., Pradeep A.R. Clinical efficacy of 1% alendronate gel in adjunct to mechanotherapy in the treatment of aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012; 83(1):19-26.
 47. Горб-Гаврильченко И.В., Стрельченя Т.Н. Опыт лечения генерализованного пародонтита на фоне овариоэктомии остеотропными препаратами. *Український стоматологічний альманах* 2013; 3: 16-19.
 48. Островская Л.Ю., Ханина А.И. Лечение хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузе. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2015; 11(1): 69-73.
 49. Щупак В.В. Оценка и обоснование применения иммуномодулятора "Галавит" в комплексном лечении болезней пародонта (клинико-экспериментальное исследование) [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Москва; 2003; 24 с.
 50. Дубровин Д.С. Применение Полиоксидония для коррекции течения пародонтита на фоне иммунодефицитного состояния (Экспериментальное исследование) [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Москва; 2005; 24 с.
 51. Булкина Н.В., Лукина Л.В., Островская Л.Ю. и др. Опыт применения иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 7(1): 280-81.
 52. Зайцева Е.М., Еремин О.В., Иващенко Ю.Ю. и др. Эффективность фармакотерапии линиментом циклоферона у больных пародонтитом легкой степени тяжести. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 9(3): 390-93.
 53. Ramasamy S. Potential natural antioxidants: adjuvant effect of green tea polyphenols in periodontal infections. *Infect Disord Drug Targets* 2015; 15(3):141-52.
 54. Dodington D.W., Fritz P.C., Sullivan P.J., Ward W.E. Higher Intakes of Fruits and Vegetables, β -Carotene, Vitamin C, α -Tocopherol, EPA, and DHA Are Positively Associated with Periodontal Healing after Nonsurgical Periodontal Therapy in Nonsmokers but Not in Smokers. *J Nutr* 2015; 145(11): 2512-19.
 55. Akman S., Canakci V., Kara A. et al. Therapeutic effects of alpha lipoic acid and vitamin C on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: a biochemical, histochemical, and stereologic study. *J Periodontol* 2013; 84(5): 666-74.
 56. Wu W., Yang N., Feng X. et al. Effect of vitamin C administration on hydrogen peroxide-induced cytotoxicity in periodontal ligament cells. *Mol Med Rep* 2015; 11(1): 242-48.
 57. Derradjia A., Alanazi H., Park H.J. et al. α -tocopherol decreases interleukin- β and -6 and increases human β -defensin-1 and -2 secretion in human gingival fibroblasts stimulated with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *J Periodontal Res* 2015; doi: 10.1111/jre.12308.
 58. Manthena S., Rao M.V., Penubolu L.P. et al. Effectiveness of CoQ10 Oral Supplements as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Improving Periodontal Health. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(8): 26-8.
 59. Suresh S., Narayana S., Jayakumar P et al. Evaluation of anti-inflammatory effect of statins in chronic periodontitis. *Indian J Pharmacol* 2013; 45(4): 391-94.
 60. Rao N.S., Pradeep A.R., Bajaj P et al. Simvastatin local drug delivery in smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J* 2013; 58(2): 156-62.
 61. Jin H.J., Xue Y., Chen G., Wu Z.Y. [Effect of coenzyme Q10 on the expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 in gingival tissue of experimental periodontitis in rats]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2013; 48(11): 660-63.
 62. de Araújo Júnior R.F., Souza T.O., de Moura L.M. et al. Atorvastatin decreases bone loss, inflammation and oxidative stress in experimental periodontitis. *PLoS One* 2013; 8(10): 75322.
 63. Balli U., Keles G.C., Cetinkaya B.O. et al.//Assessment of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in the periodontium of rats treated with atorvastatin. *J Periodontol* 2014; 85(1): 178-87.