

Kopchak O. V. Evaluation of the clinical effectiveness of a modified technique of injecting PRP-therapy in complex treatment of generalized periodontitis patients with concomitant cardiovascular diseases. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(5):868-877. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1068348>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5075>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 05.05.2017. Revised: 23.05.2017. Accepted: 31.05.2017.

EVALUATION OF THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF A MODIFIED TECHNIQUE OF INJECTING PRP-THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS PATIENTS WITH CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASES

O. V. Kopchak

P. L. Shchupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

e-mail: vesnyk@email.ua

Abstract

The results of the study made show high therapeutic efficacy in the treatment of generalized periodontitis with concomitant cardiovascular diseases in the application of plasma enriched with platelets obtained by the method modified by the authors.

Key words: generalized periodontitis, platelet autoplasm, platelet-rich plasma, cardiovascular disease.

**ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МОДИФІКОВАНОЇ
МЕТОДИКИ ІН'ЄКЦІЙНОЇ PRP-ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ З СУПУТНЬОЮ
КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

О. В. Копчак

**Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна**

Проблема підвищення ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит з супутньою кардіоваскулярною патологією на сьогоднішній день не залишає своєї актуальності. Це пояснюється тим, що у пацієнта з коморбідними станами може відбуватися взаємообтяжування перебігу захворювань, що призводить до складності стабілізації патологічних процесів [4, 5, 11, 12, 13, 17].

На сьогоднішній день відомо, що при генералізованому пародонтиті розвивається місцева ендотеліальна дисфункція, яка носить більш виражений характер на тлі наявних у пацієнта гіпертонічної хвороби (ГХ), ішемічної хвороби серця (ІХС). Ендотеліальна дисфункція призводить до порушення мікроциркуляції в тканинах пародонта з формуванням розладів у тканинному метаболізмі та є однією з причин прогресування запально-дистрофічного процесу [10, 13, 18].

Для усунення місцевої ендотеліальної дисфункції та відновлення гемомікроциркуляції дослідники пропонують включати до базисної терапії генералізованого пародонтиту ін'єкційне введення препаратів аутоплазми із високою концентрацією тромбоцитів, що здатні виділяти фактори росту, які безпосередньо приймають участь в процесах регенерації тканин [15, 16].

Останнім часом однією з найбільш відомих та простих у використанні для лікаря-стоматолога способів отримання аутологічної плазми для введення ін'єкційним шляхом для стимуляції процесів регенерації в тканинах пародонта є методика «Plasmolifting» (Ахмеров Р.Р., 2014) [1, 2]. Проте існують роботи, в яких показано, що концентрація тромбоцитів в отриманій аутоплазмі при застосуванні цієї методики не досить висока [19]. Крім цього в літературі не достатньо висвітлені дані про

ефективність застосування цієї методики у хворих при наявності супутньої кардіоваскулярної патології.

З метою збільшення концентраційної здатності тромбоцитів з відповідним посиленням регенераторного потенціалу нами в експерименті *in vitro* були проведені дослідження, що стали підставою до модифікації методики отримання та ін'єкційного введення збагаченої тромбоцитами плазми для використання в практиці лікаря-стоматолога [6, 7, 8].

Мета роботи. Оцінити клінічну ефективність застосування модифікованої методики ін'єкційної PRP-терапії в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит з супутньою кардіоваскулярною патологією.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилося 129 хворих (середній вік $48,62 \pm 10,6$ років) з діагнозом генералізований пародонтит (ГП) I-II ступеня, хронічного перебігу, з яких 65 пацієнтів мали гіпертонічну хворобу (ГХ).

Пародонтологічний діагноз встановлювали згідно класифікації захворювань тканин пародонта М.Ф. Данилевського [9]. Данні про стан серцево-судинної системи отримували на підставі заключення кардіолога.

Для оцінки терапевтичної ефективності застосування модифікованої методики ін'єкційної PRP-терапії в комплексному лікуванні ГП всі хворі методом простої рандомізації були розподілені на дві групи: I – порівняння, II – основна, які в свою чергу розділили на підгрупи: Ia та IIa – хворі з ГП без супутньої кардіоваскулярної патології, Ib та IIb – хворі з ГП та ГХ.

Первинне пародонтологічне лікування було однаковим для всіх хворих. Воно включало інструментальний та апаратний скейлінг, місцеву протизапальну терапію, за показаннями кюретаж пародонтальних кишень (ПК), з усуненням супроконтатів. Всім пацієнтам обов'язково підбирали засоби індивідуальної гігієни порожнини рота, проводили навчання по їх використанню та постійно здійснювали контроль гігієнічного стану хворих протягом курсу лікування.

Окрім базисної терапії пацієнтам I групи проводили введення аутологічної плазми, отриманою за методикою «Plasmolifting» (Ахмеров Р.Р., 2014), пацієнтам II групи – ін'єкційно вводили збагачену тромбоцитами плазму, яку отримували за розробленою нами методикою [6, 7]. Введення плазми проводили в обох групах однаково за розробленою нами циркулярною методикою [8]. Ін'єкції виконували круговим методом по перехідній складці в ділянці кожних 1-2 зубів верхньої та нижньої щелепи та додатково проводили інстиляції тромбацитарної аутоплазми в

пародонтальні кишени, процедуру провидили 3-4 рази з інтервалом між сеансами у 8-9 діб.

Про ефективність проведеного лікування судили на підставі об'єктивних пародонтальних індексів та функціональної проби, модифікованих у відповідності до рекомендацій Г.Ф.Білоклицької [3].

Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали із використанням модифікованих індексів Гріна-Вермільона, Турескі, О'Лірі (Г.Ф.Білоклицька, 1996).

Рентгенологічне дослідження проводили контактним внутрішньоротовим методом та методом панорамної рентгенографії.

Комплексне обстеження хворих було проведено до лікування, через 1, 3 та 6 місяців після початку лікування для оцінки віддалених результатів.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням пакетів програм "Microsoft Excel" та SPSS.

Результати дослідження та їх обговорення. При первинному зверненні хворі обох груп висували скарги на кровоточивість та відчуття дискомфорту в яснах, рухливість окремих зубів та інколи на неприємний запах з порожнини рота. При первинному об'єктивному пародонтологічному огляді у всіх пацієнтів була виявлена гіперемія, іноді з цианотичним відтінком та набрік сосочків, маргінальної, інколи альвеолярної частини ясен. Треба зазначити, що в пацієнтів з супутньою кардіоваскулярною патологією набряк, зміна форми сосочків, маргінальної частини ясен були виражені значно більше ніж в хворих I групи, про що свідчать об'єктивні пародонтальні індекси та функціональна проба: РМА в середньому становив $56,8 \pm 0,65\%$ (Iб підгрупа), $56,93 \pm 0,6\%$ (IIб підгрупа) проти $37,5 \pm 1,05\%$ (Iа підгрупа), $37,6 \pm 0,9\%$ (IIа підгрупа), проба Шиллера-Писарева – $1,98 \pm 0,04$ бала (Iб підгрупа), $2,0 \pm 0,02$ бала (IIб підгрупа) проти $1,88 \pm 0,05$ бала (Iа підгрупа), $1,87 \pm 0,04$ бала (IIа підгрупа). Індекс кровоточивості (ІК) був вірогідно ($p < 0,05$) більшим у пацієнтів з ГХ та в середньому дорівнював $2,65 \pm 0,07$ бала (Iб підгрупа), $2,68 \pm 0,06$ бала (IIб підгрупа) проти $1,68 \pm 0,03$ бала (Iа підгрупа), $1,74 \pm 0,03$ бала (IIа підгрупа). Інтенсивність виділення серозного (серозно-гнійного) ексудату спостерігали в хворих обох груп: Iа підгрупа – $1,47 \pm 0,06$ бала, Iб підгрупа – $1,6 \pm 0,08$ бала, IIа підгрупа – $1,54 \pm 0,07$ бала, IIб підгрупа – $1,7 \pm 0,07$ бала. Глибина пародонтальних карманів (ПК) була глибшою в пацієнтів з ГХ та в середньому дорівнювала $4,38 \pm 0,05$ мм (Iа підгрупа), $4,39 \pm 0,03$ мм (IIа підгрупа) та $4,18 \pm 0,06$ мм (Iб підгрупа), $4,17 \pm 0,04$ мм (IIб підгрупа), при цьому втрата епітеліального прикріплення (ВЕП) у пацієнтів обох груп практично не

відрізнялася й в середньому дорівнювала $3,08 \pm 0,06$ мм, $3,09 \pm 0,07$ мм та $3,07 \pm 0,04$ мм, $3,15 \pm 0,06$ мм відповідно. В ділянці окремих зубів визначали патологічну рухливість, що не перевищувала I ступеню.

За даними рентгенологічного обстеження резорбція міжальвеолярних перетинок в хворих обох груп не перевищувала половини довжини кореня, остеопороз альвеолярної кісток був помірний, періодонтальні щілини були не значно розширені вздовж міжзубних перетинок.

Гігієнічний стан порожнини рота в хворих всіх груп характеризувався як не задовільний: індекс Грін-Вермільона - $1,6 \pm 0,07$ бала (Ia підгрупа) і $1,6 \pm 0,07$ бала (IIa підгрупа), $1,7 \pm 0,06$ бала (Iб підгрупа) і $1,7 \pm 0,06$ бала (IIб підгрупа), індекс Турескі - $2,3 \pm 0,07$ бала, $2,3 \pm 0,06$ бала і $2,49 \pm 0,06$ бала, $2,34 \pm 0,08$ бала відповідно, індекс О'Лірі - $3,6 \pm 0,12$ бала, $3,6 \pm 0,1$ бала, $3,9 \pm 0,18$ бала, $3,63 \pm 0,1$ бала відповідно.

При повторному огляді, через місяць від початку лікування у хворих скарг не було. При цьому у хворих було встановлено нормалізацію кольору та контурів ясен, значне (майже до повної відсутності) зменшення кровоточивості, повна відсутність ексудації з ПК, про що свідчать вірогідні ($p < 0,05$) зміни об'єктивних пародонтальних індексів (РМА, ІК) та проби Шиллера-Писарева (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив проведеного лікування на пародонтальний статус хворих на генералізований пародонтит

Показники	Підгрупи	Строки обстеження			
		до лікування	1місяць	3 місяці	6 місяців
РМА, %	Ia	$37,5 \pm 1,05$	$0,33 \pm 0,35^{***}$	$17,73 \pm 1,78^{***}$	$29,86 \pm 3,59^{***}$
	IIa	$53,5 \pm 0,9$	$0,3 \pm 0,32^{***}$	$0,9 \pm 0,5^{***}$	$16,36 \pm 1,15^{***}$
	Iб	$37,6 \pm 0,9$	$0,36 \pm 0,38^{***}$	$35,98 \pm 4,1^{***}$	$50,75 \pm 3,7$
	IIб	$56,93 \pm 0,6$	$0,33 \pm 0,3^{***}$	$1,67 \pm 0,6^{***}$	$21,19 \pm 1,8^{***}$
Шиллера-Писарева, бали	Ia	$1,88 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,01^{***}$	$1,6 \pm 0,06^{**}$	$1,78 \pm 0,06$
	IIa	$1,87 \pm 0,04$	$1,01 \pm 0,01^{***}$	$1,04 \pm 0,03^{***}$	$1,47 \pm 0,02^{***}$
	Iб	$1,98 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,05^{***}$	$1,88 \pm 0,07$	$1,96 \pm 0,05$
	IIб	$2 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,02^{***}$	$1,09 \pm 0,02^{***}$	$1,5 \pm 0,06^{***}$
Кровоточивість, бали	Ia	$1,68 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,02^{***}$	$0,57 \pm 0,09^{***}$	$1,33 \pm 0,07^{***}$
	IIa	$1,74 \pm 0,03$	$0,02 \pm 0,01^{***}$	$0,14 \pm 0,09^{***}$	$0,73 \pm 0,1^{***}$
	Iб	$2,65 \pm 0,07$	$0,12 \pm 0,01^{***}$	$2,08 \pm 0,08^{***}$	$2,23 \pm 0,1^{**}$
	IIб	$2,68 \pm 0,06$	$0,04 \pm 0,02^{***}$	$0,47 \pm 0,03^{***}$	$0,97 \pm 0,1^{***}$

Примітка. ** - $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Редукція ПК була найбільшою в хворих Іб підгрупи та сягала 1,53мм проти 1,22 мм (Іа підгрупа), 1,24 мм (Іа підгрупа), 1,27мм (Іб підгрупа).

Треба відмітити, що після проведеного лікування гігієнічний стан порожнини рота значно покращився в пацієнтів обох груп, що було підтверджено вірогідним ($p < 0,05$) зниженням середніх показників усіх гігієнічних індексів (табл. 2).

Таблиця 2

Гігієнічний стан порожнини рота пацієнтів з генералізованим пародонтитом до та після лікування

Індекси (бали)	Підгрупи	Строки обстеження			
		до лікування	1місяць	3 місяці	6 місяців
Грін-Вермільо на	Іа	1,6 ± 0,07	0,6±0,04***	0,88±0,07***	0,99±0,08***
	Іа	1,6 ± 0,07	0,58±0,04***	0,63±0,03***	0,73±0,04***
	Іб	1,7 ± 0,06	1,14±0,1***	1,24±0,1***	1,42±0,06**
	Іб	1,7 ± 0,06	0,59±0,05***	0,65±0,05***	0,82±0,07***
Турески	Іа	2,3±0,07	1,05±0,03 ***	1,33±0,08***	1,9±0,06***
	Іа	2,3±0,06	1,06±0,03***	1,1±0,03***	1,6±0,07***
	Іб	2,49±0,06	1,07±0,03***	1,93±0,05***	2,2±0,06**
	Іб	2,34±0,08	1,06±0,03***	1,33±0,07***	1,7±0,05***
О'Лірі	Іа	3,6±0,12	0***	1,33±0,08***	1,9±0,06***
	Іа	3,6±0,1	0***	1,15±0,03***	1,62±0,07***
	Іб	3,9±0,18	0***	1,94±0,23***	2,34±0,3***
	Іб	3,63±0,1	0***	1,32±0,1***	1,79±0,1***

Примітка. ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Огляд пацієнтів І групи через 3 та 6 місяців після початку лікування показав поступове вірогідне ($p < 0,05$) підвищення середнього значення показників об'єктивних пародонтальних індексів в порівнянні з результатами, що були отриманні через 1 місяць (див. табл.1): індекс РМА з $0,33 \pm 0,35\%$ до $17,73 \pm 1,78\%$ та $29,86 \pm 3,59\%$ відповідно (Іа підгрупа) і з $0,36 \pm 0,38\%$ до $35,98 \pm 4,1\%$ та $50,75 \pm 3,7\%$ відповідно (Іб підгрупа); ІК зріс з $0,03 \pm 0,02$ бала до $0,57 \pm 0,09$ бала та $1,33 \pm 0,07$ бала, відповідно (Іа підгрупа) і з $0,12 \pm 0,01$ бала до $2,08 \pm 0,08$ бала та $2,23 \pm 0,1$ бала відповідно (Іб підгрупа). Треба зазначити, що у пацієнтів Іб підгрупи РМА через 3 місяця після лікування був вірогідно ($p < 0,05$) вищим у порівнянні з пацієнтами Іа підгрупи, а через 6 місяців навіть вірогідно не відрізнявся з даними до лікування (див. табл.1). У хворих Іб підгрупи також не було виявлено вірогідної відмінності в показниках середньої

величини функціональної проби Шиллера-Писарева до лікування та на 3-тій місяці після проведеного лікування (див. табл. 1).

Редукція ПК, що у пацієнтів Іа підгрупи на 1 місяці від початку лікування становила 1,22 мм, через 3 місяці дорівнювала 0,9 мм, а через 6 місяців – 0,4мм, а у пацієнтів Іб підгрупи – 1,27 мм, 0,4мм та 0,2 мм. Окрім цього, було відмічено появу рухливості окремих зубів, але змін у показнику ВЕП виявлено не було.

Огляд пацієнтів ІІ групи через 3 та 6 місяців після початку лікування показав наявність незначного зростання всіх показників об'єктивних пародонтальних індексів та функціональної проби із вірогідно ($p < 0,001$) нижчим середнім значенням ніж до лікування, що свідчить про стійку стабілізацію патологічного процесу в тканинах пародонта (табл. 1). Так індекс РМА до лікування становив $53,5 \pm 0,9$ % і через 6 місяців – $16,36 \pm 1,15$ % (Іа підгрупа) та $56 \pm 0,6$ % і $21,19 \pm 1,8$ % (Іб підгрупа) відповідно; ІК – $1,74 \pm 0,03$ бала і $0,73 \pm 0,1$ бала (Іа підгрупа) та $2,68 \pm 0,06$ бала і $0,97 \pm 0,1$ бала (Іб підгрупа) відповідно.

Редукція ПК, що у пацієнтів ІІа підгрупи на 1 місяці від початку лікування становила 1,3 мм, через 3 місяці дорівнювала 1,2 мм, а через 6 місяців – 1 мм, а у пацієнтів ІІб підгрупи – 1,6 мм, 1,6 мм та 1,4 мм відповідно. Окрім цього, не було відмічено появу рухливості окремих зубів.

Гігієнічний стан порожнини рота пацієнтів обох груп на 3-му та 6-му місяці після початку лікування був вірогідно ($p < 0,01$) кращим, ніж до лікування у всі строки спостереження (табл. 2). Але у пацієнтів Іб підгрупи гігієнічний стан порожнини рота був найгірший від усіх інших підгруп, що підтверджено вірогідно ($p < 0,01$) більшими середніми показниками гігієнічних індексів (табл. 2).

Висновки

1. Клінічні прояви генералізованого пародонтиту в хворих з супутньою кардіоваскулярною патологією характеризуються вираженими змінами з боку ясен: набряк із зміною форми сосочків та маргінальної частини, а також суттєво підвищеною кровоточивістю.

2. У хворих на генералізований пародонтит Іа підгрупи, які не мали супутньої кардіоваскулярної патології та отримували в комплексному лікуванні ГП ін'єкційне введення тромбоцитарної аутоплазми, отриманою за методикою Р.Р. Ахмерова позитивний терапевтичний ефект, досягнутий через 1 місяць після лікування, поступово знижувався через 3 та 6 місяців, тобто отриманий терапевтичний ефект, був не достатнім для стабілізації процесу і отримання стійкої ремісії у віддалені строки

спостереження, це вказує на те, що пацієнти Іа групи потребують проведення підтримуючого курсу лікування із додатковим введенням тромбоцитарної аутоплазми кожні 3 місяця.

3. Хворі на генералізований пародонтит Іб підгрупи із супутньою кардіоваскулярною патологією, для лікування яких було обрано застосування ін'єкційного введення тромбоцитарної аутоплазми, отриманої за методикою Р.Р.Ахмерова у комплексному лікуванні ГП не було отримано не стійкого терапевтичного ефекту, та вони вже через 3 місяці потребували проведення повторного курсу лікування.

4. Хворі на генералізований пародонтит Іа та Іб підгруп, яким окрім базисної терапії проводили ін'єкційне введення збагаченої тромбоцитами плазми, яку отримували за розробленою нами методикою мали найбільш виражений та стійкий терапевтичний ефект, як у безпосередні так і у віддалені строки спостереження (3 та 6 місяців), що свідчить про досягнення вираженого терапевтичного ефекту і дозволяє рекомендувати впровадження цього методу лікування в практику лікарів стоматологів.

References

1. Ahmerov R.R. *Regenerativnaja medicina na osnove autologichnoj plazmy. Tehnologija Plasmolifting™* [Regenerative medicine based on autologous plasma. The Plasmolifting Technology™]. Moskva, Litera; 2014:160.
2. Ahmerov R.R., Zarudij R.F. *Sbornik metodicheskikh rekomendacij po primeneniju trombocitarnoj autoplazmy. Tehnologija Plasmolifting Plasmolifting™* [Collection of methodological recommendations on the use of platelet autoplasm. Technology Plasmolifting Plasmolifting™]. Moskva; 2013:36.
3. Beloklitskaia G.F., Peti A.A., Sandyga L.G. *Znachenie obiektivnykh klinicheskikh indeksov v parodontalnoi diagnostike* [The value of the objective clinical indices in periodontal diagnosis]. *Zbirnyk naukovykh prac' spivrobotnykiv KMAPO im. P.L. Shupyka. Vyp. 8, Knyga 1. Kyi'v;* 1999:484-492.
4. Borisenko A. V., Cherkasova O. V. Structural changes of blood vessels of the gums in young rats with spontaneous arterial hypertension in conditions of its correction bprogram, tetrazolium and quercetin. *Novyny stomatologii'*. 2011;1:60-63.
5. Beloklitskaia G. F., Kopchak O. V. New mechanisms of the pathogenesis of generalized periodontitis in cardiovascular disease. *Stomatologija. Estetika. Innovatsii*. 2017;1(1):22 – 31.

6. Biloklyc'ka G. F., Kopchak O.V. *Sposib likuvannja zapal'nyh ta zapal'no-dystrofichnyh zahvorjuvan' tkanyn parodonta* [A method of treating inflammatory and inflammatory-dystrophic diseases of periodontal tissues]. Patent of Ukraine for useful model № 98756, 12.05.2015: 4.
7. Biloklyc'ka G. F., Kopchak O.V., Djejev V.A., Rozdobud'ko N.I *Sposib ocinky koncentracijnoi' zdatnosti trombocytivdlja dlja otrymannja zbagachenoj' trombocytamy plazmy (PRP) ta vyznachennja optimal'nogo ob'jemu pry likuvanni ta profilaktyci stomatologichnyh zahvorjuvan'* [The method of estimating the concentration trombocytos to obtain platelet-rich plasma (PRP) and to determine the optimal volume in the treatment and prevention of dental diseases]. Patent of Ukraine for useful model. № 119952, 10.10.2017:3.
8. Biloklyc'ka G. F., Kopchak O.V., Djejev V.A., Rozdobud'ko N.I *Sposib otrymannja zbagachenoj' trombocytamy plazmy (platelet reach plasma, PRP) z venoznoi' krovi* [A method of producing platelet-rich plasma (platelet reach plasma, PRP) from venous blood]. Patent of Ukraine for useful model. № 119951, 10.10.2017: 3.
9. Danilevskii N.F. Systematics of periodontal diseases. *Vestnik stomatologii*. M.; 1994:17-21.
10. Ivanov A.N., Tavlyeva E.V., Zыkov M.V., Gruzdeva O.V., Barabash O.L. Gender and age features of regulation of endothelial dysfunction in patients with myocardial infarction and diabetes mellitus type 2. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Tomsk)*. 2011;V6,3(1):38-43.
11. Kopchak O.V. The prevalence and features of generalized periodontitis with cardiovascular disease. *Modern Science*, Praha. 2017;3:132 – 139.
12. Cherkasova O.V. *Kompleksne likuvannja generalizovanoo parodontytu u pacijentiv molodogo viku z arterial'noju gipertenzijeju* [Generalthe complex treatment of periodontitis in young patients with arterial hypertension]. Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. *Kyi'v*; 2013, 18 c.
13. Cherkasova O.V. *Kompleksne likuvannja generalizovanogo parodontytu u pacijentiv molodogo viku z arterial'noju gipertenzijeju* [A comprehensive treatment of generalized periodontitis in young patients with arterial hypertension]. Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. *Kyi'v*; 2013: 18.
14. Jarova S.P., Zheldakova A.D. The role of violations Titano regulation in the development of endothelial dysfunction in case of generalized periodontitis. *Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah*. 2013;4:29-32.

15. Anitua, R. Prado, M. Troya [et al.] Implementation of more physiological plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: Anticoagulant removal and reduction in activator concentration. *J Platelets*. 2016;Vol.27,5:459-466.
16. Biloklytska G.F., Kopchak O.V. The use of platelet-rich plasma (PRP) in reparative periodontology. *Stomatol. Współcz.* 2014;V.21.,3: 8-17.
17. Klosinska A., Nowacka M., Kopec G. et. al. Periodontitis and the risk of cardiovascular diseases – review of epidemiological studies. *Kardiol Pol.* 2010;V.68,8:937-976.
18. Puddu P., Puddu G.M., Cravero E. et. al The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. 2012;V.59.3:235-242.
19. Biloklytska G.F., Kopchak O.V., Dieiev V.A., Rozdobudko N.I. Optimization of method for obtaining preparations to conduct PRP injection therapy. *Stomatol. Współcz.* 2017;V.24, 3:28-31.