

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМ ЛОКАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА И ПАРОДОНТИТА, ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕГОСЯ АГРЕССИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Ю.Л. Осипова¹, С.А. Акимова¹, Н.В. Булкина¹, Е.Н. Шастин², Е.А. Степанов³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск;

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Пенза

Для цитирования: Осипова Ю.Л., Акимова С.А., Булкина Н.В., и др. Применение систем локальной доставки противомикробных препаратов при лечении хронического пародонтита и пародонтита, характеризующегося агрессивным течением // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 102–107. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.102-107>

Поступила: 28.01.2020

Одобрена: 03.03.2020

Принята: 16.03.2020

Статья представляет собой обзор литературы, целью которого является обобщение и интерпретация имеющихся данных, определение ключевых вопросов, которые необходимо решить перед тем, как технология локальной доставки антимикробных препаратов с контролируемым высвобождением будет широко внедрена в клиническую практику. Поиск материала осуществлялся при помощи систем DBLP, ISI Proceedings, JSTOR Search, Medline, Scopus, Web of Science, Elibrary.

Ключевые слова: пародонтит; пародонтальный карман; системы локальной доставки препаратов; антимикробный агент.

APPLICATION OF LOCAL DRUG DELIVERY SYSTEMS IN THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS AND PERIODONTITIS, CHARACTERIZED BY AGGRESSIVE COURSE

Yu.L. Osipova¹, S.A. Akimova¹, N.V. Bulkina¹, E.N. Shastin², E.A. Stepanov³

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

² Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

³ Penza State University, Penza, Russia

For citation: Osipova YuL, Akimova SA, Bulkina NV, et al. Application of local drug delivery systems in the treatment of chronic periodontitis and periodontitis, characterized by aggressive course. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(1-2):102-107. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.102-107>

Received: 28.01.2020

Revised: 03.03.2020

Accepted: 16.03.2020

The article is devoted to a review of the literature, the purpose of which is to compile and interpret existing data, to identify key issues that need to be resolved before the technology of local delivery system of antimicrobial drugs with controlled release will be widely introduced into clinical practice. The search of the material was carried out by using DBLP, ISI Proceedings, JSTOR Search, Medline, Scopus, Web of Science, Elibrary systems.

Keywords: periodontitis; periodontal pocket; local drug delivery system; antimicrobial agent.

Хронические воспалительные процессы в пародонте, в том числе и пародонтиты, характеризующиеся агрессивным течением, являются инфекционными заболеваниями,

приводящими рано или поздно к потере зубов, и, как следствие, к ухудшению качества жизни пациентов. Современные данные, касающиеся этиологии воспалительных за-

болеваний пародонта (ВЗП), указывают на первостепенное влияние патогенной микрофлоры, чаще всего — в виде грамотрицательных и грамположительных анаэробных микроорганизмов, действующих в условиях иммунного ответа организма. Сведения о микробной этиологии заболеваний пародонта появились в 1970–1980-х гг., что, безусловно, послужило толчком к применению противомикробных препаратов в терапии пародонтитов различных вариантов течения. Однако применение традиционных методов и схем антимикробной терапии не всегда оказывается эффективным, особенно в случае быстро прогрессирующего пародонтита, когда короткие периоды ремиссии сменяются частыми обострениями, и отмечается устойчивость к проводимой антибиотикотерапии [3, 6]. В связи с этим перед современной стоматологией встает вопрос внедрения и оценки эффективности применения иных форм противомикробных препаратов, в частности, систем локальной доставки (СЛД) с замедленным или пролонгированным высвобождением непосредственно в пародонтальном кармане.

Наиболее распространенным способом, призванным уменьшить концентрацию патогенных микроорганизмов в пародонтальном кармане, является Scaling and Root Planing (SRP), однако повторное заселение патогенной флоры может произойти уже через 60 дней после проведения процедуры, что оправдывает применение системных и местных противомикробных препаратов. Системное введение противомикробных препаратов подразумевает назначение относительно высоких доз при многократном приеме в течение длительного периода времени для достижения требуемых ингибирующих концентраций, которые сохраняются в десневой жидкости в течение короткого периода времени. Также системное применение противомикробных препаратов увеличивает риск развития резистентности, изменения количественного и качественного состава комменсальной флоры, вероятности побочных эффектов [8, 17, 18, 26, 30, 31]. Данный факт требует от современной стоматологии оптимизации существующих схем лечения и разработки новых методик этиотропного и патогенетического воздействия при лечении ВЗП. В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений в применении антимикробных препаратов является разработка и использование систем с замедленным или контролируемым высвобождением препарата непосредственно

в пародонтальном кармане, что, безусловно, позволит избежать появления вышеописанных эффектов [32, 33].

Впервые концепция систем локальной доставки была представлена M. Goodson et al. в 1979 г. Первая система локальной доставки с контролируемым высвобождением препарата представляла собой полые волокна ацетата целлюлозы, заполненные тетрациклином [34]. Так, согласно классификации Greenstein and Tonetti (2000), следует различать системы с замедленным (пролонгированным) высвобождением и системы с контролируемым высвобождением, поскольку первые обеспечивают терапевтическую концентрацию препарата на срок, не превышающий 24 ч, а вторые обеспечивают сохранение концентрации на период от 3 сут и более [25, 35].

Пародонтальный карман представляет собой биологическое пространство, омываемое десневой жидкостью и доступное для проведения местной антимикробной терапии [21]. Однако такие методики местного применения противомикробных препаратов, как субгингивальное орошение, обеспечивают локальную доставку препарата, но не обеспечивают его контролируемое или замедленное высвобождение, что, безусловно, отражается на эффективности использования препарата. Так, системы с замедленным или контролируемым высвобождением представляют собой биосовместимую матрицу, содержащую одно или несколько действующих лекарственных веществ, использующихся для этиотропной (противомикробные препараты), патогенетической (стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты) и симптоматической терапии (анестезирующие препараты) [9, 11, 24]. Матричные системы можно разделить на 3 категории:

1. Макромолекулярная матрица, проницаемость которой для малых молекул лекарственного вещества увеличивается при контакте с растворителем, в данном случае — с десневой жидкостью.
2. Резервуарные системы, которые обеспечивают диффузию препарата через полимерную мембрану.
3. Химически контролируемые системы, в которых скорость высвобождения связана со скоростью деградации химической связи между лекарственным веществом и матрицей [22].

Матрикс каждой из этих систем может быть биологическим (природного происхождения (коллаген)), полусинтетическим (производные целлюлозы) и синтетическим. Однако большинство из них имеют недостатки, присущие

их структуре, включая ограниченный период полураспада, сложность состава и иммуногенность самого полимера или продуктов его биодegradации [22, 28].

В зависимости от состава матрицы систем доставки препарата с пролонгированным или контролируемым высвобождением классифицируются на биорезорбируемые и нерезорбируемые. В первом случае нет необходимости извлекать препарат из пародонтального кармана по истечении срока действия, в то время как нерезорбируемые системы требуют повторного визита к стоматологу с целью удаления матрицы, что повышает вероятность повреждения тканей в процессе извлечения [12, 22, 28].

Системы локальной доставки с замедленным или контролируемым высвобождением доступны в нескольких формах: волокна, гели, инъекционные системы, микрочастицы, чипы, пленки, везикулярные системы, наночастицы [16, 23].

Волокна представляют собой системы резервуарного типа, матрица которых может быть представлена полипропиленом, ацетатом целлюлозы, этилвинилацетатом, полиуретаном, экапролактоном, поликапролактоном. Волокна помещаются в пародонтальный карман при помощи аппликатора по аналогии с процессом введения ретракционной нити в зубодесневую борозду [4, 12, 22, 28].

Пленки представляют собой системы доставки, в которых полимерная матрица аккумулирует лекарственное вещество, и высвобождение его происходит путем диффузии при растворении или распаде матрицы. Пленка толщиной не более 400 нм легко и безболезненно вводится в пародонтальный карман или при необходимости адаптируется на поверхности слизистой оболочки десны [20, 22, 28].

Инъекционные системы позволяют быстро и безболезненно ввести препарат в пародонтальный карман и полностью заполнить его просвет [28].

Микрочастицы, матрица которых может быть выполнена с использованием как биодegradируемых (полилактид и полилактид-ко-гликолид), так и неразлагаемых субстанций синтетического или природного происхождения, гарантирующих высокую устойчивость лекарственного препарата, заключенного в микрокапсулы. Эффективность использования систем, содержащих микрочастицы, обусловлена водородным показателем среды, молекулярным весом матрицы, соотношением полимера и лекарственного агента в структуре матрицы [7, 10, 20].

Мукоадгезивные гели, матрица которых содержит в своем составе поликарбофилгидроксиэтилцеллюлозу, карбопол 940, 947, выпускаются в шприцах и наносятся на поверхность слизистой оболочки десны при помощи канюли. Несмотря на то что гели на основе производных целлюлозы отличаются плохой адгезией к слизистой оболочке и быстрым высвобождением препарата, они демонстрируют высокую эффективность при лечении пародонтитов средней и тяжелой степени. В свою очередь, мукоадгезивные гели, содержащие хитозан, представляющий собой природный полимер, способны удерживаться на поверхности слизистой оболочки в течение более длительного периода времени, определяемого выделением препарата. Кроме того, биоадгезивные гели, будучи термозависимыми, имеют жидкую консистенцию при комнатной температуре и становятся более вязкими при температуре 34–37 °C [9, 13, 16].

Матрицы, представляющие собой тонкие вытянутые **полосы**, где лекарственный препарат распределен по всему объему, чаще всего изготовлены из эластичного полимера акрилатного происхождения в сочетании с мономерами и лекарственными веществами в различных концентрациях.

Везикулярные системы, являясь перспективным направлением разработки систем локальной доставки при лечении ВЗП, призваны имитировать биологические мембраны по структуре и проницаемости. Сферические везикулы (липосомы), стенки которых образованы одним или несколькими биоллипидными слоями, направленно взаимодействуют с поверхностными полимерами гликокаликса мембран бактериальных клеток.

Наночастицы, в связи с интенсивным развитием нанотехнологий в настоящее время, представляют наибольший интерес. Биосовместимые наночастицы в своем составе содержат 2-гидроксиметилметакрилат (HEMA) и полиэтиленгликоль метакрилат (PEGDMA) и имеют ряд преимуществ по сравнению с микрочастицами. Наночастицы обладают высокой стабильностью, контролируемой скоростью высвобождения лекарственного препарата, являются высокодисперсными в водной среде, благодаря малым размерам способны проникать в ткани пародонта ниже уровня десны [19, 27, 29].

На сегодняшний день стоматология располагает большим количеством противомикробных препаратов местного воздействия, к которым относятся антисептики различных групп (окислители, галогенсодержащие, катионные детергенты, препараты, содержащие

Системы локальной доставки препаратов с пролонгированным или контролируемым высвобождением, доступные на рынке
The systems of local delivery of drugs with prolonged or controlled release which are available on the market

Действующее вещество	Форма выпуска	Продолжительность сохранения концентрации препарата	Представители
Хлоргексидин	Биоразлагаемый чип	7–10 дней	Periochip (2.5 mg) Pericol CG (2.5 mg)
	Биоразлагаемый гель	14–30 дней	Pericol (2.5 mg) Chlosite (1.5%)
	Инъекционная система	2–3 ч	«Гиалудент» № 1 (Омега Дент)
	Неразлагаемые волокна	до 10 дней	XВ (ActisiteCo, США)
	Биоразлагаемая пленка	6–8 ч	«Диплен-дента Х» (НОРД-ОСТ)
Метронидазол	Биоразлагаемый гель	до 36 ч	Elyzol (25%)
	Биоразлагаемая пленка	6–8 ч	«Диплен-дента М» (НОРД-ОСТ)
Хлоргексидин / метронидазол	Мукоадгезивный гель	30 мин	«Асепта адгезивный бальзам» (Вертекс) «МетрогилДента» «Гиалудент» № 2 («Омега Дент»)
Тетрациклин гидрохлорид	Неразлагаемые волокна	до 10 дней	Acticite (25%) ТВ (Actisite Co, США) Actinide (Alzacorp)
	Биоразлагаемые волокна	8–12 дней	Periodontal plus AB (Actisite Co, США)
Доксициклин	Биоразлагаемый гель	3–4 ч	Atridox (10%) (Atrix Laboratories Inc., США) «Гиалудент» № 4 («Омега Дент»)
Миноциклин	Биоразлагаемый гель	До 12 ч	Dentamycin (2%) (Sunstar Corp., Tokyo, Japan) Periocline (2%) (Sun Star Co, Япония)
	Биоразлагаемый гель, инъекционная система, содержащая микрочастицы	До 14 дней	Arestin (2%) (OropharmacorpWarminster)

экстракты лекарственных растений) и противомикробные агенты, которые представлены антибиотиками и химиотерапевтическими препаратами [1, 2, 5, 13–15, 19].

Системы локальной доставки препаратов с пролонгированным или контролируемым высвобождением, доступные на рынке, представлены в таблице.

Таким образом, многочисленные исследования, посвященные данной тематике, указывают, что местное применение противомикробных препаратов в пародонтальном кармане может улучшить здоровье пародонта. Однако эти лекарственные системы не дают положительного результата без проведения адекватного SRP, из чего можно заключить, что преимущества использования этих

систем в качестве монотерапии сомнительны. В сочетании с SRP дополнительное использование локальной доставки лекарств может улучшить результаты на участках, которые не реагируют на традиционную терапию. Разумное введение антимикробных агентов, с учетом основных фармакологических принципов, предотвратит злоупотребление химиотерапевтическими препаратами и уменьшит вероятность развития устойчивости к лекарственным средствам у бактериальных штаммов. Локальные системы доставки лекарств с пролонгированным и контролируемым высвобождением демонстрируют высокую эффективность на всех этапах лечения пародонтита, включая этап поддерживающей терапии воспалительных заболеваний пародонта,

особенно в случае агрессивных форм пародонтита [1, 10, 22].

Многие вопросы, касающиеся оптимального использования и роли этого вида терапии в клинической практике, остаются открытыми и требуют дальнейшего рассмотрения. Таким образом, необходимо проведение дополнительных исследований, которые позволят разработать наиболее эффективные методики применения локальных систем доставки при лечении различных форм ВЗП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Глыбина Т.А., Дмитриева Л.А., Кострюков Д.А., Ларионов Е.В. Сравнительное клиническое исследование применения геля «Гликодент» и современных хлоргексидинсодержащих препаратов при лечении пародонтита // Пародонтология. – 2007. – № 2. – С. 11–14. [Glybina TA, Dmitrieva LA, Kostryukov DA, Larionov EV. Comparative clinical research of gel Glycodent application and modern chlorhexidine-containing preparations at treatment of periodontitis. *Parodontologiya*. 2007;(2):11-14. (In Russ.)]
2. Мазур И.П., Бакшутова Н.А., Ставская Д.М. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта // Современная стоматология. – 2014. – № 1. – С. 32. [Mazur IP, Bakshutova NA, Stavskaya DM. Clinical and microbiological effectiveness of application of local antimicrobial and antiseptic preparations during the treatment of periodontal diseases. *Modern Dentistry*. 2014;(1):32. (In Russ.)]
3. Мамедли Дж.А., Пашаев А.Ч., Мамедова С.А. Клинико-лабораторное обоснование эффективности лечения агрессивных форм пародонтита // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 17–20. [Mamedli Dza, Pashayev Ach, Mamedova SA. Clinical laboratory substantiation of the efficiency of treatment aggressive forms of periodontitis. *Stomatologija detского vozrasta i profilaktika*. 2009;8(2):17-20. (In Russ.)]
4. Орехова Л.Ю., Тэц В.В., Улитовский С.Б., и др. Использование адгезивного бальзама «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2007. – № 3. – С. 64–68. [Orekhova LYu, Tets VV, Ulitovskiy SB, et al. Use of adhesive balm “Asepta” at the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Parodontologiya*. 2007;(3):64-68. (In Russ.)]
5. Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В., Бурлакова Ю.С. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии // Пародонтология. – 2016. – Т. 21. – № 1. – С. 34–39. [Orekhova LYu, Kudryavceva TV, Burlakova YuS. Sistemy lokal'noj dostavki lekarstvennyh preparatov v parodontologii. *Parodontologiya*. 2016;21(1):34-39. (In Russ.)]
6. Фролова Л.Б. Новые подходы к оптимизации терапии быстро прогрессирующего пародонтита // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 2. – С. 218–223. [Frolova LB. New approaches to optimization of treatment of rapid-progressing periodontitis. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2010;91(2):218-223. (In Russ.)]
7. Abdellaouia KS, Vivien-Castioni N, Gurny R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000;50(1):83-99. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(00\)00086-2](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(00)00086-2).
8. Arab HR, Sargolzaie N, Moeintaghavi A, et al. Antibiotics to prevent complications following periodontal surgery. *Int J Pharm*. 2006;2(2):205-208. <https://doi.org/10.3923/ijp.2006.205.208>.
9. Bansal K, Rawat MK, Jain A, et al. Development of sa-tranidazole mucoadhesive gel for the treatment of periodontitis. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2009;10(3):716-723. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9260-z>.
10. Dang AB, Chaubey KK, Thakur RK, et al. Comparative evaluation of efficacy of three treatment modalities – tetracycline fibers, scaling and root planing, and combination therapy: a clinical study. *J Indian Soc Periodontol*. 2016;20(6):608-613. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_52_17.
11. Dodwad V, Vaish Sh, Mahajan A, Chhokra M. Local drug delivery in periodontics: a strategic intervention. *Int J Pharm Pharmaceutic Sci*. 2012;4(4):30-34.
12. Eastham JE, Seymour RA. Local drug delivery in the management of periodontal diseases. Part 2: Specific agents. *Dental Update*. 2014;41(9):796-810. <https://doi.org/10.12968/denu.2014.41.9.796>.
13. Eastham JE, Seymour RA. Local drug delivery in the management of periodontal diseases. Part 1: General principles. *Dental Update*. 2014;41(8):732-736. <https://doi.org/10.12968/denu.2014.41.8.732>.
14. Javed S, Kohli K. Local delivery of minocycline hydrochloride: a therapeutic paradigm in periodontal diseases. *Curr Drug Deliv*. 2010;7(5):398-406. <https://doi.org/10.2174/156720110793566290>.
15. Kaplish V, Walia MK, Hari Kumar SL. Local drug delivery systems in the treatment of periodontitis: a review. *J Pharmacophore*. 2013;4(2):39-49.
16. Maheshwari M, Miglani G, Mali A, et al. Development of tetracycline-serratiopeptidase – containing periodontal gel: formulation and preliminary clinical study. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2006;7(3):76. <https://doi.org/10.1208/pt070376>.
17. Mandlik VB, Jha AK. Periochip. *Med J Armed Forces India*. 2007;63(4):368-369. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(07\)80019-0](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(07)80019-0).
18. Ozdemir M. Perceptions and attitudes of dentists towards systemic antibiotics for the treatment of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2018;(45):160. <https://doi.org/10.26226/morressier.5ac3831f2afeeb00097a3ec5>.
19. Parihar AS. Local drug delivery in periodontics. *Int J Res Health Allied Sci*. 2017;3(4):63-67.
20. Park YJ, Lee JY, Yeom HR, et al. Injectable polysaccharide microcapsules for prolonged release of mino-

- cycline for the treatment of periodontitis. *Biotechnol Lett.* 2005;27(22):1761-1766. <https://doi.org/10.1007/s10529-005-3550-7>.
21. Pattnaik S, Anand N, Chandrasekaran SC, et al. Clinical and antimicrobial efficacy of a controlled-release device containing chlorhexidine in the treatment of chronic periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(10):2103-2110. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2459-x>.
 22. Pattnaik S, Panigrahi L, Murthy R. Periodontal mucoadhesive formulations for the treatment of infectious periodontal diseases. *Curr Drug Deliv.* 2007;4(4):303-323. <https://doi.org/10.2174/156720107782151214>.
 23. Pragati S, Ashok S, Kuldeep S. Recent advances in periodontal drug delivery systems. *Int J Drug Del.* 2009;1(1):1-14. <https://doi.org/10.5138/ijdd.2009.0975.0215.01001>.
 24. Puri K, Dodwad V, Bhat K, Puri N. Effect of controlled-release Periochi on clinical and microbiological parameters in patients of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(5):605-611. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.119299>.
 25. Ramesh A, Prakash AP, Thomas B. Local drug delivery in periodontal diseases. A review. *J Health Allied Sci NU.* 2016;6(6):74-79. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708622>.
 26. Ranganathan AT, Gita B, Bhuvaneshwarri J. Role of local drug delivery agents in the treatment of periodontal diseases. *Biomed Pharmacol J.* 2015;8(8):195-200. <https://doi.org/10.13005/bpj/674>.
 27. Saif SS, Adnan KT. Local drug delivery systems for treating periodontal diseases: a review of literature. *J Baghdad College Dentistry.* 2013;25(4):79-85. <https://doi.org/10.12816/0015070>.
 28. Schwach-Abdellaoui K, Loup PJ, Vivien-Castioni N, et al. Bioerodible injectable poly (ortho ester) for tetracycline controlled delivery to periodontal pockets: preliminary trial in humans. *AAPS Pharm Sci.* 2002;4(4):E20. <https://doi.org/10.1208/ps040420>.
 29. Shifrovitch Y, Binderman I, Bahar H, et al. Metronidazole-loaded bioabsorbable films as local antibacterial treatment of infected periodontal pockets. *J Periodontol.* 2009;80(2):330-337. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080216>.
 30. Singh S, Roy S, Chumber SK. Evaluation of two local drug delivery systems as adjuncts to mechanotherapy as compared to mechanotherapy alone in management of chronic periodontitis. A clinical, microbiological and molecular study. *J Indian Soc Periodontol.* 2009;13(3):126-132. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.60224>.
 31. Academy Report. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol.* 2004;75(11):1553-1565. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.11.1553>.
 32. Trade news focus-Periodontics: Controlled release delivery system. *British Dental J.* 2003;195(224):224-225. Available from: <https://www.nature.com/articles/4810497.pdf>.
 33. Venkatasubramanyam A, Chakravarty D. Local drug delivery in periodontics-a review. *Int J Med Biomed Studies.* 2018;2(6):1-6. <https://doi.org/10.32553/ijmbs.v2i6.46>.
 34. Goodson JM, Haffajee A, Socransky SS. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol.* 1979;6(2):83-92. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1979.tb02186.x>
 35. Greenstein G, Tonetti M. The role of controlled drug delivery for periodontitis. The research, science and therapy committee of the American academy of periodontology. *J Periodontol.* 2000;71(1):125-140. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.1.125>.

■ Информация об авторах

Юлия Львовна Осипова — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии терапевтической, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: osipova-sgmu@mail.ru.

Светлана Анатольевна Акимова — аспирант кафедры стоматологии терапевтической, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: svetlana.akimova1987@yandex.ru.

Наталья Вячеславовна Булкина — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: navo@bk.ru.

Евгений Николаевич Шастин — ассистент кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск.

Евгений Алексеевич Степанов — аспирант кафедры физиологии человека, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза. E-mail: stepanow.evgeniy95@mail.ru.

■ Information about the authors

Yuliya L. Osipova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: osipova-sgmu@mail.ru.

Svetlana A. Akimova — Postgraduate student, Department of Therapeutic Dentistry, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: svetlana.akimova1987@yandex.ru.

Nataliya V. Bulkina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: navo@bk.ru.

Evgeniy N. Shastin — Assistant of the Dentistry Department, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia.

Evgeniy A. Stepanov — Postgraduate student, Department of Human Physiology, Penza State University, Penza, Russia. E-mail: stepanow.evgeniy95@mail.ru.