

# СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ЯСЕН ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ

## STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF GINGIVAL MICROCIRCULATION IN GENERALIZED PERIODONTITIS

Світлана Різник (Svitlana Riznyk)<sup>1</sup> (кандидат медичних наук, доцент)

Юрій Різник (Yuriy Riznyk)<sup>1</sup> (кандидат медичних наук)

<sup>1</sup> Львівський медичний університет, Україна (Lviv Medical University, Ukraine)

\*Corresponding author: Yuriy Riznyk

**Abstract.** According to the WHO estimates, severe periodontal disease affects about 19% of the world's adult population, accounting for more than one billion cases worldwide. The main risk factors for periodontal disease are poor oral hygiene and tobacco use. Oral diseases cover a range of diseases and conditions that include dental caries, periodontitis (gum disease), tooth loss, oral cancer, orodental injuries, nomas and birth defects such as cleft lip and palate. The relevance of conducting a study of structural and functional disorders of gingival microcirculation in generalized periodontitis is substantiated. Synchronous changes in indicators of the functional state of the periodontal vessels and the microcirculatory bed are observed in the periodontium. The study of structural and functional parallels of the hemomicrocirculatory channel of the periodontium shows that one of the links of the pathogenetic theory of generalized periodontitis is vascular. This study can be used for effective, targeted, comprehensive treatment of generalized periodontitis during pharmacotherapy using drugs of various clinical and pharmacological, nomenclature and legal, classification and legal groups; study of pharmacoeconomic indicators regarding the availability of medicines to this contingent of patients. It has been proven that ultrastructural changes in the plasmolemma of endotheliocytes, both on the side of the vessel lumen and on the side of the basal membrane, indicate a violation of vascular permeability.

**Keywords:** generalized periodontitis, structural and functional disorders, gingival microcirculation, pharmacotherapy, drugs.

**Вступ.** Делегати Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я звернулися до ВООЗ з проханням [1]:

- до 2022 року розробити проект глобальної стратегії боротьби із захворюваннями порожнини рота для розгляду керівними органами ВООЗ у 2022 та до 2023 років;
- перетворити глобальну стратегію на план дій щодо здоров'я порожнини рота;
- розробити втручання щодо здоров'я порожнини рота за принципом «найкращої покупки»;а
- вивчити можливість включення номи (захворювання, яке є смертельним для 90% уражених дітей) до дорожньої карти щодо забутих тропічних хвороб на 2021-2030 роки;

➤ ВООЗ попросили повідомити про прогрес і результати до 2031 року в рамках консолідованої доповіді про неінфекційні захворювання.

За даними ВООЗ, понад 3,5 мільярда людей страждають захворюваннями порожнини рота. Нелікований карієс (руйнування) постійних зубів є найпоширенішим. Важкі захворювання пародонту (ясен) вражають майже 10% населення світу, а понад 530 мільйонів дітей страждають від карієсу молочних зубів. Захворювання порожнини рота непропорційно вражають бідні та соціально незахищені верстви населення. Більшість захворювань порожнини рота пов'язують з іншими неінфекційними захворюваннями, такими як серцево-судинні захворювання, діабет, рак, пневмонія, ожиріння та передчасні пологи.

Фахівці ВООЗ вважають, що пародонтоз вражає тканини, які оточують і підтримують зуби [2]. Захворювання характеризується кровоточивістю або набряком ясен (гінгівіт), болем і іноді неприємним запахом з рота. У більш важкій формі ясна може відірватися від зуба та опорної кістки, в результаті чого зуби розхитуються, а іноді й випадають. За оцінками, важкі захворювання пародонту вражають близько 19% дорослого населення світу, що становить понад 1 мільярд випадків у всьому світі. Основними факторами ризику пародонтозу є погана гігієна ротової порожнини та вживання тютюну.

Більше 50% населення країн Європейського Союзу можуть страждати від тієї чи іншої форми парадонтиту і більше 10% мають важке захворювання, при цьому поширеність зростає до 70-85% населення у віці 60-65 років [3].

Незважаючи на покращення якості послуг із гігієни порожнини рота в Європі та зростання обізнаності про важливість гігієни ротової порожнини, дані European Federation of Periodontology за 2017 рік свідчать про те, що вони мали незначний вплив на поширеність і захворюваність на парадонтит, тобто [4]:

✚ час серйозно поставитися до захворювань ясен: суспільний та економічний вплив парадонтиту *посилається* на Глобальний тягар захворювань (2017), згідно з яким поширеність тяжкого парадонтиту становить 11%, що вражає 743 мільйони людей у всьому світі, що «майже нарівні з поширеністю інфекції, що передаються статевим шляхом», які вражають 16% населення і є більш поширеними, ніж серцево-судинні захворювання, поширеність яких становить 6,6%;

✚ поширеність легких форм парадонтиту є «вражаюче поширеною», вражаючи щонайменше половину населення світу, що відзначається у контрасті між шістьма досліджуваними країнами: Францією, Німеччиною, Італією, Нідерландами, Іспанією та Великобританією. Так, у 2010 р. поширеність тяжкого парадонтиту в Іспанії становила 4,3%, а в Італії – 13,1%;

✚ зростаючий вік є добре задокументованим фактором ризику парадонтиту, що показує різке зростання поширеності у 30- та 40-річних людей і те, що хвороба зазвичай найвища у 65-74-річних, тоді як лише 1,7% випадків зафіксовано серед неповнолітніх та молоді.

Недавній звіт Centers for Disease Control and Prevention [5] надає такі дані щодо поширеності парадонтиту серед громадян в США:

✓ 47,2% дорослих у віці 30 років і старше мають ту чи іншу форму парадонтозу;

- ✓ пародонтоз зростає з віком, 70,1% дорослих 65 років і старше мають пародонтоз;
- ✓ цей стан частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок (56,4% проти 38,4%), у тих, хто живе за межею бідності (65,4%), у тих, хто не закінчив середню освіту (66,9%), і в тих, хто курить (64,2%).

Серед причин захворювання пародонту вказано інфекції, запалення ясен і кісток, які оточують і підтримують зуби [6]:

- на ранній стадії, яка називається гінгівітом, ясна можуть опухнути, почервоніти та кровоточити;
- у більш серйозній формі, яка називається пародонтитом, ясна можуть від'їжджати від зуба, кістка може бути втрачена, а зуби можуть розхитуватися або навіть випадати;
- пародонтоз зустрічається переважно у дорослих;
- пародонтоз і карієс є двома найбільшими загрозами для здоров'я зубів;
- бактерії в порожнині рота вражають тканини, що оточують зуб, викликаючи запалення навколо зуба, що призводить до пародонтозу;
- коли бактерії залишаються на зубах достатньо довго, вони утворюють плівку під назвою зубний наліт, яка згодом твердне у вигляді зубного каменю, який також називають зубним каменем;
- зубний камінь може поширюватися нижче лінії ясен, через що зуби важче чистити. Після цього тільки лікар-стоматолог може видалити зубний камінь і зупинити процес пародонтозу.

В розвитку хвороби пародонту важливе значення відводиться порушенням гемодинаміки та транскапілярного обміну навколо зубних тканин. Так, близько половини людей похилого віку в Кореї, як відмічають S.R. Lee, M.A. Han, J. Park, et al., мали захворювання пародонту [7]. Корейці похилого віку з пародонтозом частіше мали погане здоров'я ротової порожнини внаслідок низького рівня особистої гігієни, ніж особи без пародонтозу. Результати дослідження дають змогу зрозуміти соціальні та поведінкові фактори, пов'язані із захворюваннями пародонту у літніх корейців.

Залишається поза увагою, як відмічають Мазур І.П., Вахненко О.М., необхідність планового огляду порожнини рота в українців: лише 13,4 % дорослого населення та 43,1 % дітей планово оглянуто в державних закладах охорони здоров'я. І практично кожний другий оглянутий потребував санації порожнини рота [8]. Це зумовлює високий рівень діагностики занедбаних (III–IV стадії) злякисних новоутворень ротової порожнини — 53,3 % та губ — 8,6 %. Високий рівень стоматологічної захворюваності зумовлює і високі показники відвідування стоматологічних закладів. Водночас зменшується кількість відвідувань лікарів-стоматологів державних закладів охорони здоров'я та становить 0,7 на одного жителя України. Переважна більшість українців відвідують державні стоматологічні заклади (78,26 %) порівняно з приватними (21,74 %) закладами охорони здоров'я. Збереження стоматологічного здоров'я в населення України є важливою складовою системи охорони здоров'я та вимагає подальших кроків у реформуванні та впровадженні профілактичних програм.

Станом на 13.05.2021 з медичними закладами за пакетом «Стоматологічна медична допомога в амбулаторних умовах» укладено 46 договорів на загальну суму понад 2,732 млн гривень [9]. Це дасть можливість безкоштовно скористатися стоматологічними послугами 21,6 тисячам мешканців (тариф на послуги із стоматологічної допомоги в амбулаторних умовах становить 116 грн на одного пацієнта). На [офіційному сайті Національної служби здоров'я України](#), обравши відповідні критерії (область, вид медичних послуг), можна ознайомитися з інформацією про всі заклади Львівщини, які уклали контракти з про надання стоматологічних послуг.

До переліку безоплатних стоматологічних послуг входить:

- ❖ первинний стоматологічний огляд пацієнта;
- ❖ ургентна стоматологічна допомога дітям та дорослим;
- ❖ планова стоматологічна допомога дітям;
- ❖ організація та проведення обов'язкових медичних профілактичних оглядів
- ❖ оглядів учнів загальноосвітніх навчальних закладів та дітей до 6 років;
- ❖ своєчасне знеболення на всіх етапах діагностики та лікування.

Отримати таку стоматологічну допомогу пацієнти можуть як за направленням сімейного лікаря, так і при зверненні до стоматолога до закладу ([з переліку](#)) самостійно (без направлення). Безкоштовно послуги зубопротезування надаються пільговим категоріям громадян у рамках реалізації відповідних програм. Медичним закладам вартість таких послуг відшкодовується з місцевих бюджетів. У поточному році з Львівського обласного бюджету на цю мету планується виділити понад 1 млн гривень.

Актуальним залишається вивчення механізмів патогенезу захворювань пародонту сучасної стоматології, що пов'язано з високим рівнем запальних та дистрофічно-запальних форм захворювання серед населення різних популяцій, розвитком прогресуючого перебігу у осіб із поєднаною системною патологією.

Механізми впливу гормонів на кістковий метаболізм тканин пародонта вивчено не повністю [10]. За висновками Фесенко В.І. і Круть Ю.О., дослідження в даному напрямку дозволять встановити діагностичні й прогностичні критерії тяжкості ураження пародонту за умови функціональних змін ендокринної системи з метою розробки комплексного міждисциплінарного підходу індивідуальної тактики лікування для кожної групи хворих.

Профілактика, клінічне виявлення та сучасна фармакотерапія пародонту знаходиться у площині мультидисциплінарних досліджень, корекції ризиків під час усунення місцевих шкідливо діючих чинників, нормалізації мікроциркуляторних, ендокринних, метаболічних, імунологічних порушень на тлі коронавірусної інфекції [11-23].

Система мікроциркуляції є основною ланкою, яка забезпечує метаболічний гомеостаз в тканинах пародонта [24, 25], тому дослідження мікродинаміки має важливе діагностичне та прогностичне значення.

**Метою** нашого дослідження було вивчити кореляцію між клінічними проявами пародонтиту та функціонально-ультраструктурними змінами його судинної системи.

**Матеріали і методи.** Стан гемомікроциркуляторного русла пародонту ми

вивчали у 23 хворих генералізованим пародонтитом, що проходять лікування у закладі охорони здоров'я м. Львів, використовуючи реопародонтографію та стійкість судин пародонту. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб з клінічно інтактним пародонтом.

Електронно-мікроскопічні дослідження проводились у 11 хворих генералізованим пародонтитом. Всі обстежені були у віці 40-50 років. Для запису реопародонтограм ми застосовували електрокардіограф та чотирьох каналний реограф. При розшифруванні реопародонтограм аналізували якісний та кількісний параметри. Стійкість капілярів пародонту до від'ємного тиску вивчали за допомогою апарату АЛП-ОЗ. Час утворення вакуумних гематом фіксували в ділянці верхівок коренів фронтальної групи зубів.

Для електронномікроскопічного дослідження біоптати фіксували в 1,33% розчині чотириокису осмію за загальноприйнятою методикою, заливали в суміш епон-аралдіт. Зрізи отримували на ультрамікроскопі і досліджували в електронному мікроскопі. Пародонту-логічний статус вивчали за загальноприйнятими в пародонтології методами, включаючи ортопантомографію.

Використовували метод стоматоскопії, капіляроскопії, біомікроскопії, реографії, що дозволяє оцінювати полягання капілярів у функціонально-діагностичному аспекті.

Проведені дослідження є фрагментом науково-дослідних робіт ТЗОВ «Львівський медичний інститут» за темою «Удосконалення системи обігу ліків під час фармакотерапії на засадах доказової і судової фармації, організації, технології, біофармації та фармацевтичного права» (номер державної реєстрації 0120U105348, термін виконання 2021-2026).

**Результати дослідження.** Здоров'я ротової порожнини змінюється протягом життя від раннього віку до старості, є невід'ємною частиною загального стану здоров'я та підтримує участь людей у житті суспільства та досягнення їх потенціалу [26]. Захворювання порожнини рота охоплюють низку захворювань і станів, які включають карієс зубів, пародонтит (захворювання ясен), втрату зубів, рак ротової порожнини, ородентальні травми, номи та вроджені вади, такі як заяча губа та піднебіння.

Як вказує Shevchuk M.M, під час обстеження хворих різних відділень встановлено, що поширеність хвороби тканин пародонта становила 75,59%, що, за критеріями Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, характеризували як високу.

Тому, продовжуючи дослідження [28-32], при порівнянні результатів функціональних методів дослідження судин пародонту спостерігались синхронні зміни показників відповідно до тяжкості пародонтиту.

При аналізі реопародонтограм хворих на генералізований пародонтит, контури РПГ були нечіткі, дикротичний зубець слабо виражений і зміщувався до вершини, помітно здовжувалася висхідна частина і вкорочувалась нисхідна частина РПГ.

Разом з тим, при якісному аналізі РПГ у всіх випадках достовірно збільшувались показники ПТС (28,8%), ІПО (127,91%), ДС (92,65%), ДІ (89,32%), знижувались РІ (0,15 ом), ІЕ (51,47%). Дані РПГ свідчать про

підвищення тонуусу артеріол і венул, зниження еластичності артерій і вен. Паралельно знижувалась стійкість капілярів ясен, при початковому ступені пародонтиту до 7,5 сек., I ступені відповідно до 6,5 сек., II і III ступені до 4,3 сек.

Значне зниження часу утворення гематом свідчить про підвищення проникності та зниження реактивності судинної стінки, сповільнення капілярного кровотоку. При цьому погіршується трофіка тканин пародонта, що призводить до прогресування дистрофічно-запального процесу.

В мікроциркуляторному руслі пародонту у хворих на генералізований пародонтит спостерігались генералізовані, виражені та поліморфні зміни. Вони зводились до порушень ультраструктури базального шару, ендотеліоцитів та реологічних змін. Ультраструктура ендотеліоцитів була гетерогенною - від незначних порушень до повної деструкції клітин. Ендотеліальні клітини в межах одного капіляра розрізнялись за щільністю на «світлі» і «темні». В перших спостерігалось збільшення об'єму та просвітлення матриксу цитоплазми, набряк мітохондрій, вауолізування цистерн цитоплазматичної сітки, набряк ядер з крайовим розташуванням хроматину. На люмінальній поверхні таких клітин мікрворсинки і цитоплазматичні виступи звужували просвіт капілярів. В «темних» клітинах спостерігалось осміофільне гомогенізування цитоплазматичного матриксу та вауолізування органел. Базальний шар кровоносних капілярів стовщувався, розшаровувався та розщиплювався на декілька листків з електронно-пустими зонами на місці зруйнованих перицитів. Реологічні порушення проявлялись в деструкції люмінальної мембрани ендотелію, в адгезії до неї формених елементів, в агрегації та стазі крові, випадінні фібрину, схильності еритроцитів до гемолізу. В капілярах спостерігались ендотеліоцити з різною електронною щільністю. Одні з них набрякли із світлою гіалоплазмою і поодинокими деструктивно зміненими органелами.

Інші ендотеліальні клітини мають різну осміофільну щільність, численні моно- і полісоми, дрібні гіперосмовані мітохондрії, щільний, темний матрикс цитоплазми. Такі ендотеліоцити мають різну функціональну активність: перші «світлі» з низькою активністю, другі «темні», навпаки з гіперактивністю. Окремі капіляри складались з набряклих світлих ендотеліоцитів і темних дрібних клітин ендотелію які чергувались між собою.

Зміни в капілярах характеризувались набряком ендотелію і нагромадженням в базальних шарах судин грубоволокнистих структур, що підтверджувалось збільшенням вмісту рутеїнопозитивних компонентів. В просвіті капілярів часто спостерігались тромбоцити.

Тромбоутворення пояснюється, очевидно, порушеннями згортально-протизгортальної системи крові. Підтвердженням такої думки є те, що розташовані поряд клітини Ерліха часто були дегенеративно зміненими. В них спостерігались різні з'єднання в ендотеліоцитах: фенестри, щільні і проміжні з'єднання. В капілярах часто була відсутньою субендотеліальна зона, а розволоknена і розпушена базальна мембрана прилягала безпосередньо до ендотеліальних клітин. При I і II ступенях пародонтиту базальна мембрана була стовщеною та огортала перицити. При III ступені пародонтиту в судинах ясен

спостерігались деформація ендотеліоцитів, які набували різної форми. Вони виглядали набряклими з просвітленими ядрами і вузькою стрічкою цитоплазми, в якій зустрічались цитоплазматичні вирости і везикули. Паралельно спостерігався мікроклазматоз.

Цей процес автори статті спостерігали як з боку люмінальної, так і з боку базальної плазмолемі ендотеліоцитів. Чергування «світлих» і «темних» ендотеліоцитів свідчить про те, що перші знаходяться в стадії деструкції, а другі беруть на себе основну функцію ендотеліального пласту. Ультраструктурні зміни плазмолемі ендотеліоцитів, як з боку просвіту судини, так і з боку базальної мембрани свідчать про порушення проникності судин.

**Висновки.** Обґрунтовано про актуальність проведення дослідження структурно-функціональних порушень мікроциркуляції ясен при генералізованому пародонтиті. В пародонті спостерігаються синхронні зміни показників функціонального стану судин пародонту та мікроциркуляторного русла. Вивчення структурно-функціональних паралелей гемомікроциркуляторного русла пародонту свідчить про те, що однією із ланок патогенетичної теорії генералізованого пародонтиту є судинна. Дане дослідження може бути використане для проведення ефективного, цілеспрямованого, комплексного лікування генералізованого пародонтиту під час фармакотерапії із використанням препаратів різних клініко-фармакологічних, номенклатурно-правових і класифікаційно-правових груп; вивчення фармакоекономічних показників щодо доступності лікарських засобів цьому контингенту пацієнтів. Доведено, що ультраструктурні зміни плазмолемі ендотеліоцитів, як з боку просвіту судини, так і з боку базальної мембрани свідчать про порушення проникності судин.

**Конфлікт інтересів.** Автори підтверджують, що є авторами цієї роботи та схвалили її для публікації. Також автори засвідчують, що отримані клінічні дані та дослідження проводилося при виконанні вимог морально-етичних принципів, що базуються на медичному та фармацевтичному праві, за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б витлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

### **Література.**

1. World Health Assembly Resolution paves the way for better oral health care. *WHO*. 27.05.2021. URL: <https://www.who.int/news/item/27-05-2021-world-health-assembly-resolution-paves-the-way-for-better-oral-health-care>
2. Oral health. *WHO*. 14.03.2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
3. The State of Oral Health in Europe. *Oral health in Europe*. 2012. URL: <http://www.oralhealthplatform.eu/our-work/the-state-of-oral-health-in-europe/>
4. Economist report shows prevalence of periodontitis unchanged over 20 years. *EFP*. 28.06.2021. URL: <https://www.efp.org/news-events/news/economist-report-shows-prevalence-of-periodontitis-unchanged-over-20-years-30610/>

5. Eke P.I., Dye B., Wei L. et al. Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. *J. Dent. Res.* 30.08.2012. P. 1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22935673/>
6. Periodontal Disease. *CDC.* 27.04.2023. URL: <https://www.cdc.gov/oralhealth/conditions/periodontal-disease.html>
7. Lee S.R., Han M.A., Park J. et al. Oral health status and behavior in elderly Koreans with periodontal disease. *J. Public. Health. Dent.* 2022. Vol. 82. No.4. P. 378-384. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34240411/>
8. Мазур І.П., Вахненко О.М. Моніторинг основних показників стоматологічної допомоги в Україні за 2019 рік. *Oral and general health.* 2020. Т. 1. №1. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-34887/>
9. Надання стоматологічної медичної допомоги Національною службою здоров'я України у цьому році виокремлено в окремий пакет, який оплачується за кошти державного бюджету. *Львівська обласна державна адміністрація.* 13.05.2021 URL: <https://old.loda.gov.ua/news?id=58996>
10. Фесенко В.І., Круть Ю.О. Взаємозв'язок хвороб пародонту з ендокринними захворюваннями (за даними літератури). *Proceedings of academic science: «Materials of the XVII International scientific and practical conference».* August 30 - September 7, 2021. *Sheffield Science and Education LTD.* 2021. Vol. 2. P. 31-43. URL: [https://repo.dma.dp.ua/7437/1/GB%20%2830.08-07.09.21%29\\_P.%2031-43.pdf](https://repo.dma.dp.ua/7437/1/GB%20%2830.08-07.09.21%29_P.%2031-43.pdf)
11. Ковальов Є.В., Назаренко З.Ю. Корекція мікроциркуляторних порушень у яснах хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету. *Український стоматологічний альманах.* 2008. №5. С.56.
12. Борисенко А.В., Ватанха Т.В. Стан тканин пародонту в жінок, які приймають оральні контрацептиви. *Сучасна стоматологія.* 2018. № 2. С. 34-35.
13. Hayduchok I.G., Shapovalova V.O., Ishcheikin K.E., Chopuyak V.V., Shapovalov V. V. (Jr.), Shapovalov V.V. Pharmacoeconomic approaches for pharmacotherapy of rheumatoid arthritis. *Likars'ka Sprava.* 2021. No 1-2. P. 70-79. URL: [https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2021\(11\)](https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2021(11))
14. Ryabukha O. Mathematical methods in biomedical studies: the need for new approaches to study of follicular thyrocytes. *SSP Modern Pharmacy and Medicine.* 2022. Vol. 2. No 2. P. 1-17. URL: <https://doi.org/10.53933/sspmppm.v2i2.47>
15. Ivanishyn-Hayduchok L., Shapovalova V., Shapovalov V. ICD-11: Organizational and legal, medical and pharmaceutical, social and economic issues of implementation of the program of state guarantees of medical care in 2022 in Ukraine, based on the fundamental principles of the European Union. *SSP Modern Pharmacy and Medicine.* 2022. Vol. 2. No 2. 1-14. URL: <https://doi.org/10.53933/sspmppm.v2i2.53>
16. Shapovalov Valentyn, Osyntseva A., Shapovalov V. Organization of pharmaceutical business, drug technology, forensic and clinical pharmacy: multidisciplinary innovative nanotechnologies in the development and implementation of new medical products to medical and pharmaceutical practice. *SSP Modern Pharmacy and Medicine.* 2022. Vol. 2. No 3. P. 1-18. URL: <https://doi.org/10.53933/sspmppm.v2i3.61>



17. Shapovalova V. Interdisciplinary pharmacoeconomic research concerning the pharmacotherapy of Alcoholic Hepatitis in conditions of COVID-19 pandemic. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2023. Vol.3. No.2. P.1-10. URL: <https://doi.org/10.53933/ssmpm.v3i2.87>
18. Shapovalov V. Multidisciplinary Study of medical errors in the system of legal relations between "Doctor-Patient-Pharmacist-Advocate" during the circulation of drugs. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2023. Vol.3. No.2. P.1-11. URL: <https://doi.org/10.53933/ssmpm.v3i2.88>
19. Hayduchok I., Shapovalov V. Covid-19: multidisciplinary researches of forensic and pharmaceutical risks and causal relationships of unqualified medical care for patients during pandemic. 2022. *SSP Modern Law and Practice*. Vol.2. No.1. P.1-25. URL: <https://doi.org/10.53933/ssmplp.v2i1.39>
20. Shapovalova V. Forensic and pharmaceutical risks in the organization of pharmacotherapy of covid, post-covid and long-covid disorders. COVID-19 and vaccination practice standards. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol. 2. No. 4. P. 1–24. URL: <https://doi.org/10.53933/ssmpm.v2i4.69>
21. Shapovalova V., Shapovalov V., Osyntseva A. et al. Organization of the pharmaceutical business, industrial pharmacy and forensic pharmacy concerning the competences of quality management during the circulation of medical products: GxP standards. *Actual problems of medicine and pharmacy*. 2022. Vol.3. No. 2. P.1–20. URL: <https://doi.org/10.52914/apmp.v3i2.44>.
22. Shapovalova V. The ICD-11 for the twenty-first century: the first view from the organizational, legal, clinical and pharmacological aspects. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol.2. No.1. P.1-13. URL: <https://doi.org/10.53933/ssmpm.v2i1.37>
23. Мазур І.П., Супрунович І.М., Стадник М.Б. Моніторинг призначень фармацевтичних препаратів лікарями-стоматологами протягом 2019-2020 років. Oral and general health. 2020. Т. 1. №1. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49719>
24. Класифікація захворювань тканин пародонту та периімплантних тканин (EFP & AAP World Workshop, 2017). *UAP*. 01.05.2020. URL: <https://uaperio.org/klasyfikatsiia-zakhvoriuvan-tkanyn-par/>
25. Борисенко А.В. Нова класифікація захворювань пародонта і периімплантних станів (2017). *Сучасна стоматологія*. 2019. № 3. С. 24-27. URL: [http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/885/1/borisenko\\_3-2019.pdf](http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/885/1/borisenko_3-2019.pdf)
26. Oral health. *WHO*. 27.04.2023. URL: [https://www.who.int/health-topics/oral-health#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/oral-health#tab=tab_1)
27. Shevchuk M.M. The percentage and structure of periodont tissue diseases in patients of Lviv regional stationary clinical hospital depending on age. *Український стоматологічний альманах*. 2018. № 4. С. 16-21. URL: [file:///C:/Users/valer/Downloads/345-Article%20Text-681-1-10-20190104%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/valer/Downloads/345-Article%20Text-681-1-10-20190104%20(1).pdf)
28. Riznyk C., Riznyk Ю., Pyndus T., Pyndus B. Endothelial dysfunction of periodontal vasculature of generalized periodontitis. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2022. Vol. 3. No 1. P. 1-9. URL: <https://doi.org/10.52914/apmp.v3i1.37>

29. Заболотний Т.Д., Борисенко А.В. Генералізований пародонтит. Львів: ГалДент. 2013. 240 с.
30. Заболотний Т.Д., Путін Т.І. Загальні захворювання пародонта. Львів: ГалДент. 2013. 206 с.
31. Михалева Л.М., Баркина Т.Г., Шаповалов В.Д. Ультраструктурная характеристика кровеносных сосудов микроциркуляторного русла десен при хроническом пародонтите. *Архив патологии*. 2012. Т. 64. - №2. С. 45-48.
32. Ярова С.Р., Мозгова Н.В. Роль судинних змін в перебігу генералізованого пародонтиту. *Український стоматологічний альманах*. 2004. №3-4. С. 23-26.