



Казеко Л.А.<sup>1</sup>, Захарова В.А.<sup>2</sup>✉, Летковская Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Лесной, Беларусь

## Экспрессия циклооксигеназы-2 в оценке эффективности терапии быстро прогрессирующего периодонтита

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Казеко Л.А. – разработка цели, концепции и дизайна исследования, набор пациентов в группы, их обследование и лечение, поиск публикаций по теме, написание текста и утверждение финальной версии рукописи; Захарова В.А. – согласование концепции и дизайна исследования, морфометрический анализ гистологических изображений, статистическая обработка, обобщение данных, критический анализ и корректировка текста рукописи, формата представления полученных результатов; Летковская Т.А. – согласование и утверждение концепции дизайна исследования, корректировка текста рукописи и формата представления результатов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Подана: 12.09.2023

Принята: 15.09.2023

Контакты: 1kaf.terstom@gmail.com

### Резюме

**Введение.** Исследование уровней экспрессии циклооксигеназы-2 (COX2) при периодонтите в зависимости от тяжести и скорости его прогрессирования открывает новые перспективы в персонализации терапии данной категории пациентов и позволяет оценить эффективность предложенного лечения.

**Цель.** Установить характер изменения уровней COX2 при быстро прогрессирующем периодонтите (БПП) в зависимости от тактики лечения.

**Материалы и методы.** Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование с параллельным включением пациентов с БПП в сравниваемые группы. Программный анализ параметров экспрессии COX2 и статистический анализ данных выполнены с использованием AperioImageScope v12.4.0.5043, Statistica10.0.

**Результаты.** Выявлена волнообразная динамика уровней стромальной экспрессии COX2. При этом стандартный метод лечения показал отсутствие значимых изменений уровней COX2 в течение периода наблюдения с некоторым повышением параметров экспрессии маркера к 12-му и 18-му месяцам. Предложенный метод продемонстрировал снижение на 20% уровней экспрессии COX2 в течение первых 6 месяцев с последующим ростом на 10% к концу первого года наблюдения, волнообразным снижением на 30% к 18-му месяцу и ростом на 50% к концу второго года наблюдения. Динамика коррелировала с данными клинико-инструментального обследования ( $p < 0,05$ ). Также показано, что на фоне применения предложенного метода лечения в течение первых 18 месяцев имели место на 15–50% статистически значимо более низкие параметры стромальной экспрессии COX2 по сравнению со стандартным методом лечения.



**Заключение.** Полученная волнообразная динамика уровней экспрессии COX2 у пациентов с БПП коррелирует с клиническими признаками обострения. Предложенный метод лечения с использованием НПВП характеризуется значимо более низкими параметрами экспрессии COX2 в течение первых 18 месяцев наблюдения по сравнению со стандартным методом лечения, что отражает более эффективный контроль над прогрессированием, позволяет предупредить или замедлить потерю зубов и сохранить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** периодонтит, циклооксигеназа-2, иммуногистохимия, биопсия десны

Ludmila A. Kazeko<sup>1</sup>, Viktoryia A. Zakharava<sup>2</sup> ✉, Tat'yana A. Letkovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Belarus

## Cyclooxygenase-2 Expression Levels in The Evaluation of The Effectiveness of Therapy for Aggressive Periodontitis

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Kazeko L. – development of the purpose, concept and design of the study, recruitment of patients into groups, their examination and treatment, search for publications on the topic, writing the text and approval of the final version of the manuscript; Zakharava V. – coordination of the concept and design of the study, morphometric analysis of histological images, statistical processing, data synthesis, critical analysis and correction of the manuscript text, format for presenting the results; Letkovskaya T. – coordination and approval of the study design concept, correction of the manuscript text and format for presenting the results. All authors made significant contributions to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Submitted: 12.09.2023

Accepted: 15.09.2023

Contacts: 1kaf.terstom@gmail.com

### Abstract

**Introduction.** The study of the expression levels of cyclooxygenase-2 (COX 2) in periodontitis, depending on the severity and rate of its progression, opens up new prospects in the personification of therapy for this category of patients and allows us to evaluate the effectiveness of the proposed treatment.

**Purpose.** To determine the character of changes in COX2 levels in aggressive periodontitis (AgP), depending on the treatment tactics.

**Materials and methods.** A single-center randomized controlled trial with parallel inclusion of patients with AgP in the compared groups. Programmatic analysis of the parameters of the expression of COX2 and statistical data analysis were performed using AperioImageScope v12.4.0.5043, Statistica10.0.

**Results.** The wave-like dynamics of the stromal expression levels of COX2 was revealed. At the same time, the standard treatment method showed no significant changes in COX2 levels during the follow-up period with a slight increase in the parameters of marker expression by 12 and 18 months. The new method demonstrated a 20% decrease in COX2 expression levels during the first 6 months, followed by a 10% increase by the end of the

first year of follow-up, a 30% wave-like decrease by 18 months and a 50% increase by the end of the second year of follow-up. It was also shown that, against the background of the use of the new treatment method, during the first 18 months, there were 15–50% statistically significantly lower parameters of stromal expression of COX2, compared with the standard treatment method.

**Conclusions.** The resulting wave-like dynamics of COX2 expression levels in patients with AgP correlates with clinical signs of exacerbation. The proposed treatment method using NSAIDs is characterized by significantly lower parameters of COX2 expression during the first 18 months of follow-up compared to the standard treatment method, which reflects more effective control over progression, allows to prevent or slow down tooth loss and preserve the quality of life of patients.

**Keywords:** periodontitis, cyclooxygenase-2, immunohistochemistry, gingival biopsies

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания тканей периодонта – основная причина потери зубов у взрослых, резко снижающая качество их жизни и требующая значительных финансовых затрат на лечение. Периодонтит представляет собой сложное взаимодействие средовых, этиологических, клинических факторов риска, молекулярно-генетических изменений, которые вносят дифференцированный вклад в общую многофакторную модель заболевания, что и обуславливает различия в возрасте манифестации, тяжести течения заболевания и скорости его прогрессирования [1]. В основе патогенеза воспаления периодонта лежит локальная воспалительная реакция с выделением широкого спектра цитокинов, синтез которых нередко опосредован действием циклооксигеназы-2 (COX2).

Экспериментальная модель периодонтита продемонстрировала повышение экспрессии COX2 в собственной пластинке десны и наличие деструкции костной ткани альвеолярного отростка челюсти, при этом в группе с селективным ингибированием COX2 степень выраженности воспаления и резорбции кости была значимо ниже [2]. Было установлено повышение уровней PGE2 (простагландина 2) и PGF2-альфа (простагландина F2-альфа) в ткани десны у пациентов с хроническими формами периодонтита и наличие клинического эффекта со снижением уровней данных цитокинов на фоне применения селективных COX2-ингибиторов и неселективных COX1/COX2-ингибиторов [3]. COX2-индуцированное увеличение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в ткани десны в эксперименте было купировано применением COX2-ингибиторов со снижением уровня экспрессии и уменьшением степени деструкции костной ткани альвеолярного отростка [4]. При индуцировании периодонтита в эксперименте более низкие показатели утери прикрепления, резорбции альвеолярной кости, снижение уровней экспрессии COX2 в периодонтальной связке и альвеолярном отростке и PGE2 в десне отмечались при использовании COX-ингибиторов [5, 6].

Иммунная и воспалительная реакции хозяина в первую очередь ответственны за разрушение тканей периодонта.



Поскольку считается, что разрушение периодонта связано с реакцией организма хозяина на инфекционные агенты, рассматриваются терапевтические подходы, которые ее модулируют, в дополнение к антибактериальным подходам при лечении заболеваний периодонта.

Одним из потенциальных подходов является блокирование продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов [7]. Еще в 1970-е гг. была определена роль метаболитов арахидоновой кислоты в качестве важных провоспалительных медиаторов утери костной ткани при периодонтите.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), являясь анальгетиками, антиагрегантами, антитромболитиками, ингибируют фермент циклооксигеназу, предотвращая образование арахидоновой кислоты. Снижение уровня провоспалительных медиаторов в результате применения НПВП способствует ограничению опосредованной хозяином деструкции альвеолярной кости, наблюдаемой при периодонтите и периимплантите.

Несмотря на в основном положительный клинический эффект, результаты адъювантного использования селективных и неселективных ингибиторов в периодонтологии достаточно противоречивы.

Так, например, результаты исследования Palkanis K. et al. свидетельствуют, что меклофенамат натрия (Meclomen®) является эффективным при лечении быстро прогрессирующего периодонтита (БПП) [8].

Jeffcoat M. et al. считают, что напроксен эффективен как дополнение к традиционной терапии при БПП [9].

Согласно же данным Azoubel M. et al., селективный НПВП эторикокиб не способствует улучшению клинических параметров, однако отмечается начальное снижение уровня простагландина E2, что может быть признаком улучшения состояния костной ткани [10].

Таким образом, исследование уровней экспрессии COX2 при периодонтите в зависимости от тяжести и скорости его прогрессирования не только открывает новые перспективы в персонализации терапии данной категории пациентов, но и позволяет оценить эффективность предложенного лечения.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить характер изменения уровней циклооксигеназы-2 при БПП в зависимости от тактики лечения путем морфометрической оценки параметров ее экспрессии в биопсийном материале десны.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Клинические данные.** Группу исследования составили 19 пациентов с генерализованной формой быстро прогрессирующего периодонтита (Grade C), которым выполнено клиническое и инструментальное обследование и лечение на кафедре консервативной стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». Проведено одноцентровое слепое рандомизированное контролируемое проспективное продольное исследование с параллельным включением пациентов с быстро прогрессирующим течением периодонтита в сравниваемые группы в зависимости от применяемой тактики лечения.

Критериями включения в исследование явились клиничко-рентгенологические признаки поражения периодонта и возраст пациентов 18–35 лет соответственно. У каждого из пациентов получено информированное согласие, форма которого разработана в рамках исследования. Объектом исследования явился биопсийный материал периодонтальных карманов, полученный в процессе кюретажа периодонтальных карманов.

В качестве объекта исследования выступили 19 пациентов с БПП, обратившихся за медицинской помощью в 2018–2020 гг., которым выполнялось клиничко-инструментальное и морфологическое исследование в динамике с контрольными точками: 0 – на момент обращения и диагностики БПП до начала лечения и с интервалами 1, 6, 12, 18 и 24 месяца. Рандомизация пациентов в группы осуществлялась с использованием метода случайных чисел. В первой группе (контрольная группа, n=9) проводилось стандартное лечение (в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными в 2011 г.), во второй группе (группа сравнения, n=10) применялся предложенный метод лечения, заключающийся в дополнительном введении в периодонтальный карман антисептического и гемостатического компресса, содержащего трикальцийфосфат, эвгенол и йодоформ; в случае обострения применялись НПВП.

**Иммуногистохимическое исследование.** Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось на базе кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет». Биопсийный материал десен дегидратировался в спиртах восходящей концентрации при помощи тканевого процессора, заключался в парафин с ориентацией плоскости биопсийного среза перпендикулярно плоскости среза парафинового блока с использованием заливочного центра с наличием «холодной точки» для правильной ориентации биоптата. Из блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 2,5 мкм, которые окрашивались гематоксилин-эозином и заключались в «канадский бальзам» или аналогичную среду, покрывались покровным стеклом. Из парафиновых блоков наиболее информативных микропрепаратов изготавливались гистологические срезы с толщиной 2,5 мкм, депарафинировались и окрашивались с использованием иммуногистохимического метода (ИГХМ). Протокол ИГХ-окрашивания с первичными антителами к COX2 и характеристика выявленной экспрессии указаны в табл. 1.

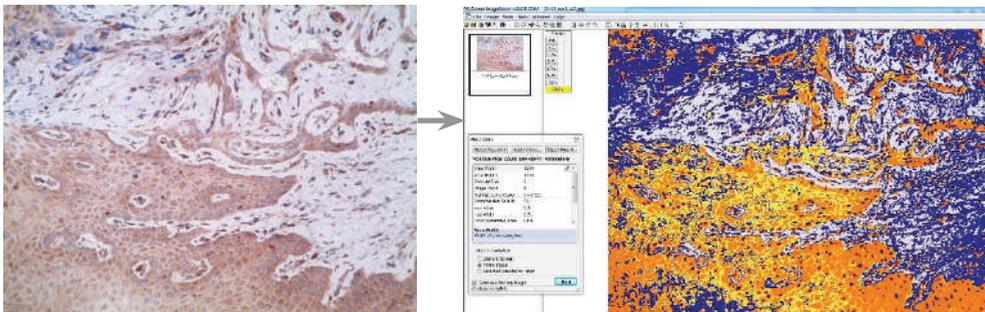
Таблица 1

Ключевые особенности ИГХМ для выявления COX2 в биопсийном материале десен пациентов с БПП

Table 1

Key features of IHM for the detection of COX2 in the gingival biopsy material of patients with aggressive periodontitis

Первичное антитело	COX2
Происхождение антител	rabbit
Демаскировочный буфер, pH	pH=9,0 125° 2'30"
Разведение	1:400
Время экспозиции хромогена	5 мин.
Позитивный контроль	Почка
Характер экспрессии	Гомогенное окрашивание цитоплазмы эпителиальных клеток, лейкоцитов, фибробластов, эндотелия в коричневый цвет различной интенсивности (от светло- до темно-коричневого)



**Рис. 1.** Результат отработки методики ИГХ-выявления экспрессии COX2 в биопсийном материале десен (×200) и работы алгоритма Positive Pixel Count v9 программы AperioImageScope v12.4.0.5043  
**Fig. 1.** The result of testing the IHC technique for detecting COX2 expression in the gingival biopsy material (×200) and the operation of the Positive Pixel Count v9 algorithm of the AperioImageScope v12.4.0.5043 program

**Морфометрический анализ.** Морфометрический анализ сканов иммуногистохимических препаратов выполнялся с использованием программного обеспечения AperioImageScope v12.4.0.5043 путем выделения 16 случайных непересекающихся полей зрения стромального компонента десны (цифровое увеличение ×200). Интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции ДАБ-хромогена) измерялась AperioImageScope автоматически и разделялась на 3 уровня интенсивности и негативную реакцию (рис. 1). Результат программной оценки параметров позитивности и доли пикселей с высокой и умеренной экспрессией имел прямую взаимосвязь с данными визуальной оценки.

Параметры экспрессии COX2, определяемые и рассчитываемые с использованием программы AperioImageScope в биопсийном материале десен пациентов с БПП:

- позитивность (Positivity – отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей ×100%);
- доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью (Nsr+p – отношение числа позитивных пикселей с высокой и умеренной интенсивностью к общему числу позитивных и негативных пикселей ×100%).

**Статистический анализ.** Размер выборки предварительно не рассчитывался, а определялся количеством пациентов, соответствующих установленным критериям включения и исключения.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 и методов непараметрической статистики с вычислением медианы (Me), интерквартильного (25% и 75% процентиля – IQR) и 95% доверительного интервалов, максимального и минимального значения. Для оценки характера распределения полученных данных использовался критерий Шапиро – Уилка (W). Парное сравнение по количественным признакам непараметрических данных независимых выборок осуществляли с использованием критерия Манна – Уитни (U-критерий), зависимых выборок – с использованием критерия Вилкоксона (W-критерий). Корреляционные взаимосвязи между анализируемыми признаками

вычислялись с использованием рангового коэффициента корреляции непараметрических данных Спирмена ( $\rho$ ). Уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам патоморфологического исследования характер и выраженность дистрофических изменений эпителия и соединительной ткани собственной пластинки десны, состояние коллагеновых волокон, частота нарушений кровообращения, характер и выраженность воспалительной инфильтрации в сравниваемых группах были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Также группы контроля и исследования на момент первичной диагностики БПП были сопоставимы по параметрам стромальной экспрессии COX2 (табл. 2).

Экспрессия COX2 при БПП выявлялась с вариабельной интенсивностью как в эпителии, так и в строме десны (рис. 2).

Отмечалась преимущественно волнообразная динамика изменения уровней стромальной экспрессии COX2 (рис. 2, 3, табл. 3). При этом стандартный метод лечения (рис. 3, светлая линия, табл. 3) показал отсутствие статистически значимых изменений уровней COX2 в течение периода наблюдения с некоторым повышением уровней маркера к 12-му и 18-му месяцам. Предложенный метод (рис. 3, темная линия, табл. 3) продемонстрировал значимое снижение на 20–25% уровней COX2 в течение первых 6 месяцев с последующим ростом на 10% к концу первого года наблюдения, волнообразным снижением на 30% к 18-му месяцу и ростом на 50% к концу второго года наблюдения.

Исходя из того, что группы были изначально сопоставимы по параметрам стромальной экспрессии COX2 на этапе манифестации БПП, выполнено парное сравнение уровней экспрессии данного маркера в контрольных точках периодов наблюдения (рис. 3). Показано, что на фоне применения предложенного метода лечения в период 6–18 месяцев наблюдения имели место на 15–50% статистически значимо более низкие параметры стромальной экспрессии COX2 по сравнению со стандартным методом лечения (рис. 3, табл. 3), что отражает более эффективный контроль предложенного метода лечения в поддержании ремиссии и профилактике обострений.

Таблица 2

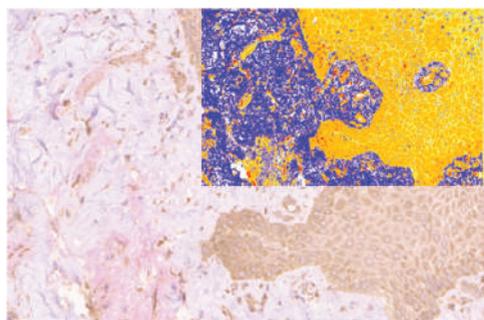
Параметры стромальной экспрессии COX2 у пациентов с БПП на этапе манифестации заболевания в зависимости от результата рандомизации пациентов в группы со стандартным и предложенным методами лечения

Table 2

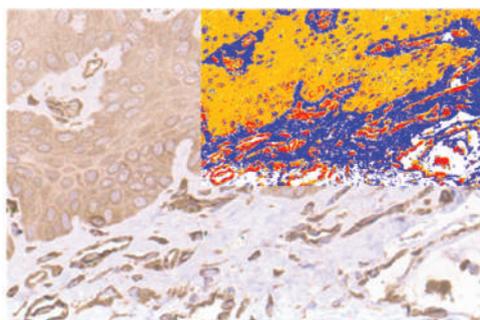
Parameters of stromal expression of COX2 in patients with aggressive periodontitis at the stage of disease manifestation, depending on the result of randomization of patients into groups with standard and proposed treatment methods

Признаки*	Контроль, n=9 (144 поля зрения)	Предложенный метод лечения, n=10 (160 полей зрения)	U-критерий, p
sCOX2_Positivity	40,5 [38,0; 46,0]	51,0 [30,0; 69,0]	U=231,5, p=0,59
sCOX2 Nsr+p	32,0 [29,1; 37,5]	36,5 [23,2; 50,6]	U=232,0, p=0,61

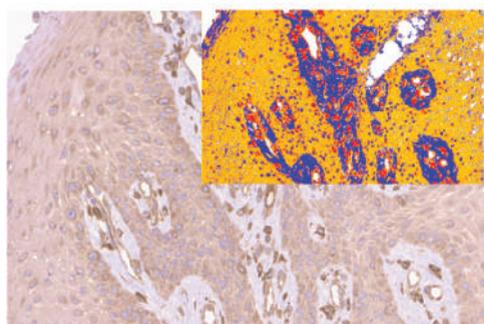
Примечания: \* показатели (номинативные данные – абсолютные числа).



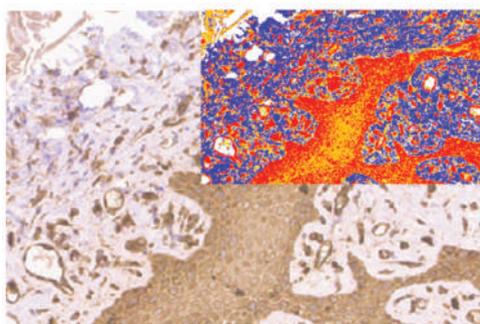
0 месяц



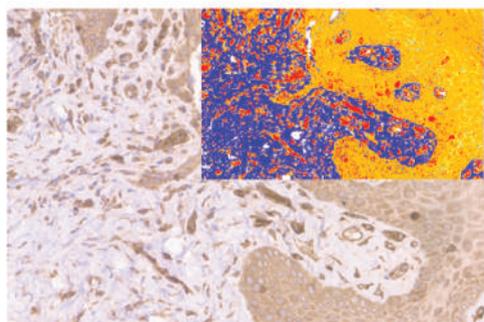
1 месяц



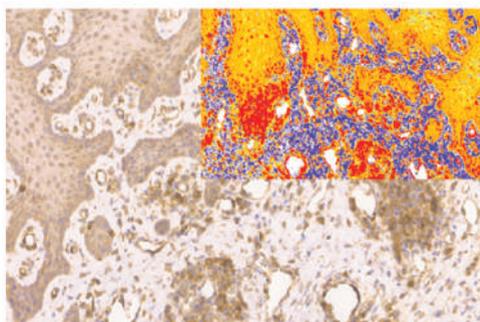
6 месяцев



12 месяцев

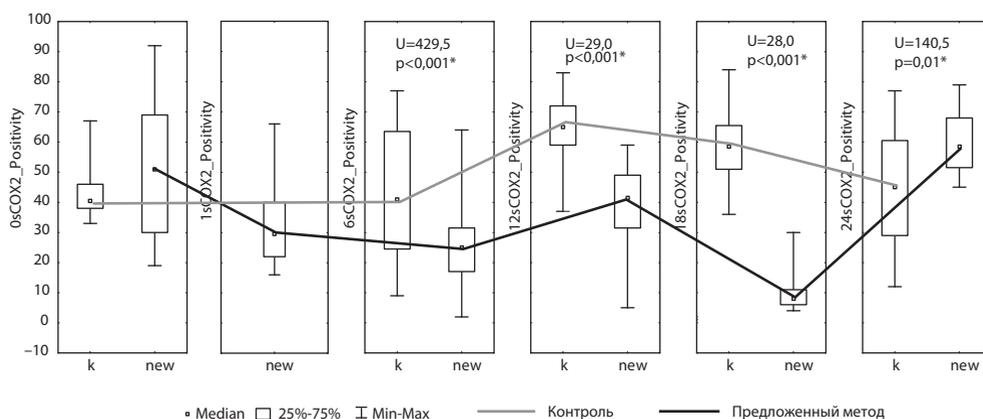


18 месяцев



24 месяца

**Рис. 2. Экспрессия COX2 в биопсийном материале десен пациентов с БПП в динамике при предложенном методе лечения**  
**Fig. 2. Expression of COX2 in the gingival biopsy material of patients with AgP in dynamics with a proposed treatment method**



**Рис. 3. Дисперсионный анализ позитивности экспрессии COX2 в связанных группах пациентов с БПП в динамике в зависимости от тактики лечения**  
**Fig. 3. Dispersion analysis of COX 2 expression positivity in related groups of patients with AgP in dynamics depending on treatment tactics**

**Таблица 3**  
**Параметры экспрессии COX2 в биопсийном материале десен пациентов с БПП в динамике в зависимости от тактики лечения**

**Table 3**  
**Parameters of COX2 expression in the gingival biopsy material of patients with AgP in dynamics depending on the treatment tactics**

Контрольные точки	Me [IQR]	Контрольная группа (k)	Группа сравнения (n)	W-критерий, p
1-й месяц	sCOX2_Positivity	–	29,5 [22,0; 40,0]	$p_n^{0-1} < 0,001^*$
	sCOX2_Nsr+p	–	23,9 [17,9; 32,1]	$p_n^{0-1} < 0,001^*$
6-й месяц	sCOX2_Positivity	41,0 [24,5; 63,5]	25,0 [17,0; 31,5]	$p_n^{0-6} = 0,07$ $p_n^{1-6} = 0,56$
	sCOX2_Nsr+p	23,6 [7,8; 46,1]	18,0 [11,8; 23,7]	$p_n^{0-6} = 0,03^*$ $p_n^{1-6} = 0,03^*$
12-й месяц	sCOX2_Positivity	65,0 [59,0; 72,0]	41,5 [31,5; 49,0]	$p_n^{6-12} < 0,001^*$
	sCOX2_Nsr+p	42,4 [37,4; 48,8]	31,6 [21,8; 38,0]	$p_n^{6-12} < 0,001^*$
18-й месяц	sCOX2_Positivity	58,5 [51,0; 65,5]	8,0 [6,0; 11,0]	$p_k^{18-24} = 0,11$ $p_n^{1-18} = 0,02^*$ $p_n^{6-18} = 0,03^*$
	sCOX2_Nsr+p	43,2 [35,7; 50,1]	5,7 [4,1; 8,4]	$p_k^{18-24} = 0,01^*$ $p_n^{1-18} = 0,03^*$ $p_n^{6-18} = 0,03^*$
24-й месяц	sCOX2_Positivity	45,0 [29,0; 60,5]	58,5 [51,5; 68,0]	$p_n^{1-24} = 0,003^*$ $p_n^{6-24} = 0,008^*$ $p_n^{18-24} = 0,02^*$
	sCOX2_Nsr+p	24,9 [15,1; 32,3]	37,6 [32,5; 46,3]	$p_n^{1-24} = 0,18$ $p_n^{6-24} = 0,003^*$ $p_n^{18-24} = 0,02^*$

Примечание: \* p<0,05.



## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты демонстрируют волнообразную динамику изменения уровней экспрессии COX2 у пациентов с БПП с повышением уровней к 12-му и 24-му месяцам наблюдения, что коррелирует с результатами клинико-инструментальных методов обследования, сопровождающихся прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани периодонта в период обострения. Предложенный метод лечения с использованием НПВП характеризуется значимо более низкими параметрами экспрессии COX2 в течение первых 18 месяцев наблюдения по сравнению со стандартным методом лечения, что отражает более эффективный контроль над прогрессированием, определяет более длительный период ремиссии у пациентов с БПП, позволяет предупредить или замедлить потерю зубов и сохранить и/или улучшить качество жизни данной группы пациентов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lohinai Z., Stachlewitz R., Szekely A. Evidence for the expression of cyclooxygenase-2 enzyme in periodontitis. *Life sciences*. 2001;70(3):279–290. DOI: 10.1016/S0024-3205(01)01391-1.
2. Fracon R.N., Teofilo J.M., Satin R.B. Prostaglandins and bone: potential risks and benefits related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry. *Journal of Oral Science*. 2008;50(3):247–252. DOI: 10.2334/josnurd.50.247
3. Vardar S., Baylas H., Huseyinov A. Effects of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition on Gingival Tissue Levels of Prostaglandin E2 and Prostaglandin F2 $\alpha$  and Clinical Parameters of Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2003;74:57–63. DOI: 10.1902/jop.2003.74.1.57.
4. Oliveira T.M., Sakai V.T., Machado M.A. COX-2 inhibition decreases VEGF expression and alveolar bone loss during the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2008;79:1062–1069. DOI: 10.1902/JOP.2008.070411.
5. Queiroz-Junior C.M., Pacheco C.M., Maltos K.L. Role of systemic and local administration of selective inhibitors of cyclo-oxygenase 1 and 2 in an experimental model of periodontal disease in rats. *Journal of periodontal research*. 2009;44(2):153–160. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2007.01069.x
6. Moro M.G., Dos Santos Oliveira M.D., De Oliveira L.R. Effects of Selective Versus NonSelective COX-2 Inhibition on Experimental Periodontitis. *Brazilian Dental Journal*. 2019;30(2):133–138. DOI: 10.1590/0103-6440201902241.
7. Reddy M.S., Geurs N.C., Gunsolley J.C. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8(1):12–37. DOI: 10.1902/annals.2003.8.1.12.
8. Palcanis K.G., Barnett M.L., Haigh S. et al. Efficacy of meclofenamate sodium (Meclomen®) in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1993;20(9):635–640.
9. Jeffcoat M. K., Page R., Reddy M., et al. Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodont Res*. 1991;26(5): 415–421. DOI: 10.1111/j.1600-0765.1991.tb01731.x.
10. Azoubel, M. C. F., Sarmento V. A., Cangussu V., et al. Adjunctive benefits of Systemic Etoricoxib in Non-Surgical Treatment of Aggressive Periodontitis: Short-Term Evaluation. *J Periodontol*. 2008;79(9):1719–1725. DOI: 10.1902/jop.2008.080019.