

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

РУМАНОВА  
Анна Ивановна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИИ  
НА ОСНОВЕ КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩЕГО ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЯ В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ  
ПАРОДОНТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ

14.01.14 – Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д-р мед. наук, проф.

БРАГИН Александр Витальевич

д-р мед. наук, доц.

ЖДАНОВА Екатерина Васильевна

Тюмень – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>12</b>
1.1. Тенденция распространения воспалительных заболеваний пародонта....	12
1.2. Основные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита.....	13
1.3. Методы лечения хронического генерализованного пародонтита.....	17
1.3.1. Обзор лекарственных препаратов, влияющих на местный иммунитет полости рта.....	22
1.3.2. Использование проводников лекарственных средств при местном лечении пародонтита.....	26
1.3.3. Оценка качества жизни, как важная составляющая при лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом.....	28
1.4. Резюме.....	30
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>32</b>
2.1. Дизайн исследования.....	32
2.2. Клинические методы исследования.....	36
2.3. Рентгенологический метод исследования.....	40
2.4. Социологический метод обследования.....	41
2.5. Лабораторные методы исследования.....	43
2.5.1. Бактериологические исследования микробиоты пародонтальных карманов.....	43
2.5.2. Исследование неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта.....	44
2.5.3. Исследование количества и оценка функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови, взятой из десны.....	46
2.6. Методика лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом.....	49

2.7.	Методы статистической обработки результатов исследования.....	51
<b>Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВОЙ</b>		
<b>    ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ.....</b>		
3.1.	Дизайн исследования.....	52
3.2.	Материалы и методы экспериментального исследования.....	52
3.3.	Исследование общего воздействия новой фармакологической композиции.....	53
3.4.	Исследование местного воздействия новой фармакологической композиции .....	61
3.5.	Резюме.....	64
<b>Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНОГО КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНОГО</b>		
<b>    ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....</b>		
4.1.	Клиническая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения.....	66
4.2.	Результаты оценки качества жизни пациентов основной группы и группы сравнения .....	71
4.3.	Результаты рентгенологического метода обследования.....	72
4.4.	Результаты лабораторного исследования.....	73
4.4.1.	Характеристика микробиоты пародонтальных карманов до лечения.....	73
4.4.2.	Оценка неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта.....	75
4.4.3.	Оценка количества фагоцитов и их функциональной активности в крови, взятой из десны.....	76
4.5.	Результаты социологического исследования врачей стоматологов.....	80
4.6.	Резюме.....	83
<b>Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ</b>		
<b>    ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ СРЕДНЕЙ</b>		
<b>    СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ.....</b>		
5.1.	Динамика показателей клинического обследования пациентов.....	85

5.2.	Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения удовлетворенностью фармпрепаратами для местного лечения хронического генерализованного пародонтита.....	89
5.3.	Оценка качества жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести после проведенного лечения.....	90
5.4.	Сравнительный анализ рентгенологического метода исследования после проведенного лечения.....	91
5.5.	Изменение лабораторных показателей у пациентов после проведенного лечения в динамике.....	93
5.5.1.	Динамика качественного состава микробиоты пародонтальных карманов при лечении новой фармакологической композицией.....	93
5.5.2.	Сравнительный анализ неспецифической резистентности слизистой оболочки рта.....	95
5.5.3.	Изменение количественного состава и функциональной активности фагоцитов в крови, взятой из десны после лечения.....	96
5.6.	Резюме.....	100
	<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>109</b>
	<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>117</b>
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>118</b>
	<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>119</b>
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>120</b>
	<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>151</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения вопросов диагностики и лечения воспалительно – деструктивных заболеваний пародонта обусловлена, в первую очередь, высокой распространенностью патологии – более 85 % [54, 91, 128, 136, 164, 175, 201, 218, 245]. Хронический генерализованный пародонтит, на сегодняшний день, является одной из основных причин потери зубов, в том числе у пациентов молодого возраста [60, 234]. Кроме того, при пародонтите очаг хронической инфекции, находящийся в пародонтальных карманах, способствует общей сенсibilизации организма, что приводит к неудовлетворительному самочувствию и обострению хронических заболеваний [71, 104, 194]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что воспалительно – деструктивные заболевания пародонта представляют собой не только общемедицинскую, но и социально – экономическую проблему, которая диктует поиск новых методов лечения данной патологии [200, 238].

Современная концепция лечения хронического генерализованного пародонтита предусматривает комплекс терапевтических, ортопедических, хирургических и ортодонтических мероприятий эффективность которых, как известно, не всегда высока. Значительный практический и научный интерес представляет местное медикаментозное лечение, которое позволяет ликвидировать очаги воспаления, привести к длительной стабилизации состояние тканей пародонта и, при необходимости, создать благоприятные условия для предоперационной подготовки [25, 85, 94, 105, 173, 253].

Известно, что хронический генерализованный пародонтит характеризуется дисбиотическими нарушениями, где имеют место иммуносупрессия и воспалительная реакция [18, 74, 198]. Таким образом, эффективное лекарственное воздействие при пародонтите должно быть направлено как на микробиоту полости рта, так и на коррекцию иммунологических сдвигов и дизергического воспаления [16, 120, 132].

Стоит отметить, что при местном использовании препаратов для лечения пародонтита возникает проблема доставки активных лекарственных компонентов

в очаг поражения и создание там необходимой лечебной концентрации лекарственного средства на определенное терапевтическое время [152, 212].

Некоторые лекарственные препараты, представленные на Российском фармацевтическом рынке, для местного лечения воспалительных заболеваний пародонта имеют ряд недостатков, ограничивающих их применение: невысокая биодоступность, наличие побочных реакций, аллергии, устойчивость микрофлоры пародонтальной области к проводимой антибиотикотерапии, неудобная схема применения, длительность и высокая стоимость курса лечения [98, 100,].

Данные факты обуславливают необходимость разработки нового, малотоксичного комбинированного препарата на основе протектора в удобной лекарственной форме для местного лечения генерализованного пародонтита.

### **Цель исследования**

Оптимизация медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита путем использования новой фармакологической композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» с добавлением хлоргексидина биглюконата и экстракта эхинацеи.

### **Задачи исследования**

1. Разработать и исследовать на экспериментальных животных доклиническую безопасность новой фармакологической композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» с включением хлоргексидина биглюконата и экстракта эхинацеи для лечения хронического пародонтита.

2. Определить длительность курса лечения новой фармакологической композицией на основании микробиологических методов исследования.

3. Оценить клинические результаты комплексного лечения с применением новой фармакологической композиции у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.

4. Изучить состояние местной неспецифической резистентности слизистой оболочки рта до и после лечения с применением новой фармакологической композиции.

5. Определить влияние комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита с применением новой фармакологической композиции на качество жизни пациентов, обусловленное стоматологическим здоровьем.

### **Научная новизна исследования**

Впервые для местного лечения хронического генерализованного пародонтита разработан «Препарат для лечения пародонтита» (патент РФ № 2604128 от 14.11.2016 г., приоритет изобретения 25.11.2015 г.).

В эксперименте на лабораторных животных обоснована безопасность и низкая токсичность новой фармакологической композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» с добавлением хлоргексидина биглюконата и экстракта эхинацеи.

На основании клинико – лабораторных исследований доказана эффективность комплексного лечения пациентов молодого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести с применением новой фармакологической композиции на основе «Силативита» с включением хлоргексидина и эхинацеи.

Установлено позитивное влияние комплексного лечения пациентов молодого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести с применением новой фармакологической композиции на качество жизни по результатам специализированного опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP – 14 RU.

## **Практическая значимость**

Разработанная и внедренная в практику методика местного применения новой фармакологической композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» с включением хлоргексидина биглюконата и экстракта эхинацеи в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести демонстрирует положительную динамику основных стоматологических, микробиологических и лабораторных показателей неспецифической защиты полости рта в ближайшие и отдаленные сроки, позволяет увеличить длительность периода ремиссии заболевания более чем на год, что повышает качество жизни пациентов с пародонтитом устраняя проблемы при приеме пищи, в общении и в повседневной жизни.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Состояние неспецифической защиты в полости рта у пациентов молодого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести характеризуется снижением среднего цитоморфологического коэффициента, выраженным лейкоцитозом крови, взятой из десны, а также высокой переваривающей способностью активных фагоцитов, что обосновывает включение в схему комплексного лечения хронического пародонтита местных иммуномодуляторов.

2. Новая фармакологическая композиция на основе «Силативита» с включением хлоргексидина биглюконата и экстракта эхинацеи нетоксична и безопасна для клинического применения.

3. Применение новой фармакологической композиции в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у лиц молодого возраста оказывает положительное действие на клиническое состояние пародонта в ближайшие и отдаленные сроки, позволяет увеличить продолжительность ремиссии пародонтита, что повышает качество жизни пациентов, обусловленное стоматологическим здоровьем.



## **Внедрение результатов исследования в практику**

Материалы диссертационного исследования используются в клинической практике стоматологического отделения университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России г. Тюмень, ООО «Стоматологическая клиника ЮниДент» г. Тюмень, стоматологической поликлинике «Доктор Альбус» г. Тюмень, стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск.

Результаты проведенных исследований настоящей диссертационной работы внедрены в курс лекций и практических занятий для студентов стоматологического факультета на кафедре терапевтической и детской стоматологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России г. Тюмень, кафедрах терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России г. Екатеринбург и ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск.

## **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы доложены на I Научно-практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (Тюмень 2014); III Всероссийском совещании по проблемам фундаментальной стоматологии с научной школой для молодежи в рамках III международного конгресса «Стоматология Большого Урала» (Екатеринбург 2014); II Научно-практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (Тюмень 2015); 49 Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (Тюмень 2015); IV Всероссийском рабочем совещании по проблемам фундаментальной стоматологии с научной школой для молодежи в рамках IV форума стоматологов Уральского Федерального Округа (Екатеринбург 2015); Юбилейной региональная научно-практическая

конференция «Актуальные вопросы фундаментальной и прикладной стоматологии», посвященной 10 – летию организации стоматологического факультета (Тюмень 2015); III научно – практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (Тюмень 2016); Научно - практической конференции Уральского федерального округа «Питание и здоровье» (Тюмень 2016); V Всероссийском рабочем совещании по проблемам фундаментальной стоматологии с научной школой для молодежи в рамках V форума стоматологов Уральского Федерального Округа (Екатеринбург 2016); IV научно – практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (Тюмень 2017); Всероссийской научно-практической конференции «Пародонтология в клинической практике врача – стоматолога» (Тюмень 2017); VI Всероссийском рабочем совещании по проблемам фундаментальной стоматологии в рамках VI форума стоматологов Уральского Федерального Округа (Екатеринбург 2017).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании научной проблемной комиссии с участием кафедр стоматологического факультета: терапевтической и детской стоматологии, ортопедической и хирургической стоматологии с курсом ЛОР–болезней и участием сотрудников кафедр фармацевтических дисциплин, патологической физиологии, микробиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 7.11.2017 г.), на заседании проблемной комиссии стоматологического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 8.12.2017 г.).

### **Публикации. Патенты**

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 4 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций результатов диссертационных исследований. Получен патент РФ на изобретение «Препарат для лечения пародонтита» (№ 2604128, 2016 год).

### **Личный вклад**

Участие автора осуществлялось на всех этапах исследования: написание обзора литературы, разработка и экспериментальные исследования новой фармакологической композиции; обследование и терапевтическое лечение больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести; исследование показателей местного неспецифического иммунитета и микробиологический анализ. Автором лично проведена оценка ранних и отдаленных результатов лечения и статистическая обработка полученных данных, на основании которых сделаны выводы и предложены практические рекомендации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена машинописным текстом на русском языке объемом 156 страниц и состоит из введения, 5 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографии и приложений. Список литературы включает 254 наименования работ, в том числе 173 отечественных и 81 зарубежных авторов. Диссертационная работа иллюстрирована 25 таблицами и 36 рисунками.

## Глава 1

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Тенденция распространения воспалительных заболеваний пародонта

В настоящее время заболевания пародонта приобрели достаточно широкую распространенность во многих странах мира, в том числе и в нашей стране. По данным различной научно – медицинской литературы в Российской Федерации, во многих районах, распространенность воспалительно – деструктивных изменений у взрослого населения составляет 80 – 99%. За последние 10 лет тенденции к снижению распространенности данной патологии не наблюдалось [54, 92, 128, 163, 175, 245].

Согласно последнему, проведенному в 2007 – 2008 г., стоматологическому обследованию по критериям ВОЗ, распространенность признаков поражения тканей пародонта (кровоточивость десен, наличие зубного камня, пародонтальный карман 4 – 5 мм) достигает 80% и более у лиц 35 – 44 лет. При сравнении аналогичных показателей полученных 10 лет назад наблюдается склонность к снижению распространенности признаков поражения тканей пародонта в возрасте 12 – 15 лет, однако, в возрастном промежутке 35 – 44 года показатели остались на прежнем уровне. В возрастной группе 65 лет и старше у более четверти обследованных в 2008 году регистрация показателей состояния тканей пародонта предоставлялась невозможной в связи с отсутствием зубов [91, 136, 156, 164, 201, 218].

Таким образом, воспалительные заболевания пародонта представляют собой не только медицинскую, но и социально – экономическую проблему, связанную с увеличением количества лиц, имеющих пародонтит, и, соответственно, высоким процентом утраченных здоровых зубов [60, 200, 234, 238].

## 1.2. Основные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита

При изучении вопросов этиологии воспалительных заболеваний пародонта в центре внимания по сей день находится гипотеза о «Неспецифическом инфицировании налетом» впервые предложенная Зоненвертом (1958), а затем подтвержденная Розбери (1963). Но в эксперименте на собаках выяснилось, что при увеличении биомассы зубной бляшки пародонтит определялся не у всех подопытных. Проведенные далее исследования F. Slots (1978), S. Socransky (1998), W. Loesche (1972), определили «Специфическую гипотезу налета», предполагающую наличие пародонтопатогенных бактерий, из которых «маркерными» микроорганизмами пародонтита являются *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*. Выявлено, что наличие данной микробиоты обуславливает возникновение и прогрессирование деструкции костной ткани при пародонтите [38, 80, 207, 210, 249]. Исследования профессора – периодонтолога Гарвардского университета S. Socransky, в области микробиологии, позволили выделить комплексы микроорганизмов, находящихся в пародонтальных карманах (Рис. 1.1).

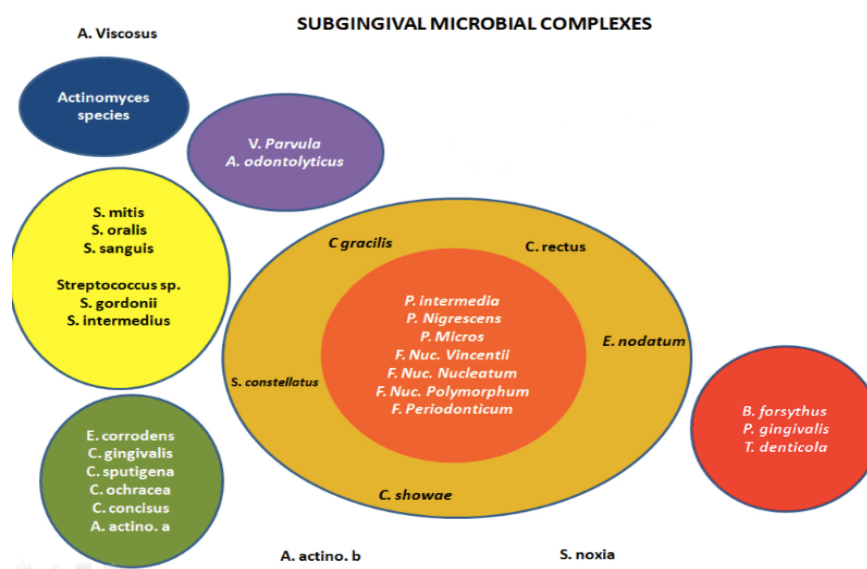


Рис. 1.1. Микробные комплексы в поддесневом налете по S. Socransky

Красный и оранжевый комплексы, в больших концентрациях, являются ассоциированными с пародонтитом, а наличие *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* свидетельствует о наличии агрессивной формы заболевания, остальные комплексы относятся к нормобиоте [208, 221].

По мере нарастания симптомов, при хроническом генерализованном пародонтите, в пародонтальных карманах прослеживаются дисбиотические изменения, проявляющиеся снижением содержания лактобактерий, вейлонелл, пептострептококков и увеличением количества актиномицетов в ассоциации с фузобактериями, условно-патогенными микроорганизмами, грибами рода *Candida* [56, 73, 76, 103, 117, 226, 247].

На сегодняшний день установлено, что возникновение воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта обусловлено не только наличием пародонтопатогенной микрофлоры, но и благоприятной средой, способствующей ее размножению. Это вторичные причины, включающие в себя местные и системные факторы развития воспалительных заболеваний пародонта [71, 104, 178, 194].

Основными местными факторами, стимулирующими образование зубной бляшки, являются: кариес коронки и корня зуба, патология окклюзии, дефекты протезирования и пломбирования зубов, особенности анатомического строения мягких тканей полости рта и зубов, количественный и качественный состав слюны [5, 51, 57, 121, 155].

Среди системных факторов, способствующих развитию пародонтита, выделяют наличие заболеваний внутренних органов, авитаминозы и вредные привычки [55, 102, 215].

Около 88 – 100% пациентов с рефлюксной болезнью, а также с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки имеют патологические изменения тканей пародонта. Проведенные исследования научно доказывают, что зубная бляшка является резервуаром *Helicobacter pylori*, откуда может произойти его распространение в другие отделы желудочно – кишечного тракта. Причем на фоне заболеваний желудка и кишечника воспалительно – деструктивные

процессы в пародонте протекают особенно активно и имеют генерализованный характер [67, 181, 205, 236].

Наличие эндокринной патологии: сахарного диабета, тиреотоксикоза, недостаточной функции яичников у женщин способствует выраженным изменениям в тканях пародонта [21, 78, 109, 243, 244]. Установлено влияние хронической почечной недостаточности на течение и распространение пародонтита за счет наличия ксеростомии и нарушения минерализации костной ткани альвеолярных отростков челюстей [112, 183, 189, 233].

Возникновению и прогрессированию воспалительных заболеваний пародонта также способствует дефицит витаминов А, В, С, Е. Ряд научно – исследовательских работ доказывает гипотезу о том, что ген рецептора витамина D является одним из генетических маркеров пародонтита [9, 77, 114, 171, 219, 223].

Доказано влияние курения на микроциркуляцию в тканях пародонта. У курящих лиц в первую минуту после курения происходит вазодилатация и резкое увеличение кровотока, а через 30 минут возникает вазоконстрикция и уменьшение уровня кровотока. В последующие сроки почти все параметры возвращаются к исходным значениям. Однако активация перекисного окисления липидов способствует повреждению нуклеиновых кислот [83, 186, 197, 237].

В развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта определенную роль играют такие факторы как наследственность, пол, возраст, национальность, социально-экономическое положение [52, 53, 180, 213].

Известно, что гингивит предшествует пародонтиту и для этого нужны не только специфические микроорганизмы, но и определенные реакции макроорганизма. Тонкий баланс между деструктивным процессом, вызванным флогогенным фактором, и защитными силами организма занимает важное место в патогенезе пародонтита, это так называемый иммунопатогенез, представляющий собой целое научное направление – «Остеоиммунология» [18, 74, 198].

Микробиота, содержащаяся в зубной бляшке, вырабатывает пептидазы, обуславливающие способность адгезии к поверхности эпителия и дальнейшего

его разрушения. Первыми в ответ на воздействие пародонтопатогенов включаются фагоциты, являющиеся источником медиаторов воспалительной реакции. Гистамин, серотонин, брадикинин, интерлейкины, производные арахидоновой кислоты - простагландины и лейкотриены регулируют просвет и проницаемость кровеносных сосудов и функциональную активность фагоцитов, играя, тем самым, ключевую роль в запуске воспаления. Данный процесс представляет собой неспецифическую защиту организма. Результатом межклеточных взаимодействий является активация специфической иммунологической защиты, представленной клеточной и гуморальной системой. За клеточный иммунитет отвечают Т – лимфоциты. Микробные антигены стимулируют пролиферацию Т – лимфоцитов и их превращение в Т – эффекторы, которые представлены двумя субпопуляциями: Т4 и Т8 (в зависимости от наличия на поверхности клетки молекулы корцептора CD4 или CD8). К Т – эффекторам, представляющим тип Т4, относятся Т – хелперы/индикаторы, которые выделяют лимфокины и факторы роста В – клеток. К типу Т8 относятся Т – киллеры, уничтожающие клетки с антигеном, и Т – супрессоры, предупреждающие чрезмерные иммунные реакции за счет торможения активности В – и Т – лимфоцитов [7, 11, 182, 188, 235]. Сенсибилизация Т-лимфоцитов к тканям пародонта, изменённым под действием токсинов микроорганизма, обеспечивает клеточный механизм специфического повреждения.

Гуморальный иммунитет представляют В-лимфоциты, синтезирующие при контакте с антигеном иммуноглобулины (Ig G, Ig M, Ig A). В результате чего образуются комплексы антиген – антитело, которые активируют систему комплемента, вызывающую каскад взаимодействия протеинов, обеспечивающих протеолиз [61, 214, 250]. Иммунные комплексы повреждают эндотелий сосудов и периваскулярное пространство, что потенцирует воспаление [33, 216].

Между иммунными клетками и костными клетками существуют функциональные связи, которыми может объясняться резорбция костной ткани при пародонтите. Ключевую роль в воспалительной резорбции играет баланс между RANK – L/RANK (от англ. receptor activator of NF – K $\beta$  ligand) и OPG (ингибиторный белок



остеопрогерин). ИЛ1, ИЛ6, ИЛ11, ИЛ17, ФНО –  $\alpha$  и простагландин  $E_2$  способствуют экспрессии белка RANK – L остеобластами и T – лимфоцитами. Определенное время молекула RANK – L может быть связана с поверхностью стромальной клетки или остеобласта. Предшественники остеокластов, образовавшиеся из стволовой клетки костного мозга, имеют на своей поверхности рецепторы (RANK), связывающиеся с RANK – L, таким образом, формируется зрелый многоядерный остеокласт. На этом этапе процесс может блокироваться свободно перемещающимся белком остеопрогерином, который способен связываться с RANK – L. Следовательно, при возникновении дисбаланса RANK – L/остеопрогерин в сторону увеличения синтеза RANK – L, запускается механизм резорбции костной ткани [35, 134, 184, 190, 191, 209, 211, 230].

По результатам последних исследований в области остеоиммунологии отмечено, что пародонтит будет иметь наиболее быстрое, выраженное, агрессивное течение, если микробиота особенно вирулентна, а реакции организма ослаблены (иммунодефицитное состояние) [93, 122, 127, 141, 154, 165, 174].

### **1.3. Методы лечения хронического генерализованного пародонтита**

Лечение воспалительно – деструктивных заболеваний пародонта должно быть комплексным и направлено на ликвидацию воспаления в пародонтальной области, устранение пародонтального кармана, стимуляцию репаративного остеогенеза, восстановление функции, предупреждение негативного влияния на общее здоровье и качество жизни пациентов [16, 120, 132].

В 2013 году в РФ сформировалась единая концепция лечения хронического генерализованного пародонтита утвержденная Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» с изменениями и дополнениями на основании Постановления №15 от 30 сентября 2014 года, представленная клиническими рекомендациями (протоколом лечения) при диагнозе пародонтит. Согласно протоколу, лечение пародонтита представляет собой совокупность этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

Начальным этапом комплексного лечения воспалительно – деструктивных заболеваний пародонта являются этиотропные терапевтические мероприятия, направленные на ликвидацию факторов, способствующих поддержанию воспалительных процессов в пародонте в связи с прикреплением биопленки, включающие: обучение и контроль индивидуальной гигиены рта, удаление над – и поддесневых зубных отложений, закрытый кюретаж, лечение кариеса и его осложнений, устранение нависающих краев пломб. Неотъемлемым элементом, для достижения эффективности терапии, является установление доверительных отношений с пациентом [85, 105].

Вторым этапом является медикаментозная терапия, включающая применение антисептиков, противовоспалительных препаратов, витаминов, ферментов, иммуномодуляторов [25, 253].

Основу современного медикаментозного лечения воспалительных заболеваний пародонта составляют антисептические лекарственные средства. На сегодняшний день местно применяется широкий спектр препаратов: 0,05% раствор хлоргексидина, 0,01% раствор Мирамистина, 3% раствор перекиси водорода, 0,02% раствор фурацилина, 0,1% раствор перманганата калия [1, 82, 146]. Известно также, что при воспалительно – деструктивных заболеваниях пародонта используют антисептики, содержащие йод – «Бетадин», где йод представлен в виде комплекса поливинилпирролидон йода; 0,02% декаметоксин в изотоническом растворе хлорида натрия – «Декасан»; октенидин на основе феноксиэтанола – «Октенисепт» [13, 49].

В настоящее время, по результатам многочисленных экспериментальных и клинических исследований, научно доказано, что препаратом выбора в пародонтологии является хлоргексидин, так как он единственный подавляет более 80% биопленки [224, 251]. Поверхность зубов, имплантов и слизистой оболочки рта содержит бактериальные клетки, в стенках которых присутствуют анионные группы (сульфаты, фосфаты, карбоксильные группы), имеющие отрицательный заряд, тем самым хорошей абсорбцией к ним обладает положительно заряженный бисбигуанид. Известно, что концентрация антисептика в полости рта после

однократного применения сохраняется до 8 часов, после трехдневного – до 14 дней, а использования до 9 дней – в течение 11 недель, что объясняется способностью хлоргексидина связывать карбоксильные группы муцина и замещать ионы кальция, выделяемые слюнными железами. Антисептик сохраняет свою активность в присутствии крови, гноя, различных секретов и органических веществ. Хлоргексидина биглюконат оказывает выраженный эффект в отношении вирусов, грибов рода Кандида, грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий не нарушая функциональную активность лактобацилл и бифидобактерий [86, 206, 227].

Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность, хлоргексидин в виде раствора для полосканий имеет ряд нежелательных эффектов: окрашивание поверхностей зубов, пломб, ортопедических конструкций, слизистой оболочки; неприятный вкус и нарушение вкусовой чувствительности, вызывает десквамацию эпителия слизистой оболочки полости рта [217, 241].

Противомикробные препараты системного действия применяются при агрессивных и тяжелых формах пародонтита, сопровождающихся соматической патологией, осложнениях после хирургических вмешательств. По данным литературы наиболее часто применяются следующие антибиотики: метронидазол, линкомицин, клиндамицин, азитромицин, мидекамицин, рокситромицин, доксициклин, грамицидин С, амоксициллин, офлоксацин, ципрофлоксацин [43, 58, 90, 115, 138, 239].

По результатам последних научных исследований наиболее эффективным антибиотиком, действующим на анаэробную микрофлору, является метронидазол. В аптечной сети сегодня представлено разнообразие лекарственных препаратов для местного применения, содержащих метронидазол в комбинации с другими антибиотиками, антисептиками, НПВС: «Метрогил Дента», адгезивный бальзам «Асепта», гель «Гиалудент», пленки «Диплен» [3, 44, 130, 172].

Следует отметить, что на сегодняшний день перспективным является внедрение фагопрепаратов при лечении воспалительно – деструктивных заболеваний тканей пародонта. Преимуществом бактериофагов перед

антибиотиками является их избирательное действие именно на патогенную микрофлору [22, 40, 42, 88].

Для снятия отека и болевого синдрома используют нестероидные противовоспалительные препараты как местно, так и per os. Чаще всего местно в форме геля, крема, мази применяют аппликации лекарственных средств, содержащих индометацин, бутадион, ацетилсалициловую кислоту, кетопрофен, пироксикам, диклофенак, бензидамин [79, 84, 87, 135, 139, 140].

Также в составе комплексной терапии применяются различные группы витаминов, как при помощи электрофореза, трансмембранного диализа, так и самостоятельно в виде таблеток, пленок [81, 106]. Витамин С способствует улучшению оттока экссудата, уменьшению распада клеток и стимуляции коллагеногенеза [157, 246]. Сочетание коферментной формы витамина В1 и никотиновой кислоты (РР) позволяет нормализовать энергетический обмен клеток, находящихся в очаге воспаления, активируя фагоцитоз и процессы секретирования гидролитических ферментов [96, 195]. Исследования, проведенные Аванесовым А.М., Кульченко А.А. и соавт. (2013), указывают на способность витамина Е снижать проницаемость сосудов, ломкость капилляров и, соответственно, уменьшать кровотоочивость десен [2].

По мнению Дроздовой Г.А., Тарасовой Т.Е. и соавт. (2012) при хроническом генерализованном пародонтите целесообразно применение антиоксидантов [63, 185, 229, 231]. По данным Черепинской Ю.А., Дмитриенко С.В. и соавт. (2014) антиоксидант растительного происхождения кверцетин, также обладает мембранопротекторным и противовоспалительным действием [167].

В последние годы во многих областях клинической медицины применяют структурный аналог соединений группы витамина В6 – «Мексидол»<sup>TM</sup> (ЗАО ЗиО – Здоровье», Россия; ФГУП «Армавирская биологическая фабрика», Россия), обладающий антиоксидантным, иммуномодулирующим и противомикробным действием. Препарат используют в виде инъекций и/или инстилляций в пародонтальные карманы. Основное действие «Мексидола»<sup>TM</sup> – мембранопротекторное, определяемое снижением интенсивности основных

липидмодулирующих мембранодеструктивных факторов. В отечественной литературе встречаются данные о применении средства при хроническом генерализованном пародонтите на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [75, 123].

Доказано влияние озонированного масла «Озонид» на состояние мукозального иммунитета полости рта у больных хроническим пародонтитом. Озон влияет на микроциркуляцию, активность системы антиоксидантной защиты и коррекцию нарушений перекисного окисления липидов. Препарат представляет собой масляный раствор продуктов глубокого окисления ненасыщенных карбоновых кислот природного происхождения, его применяют в качестве аппликаций в пародонтальные карманы [10, 69].

В настоящее время научно доказано применение физиотерапевтических методов лечения в комплексной терапии воспалительно – деструктивных заболеваний пародонта. В качестве самостоятельной процедуры или комбинированно с электромагнитным полем применяют лазеротерапию. При различных режимах воздействия и спектральных характеристиках лазера происходит нормализация уровня кровотока в микроциркуляторном русле, что обеспечивает выраженное противовоспалительное действие [28, 89, 147, 160]. Использование фотодинамической терапии обуславливает образование фотокоагуляционной пленки, обладающей противовоспалительным и условно – дезинфицирующим свойством, что позволяет ускорить сроки регенерации тканей пародонта [50, 222]. Известно, что под действием транскраниальной электростимуляции выделяются эндогенные опиоидные пептиды, являющиеся иммуностимуляторами и способные регулировать выраженность иммунного ответа [7].

Следующим этапом является хирургическое лечение по показаниям, включающее в себя открытый кюретаж пародонтальных карманов, лоскутные операции, гингивэктомия, пластику уздечки верхней и/или нижней губы, вестибулопластику, удаление зубов, не подлежащих сохранению [94, 145, 179, 187, 196, 254].

Далее следует ортопедическое лечение с целью восстановления целостности и функции зубного ряда, стабилизации пародонта и включает в себя избирательное пришлифовывание, временное шинирование, изготовление съемных и несъемных протезов [173, 176, 200].

По показаниям применяют также ортодонтическое лечение, направленное на устранение зубочелюстных аномалий и вторичных деформаций зубных рядов, стабилизацию пародонтального комплекса [193, 225].

Последним этапом является восстановительная терапия с целью стимуляции регенерации костной ткани. Этому процессу способствует применение средств и методов, влияющих на обмен веществ, микроциркуляцию, иммунную систему [45, 116, 137].

Для поддержания длительного периода ремиссии хронического генерализованного пародонтита необходима поддерживающая терапия и диспансерное динамическое наблюдение за пациентами которое проводят через 1, 2, 6 недель, затем каждые 3 месяца для контроля гигиены полости рта и оценки состояния тканей пародонта [11, 16].

### **1.3.1. Обзор лекарственных препаратов, влияющих на местный иммунитет полости рта**

Особенности патогенеза воспалительно – деструктивных заболеваний пародонта трактуют необходимость использования препаратов, влияющих на иммунную систему с целью увеличения периода ремиссии и сокращения сроков лечения заболеваний.

Анализ современной литературы позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время использование иммуномодуляторов в терапии пародонтита недостаточно распространено, несмотря на высокую эффективность [25, 31, 100, 126, 131].

Научно доказана эффективность «Полиоксидония»<sup>TM</sup> (НПО ООО «Петровакс Фарм», Россия) – это отечественный, химически чистый, высокомолекулярный иммуномодулятор, обладающий также и антиоксидантным

действием. Применяется местно в форме таблеток для рассасывания. Главной отличительной чертой препарата является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма, при этом усиливается образование ФНО $\alpha$ , если его содержание на низком или среднем уровне, и несколько снижается при повышенном содержании данного цитокина. Таким образом, активируются факторы специфической и неспецифической защиты организма [17].

Иммуномодулятор «Гепон»<sup>™</sup> (ООО «Иммафарма», Россия) – синтетический пептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков. Применяется в виде аппликаций на десну и инстилляций в пародонтальные карманы. Активация местного иммунитета связана со способностью препарата изменять спектр синтезируемых клетками цитокинов, а также повышать функциональную активность фибробластов и эпителиальных клеток, что способствует регенерации костной ткани [25, 26].

Интерес также представляет гелеподобная форма препарата Аскорбат хитозана (соли аскорбиновой кислоты и хитозана). Хитозан – это природный биополимер, получаемый из компонента экзоскелета членистоногих хитина методом деацетилирования. Доказано, что данный полисахарид обладает иммуностропным действием, а также антиоксидантной, детоксикационной, антибактериальной и регенерирующей активностью. Однако на сегодняшний день о механизме модуляции иммунного ответа данного препарата известно крайне мало [65, 131].

«Беталейкин»<sup>™</sup> (ГосНИИ ОЧБ ФМБА ФГУП, Россия) – лекарственный цитокиновый иммуномодулятор, представляющий собой рекомбинантный интерлейкин – 1 $\beta$  человека. Небольшая молекула ИЛ – 1 $\beta$  является главным медиатором местной воспалительной реакции, подавляет распространение инфекции, улучшает элиминацию патогенных микроорганизмов и регенерацию поврежденной ткани. При местном применении «Беталейкина»<sup>™</sup> повышается функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов, индуцируется

дифференцировка предшественников иммунокомпетентных клеток, усиливается пролиферация лимфоцитов и активируется продукция цитокинов [34].

Лекарственный препарат «Милайф»<sup>TM</sup> («Дига Агрофирма», Россия; «Алина Фарма», Россия) – адаптоген с иммуномодулирующей, антибактериальной и противовоспалительной активностью также используется перорально в рамках комплексного лечения пародонтита средней степени тяжести. В результате экспериментальных исследований и клинических испытаний выявлено, что препарат, воздействуя на иммунокомпетентные органы, вызывает эффект колониестимулирующего фактора, увеличивая обновление лимфоидных клеток, тем самым индуцируется клеточный и гуморальный иммунитет [46].

В настоящее время проводится ряд клинических и лабораторных исследований иммуномодулятора – интерфероногена «Циклоферон»<sup>TM</sup> (ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Россия). По данным литературных источников, накоплен небольшой опыт использования линимента циклоферона в практической стоматологии. Известно, что препарат стимулирует стволовые клетки костного мозга, фагоцитоз, снижает активность патогенной микрофлоры, что способствует уменьшению эндотоксикоза. Положительные клинические эффекты связаны со способностью восстанавливать местный неспецифический иммунный ответ и стабилизировать процессы липопероксидации. Кроме того, линимент «Циклоферона» используют в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита на фоне гепатита С, ВИЧ – инфекции, бруцеллеза [19, 29, 30, 31, 72].

Иммуномодулятор «Галавит»<sup>TM</sup> (ООО «Сэлвим», Россия; ЗАО «ЦСМ Медикор», Россия) применяется при лечении пародонтита в виде сублингвальных таблеток и инъекций. Препарат отечественного происхождения повышает функциональную активность макрофагов, увеличивает синтез эндогенных интерферонов, усиливает выработку антител, синтезирующихся против определенного возбудителя [107, 126, 168].

Широкое применение в стоматологии нашел иммуномодулятор местного действия «Имудон»<sup>TM</sup> («Solvay Pharmaceuticals», Франция; «Фармстандарт –



Томскхимфарм», Россия) представляющий собой поливалентный комплекс антигенов, содержащий бактериальные штаммы 13 бактерий, наиболее часто встречающихся при воспалительных заболеваниях полости рта. Препарат усиливает фагоцитарную активность, увеличивает количество лизоцима в слюне, иммунокомпетентных антителопродуцирующих клеток, иммуноглобулина А, играющего главную роль в системе защиты ротовой полости, а также угнетает перекисное окисление липидов. Многочисленные клинические и микробиологические исследования показали высокую эффективность применения данного препарата в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта различной степени тяжести, проявляющуюся в нормализации иммунного статуса больных [4, 14, 118, 129, 158].

Отдельную группу составляют иммуномодуляторы растительного происхождения. Интерес изучения данной группы препаратов связан с возрастанием количества пациентов, отмечающих побочные реакции после приема химиопрепаратов, таких как привыкание, передозировка, аллергические реакции. По данным современной зарубежной и отечественной научно – исследовательской литературы при лечении воспалительно – деструктивных заболеваний пародонта используются следующие препараты растительного происхождения: ромашка, эхинацея, эвкалипт, шалфей, зверобой, солодка, чистотел, мята перечная, тысячелистник, ревеня, календула, люцерна. При этом иммуностимулирующими свойствами обладают лишь эхинацея, зверобой, женьшень, чистотел [20].

Среди иммуномодуляторов отечественного производства растительного происхождения основную долю, около 85%, составляют препараты на основе Эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*). Экстракт эхинацеи оказывает иммуномодулирующее действие за счет содержания фенилпропаноидов, наиболее вероятными действующими веществами, из которых, обладают цикориевая кислота, полисахариды и алкиламида ненасыщенных кислот. Препарат способствует стимуляции фагоцитоза, за счет миграции фагоцитов в очаг поражения и также разрушению антигена путем продукции активных форм

кислорода, тем самым повышая неспецифическую активность противоинфекционного иммунитета. На сегодняшний день экстракт эхинацеи представлен в составе зубных паст, ополаскивателей, настоек, сиропов, таблеток для рассасывания [23, 41, 64, 101, 161, 169, 170].

Многие исследователи утверждают, что экстракт эхинацеи, помимо иммуномодулирующего, обладает также противовирусным, противовоспалительным, антиоксидантным и тонизирующим фармакологическими эффектами [62, 68, 125, 150, 166]. На основе изучения фармакологических, физико – химических и спектральных свойств фенилпропаноидов, входящих в состав экстракта эхинацеи, обоснована целесообразность использования препарата в качестве импортозамещающего лекарственного средства [98, 99, 100, 110].

### **1.3.2. Использование проводников лекарственных средств при местном лечении пародонтита**

Для местного лечения воспалительных заболеваний пародонта используются различные формы лекарственных препаратов: растворы, гели, мази, пленки, кондитерские формы [24, 97]. При локальном применении препаратов для лечения пародонтита зачастую возникает проблема доставки активных лекарственных компонентов и создание в очаге поражения необходимой концентрации лекарственного средства [152, 212]. Выделяют две группы систем локальной доставки лекарственных веществ:

1 – поддерживаемые системы (при их применении концентрация антибиотика в пародонтальном кармане снижается экспоненциально и прямо пропорционально самой концентрации – чем ниже концентрация, тем быстрее она снижается): метронидазол – гель и миноциклин – гель и др.;

2 – контролируемые системы (поддерживают высокую концентрацию лекарственного вещества в течение длительного периода): тетрациклиновые волокна, хлоргексидиновые чипы, доксициклиновый гель и др.

Эффективность данных систем при лечении воспалительных заболеваний пародонта недостаточна из – за практически полного отсутствия у них высокой проводниковой активности вместе с пролонгированным действием активных лекарственных компонентов и для исключения этой проблемы некоторые лекарственные средства имеют в своем составе гидрофильную основу, являющуюся проводником и/или протектором. Применение проводников в лекарственных препаратах для лечения воспалительно – деструктивных заболеваний пародонта обусловлено их свойством повышать трансмукозную проводимость лекарственных средств в очаг воспаления, позволяя создать эффективную концентрацию активного лекарственного компонента, входящего в состав композиции, во всем объеме пародонтальных поражений и поддержать ее в течение всего периода лечения [12, 70].

Наиболее изученным и часто встречающимся в практическом здравоохранении проводником является диметилсульфоксид – «Димексид»<sup>TM</sup>. Препарат представляет собой концентрат для приготовления раствора для наружного применения. Лекарственные формы с «Димексидом»<sup>TM</sup>, как правило, просты в изготовлении, составе и применении, а механизм действия связан со способностью хорошо проникать через биологические мембраны и тем самым повышать их проницаемость для лекарственных веществ. При лечении хронического генерализованного пародонтита используется 10% «Димексид»<sup>TM</sup> с взвесью 1% ибупрофена, «Колегель»<sup>TM</sup> с метронидазолом. Однако применение диметилсульфоксида в высоких концентрациях может спровоцировать ожог тканей, также возможно проявление аллергической реакции, а неприятные органолептические свойства раствора и сложность хранения и использования, в связи с химической нестабильностью, растекаемостью и вымыванием ротовой жидкостью, ограничивают применение препарата в практической стоматологии, а именно в пародонтологии [79, 119, 124, 133, 162, 203].

К современным протекторам относится аквакомплекс глицеросольвата титана – «Тизоль»<sup>TM</sup> (ООО «ОЛИМП», Россия, г. Екатеринбург). Помимо способности к диффузии в очаг поражения (до 8 см) благодаря гелевой структуре за счет химически связанного атома титана с глицерином, препарат обладает регенерирующим, антисептическим, противовоспалительным и анальгезирующим действием, что позволяет широко использовать «Тизоль»<sup>TM</sup> в различных областях медицины, в том числе стоматологии. Препарат полностью выводится из организма в течение 24 часов, не накапливается, не метаболизируется и практически не имеет побочных эффектов. Известно также, что «Тизоль»<sup>TM</sup> относится к металлокомплексным соединениям, что способствует длительному сроку хранения и сохранению стерильности на протяжении всего периода хранения (до 1 года) [5, 66, 148, 149, 153].

К одним из инновационных транскутанных и трансмукозных проводников относится отечественная разработка - кремнийсодержащий глицерогидрогель – «Силативит» (Россия, г. Екатеринбург). Данный препарат представлен гидрофильной основой, которая имеет высокую транскутанную и трансмукозную активность, совместимость со многими лекарственными средствами, что позволяет малым концентрациям «Силативита» не менее глубоко проникать в пораженные ткани, увеличивая эффективность активных лекарственных добавок. Экспериментально и клинически доказано полное отсутствие токсичности препарата. «Силативит» также обладает противоотечным, высоким регенеративным эффектом, а мягкая лекарственная форма препарата способствует предотвращению высыхания слизистой оболочки [6, 37, 113, 142, 143, 242].

### **1.3.3. Оценка качества жизни, как важная составляющая при лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом**

По определению ВОЗ качество жизни (КЖ) трактуется как «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами». Оценка КЖ человека в первую очередь зависит от уровня здоровья и

психологического состояния. Согласно ВОЗ «здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствия болезней и физических дефектов». А КЖ в стоматологии это «субъективная оценка здоровья полости рта и влияние ее патологии на функцию, а также психический и социальный статус человека» [228, 240, 232].

Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести характеризуется подвижностью зубов I – II степени, что значительно снижает функциональные возможности зубочелюстной системы, как начального отдела пищеварительного тракта. Наличие рецессии десны и запаха изо рта приводит к психологическому дискомфорту, связанному с затруднением в общении, особенно эта проблема актуальна для пациентов женского пола [177, 204, 248].

Таким образом, КЖ пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести является чрезвычайно важным показателем субъективной оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий.

На сегодняшний день в арсенале опросников оценки КЖ пациентов стоматологического профиля имеется большое количество анкет: GONAI, OHIP – 14, DIDIL, OHPQoL, ODP и т.д.. В Российской Федерации достаточно широко используется опросник «Профиль влияния стоматологического здоровья» OHIP – 14 RU так как он отражает влияние заболеваний пародонта на социальное благополучие пациента, валидирован на русском языке и соответствует требованиям IQOLA (Международная ассоциация по оценке качества жизни) и GCP («Качественная клиническая практика»). Анкета OHIP – 14 RU состоит из 14 вопросов и является упрощенным вариантом международного опросника OHIP – 49 RU, состоящего из 49 вопросов соответственно. Опросник OHIP – 14 RU отражает 3 основных параметра нарушения КЖ: проблемы при приеме пищи, проблемы в общении, проблемы в повседневной жизни (работе и отдыхе) [39, 48].

Исследования, проведенные В. В. Смирнягиной (2007), доказали, что качество жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом определяется характером воспалительно – деструктивных процессов в тканях

пародонта, видом резорбции костной ткани межальвеолярных перегородок, наличием рациональных ортопедических конструкций и полноценной окклюзией зубных рядов. Установлено, что русскоязычная версия опросника ОНПР – 14 является валидизированной и точной для оценки качества жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести [144].

В работах Р. Т. Булякова и соавт. (2013) выявлена зависимость КЖ пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести от возраста, проявляющаяся в низком уровне КЖ в старшей возрастной группе по сравнению с молодыми людьми, на основании опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНПР – 49 – RU [32].

По данным Ю. Г. Тарасовой и соавт. (2014) изучение КЖ пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта при помощи анкет ОНПР – 14 – RU позволило внедрить алгоритмы диагностики, а также методики и критерии оценки эффективности проводимого лечения [151].

#### **1.4. Резюме**

Проведенный анализ современной отечественной и зарубежной литературы позволяет заключить, что воспалительно – деструктивные заболевания пародонта представляют социально значимую и общемедицинскую проблему, обусловленную высокой распространенностью патологии среди всех возрастных групп населения. Проблема оптимизации комплексного лечения пародонтита остается актуальной, несмотря на наличие большого количества лекарственных препаратов различной стоимости и спектра действия. Выявлено, что для локального использования при лечении воспалительных заболеваний пародонта необходимо назначение нескольких лекарственных препаратов с различным механизмом действия, а отсутствие проводника и/или протектора в составе лекарственного средства способствует снижению концентрации активного лечебного компонента в очаге поражения. Данные сведения позволяют провести научное исследование в области пародонтологии, а именно создание новой отечественной фармакологической композиции для местного применения, при

лечении хронического генерализованного пародонтита, сочетающей в себе несколько фармакологических эффектов, направленных на основные звенья этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта, на инновационной гидрофильной основе «Силативит» с добавлением иммуномодулятора растительного происхождения эхинацеи и антисептика, влияющего на пародонтопатогенную микробиоту, – хлоргексидина биглюконата. Использование валидированного опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП – 14 RU до и после лечения позволит субъективно оценить эффективность применения нового препарата для лечения пародонтита.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн исследования

Проведенное исследование включало в себя несколько этапов. На первом этапе изучена современная отечественная и зарубежная литература посвященная проблемам распространенности, этиологии, патогенеза и лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, сформированы цели и задачи настоящего исследования.

На втором этапе в лаборатории Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уро РАН (г. Екатеринбург) (директор – академик РАН, д.х.н. В.Н. Чарушин) под руководством д.х.н., профессора Т.Г. Хониной и к.х.н. Е.В. Шадринной, в соответствии с договором о сотрудничестве с Уральской государственной медицинской академией от 17 марта 2006 года, изготовлена новая фармакологическая композиция на гидрофильной основе – кремнийсодержащий глицерогидрогель состава  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ , обладающей высокими трансмукозными, регенеративными и противоотечными свойствами (Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Русинов Г.Л. и соавт., патент РФ №2255939, 2005). Новая фармакологическая композиция для лечения пародонтита состоит из следующих компонентов, мас./%: сухой экстракт травы эхинацеи узколистной (*Echinacea angustifolia*) – 4,0 (4%), хлоргексидин биглюконат – 0,05 (0,05%) и кремнийсодержащий глицерогидрогель до 100,0 (Руманова А.И., Брагин А.В., Ронь Г.И., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Ларионов Л.П. и соавт., патент РФ № 2604128, 2016).

Далее, с целью оценки безопасности применения нового лекарственного средства, на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург) под руководством д.м.н., профессора Л.П. Ларионова (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Н.В. Изможерова) были выполнены доклинические экспериментальные исследования, которые



включали в себя изучение общего и местного воздействия НФК на лабораторных животных.

На третьем этапе проведено рандомизированное, открытое, проспективное, контролируемое исследование 80 пациентов (женщин – 49, мужчин – 31) в возрасте 35-44 года (согласно классификации ВОЗ – молодой возраст) с диагнозом K05.31 «Хронический генерализованный пародонтит» средней степени тяжести (рис.2.1).



Рис. 2.1. План клинико-лабораторного исследования

План клинического обследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России в соответствии с протоколом № 68 от 8 апреля 2016 г (председатель – заведующий кафедрой клинической фармакологии д.м.н., профессор Э.А. Ортенберг).

Исследование проведено на базе стоматологического отделения Университетской многопрофильной клиники Тюменского ГМУ (ректор – академик РАН, д.м.н., профессор И.В. Медведева; главный врач – к.м.н. Р.Н. Багиров; заведующий стоматологическим отделением – Е.В. Дзюба). Все пациенты ознакомились и подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных и лечение, а также заполнили анкету о состоянии здоровья (Приложение 1).

Пациенты, принявшие участие в исследовании, относились к III группе здоровья согласно классификации ВОЗ «имеющие хронические заболевания или врожденную патологию в состоянии компенсации с редкими и не тяжело протекающими обострениями хронического заболевания без выраженного нарушения общего состояния и самочувствия», являлись коренными жителями города Тюмени, по этнической группе – славяне.

*Критерии включения в исследование:*

- диагноз «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести» с длительностью от года и более;
- возраст пациентов от 35 до 44 лет;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения из исследования:*

- отказ от участия в исследовании;
- хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации;

- прием лекарственных препаратов, влияющих на иммунную систему (вакцины, сыворотки, фаги, иммуноглобулины, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы);
- злоупотребление курением (более 20 сигарет в сутки);
- беременность, период лактации;
- новообразования различной локализации;
- психические и поведенческие расстройства.

Исследуемые пациенты с установленным диагнозом «хронический генерализованный пародонтит» средней степени тяжести не имели участки поражения, характеризующие тяжелую степень.

В ходе осмотра и инструментального исследования определяли интенсивность кариеса зубов при помощи индекса КПУ, гигиеническое состояние полости рта – ОНI-S (J.C. Green, J.R. Vermillon, 1964), индекс гингивита РМА (Parma, 1960), степень кровоточивости десны – РВI (H.R. Muhelmann, 1971), степень воспалительно-деструктивного процесса – ПИ (A. Russel, 1956). Далее было проведено рентгенологическое исследование и рассчитан индекс Фукса (M. Fuchs., 1946).

Все пациенты были разделены на две группы: основную группу (40 человек) и группу сравнения (40 человек).

Пациентам основной группы проводили комплексное лечение, включающее профессиональную гигиену рта, назначение местно новой фармакологической композиции с включением антисептика – хлоргексидина биглюконат и иммуномодулятора – экстракта эхинацеи, по показаниям, терапевтическое, ортопедическое, хирургическое лечение.

Пациентам группы сравнения проводили комплексное лечение, включающее профессиональную гигиену рта, назначение местно антисептика – хлоргексидина биглюконат, противовоспалительного геля «Холисал»™, иммуномодулятора «Имудон»™, по показаниям, терапевтическое, ортопедическое, хирургическое лечение.

Контрольную группу составили 20 человек (женщин – 12, мужчин – 8) аналогичного возраста без клинических и рентгенологических признаков заболеваний пародонта относящиеся к I или II группам здоровья согласно классификации ВОЗ и имеющие не более чем среднюю интенсивность кариеса.

С целью оценки местной неспецифической резистентности, у пациентов до и через 6 месяцев после комплексного лечения осуществляли взятие периферической крови из локтевой вены и капиллярной крови из десны. В первое посещение и далее через 10 дней, 3, 6, 12 месяцев у всех пациентов взяты мазки со слизистой оболочки рта для изучения реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками.

Для индикации микробиоты пародонтальных карманов, с целью определения длительности курса применения НФК, производили забор исследуемого материала до лечения, через 5, 7, 10 дней и месяц после лечения у 10 пациентов.

## **2.2. Клинические методы исследования**

Клиническое обследование пациентов проведено согласно рекомендациям Стоматологической Ассоциации России и включало в себя оценку жалоб, анамнеза, заполнение пародонтограммы, определение индексов КПУ, ОНІ – S, РМА, РВІ и РІ [54].

При уточнении жалоб обращали внимание на наличие боли, кровоточивости десен (при чистке зубов, спонтанно), неприятного запаха изо рта, подвижности и чувствительности зубов. В анамнезе заболевания выясняли время появления первых симптомов, характер течения (частота обострений, период ремиссии), наличие и эффективность проводимого ранее лечения.

Для определения состояния пародонта использовалась упрощенная графическая форма регистрации клинических параметров, полученных в ходе инструментального исследования пародонта и зубных рядов в виде пародонтограммы (Приложение 2). Основные параметры: глубина

пародонтального кармана в мм, рецессия десны в мм, наличие зубных отложений, кровоточивости, гноетечения, патологической подвижности.

Оценка патологической подвижности зуба проводилась по шкале Miller S. C. (1938) в модификации Flezar et al. (1980) пинцетом: при I степени подвижности зуб смещался в вестибуло - оральном направлении не более 1 мм. по отношению к коронке соседнего зуба; при II степени – более чем на 1 мм. в том же направлении и может появиться вертикальная подвижность зуба, функция не нарушена; при III степени – подвижность зуба во всех направлениях, функция нарушена.

Для оценки состояния твердых тканей зубов использовался индекс интенсивности кариеса КПУ (сумма кариозных К, пломбированных П и удаленных У постоянных зубов у одного пациента).

$$\text{КПУ}=\text{К}+\text{П}+\text{У}$$

В возрастной группе 35-44 года, согласно критериям ВОЗ, производилась следующая интерпретация полученных значений:

0,2-1,5 – очень низкая;

1,6-6,2 – низкая;

6,3-12,7 – средняя;

12,8-16,2 – высокая;

Более 16,3 – очень высокая.

Гигиеническое состояние полости рта оценивалось при помощи упрощенного индекса гигиены ОНI-S (J.C. Green, J.R. Vermillon, 1964), который является наиболее информативным [95].

Определяли зубной налет и зубной камень на вестибулярных поверхностях зубов 1.6., 1.1., 2.6., 3.1. и язычных поверхностях 3.6., 4.6. при помощи стоматологического зонда перемещая его в направлении от режущей поверхности или вершины бугра к маргинальной десне. Использовалась следующая система оценок:

Баллы	Зубной налет	Зубной камень
0	Не выявлен	
1	Покрывает не более 1/3 поверхности зуба	
2	Покрывает 2/3 поверхности зуба	
3	Покрывает более 2/3 поверхности зуба	

Расчет производился по формуле:

$$\text{ОНИ} - S = (\text{сумма значений налета} / \text{количество поверхностей}) + (\text{сумма значений зубного камня} / \text{количество поверхностей})$$

Интерпретация суммарного упрощенного индекса гигиены:

0,0 – 1,2 – низкий, гигиена полости рта «хорошая»;

1,3 – 3,0 – средний, гигиена полости рта «удовлетворительная»;

3,1 – 6,0 – высокий, гигиена полости рта «плохая».

Для оценки степени тяжести воспаления десны применялся папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации Parma (1960) заключающийся в нанесении на слизистую оболочку десны верхней и нижней челюсти ватным тампоном раствора Шиллера-Писарева. При пародонтите индекс гингивита РМА очень показателен, так как он отражает выраженность воспалительной реакции десны и таким образом, позволяет оценить эффективность проведенного лечения. Индекс РМА вычисляется путем суммирования баллов состояния десны у каждого зуба по формуле:

$$\text{РМА} = \text{сумма баллов} * 100\% / 3 * \text{число зубов}$$

Отсутствие воспаления – 0 баллов, воспаление только десневого сосочка (Р) оценивают в 1 балл, воспаление маргинальной десны (М) – 2 балла, альвеолярной десны (А) – 3 балла.

Оценочные критерии индекса РМА:

До 30% - легкая степень тяжести гингивита;

31 – 60% - средняя степень тяжести гингивита;

Более 61% - гингивит тяжелой степени.

Степень кровоточивости десны оценивали при помощи индекса РВІ (Muhelmann H.R., 1971) пародонтологическим зондом в области всех зубов согласно формуле:

$$\text{РВІ} = \text{сумма баллов} / \text{количество обследуемых зубов}$$

0 – кровоточивость отсутствует;

1 – точечное кровотечение;

2 – линейно-точечное кровотечение по краю вершины сосочка;

3 – умеренное кровотечение из межзубного десневого сосочка (в виде треугольника);

4 – профузное кровотечение, возникающее немедленно после зондирования в межзубном промежутке.

Оценочные критерии индекса РВІ:

0,1 – 1,0 –воспаление легкой степени;

1,1 – 2 – воспаление средней степени;

2,1 – 3 – тяжелая степень воспаления.

Для определения интенсивности воспалительно-деструктивного процесса использовался (ПИ) пародонтальный индекс (Russel A., 1956). Состояние тканей пародонта оценивали у каждого зуба:

0 – признаки воспаления отсутствуют;

1 – легкий гингивит (частичное воспаление десны в области зуба);

2 – гингивит без повреждения прикрепленного эпителия (зуб полностью окружен воспаленной десной);

6 – гингивит с образованием клинического кармана (зуб не подвижен, жевательная функция не нарушена);

8 – выраженная деструкция всех тканей.

Расчет производили по формуле:

$$\text{ПИ} = \text{сумма оценок у каждого зуба} / \text{число зубов у обследуемого}$$

Оценочные критерии индекса:

0,1 – 1,0 – начальная и легкая степень патологии пародонта;

1,5 – 4,0 – средняя степень тяжести патологии пародонта;

4,0 – 8,0 – тяжелая степень патологии пародонта.

### 2.3. Рентгенологический метод исследования

Для оценки состояния костной ткани альвеолярного отростка проводили ортопантомографию челюстей на аппарате ORTHOPHOS XG 3 («SIRONA» Dental Systems GmbH, Германия) и интраоральную рентгенографию на аппарате HELIODENT® DS. Для объективной оценки состояния пародонта определяли костный индекс Фукса (Fuchs M., 1946) оценивающий наличие деструкции кортикальной пластинки, резорбции межальвеолярных перегородок со снижением их высоты, внутрикостных карманов у каждого зуба в баллах:

0 – зуб вне костной основы или отсутствует из-за патологии пародонта.

1 – резорбция кости более  $\frac{2}{3}$  длины корня;

2 – резорбция кости до  $\frac{2}{3}$  длины корня;

3 – резорбция кости до  $\frac{1}{3}$  длины корня;



4 – признаки резорбции альвеолярной кости отсутствуют или зуб удален по поводу осложненного кариеса;

Костный индекс Фукса вычисляли согласно формуле:

$$\text{Индекс Фукса} = [(n \times 0) + (n \times 1) + (n \times 2) + (n \times 3)] / n \times 4$$

где n – число зубов соответствующих баллам.

Оценочные критерии индекса:

0 – резорбция костной ткани до верхушек корней;

0,25 – резорбция костной ткани на  $\frac{2}{3}$  длины корня;

0,5 – резорбция костной ткани от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{2}{3}$  длины корня;

0,75 – резорбция костной ткани на  $\frac{1}{3}$  длины корня;

1 – костная ткань в норме.

## 2.4. Социологический метод обследования

### Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом использовали упрощенный вариант специализированного опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» OHIP – 14 RU (Oral Health Impact Profile – «Степень важности стоматологического здоровья» Slade G.D., Spencer A.J., 1994) [36].

Анкета состоит из трех блоков, характеризующих проблемы при приеме пищи, в общении и в повседневной жизни (работе и отдыхе), всего содержит 14 вопросов, которые оцениваются по пятибалльной шкале от 0 (никогда) до 4 (очень часто) в зависимости от частоты проявления симптомов, которые указаны в вопросах. Результат анкетирования определяли в зависимости от общей суммы баллов: хороший уровень качества соответствовал цифровому диапазону 0-14,

удовлетворительный 15-28 баллов, неудовлетворительный 29-42 и плохое качество жизни пациента характеризовало значение более 42 баллов (Приложение 3).

### **Аналого – визуальная шкала оценки состояния тканей пародонта при пародонтите средней степени тяжести**

Для субъективной оценки пациентом эффективности проведенной терапии была использована аналого – визуальная шкала оценки состояния тканей пародонта при пародонтите средней степени тяжести (Ронь Г.И., Саркисян Н.Г.), которую пациент заполнял ежедневно самостоятельно в домашних условиях. Данная анкета рассчитана на 14 дней, каждый день пациенты отмечали наличие или отсутствие основных симптомов воспаления тканей пародонта: кровоточивость, гиперемия и боль в деснах, запах изо рта.

Дополнительно, в процессе лечения всем пациентам было предложено оценить каждый лекарственный препарат, входящий в схему лечения по основным параметрам: стоимостные характеристики, органолептические свойства (консистенция, вкус, цвет, запах), предпочтение к производству (отечественное или зарубежное) и т.д. (Приложение 4).

### **Анкетирование врачей стоматологов по проблеме лечения заболеваний пародонта**

На кафедре терапевтической и детской стоматологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой к.м.н., доцент М.О. Нагаева) для изучения мнений врачей стоматологов города Тюмени по проблеме лечения заболеваний пародонта создана анкета, содержащая 12 реквизитов. Используемые вопросы представлены в основном закрытого типа. Анкетное интервьюирование проведено среди врачей стоматологов терапевтического, хирургического профиля и зубных врачей, всего в опросе участвовали 234 человека.

Анкета представляла собой определение у респондентов специализации и стажа работы по специальности, частоты встречаемости в их клинической практике заболеваний тканей пародонта, наличия или отсутствия проводимых лечебных мероприятий заболеваний пародонта, назначения и оценки эффективности иммуномодуляторов, препаратов растительного происхождения для лечения заболеваний пародонта, а также необходимости создания нового комбинированного лекарственного препарата с иммуностропным действием для местного лечения воспалительно – деструктивных заболеваний пародонта.

В последующем осуществлен перевод качественных оценок результатов анкетирования врачей в количественные.

## **2.5. Лабораторные методы исследования**

Лабораторные методы исследования использовались с целью определения длительности курса лечения новой фармакологической композицией, оценки выраженности воспалительного процесса в тканях пародонта, неспецифической резистентности слизистой оболочки рта, а также эффективности проводимого лечения хронического генерализованного пародонтита.

### **2.5.1. Бактериологические исследования микрофлоры пародонтальных карманов**

Бактериологические исследования проводились на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.б.н., доцент Т.Х. Тимохина).

Для определения длительности курса применения НФК при лечении ХГП использовали общепринятые бактериологические методы исследования (приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации бактериологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»).

Забор материала для бактериологического исследования проводили до, во время и после лечения. Терапевтический эффект НФК оценивался также через 30 суток после последнего приема препарата. Биоматериал для исследования забирали стерильным гуттаперчевым штифтом из самого глубокого пародонтального кармана, инокулировали его на дно пробирки с 10 мл тиогликолевой среды и в течение часа транспортировали в бактериологическую лабораторию. Посевы инкубировались в термостате в течение 7 суток при температуре 37°С, что дает основание выявить анаэробные микроорганизмы и грибы.

Для получения изолированных колоний микроорганизмов проводили пересев с тиогликолевой среды на плотные питательные среды методом секторных посевов по Gould (1965). Факультативно-анаэробные микроорганизмы культивировали на питательных средах: 5% кровяной агар, желточно-солевой агар, среда Эндо. Для выделения грибов использовали среду Сабуро.

Выделение и культивирование анаэробных и микроаэрофильных бактерий проводили на 5% кровяном агаре с использованием системы газогенерирующих контейнеров GasPak EZ (GasPak 100, Becton Dickinson, США). Учитывая сложность выделения и идентификации анаэробных микроорганизмов, как главных этиологических агентов развития ХГП, применялись методы «экспресс диагностики». Из содержимого пародонтальных карманов готовили препараты в окраске по Граму и нативные препараты «раздавленная капля» (темнопольная микроскопия).

Индикацию выделенных микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным свойствам с учетом факторов патогенности.

### **2.5.2. Исследование неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта**

Состояние неспецифического иммунитета тканей полости рта оценивали по степени выраженности реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками слизистой оболочки полости рта с подсчетом среднего

цитоморфологического коэффициента (СЦК) по методике Н.Ф. Данилевского, Т.К. Беленчук (1988) в модификации Е.С. Васильевой (1995) [15].

Стерильным тампоном брали соскоб участка слизистой оболочки внутренней поверхности щеки, делали мазок на обезжиренное предметное стекло, высушивали на воздухе, окрашивали его по Романовскому – Гимзе и изучали под световым иммерсионным микроскопом. Оценивали структуру клетки, ее размеры, степень окрашивания цитоплазмы и ядра, а также производили подсчет количества бактерий на поверхности 100 клеток эпителия и делили последние на 4 группы:

1 группа – эпителиальные клетки, не имеющие на своей поверхности адсорбированных микроорганизмов или имеющие единичные кокки, клетки имеют четкие контуры, правильную форму (полигональную или округлую), цитоплазма светлая, ядро окрашено в фиолетовый цвет, округлое, небольших размеров, возможна зернистость;

2 группа – эпителиоциты, адсорбирующие от 10 до 50 микроорганизмов, клетки имеют четкие контуры, правильную форму (полигональную или округлую), цитоплазма светлая, ядро окрашено в более насыщенный фиолетовый цвет, больших размеров, имеется зернистость;

3 группа – эпителиальные клетки, имеющие от 50 до 100 кокков на своей поверхности, эпителиоциты могут иметь четкие контуры или быть немного деформированы, цитоплазма и ядро светлые в силу плохого восприятия окраски;

4 группа – эпителиоциты, адсорбирующие на своей поверхности 100 и более кокков «тип муравейника».

1 и 2 группа клеток относится к отрицательной, 3 и 4 группа – к положительной РАМ, что прогностически более благоприятно [59].

Количественно результат оценивали, используя средний цитоморфологический коэффициент согласно формуле Г. Астальди, Л. Верга:

$$\text{СЦК} = \text{А} \times 1 + \text{Б} \times 2 + \text{В} \times 3 + \text{Г} \times 4 / \text{К}$$

Где А, Б, В, Г – количество эпителиальных клеток, принадлежащих к 1, 2, 3 и 4 группе соответственно

К – количество просмотренных эпителиоцитов (100)

Таким образом, при неудовлетворительном уровне неспецифической резистентности СЦК имел меньшее значение за счет преобладания эпителиоцитов 1 и 2 группы, а при наличии высокой противомикробной местной защиты показатель СЦК, за счет преобладания эпителиальных клеток 3 и 4 группы, имел большую величину.

Реакцию адсорбции микроорганизмов клетками эпителия слизистой оболочки рта исследовали в первое посещение, далее через 10 дней, 3, 6 и 12 месяцев.

### **2.5.3. Исследование количества и функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови, взятой из десны**

Исследования включали в себя клинический анализ периферической крови, взятой из локтевой вены, и капиллярной крови, взятой из десны, а также определение переваривающей способности и поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов в крови десны. Кровь из десны, в количестве 0,5 мл, брали шприцем с тупой канюлей после проведения профессиональной гигиены, обработки полости рта дистиллированной водой, высушивания стерильными марлевыми салфетками и изоляции от слюны. У пациентов группы контроля взятие крови из десны происходило в процессе операции удаления зуба с диагнозом «К04.5 Хронический апикальный периодонтит» при отслаивании круговой связки. Взятие крови осуществляли в пробирки с гепарином. Для постановки реакции спонтанного и стимулированного НСТ – тестов, а также фагоцитоза с латексом использовали всего 0,06 мл крови, остальное в течение часа транспортировалось в клинико-диагностическую лабораторию для проведения клинического анализа крови.

Анализ крови проводили в клинико-диагностической лаборатории ООО «Поликлиника консультативно-диагностическая им. Е.М. Нигинского» г. Тюмень (главный врач Бухаров Александр Моисеевич, заведующий КДО – к.м.н. Курлович Николай Алексеевич). Лаборатория имеет свидетельства о ежегодном участии в федеральной системе контроля качества лабораторных исследований (№ 03395). Клинический анализ крови включал в себя определение общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

#### *Определение переваривающей способности нейтрофилов и моноцитов*

Для определения внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов использовали НСТ – тест по А.Н. Маянскому и М.К. Виксману в модификации Э.Н. Барковой [108]. Проба является признанным показателем бактерицидной функции фагоцитов (ВОЗ, 1973).

Для проведения НСТ-теста готовили инкубационные среды. Спонтанный НСТ -тест: в пробирку с 0,02 мл крови добавляли 0,02 мл 0,2% нитрофиолетового тетразолия, 0,9% раствор NaCl в объеме 0,02 мл и 0,01 мл 1% метиленового синего. Стимулированный НСТ-тест: в пробирку с 0,02 мл крови добавляли 0,02 мл 0,2% нитрофиолетового тетразолия, 25 мкг/мл пирогенала и 0,01 мл 1% метиленового синего. Инкубацию реакционной смеси осуществляли при температуре 37°С в термостате SOLAR PT2110G в течение 30 минут (рис. 2.2.). Приготовленные мазки окрашивали 1% раствором сафранина, высушивали и микроскопировали под иммерсией (рис. 2.3). Подсчёт гранул диформаза проводили в 50 нейтрофилах и 10 моноцитах. Функциональный резерв фагоцитов рассчитывали как соотношение НСТ – позитивных клеток при стимуляции пирогеналом к показателю спонтанной активности.



Рис. 2.2. Инкубация реакционной смеси в термостате SOLAR PT2110G.



Рис. 2.3. Высушивание мазков перед окрашиванием.

### *Определение поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов*

Поглотительную способность фагоцитов определяли с помощью частиц латекса диаметром 0,9 мкм [159]. Равные части цельной крови, 0,1% суспензии латекса и забуференного физиологического раствора (10 мл фосфатного буфера на 400 мл физиологического раствора) инкубировали при температуре 37°C в термостате SOLAR PT2110G в течение 60 минут при частом перемешивании. Далее готовили препараты, высушивали, фиксировали абсолютным этанолом, окрашивали по Романовскому – Гимзе и исследовали при помощи световой иммерсионной микроскопии. В мазках оценивали 50 нейтрофилов и 10



моноцитов, затем подсчитывали фагоцитарный индекс (процент фагоцитов, поглотивших латекс) и фагоцитарное число (число поглощенных микросфер латекса на один фагоцит).

Данный этап исследования проводили на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой д.м.н., доцент Е.В. Жданова).

## **2.6. Методика лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом**

После проведенного обследования всем пациентам был составлен индивидуальный план комплексного лечения согласно протоколу ведения больных с заболеваниями пародонта, утвержденному Стоматологической Ассоциацией России, с включением общих и местных мероприятий. Общее лечение предполагало рекомендации по рациональному питанию (употребление жесткой пищи, ограничение легкоусвояемых углеводов), витаминотерапия.

Местное лечение состояло из проведения профессиональной гигиены рта, коррекции нависающих краев пломб, контактных пунктов, замены реставрации, пломбирования кариозных полостей. Все пациенты, имеющие в полости рта ортопедические конструкции, были направлены к врачу стоматологу ортопеду для оценки состоятельности конструкций. По показаниям рекомендовали ортопедическое, хирургическое, ортодонтическое лечение.

Начальный этап местного лечения – профессиональная гигиена рта, включающая в себя, в первую очередь, мотивацию и обучение индивидуальной гигиене рта с демонстрацией техники чистки зубов, использования интердентальных средств на моделях с последующим контролем. Большое внимание уделяли установлению доверительных отношений со стороны пациента.

Для снятия над- и поддесневых зубных отложений использовали ультразвуковой аппарат «Piezon Master 600»™ (EMS, Швейцария), кюретами Грейси (Hu – Friedy, США) проводили закрытый кюретаж пародонтальных карманов с антисептиком – 0,2% водным раствором хлоргексидина биглюконата.

Далее устраняли нависающие края пломб, полировали поверхности зубов различными щетками с полировочной пастой «Detartrin Z»™ (Septodont, Франция) и для профилактики гиперестезии покрывали зубы фторсодержащим раствором «Fluocal»™ (Septodont, Франция). Рекомендовали средства индивидуальной гигиены: зубную щетку средней жесткости, зубную пасту и ополаскиватель «Лесной бальзам»™ при кровоточивости десен, содержащие экстракты коры дуба и пихты (ООО «Юнилевер Русь», Россия), при наличии чувствительности зубов – зубную пасту «Sensodyne»™ с фтором (GlaxoSmithKline, Великобритания), интердентальные и средства гигиены языка.

Пациенты основной группы, в качестве местной медикаментозной терапии, применяли аппликации новой фармакологической композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» с добавлением антисептика хлоргексидина и растительного иммуномодулятора эхинацеи 10 дней 2 раза в день. Использовали композицию следующим образом: после проведения профессиональной гигиены гель в виде аппликации наносили на слизистую оболочку пораженного участка десны на 10 минут (рис. 2.4). В домашних условиях рекомендовалось применять композицию 2 раза в день после чистки зубов, курс лечения составил 10 дней.



Рис. 2.4. Аппликация НФК после проведения профессиональной гигиены

Пациентам группы сравнения назначали в качестве местной медикаментозной терапии антисептические полоскания 0,05% водным раствором хлоргексидина биглюконата и аппликации противовоспалительного геля

«Холисал»™ 10 дней 2 раза в день после чистки зубов, а также иммуномодулятор «Имудон»™ 10 дней по 8 таблеток в день.

Результаты проводимого лечения оценивали через 10 дней, 3, 6 и 12 месяцев.

## **2.7. Методы статической обработки результатов исследования**

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на основе принципов вариационной статистики с применением стандартных пакетов прикладных программ «Microsoft Office Excel – 2007» и «Statistica for Windows – 6.0». Проводилась проверка на нормальность распределения выбранных групп с определением критерия Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика включала в себя вычисление средней арифметической величины (M), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки (m), минимум, максимум, моды, медианы. Показатель значимости различий между сравниваемыми данными определялся при помощи t – критерия Стьюдента. Результаты статистического анализа считались значимыми при вероятности ошибки не более 5% ( $p < 0,05$ ).

## Глава 3

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ

### 3.1. Дизайн исследования

Дизайн экспериментального исследования новой фармакологической композиции на лабораторных животных представлен на рис. 3.1.



Рис. 3.1. Дизайн экспериментального исследования НФК

### 3.2. Материалы и методы экспериментального исследования

Экспериментальное исследование было проведено на белых нелинейных мышах массой 17–20 г, в возрасте 8–10 недель; крысах популяции линии Wistar массой 170–210 г в возрасте 14–15 недель и кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,8 – 3,6 кг. Все лабораторные животные содержались на стандартной диете для указанных особей (ГОСТ Р 50258-92) согласно правилам лабораторной практики проведения доклинических исследований в РФ («Лабораторные животные». – М, 2003). Содержание животных соответствовало правилам

лабораторной практики (GLP), Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»). Перед началом исследования все животные прошли двухнедельный карантин. У лабораторных животных оценивали показатели острой и хронической токсичности, а также местное воздействие новой фармакологической композиции «Препарат для лечения пародонтита» на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» с включением экстракта эхинацеи и хлоргексидина в различных дозах.

### **3.3. Исследование общего воздействия новой фармакологической композиции**

#### **Исследование острой токсичности**

Острую токсичность оценивали на грызунах (40 мышах и 40 крысах). НФК в возрастающих дозах вводили внутрибрюшинно и перорально по Литчфилду-Уилкоксону (J.T. Litchfield, F.H. Wilcoxon, 1949) через металлический атравматичный зонд, погружая его медленно до желудка. Дозирование препарата осуществляли индивидуально в зависимости от массы тела животных: мышам вводили в объёмах от 0,2 до 0,5 мл 50% суспензии НФК; крысам - от 2-х до 4 мл на особь. Исследования каждой дозы препарата проводили в группах, состоящих из 10 особей. Животным контрольной группы аналогичным способом вводили воду для инъекций. В первые сутки после введения препарата фиксировали наблюдения каждый час, далее ежедневно в течение 14 дней. У животных регистрировали симптоматику отравления, летальность.

В течение 14 дневного наблюдения за двумя видами лабораторных животных, получивших суспензию НФК в максимальных объёмах внутрибрюшинно и внутривентрикулярно, проявлений острой токсичности отмечено не было (табл. 3.1). Все животные выжили.

Таблица 3.1

Результаты исследования острой токсичности НФК ( $M \pm m$ )

Путь введения препарата, доза	Общее количество животных		Погибло		Живые		ЛД50
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	
<b>Мыши</b>							
Внутрижелудочно 0,5 мл	10	10	0	0	10	10	Не определяется
Внутрибрюшинно 0,5 мл	10	10	0	0	10	10	Не определяется
<b>Крысы</b>							
Внутрижелудочно 4 мл	10	10	0	0	10	10	Не определяется
Внутрибрюшинно 4 мл	10	10	0	0	10	10	Не определяется

**Исследование подострой токсичности**

Подострую токсичность НФК изучали на крысах массой 170–190 г в течение 30 дней. Препарат вводили однократно перорально через металлический атравматичный зонд 20 животным в дозе 2 мл и 20 крысам в дозе 4 мл на особь. 20 крысам контрольной группы аналогичным способом вводили воду для инъекций. Общее состояние животных оценивали при ежедневном осмотре. После окончания введения суспензии 50% НФК и раз в неделю выполняли взвешивание.

Этологическое исследование средства для лечения пародонтита было проведено на 30 крысах обоего пола в возрасте 3-4 месяца, массой  $210 \pm 30$  г, которые были распределены на три группы по 10 особей. Первая группа – интактная; крысам второй группы перорально вводили 2 мл; животным третьей группы - 4 мл композиции.

В исследовании использовали методику «открытое поле» (НПК Открытая Наука, Москва, Россия). Тестируемое животное помещали в центр площадки хвостом к экспериментатору. В течение периода наблюдения регистрировали

следующие показатели: время реакции избегания с центрального круга арены (площадки), горизонтальную активность (количество пересечённых квадратов), вертикальную активность (вставание на задние лапы), исследовательскую реакцию (обследование отверстий «нор») и груминг (чистка). Кормление животных проводили после теста. Экспозиция эксперимента - 3 минуты без учёта времени ухода животного с центрального круга. Весь цикл данного исследования осуществляли до применения изучаемого средства и через 30, 60, 90 и 120 минут после введения.

Также у крыс оценивали систолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений и влияние различных доз НФК на цитологические и биохимические показатели периферической крови до применения суспензии и через 30 дней после введения.

Взятие крови осуществляли после 14-15 часового голодания, затем кровь исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе Abacus Unior 5 Vet. Общий анализ крови включал в себя подсчет количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов.

Биохимический анализ крови проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Statfax 4500. В крови определяли содержание общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, липидов, холестерина, общего и связанного билирубина. Также в плазме крови определяли содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, натрия, калия, кальция.

В течение всего периода наблюдения за лабораторными животными, составившего 30 дней, гибели их не наблюдали, масса тела крыс увеличивалась равномерно и не отличалась от таковой у животных интактной группы. После введения 2 мл суспензии НФК масса тела самцов составила  $181 \pm 4,0$  г, у самок  $179 \pm 5,0$  г, через 15 дней – у самцов  $214 \pm 6,0$  г, у самок  $211 \pm 5,2$  г, через 30 дней – у самцов  $224 \pm 6,1$  г, у самок  $219 \pm 8,0$  г. После введения 4 мл суспензии НФК масса тела самцов составила  $186 \pm 5,0$  г, самок  $179 \pm 4,5$  г, через 15 дней – у самцов  $214 \pm 8,0$  г, самок  $208 \pm 6,4$  г, через 30 дней – у самцов  $220 \pm 6,5$  г, самок  $213 \pm 5,8$  г

(показатель массы тела в группе контроля у самцов  $177 \pm 6,3$  г, самок  $168 \pm 4,0$  г, через 15 дней – у самцов  $210 \pm 6,0$  г, самок  $200 \pm 8,5$  г, через 30 дней у самцов  $221 \pm 5,0$  г, самок  $219 \pm 6,4$  г).

Конечный показатель исследования этологических аспектов поведения экспериментальных животных представлен в виде суммированных результатов, полученных через 30, 60, 90 и 120 минут от начала эксперимента (табл. 3.2). В исследуемой группе имели тенденцию к повышению показатели вертикальной, горизонтальной активности и времени реакции избегания с центрального круга арены (площадки), в тоже время показатели исследовательской реакции и груминга имели наименьшие значения к концу эксперимента. При этом следует отметить, что также через 30 дней после начала исследования в интактной группе снижались показатели вертикальной активности, ориентировочно-исследовательских реакций и груминга.

Таблица 3.2

Показатели ориентировочно-исследовательских реакций крыс после введения различных доз НФК ( $M \pm m$ )

Группы животных		Уход с центрального круга, с.	Горизонтальная активность, количество	Вертикальная активность, количество	Исследовательская реакция, количество	Груминг, количество приемов
Интактная	Исходные показатели	$3,10 \pm 0,55$	$40,15 \pm 2,25$	$10,70 \pm 0,63$	$8,20 \pm 0,72$	$3,14 \pm 0,45$
	Через 30 дней	$2,70 \pm 0,54$	$35,75 \pm 5,04$	$6,90 \pm 1,08$	$2,87 \pm 0,81$	$2,19 \pm 0,36$
На фоне 2мл средства	Исходные показатели	$3,25 \pm 0,54$	$35,70 \pm 0,54$	$6,61 \pm 0,77$	$9,10 \pm 2,88$	$3,64 \pm 0,54$
	Через 30 дней	$3,64 \pm 0,54$	$40,81 \pm 2,25$ *	$7,10 \pm 1,26$	$2,25 \pm 0,63$ *	$1,63 \pm 0,72$ *
На фоне 4 мл средства	Исходные показатели	$3,68 \pm 0,89$	$34,10 \pm 2,97$	$8,17 \pm 0,72$	$7,78 \pm 0,72$	$2,97 \pm 0,18$
	Через 30 дней	$4,10 \pm 0,88$	$44,17 \pm 2,96$ *#	$10,47 \pm 0,66$ *#"	$6,76 \pm 0,77$ #"	$2,14 \pm 0,33$ *

Примечание: \* отмечены достоверные отличия от исходных показателей; # - от результатов интактной группы; " - между группами сравнения (по дозам) при  $p < 0,05$ .

Через 30 дней после введения различных доз суспензии НФК для лечения пародонтита белым крысам отрицательного влияния препарата на артериальное



давление и частоту сердечных сокращений выявлено не было. После введения 2 мл суспензии НФК артериальное давление у самок составило  $124,0 \pm 3,0$  мм рт. ст., у самцов  $124,0 \pm 4,1$  мм рт. ст., через 30 дней у самцов  $121,8 \pm 4,0$  мм рт. ст., у самок  $120,5 \pm 4,0$  мм рт. ст.. После введения 4 мл суспензии НФК артериальное давление у самок составило  $123,4 \pm 4,3$  мм рт. ст., у самцов  $124,8 \pm 5,0$  мм рт. ст., через 30 дней у самцов  $124,9 \pm 3,8$  мм рт. ст., у самок  $124,0 \pm 3,0$  мм рт. ст.  $120,6 \pm 3,2$  мм рт. ст. (показатель артериального давления в группе контроля у самок  $123,3 \pm 3,0$  мм рт. ст., у самцов  $129,0 \pm 4,0$  мм рт. ст., через 30 дней у самок  $126,6 \pm 4,0$  мм рт. ст., у самцов  $122,1 \pm 4,0$  мм рт. ст.). После введения 2 мл суспензии НФК частота сердечных сокращений у самок составила  $470,7 \pm 20,0$ , у самцов  $473,2 \pm 24,0$ , через 30 дней у самцов  $473,8 \pm 20,0$ , у самок  $478,0 \pm 24,0$ . После введения 4 мл суспензии НФК частота сердечных сокращений у самок составила  $476,8 \pm 20,6$ , у самцов  $480,0 \pm 26,0$ , через 30 дней у самок  $478,5 \pm 24,6$ , у самцов  $479,0 \pm 20,9$  (показатель частоты сердечных сокращений в группе контроля у самок  $470,3 \pm 22,4$ , у самцов  $460,8 \pm 22,0$ , через 30 дней у самцов  $480,6 \pm 20,8$ , у самок  $481,3 \pm 23,0$ ).

Результаты общего анализа крови белых крыс после введения суспензии НФК для лечения пародонтита не имели достоверных различий от исходных значений, а также от показателей интактной группы животных (табл. 3.3).

Показатели периферического кроветворения крыс после введения различных доз НФК (M±m)

Показатель	Интактные		На фоне 2 мл средства		На фоне 4 мл средства	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Эритроциты · 10 <sup>12</sup> /л						
Исходные значения	5,21±0,03	5,23±0,02	5,28±0,02	5,30±0,04	5,40±0,05	5,24±0,03
Через 30 дней	5,26±0,03	5,32±0,05	5,29±0,03	5,31±0,04	5,47±0,10	5,48±0,06
Гемоглобин, г/л						
Исходные значения	139,0±2,0	141,7±3,3	136,5±4,6	139,6±3,8	139,4±3,6	134,3±4,0
Через 30 дней	140,5±2,5	138,3±2,2	141,8±4,0	138,7±2,9	136,3±3,9	140,1±4,0
Тромбоциты, · 10 <sup>9</sup> /л						
Исходные значения	391,0±1,2	391,8±1,4	391,8±1,3	391,2±1,4	390,0±1,3	391,5±1,4
Через 30 дней	390,9±1,3	392,1±1,2	390,9±1,6	389,9±1,2	391,0±1,1	390,8±1,4
Лейкоциты, · 10 <sup>9</sup> /л						
Исходные значения	9,99± 0,07	1,98±0,06	11,01±0,09	11,01±0,08	10,98±0,03	10,96±0,09
Через 30 дней	10,08±0,04	10,89±0,07	10,96±0,07	10,85±0,06	10,01±0,03	10,90±0,06
Лимфоциты, %						
Исходные значения	75,0±0,8	73,8±0,6	73,0±0,9	73,2±0,8	73,9±0,8	73,1±0,7
Через 30 дней	74,3±0,3	73,7±0,8	72,6±0,8	72,8±0,6	73,9±0,2	73,4±1,1
Моноциты, %						
Исходные значения	1,21±0,06	1,24±0,04	1,26±0,02	1,26±0,03	1,29±0,03	1,8±0,03
Через 30 дней	1,26±0,03	1,24±0,03	1,25±0,03	1,26±0,03	1,27±0,06	1,32±0,06
Нейтрофилы, %						
Исходные значения	25,0±0,2	25,8±0,2	25,7±0,2	26,2±0,2	26,1±0,2	26,7±0,2
Через 30 дней	25,0±0,3	26,2±0,1	25,7±0,2	25,9±0,2	25,7±0,2	26,6±0,2

Исследуемые биохимические показатели крови белых крыс через 30 дней после введения суспензии НФК для лечения пародонтита также достоверно не отличались от исходных и контрольных величин (табл. 3.4).

Биохимические параметры крови крыс после введения различных доз средства  
для лечения пародонтита ( $M \pm m$ )

Показатель	Интактные		На фоне 2 мл средства		На фоне 4 мл средства	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Общий белок, г/л						
Исходные значения	72,7±1,6	71,1±1,6	77,1±2,0	71,1±2,9	73,8±1,6	70,3±2,1
30-й день	71,4±2,0	77,1±2,1	76,7±2,9	72,3±2,7	74,7±2,9	72,6±2,7
Мочевина, ммоль/л						
Исходные значения	6,7±0,1	6,7±0,2	6,8±0,1	6,7±0,1	6,7±0,1	6,8±0,1
30-й день	7,2±0,1	7,1±0,1	7,1±0,1	7,2±0,1	7,2±0,1	7,2±0,1
Креатинин, мкмоль/л						
Исходные значения	61,3±2,4	61,0±1,9	58,9±2,0	60,0±1,3	60,7±1,9	60,8±1,3
30-й день	60,0±2,0	60,8±1,9	63,2±2,1	60,4±2,1	63,2±1,8	62,0±2,0
Глюкоза, ммоль/л						
Исходные значения	6,7±0,2	6,5±0,3	6,6±0,2	6,6±0,2	6,6±0,2	6,5±0,4
30-й день	6,2±0,2	6,3±0,2	6,2±0,3	6,8±0,2	6,1±0,3	6,7±0,1
Липиды общие, г/л						
Исходные значения	2,43±0,06	2,41±0,02	2,42±0,03	2,45±0,06	2,43±0,02	2,34±0,06
30-й день	2,52±0,01	2,42±0,03	2,45±0,01	2,44±0,02	2,51±0,01	2,41±0,06
Холестерин общий, ммоль/л						
Исходные значения	1,63±0,02	1,57±0,01	1,61±0,02	1,61±0,02	1,61±0,02	1,64±0,03
30-й день	1,62±0,03	1,61±0,02	1,60±0,02	1,62±0,02	1,61±0,02	1,63±0,02
Билирубин общий, ммоль/л						
Исходные значения	2,71±0,06	3,05±0,06	2,92±0,10	2,82±0,05	2,84±0,07	3,06±0,08
30-й день	3,08±0,11	2,85±0,05	2,88±0,06	3,15±0,11	2,72±0,06	3,15±0,06
Билирубин связанный, ммоль/л						
Исходные значения	1,15±0,03	1,12±0,02	1,11±0,03	1,16±0,03	1,15±0,02	1,13±0,04
30-й день	1,16±0,02	1,15±0,02	1,26±0,03	1,15±0,03	1,12±0,02	1,25±0,03

Содержание АсТ, АлТ, щелочной фосфатазы,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме крови до и через 30 дней после ведения 2 и 4 мл суспензии новой фармакологической композиции также достоверно не отличалось от исходных показателей и от показателей контрольной группы животных (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Показатели содержания ферментов и электролитного состава плазмы крови крыс до и после введения различных доз средства для лечения пародонтита ( $M \pm m$ )

Показатель	Интактные		На фоне 2 мл средства		На фоне 4 мл средства	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
АсТ, ммоль/л·ч						
Исходные показатели	0,96±0,02	0,97±0,02	0,95±0,02	0,98±0,03	0,96±0,03	0,97±0,03
Через 30 дней	0,96±0,02	0,98±0,02	0,97±0,02	0,99±0,02	0,98±0,03	0,99±0,03
АлТ, ммоль/л·ч						
Исходные показатели	0,37±0,02	0,39±0,02	0,37±0,02	0,38±0,01	0,39±0,02	0,39±0,02
Через 30 дней	0,38±0,02	0,38±0,01	0,38±0,01	0,39±0,02	0,39±0,02	0,40±0,01
Щелочная фосфатаза, У/л						
Исходные показатели	6,18±0,20	6,41±0,20	6,61±0,24	6,61±0,21	6,50±0,20	6,41±0,23
Через 30 дней	6,46±0,29	6,27±0,24	6,47±0,30	6,45±0,23	6,61±0,23	6,35±0,31
$\text{Na}^+$ , ммоль/л						
Исходные показатели	147,7±2,1	144,7±2,0	151,5±2,8	148,3±2,6	148,1±2,5	141,5±2,6
Через 30 дней	146,7±3,1	147,1±1,3	149,2±2,9	147,2±2,0	147,3±2,3	143,4±2,3
$\text{K}^+$ , ммоль/л						
Исходные показатели	5,1±0,1	5,0±0,1	5,0±0,1	5,0±0,1	5,1±0,1	5,0±0,1
Через 30 дней	5,0±0,2	4,9±0,2	5,1±0,1	5,0±0,2	5,1±0,1	5,0±0,1
$\text{Ca}^{2+}$ , ммоль/л						
Исходные показатели	3,1±0,1	2,9±0,1	3,1±0,1	3,1±0,1	3,0±0,1	3,1±0,1
Через 30 дней	3,0±0,1	3,0±0,1	3,1±0,1	3,1±0,1	3,0±0,1	3,1±0,1

### **3.4. Исследование местного воздействия новой фармакологической композиции**

#### **Конъюнктивальная проба**

Для постановки конъюнктивальной пробы использовали 6 кроликов-самцов породы Шиншилла средней массой 2,8 - 3,6 кг. НФК для лечения пародонтита применяли в виде 10% и 50% суспензии, приготовленной на воде для инъекций. В конъюнктивальный мешок глаза кролика 2 раза с интервалом 30 секунд вносили 0,1 мл суспензии. Степень местнораздражающего действия оценивали через 1, 20, 60 минут, 3 и 24 часа после внесения суспензии по четырех - балльной шкале. 0 баллов - полное отсутствие проявлений раздражающего действия; 1 балл – слабо выраженная инъекция сосудов конъюнктивы и увеличение капилляров склеры; 2 балла – начальные признаки воспалительной реакции конъюнктивы, сильное покраснение, слезотечение и выделение секрета; 3 балла – сильно выраженные воспалительные явления и повреждение поверхностных клеточных слоев роговицы при отсутствии необратимых изменений; 4 балла – хемоз, резко выраженное раздражение и воспалительная реакция с образованием пустул, возникновением необратимых изменений в виде рубцов, помутнение роговицы, слепота.

При первоначальном введении суспензии НФК в конъюнктивальный мешок кроликов зарегистрировано моргание век, продолжающееся 10 - 20 секунд. Полнокровие сосудов сохранялось в течение 30 минут. Признаков воспалительной реакции конъюнктивы и повреждений роговицы после введения 10% и 50% суспензии НФК выявлено не было (рис. 3.2).



а)

б)

Рис. 3.2. Конъюнктура глаза кролика после нанесения суспензии НФК различной концентрации: а) 10% суспензии б) 50% суспензии

### **Исследование сенсibiliзирующего действия**

Эксперимент проводили на 8 кроликах породы Шиншилла обоего пола по четыре особи в каждой группе. На освобождённый от шерсти участок кожи площадью 4x4 см, равномерно распределяя, наносили 1 мл 10% и 50% суспензии НФК для лечения пародонтита. В этот же день на подобный участок кожи противоположного бока была нанесена разрешающая доза суспензий с целью возможного проявления сенсibiliзирующего действия. Наблюдение проводили в течение трех суток.

На протяжении трех дней наблюдения за лабораторными животными после нанесения 10% и 50% суспензии НФК изменений цвета кожи выявлено не было, что позволило продолжить эксперимент вначале до 7 и далее до 14, 21 и 28 суток. Ни на одном из временных этапов исследования проявлений аллергических реакций на коже кроликов выявлено не было (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Состояние кожного покрова кролика через 28 дней после нанесения суспензии НФК.

### **Исследование местного воздействия на слизистую оболочку полости рта**

Местное воздействие НФК изучали путем ее нанесения на поврежденную слизистую оболочку полости рта 5 белым крысам. Повреждение слизистой оболочки полости рта вызывали с помощью термического ожога металлической пластинкой, нагретой до 98-100<sup>0</sup>С, экспозиция - 30 секунд, после чего исследуемой группе животных сразу наносили НФК. Все манипуляции выполнены в условиях контролируемого Рауш-наркоза. Контрольную группу составили 5 белых крыс с таким же термическим ожогом слизистой оболочки полости рта, не получающих лечение. Осмотр слизистой оболочки полости рта проводили ежедневно в течение 30 дней.

После создания модели термического ожога слизистой оболочки полости рта у крыс и лечения, путем аппликации НФК для лечения пародонтита, полная эпителизация поврежденной ткани зафиксирована на 5-7 сутки (рис. 3.4).



Рис. 3.4. Состояние слизистой оболочки полости рта через 5 дней после нанесения НФК на зону термического ожога

В контрольной группе животных, где не применяли композицию, полная эпителизация дефектов слизистой оболочки рта отмечена лишь на 10-15 сутки. Таким образом, применение НФК способствовало ускорению эпителизации поврежденной слизистой оболочки полости рта.

### 3.5. Резюме

В результате исследования острой и подострой токсичности новой фармакологической композиции для лечения пародонтита в различных дозах на экспериментальных животных достоверных различий между токсикометрическими параметрами не было выявлено. Общее состояние и поведение животных носили нормальный характер и не отличались от показателей интактной группы. Введение новой фармакологической композиции для лечения пародонтита белым мышам и крысам не сопровождалось раздражающим действием на слизистые оболочки полости рта, ЖКТ. Проведенное исследование показало, что исследуемая композиция не обладает местным раздражающим действием на слизистую оболочку глаза кролика и его кожу, не обладает сенсibiliзирующим действием и не вызывает аллергических реакций. Применение НФК способствовало ускорению эпителизации поврежденной слизистой оболочки полости рта.



Таким образом, результаты токсикометрических исследований экспериментальных животных, а также данные некропсии позволяют отнести новую фармакологическую композицию для лечения пародонтита на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит», с включением хлоргексидина биглюконата и экстракта эхинацеи, к IV классу практически нетоксичных лекарственных веществ [212].

## Глава 4

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНОГО КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

#### 4.1. Клиническая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

В проведенном исследовании приняли участие пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести в возрасте от 35 до 44 лет, что согласно классификации ВОЗ соответствует молодому возрасту. Средний возраст пациентов составил  $38,6 \pm 4,05$  лет. По половому составу преобладали женщины 62,5%, количество мужчин составило 37,5% (рис. 4.1).

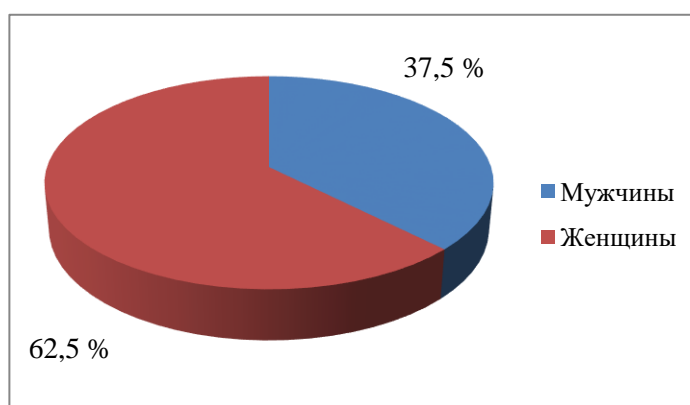


Рис. 4.1. Половой состав пациентов,  
принявших участие в исследовании (%)

На момент первичного клинического обследования пациентов с ХГП средней степени тяжести преобладали жалобы на кровоточивость десен (100%) и запах изо рта (88,75%). Более половины пациентов отмечали подвижность зубов (73,75%). Следующая по частоте встречалась жалоба на чувствительность зубов (33,75%) и далее на боли и чувство дискомфорта в деснах (13,75%) (рис. 4.2).

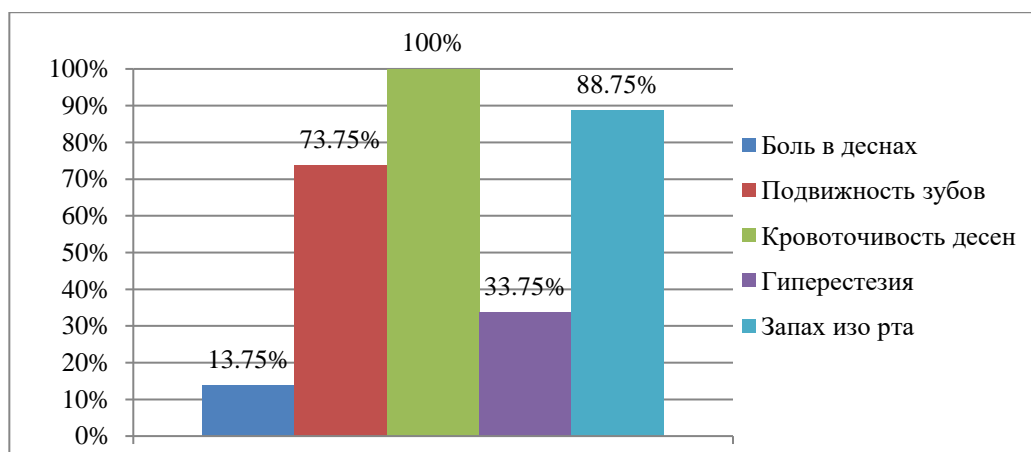


Рис. 4.2. Структура жалоб, предъявляемых пациентами с ХГП средней степени тяжести при первичном обследовании (%)

При сборе анамнестических данных было отмечено, что 21,25% пациентов обращались ранее за стоматологической помощью и 82,3% из них наблюдали улучшение после проведенного пародонтологического лечения в сроки от 1 недели до 3 месяцев. Продолжительность симптомов воспалительных заболеваний пародонта до 5 лет выявлена у 46,25% пациентов, от 5 до 10 лет – 43,75% и более 10 лет у 10%.

Анализ структуры сопутствующей соматической патологии показал, что наибольшую распространенность имеют заболевания желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты различного генеза, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистит, аппендэктомия в анамнезе) – 53,75%, далее следуют заболевания сердечно-сосудистой системы (аритмия, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) – 17,5%, патология ЛОР-органов (тонзиллит, верхнечелюстной синусит) составила – 12,5%, эндокринной системы (сахарный диабет, гипотиреоз) – 8,75%, нервной системы (невралгия лицевого нерва и сотрясения головного мозга в анамнезе) – 3,75% (рис.4.3).

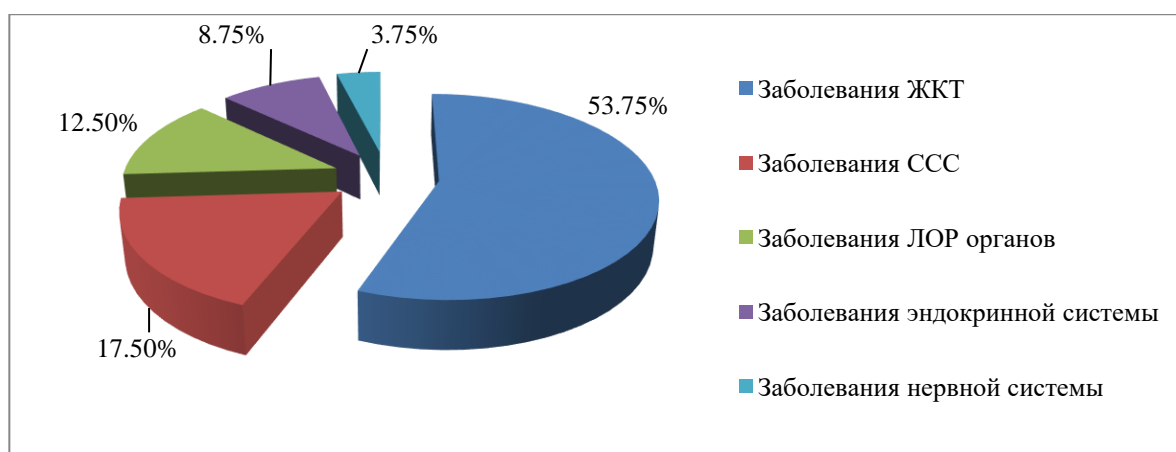


Рис. 4.3. Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с ХГП средней степени тяжести (%)

Результаты индексной оценки состояния полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести до лечения представлены в таблице (табл.4.1).

Таблица 4.1

Результаты индексной оценки состояния полости рта ( $M \pm SD$ ) у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	P*
КПУ (баллы)	13,42±0,84	12,78±0,83	0,585
ОНИ-S (баллы)	2,5±0,05	2,44±0,05	0,346
РМА (%)	51,62±0,64	50,57±0,88	0,338
ПИ (баллы)	3,79±0,08	3,82±0,08	0,863
РВИ (баллы)	1,95±0,06	1,99±0,07	0,714

Примечание: \* - значимость различий, соответствующая двустороннему критерию Стьюдента для независимых выборок при критическом значении 0,05

У всех пациентов до начала лечения был определен индекс интенсивности кариеса (КПУ), среднее значение которого составило в основной группе 13,42±0,84 и 12,78±0,83 в группе сравнения, что по классификации ВОЗ соответствует высокому уровню интенсивности кариеса (рис. 4.4).

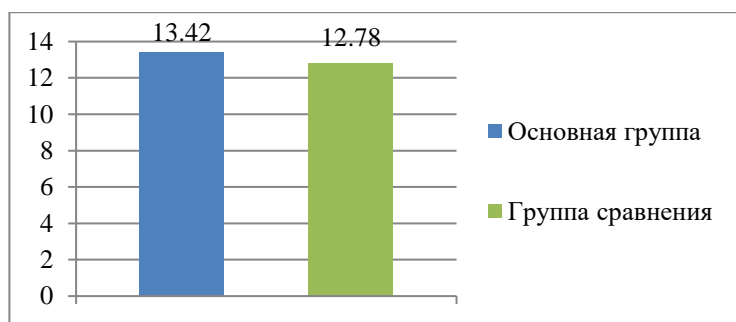


Рис. 4.4. Показатели индекса интенсивности кариеса КПУ у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения (баллы)

При подсчете упрощенного индекса гигиены (ОИ-S) у пациентов основной группы среднее значение составило  $2,5 \pm 0,05$ , у пациентов группы сравнения  $2,44 \pm 0,05$  (рис. 4.5). Данные показатели индексов статистически существенно не различаются между группами и свидетельствуют о неудовлетворительном гигиеническом состоянии полости рта у всех пациентов до лечения.

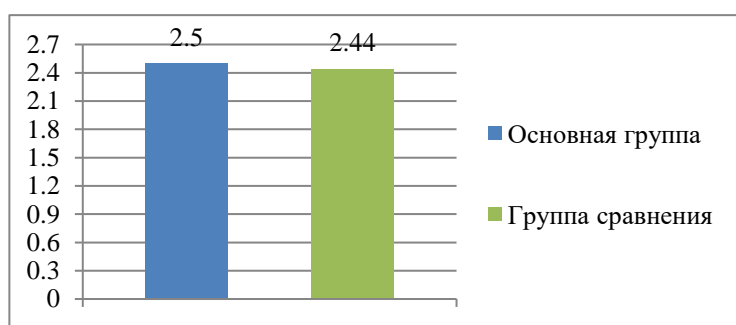


Рис. 4.5. Показатели индекса гигиены ОИ-S у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения (баллы)

Значение индекса гингивита (РМА) у всех пациентов до комплексного лечения соответствует воспалению десны средней степени тяжести. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс в основной группе составил  $51,62 \pm 0,64$ , в группе сравнения  $50,57 \pm 0,89$  (рис. 4.6).

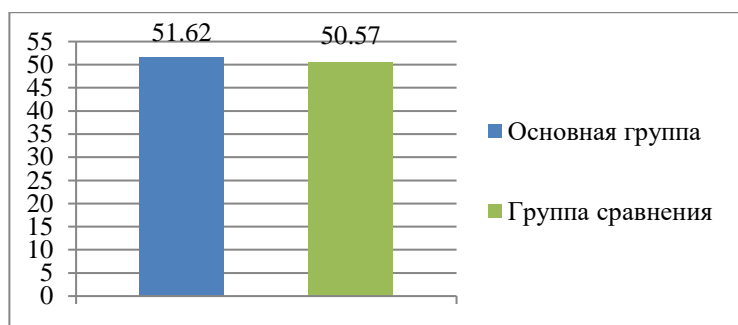


Рис. 4.6. Показатели индекса гингивита РМА у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения (%)

Пародонтальный индекс Рассела в основной группе имел значение  $3,79 \pm 0,08$ , в группе сравнения  $3,82 \pm 0,08$ , что указывает на наличие средней степени тяжести патологии пародонта у всех пациентов до комплексного лечения (рис. 4.7).

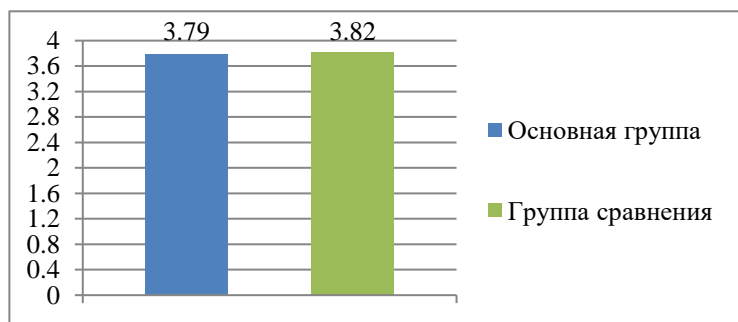


Рис. 4.7. Показатели пародонтального индекса Рассела у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения (баллы)

Показатель индекса РВІ в основной группе составил  $1,95 \pm 0,06$ , в группе сравнения  $1,99 \pm 0,07$ . Данные значения соответствуют воспалению средней степени тяжести (рис. 4.8).

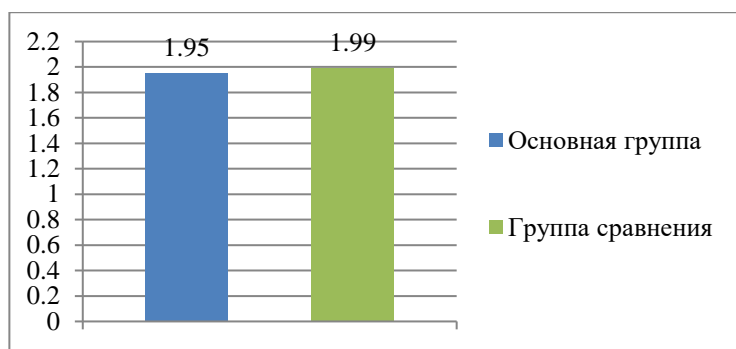


Рис. 4.8. Показатели индекса РВІ у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения (баллы)

Глубина пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести до лечения в основной группе и группе сравнения составила  $5,8 \pm 0,5$  мм. При первичном стоматологическом обследовании преобладала II степень подвижности зубов.

#### 4.2. Результаты оценки качества жизни пациентов основной группы и группы сравнения

У всех пациентов, входящих в исследование, отмечалось существенное снижение качества жизни, обусловленное влиянием стоматологического здоровья. В основной группе показатель опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья»  $\Sigma$ ОНП – 14 – RU составил  $29,55 \pm 4,15$ , в группе сравнения –  $29 \pm 3,64$ , что характеризует неудовлетворительный уровень качества жизни у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести до лечения (рис. 4.9).

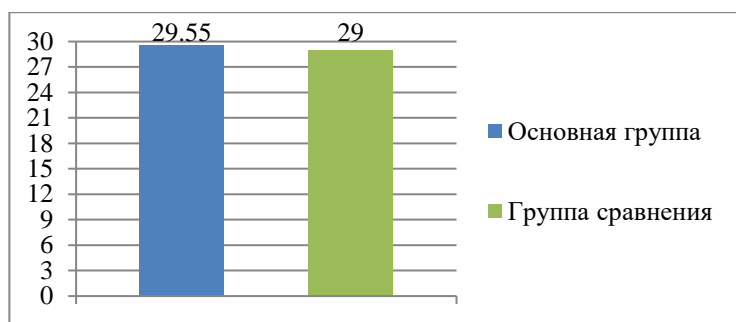


Рис. 4.9. Показатели оценки качества жизни у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения (баллы)

Статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было. Также, достоверно не отличались показатели, характеризующие отдельные домены: проблемы при приеме пищи, общении и в повседневной жизни (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Показатели качества жизни ( $M \pm SD$ ) пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения

Показатели качества жизни	Основная группа	Группа сравнения	P*
Проблемы при приеме пищи	10,4±1,39	10,75±1,1	0,216
Проблемы при общении	10,47±1,97	9,92±1,71	0,187
Проблемы в повседневной жизни	8,75±2,21	8,32±2,14	0,386
$\Sigma$ ОНIP – 14 – RU	29,55±4,15	29±3,64	0,530

*Примечание:* \* - значимость различий, соответствующая двустороннему критерию Стьюдента для независимых выборок при критическом значении 0,05

### 4.3. Результаты рентгенологического метода обследования

При рентгенологическом исследовании у всех пациентов выявлена деструкция кортикальной пластинки, а также резорбция межальвеолярных перегородок по смешанному типу от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  длины корней зубов верхней и нижней челюсти, что характеризует хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (рис. 4.10).





Рис. 4.10. ОПТГ пациентки основной группы Ю. (37 лет) до лечения

При оценке степени деструкции альвеолярной кости, согласно индексу Фукса, средний показатель в основной группе составил  $0,57 \pm 0,08$ , в группе сравнения  $0,56 \pm 0,09$  ( $P=0,689$ ), что указывает на уровень резорбции костной ткани от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{2}{3}$  длины корня во всех группах одинаково (рис. 4.11).

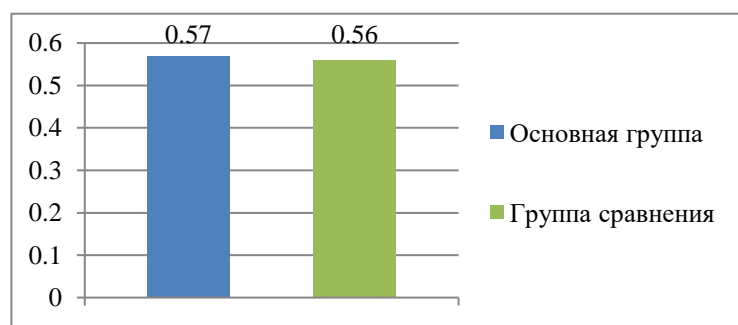


Рис. 4.11. Показатели индекса Фукса у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения (баллы)

#### 4.4. Результаты лабораторного исследования

##### 4.4.1. Характеристика микробиоты пародонтальных карманов до лечения

Проведенные бактериологические исследования содержимого пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным

пародонтитом средней степени тяжести до лечения свидетельствуют о наличии ассоциаций микроорганизмов, доминантами в которых являлись  $\beta$  гемолитические и не гемолитические *Streptococcus spp.* (100%) (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Частота встречаемости микроорганизмов в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения (абс/%)

Род микроорганизмов	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	абс/%
1. <i>Streptococcus spp.</i> $\beta$ гемолиз и без гемолиза	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/100
2. <i>Peptostreptococcus spp.</i>			+		+			+	+		4/40
3. <i>Lactobacillus spp.</i>		+		+					+		3/30
4. <i>Enterococcus spp.</i>	+				+			+			3/30
5. Грамотрицательные палочки	+						+			+	3/30
6. <i>Actinomyces spp.</i>	+			+						+	3/30
7. <i>Micrococcus spp.</i>						+			+		2/20
8. <i>Neisseria spp.</i>					+					+	2/20
9. <i>Leptotrichia spp.</i>		+				+					2/20
10. <i>Corynebacterium spp.</i>							+				1/10
11. <i>Staphylococcus spp.</i>						+					1/10
12. <i>Spirillum spp.</i>			+								1/10

Из анаэробной микробиоты ассоциантами чаще являлись грамположительные бактерии рода *Peptostreptococcus* (40%) и рода *Actinomyces* (30%). Микроаэрофилы были представлены *Lactobacillus spp.* (30%) и грамотрицательными подвижными бактериями, обнаруженными в нативных мазках, рода *Spirillum* (10%). У 30% пациентов также в нативных мазках обнаружены грамотрицательные палочки (30%) и грамположительные палочки рода *Leptotrichia* (20%).

Представителями грамположительной кокковой факультативно-анаэробной микробиоты явились бактерии рода *Enterococcus* – у 30%, *Micrococcus* – 20% и *Staphylococcus* – 10%.

В содержимом пародонтальных карманов также встречались грамотрицательные микробы рода *Neisseria* (20%) и в 10% случаев грамположительные *Corynebacterium spp.*

#### 4.4.2. Оценка неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта

Неспецифический иммунитет слизистой оболочки рта оценивался по показателю среднего цитоморфологического коэффициента, отражающего адсорбционную способность эпителиоцитов десны (рис. 4.12). В основной группе СЦК составил  $1,62 \pm 0,27$ , в группе сравнения –  $1,59 \pm 0,34$ . Данные показатели между собой статистически не отличаются ( $P=0,618$ ).

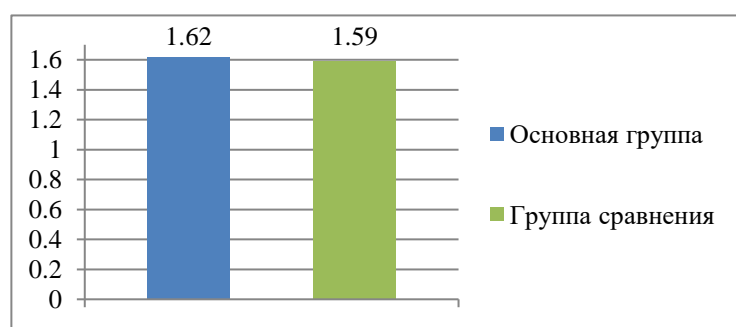


Рис. 4.12. Показатели адсорбционной способности эпителиальных клеток слизистой оболочки рта у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения

Адсорбционная способность эпителиальных клеток десны при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести характеризуется преобладанием эпителиоцитов 1 и 2 группы (рис. 4.13): на поверхности клеток от 10 до 50 адсорбированных микроорганизмов, либо их нет совсем, правильная форма (полигональная или округлая), четкий контур, светлая цитоплазма, ядро округлое, небольших размеров, окрашено в насыщенный фиолетовый цвет, имеется зернистость.

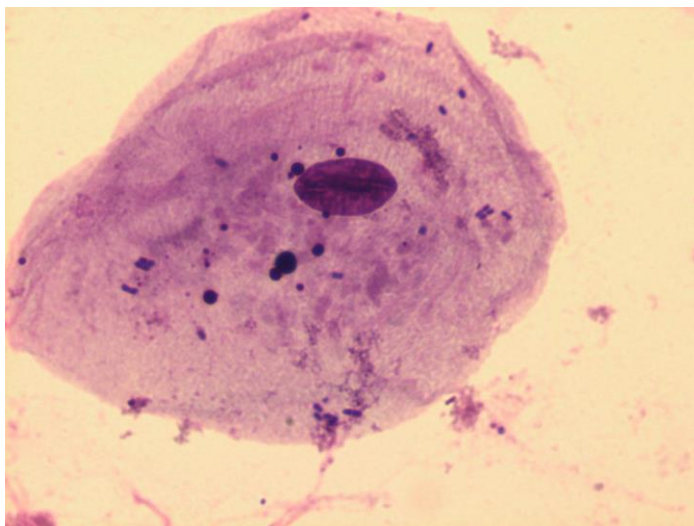


Рис. 4.13. Микрофотография эпителиальной клетки слизистой оболочки полости рта 2 группы активности, адсорбирующей от 10 до 50.

Окраска по Романовскому – Гимзе

#### **4.4.3. Оценка количества фагоцитов и их функциональной активности в крови, взятой из десны**

##### *Лейкоцитарный состав крови*

В крови, взятой из десны у пациентов с ХГП средней степени тяжести, проявление воспаления были выражены гораздо больше: уровень лейкоцитов ( $21,26 \pm 1,42 \cdot 10^9/\text{л}$ ) почти в двадцать раз превышал показатель, характерный для здоровых ( $1,03 \pm 0,19 \cdot 10^9/\text{л}$ ). В периферической крови, взятой из локтевой вены у больных с ХГП, лейкоцитоз был незначительным ( $9,17 \pm 0,90 \cdot 10^9/\text{л}$ ) за счёт возрастания количества как нейтрофилов ( $4,89 \pm 0,64 \cdot 10^9/\text{л}$ ), так и лимфоцитов ( $3,67 \pm 0,22 \cdot 10^9/\text{л}$ ) по сравнению с группой контроля (табл. 4.4; рис. 4.14).

Состав лейкоцитов крови, взятой из десны у пациентов с ХГП, значительно отличался от контрольных значений (табл. 4.4). Если у здоровых людей в лейкограмме десневой крови преобладали лимфоциты, то у пациентов с ХГП было одинаково увеличено как содержание нейтрофилов ( $9,13 \pm 2,91 \cdot 10^9/\text{л}$ ), так и лимфоцитов ( $10,58 \pm 2,79 \cdot 10^9/\text{л}$ ), а также возросло количество моноцитов (рис. 4.15).

Показатели лейкограммы венозной и десневой крови у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения и у здоровых лиц

Показатели лейкограммы	Пациенты с ХГП средней степени тяжести		Пациенты без признаков поражения пародонта	
	Венозная кровь	Кровь, взятая из десны	Венозная кровь	Кровь, взятая из десны
Общее количество лейкоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	$9,17 \pm 0,90^\#$	$21,26 \pm 1,42^{*\#}$	$5,58 \pm 0,90$	$1,03 \pm 0,19^*$
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	$4,89 \pm 0,64^\#$	$9,13 \pm 2,91^{*\#}$	$2,90 \pm 0,58$	$0,39 \pm 0,09^*$
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$3,67 \pm 0,22^\#$	$10,58 \pm 2,79^{*\#}$	$2,36 \pm 0,36$	$0,59 \pm 0,09^*$
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,42 \pm 0,16$	$0,68 \pm 0,30^{*\#}$	$0,20 \pm 0,09$	$0,08 \pm 0,04^*$

*Примечание:* \* - обозначены значения, достоверно отличающиеся от показателей крови из локтевой вены; # - обозначены значения, достоверно отличающиеся от показателей контрольной группы.

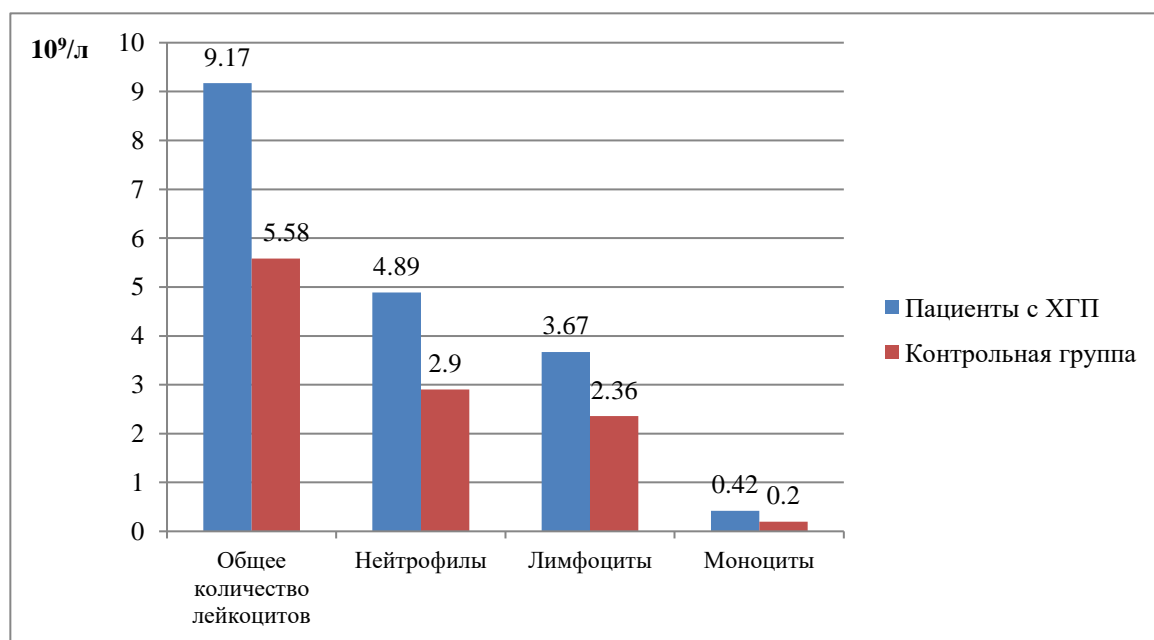


Рис. 4.14. Показатели лейкоцитарной формулы венозной крови у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения и у здоровых лиц.

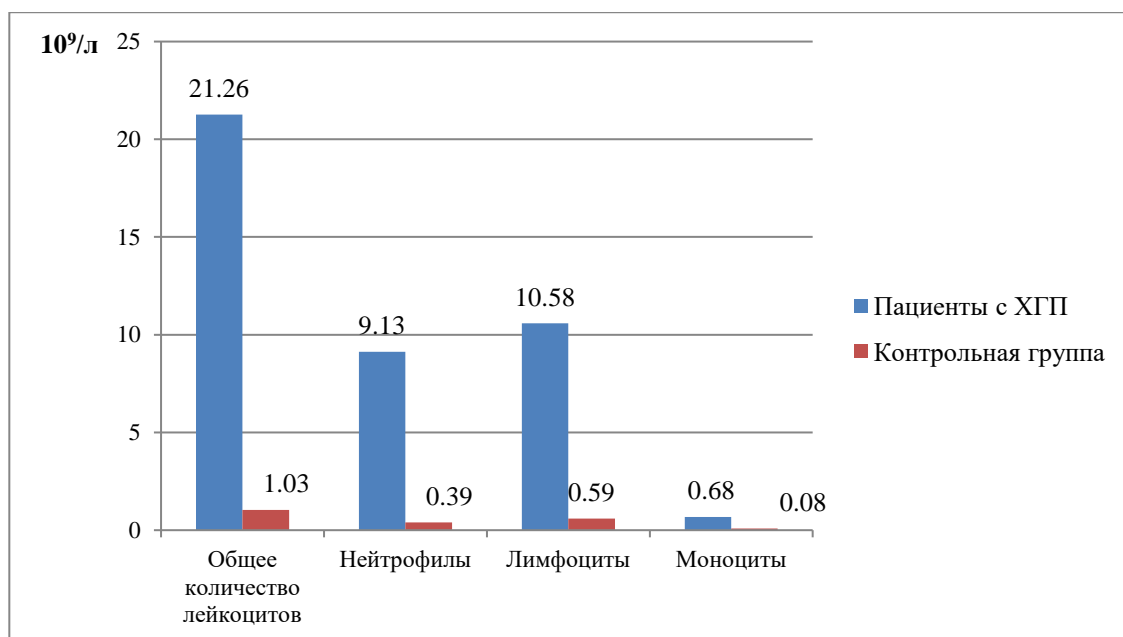


Рис. 4.15. Показатели лейкоцитарной формулы десневой крови у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения и у здоровых лиц.

#### *Поглотительная активность фагоцитов*

Поглотительная активность моноцитов и нейтрофилов, в десневой крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и у здоровых пациентов, оценивалась посредством фагоцитирования латексных частиц с вычислением количества фагоцитирующих клеток (фагоцитарный индекс) и частиц латекса на активную клетку (фагоцитарное число) (табл. 4.5).

Таблица 4.5

#### Поглотительная активность фагоцитов в десневой крови у пациентов с пародонтитом до лечения

	Больные с пародонтитом		Контрольная группа	
	Нейтрофилы	Моноциты	Нейтрофилы	Моноциты
Количество фагоцитирующих клеток, ·10 <sup>9</sup> /л	7,37±2,35*	0,57±0,25*	1,67±0,13	0,04±0,01
Количество частиц латекса на активную клетку	3,3±0,2*	4,4±0,1	5,93±0,41	5,15±0,73

Примечание: \* отмечены показатели, достоверно отличающиеся от контрольных.

Абсолютное количество фагоцитов в крови десны у пациентов с пародонтитом было значительно выше, чем у здоровых лиц: нейтрофилов в 4,4 раза, моноцитов в 14 раз. При этом количество сфагоцитированных нейтрофилами частиц латекса было больше у здоровых пациентов, а у моноцитов не отличалось от показателя контрольной группы (табл. 4.4).

Среди нейтрофилов и моноцитов преобладали популяции клеток с высокой поглотительной активностью и значительно сокращался процент среднеактивных клеток (рис. 4.16.).

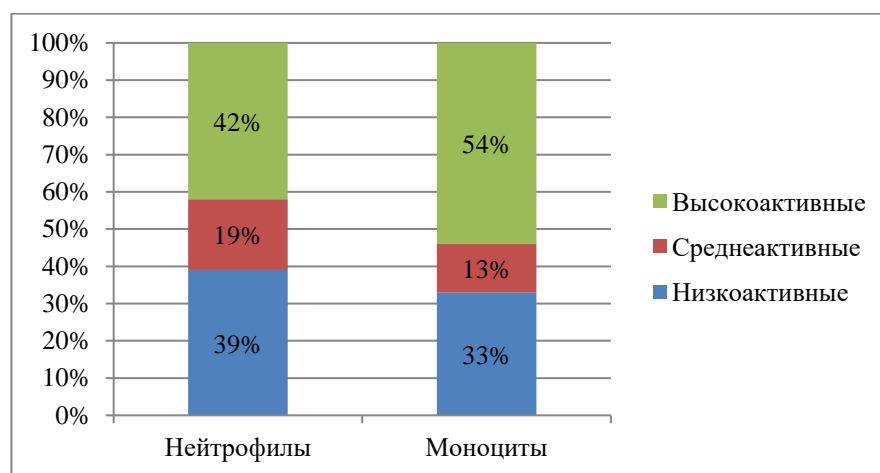


Рис. 4.16. Популяционный состав фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов десневой крови у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения.

#### *Переваривающая способность фагоцитов*

Переваривающую способность моноцитов и нейтрофилов в крови, взятой из десны у пациентов с ХГП средней степени тяжести, оценивали посредством спонтанного и стимулированного НСТ-теста с нитротетразолием фиолетовым, при реакции с которым формируются крупные гранулы формазана, что даёт возможность количественной оценки теста.

Переваривающая способность фагоцитов в десневой крови у пациентов с пародонтитом до лечения

	Больные с пародонтитом		Контрольная группа	
	Нейтрофилы	Моноциты	Нейтрофилы	Моноциты
Количество НСТ-позитивных клеток, · 10 <sup>9</sup> /л	6,45±2,06*	0,50±0,22	2,46±0,58	0,26±0,05
Количество гранул формазана на активную клетку	3,33±0,65*	3,67±0,65*	2,14±0,31	1,95±0,32
Количество НСТ-позитивных клеток при стимуляции пирогеналом, · 10 <sup>9</sup> /л	6,76±2,15*	0,51±0,23*	0,037±0,009	0,028±0,014
Количество гранул формазана на активную клетку при стимулированном НСТ тесте	3,66±0,17*	4,54±0,20*	0,39±0,09	0,08±0,04

Примечание: \* отмечены показатели, достоверно отличающиеся от контрольных.

В крови десны при пародонтите значительно возросло количество НСТ-позитивных фагоцитов. Переваривающая способность, как нейтрофилов, так и моноцитов, у пациентов с ХГП, была достоверно выше, чем у здоровых лиц, о чём свидетельствовало увеличение количества гранул формазана на активную клетку (табл. 4.6). Показатели НСТ – теста после стимуляции пирогеналом достоверно не отличались от спонтанных, что свидетельствует о снижении резервной мощности клеток.

#### 4.5. Результаты социологического исследования врачей стоматологов

В проведенном анкетировании приняли участие 234 врача города Тюмени. Превалирующее число респондентов имели стаж работы от 5 до 10 лет – 41%; от 10 до 20 лет – 28%; до 5 лет – 24% и более 20 лет – 7% врачей (табл. 4.7).



Распределение врачей, принявших участие в анкетировании, по стажу работы (абс/%)

Стаж работы	До 5 лет	От 5 до 10 лет	От 10 до 20 лет	Свыше 20 лет	Всего
Количество респондентов (n/%)	56/24%	96/41%	66/28%	16/7%	234/100%

Частота диагностированных воспалительных заболеваний пародонта, исходя из личных наблюдений врачей стоматологов, зависела от их специализации (табл. 4.8). Наиболее часто пародонтит регистрируют врачи терапевты, причём 28% из них отмечают наличие заболевания у 70-100% пациентов. 23% врачей терапевтов, 15% хирургов и 66% зубных врачей наблюдают признаки воспаления пародонта у 50-70% пациентов. От 50% до 20% случаев воспалительных заболеваний пародонта диагностируют 30% терапевтов, 71% хирургов и 34% зубных врачей; на распространённость менее 20% указывают только 19% терапевтов и 14% хирургов.

Таблица 4.8

Частота встречаемости воспалительных заболеваний пародонта у пациентов по результатам анкетирования врачей стоматологов (%)

Специализация	Врач стоматолог терапевт	Врач стоматолог хирург	Зубной врач
100-70%	28	-	-
70-50%	23	15	66
50-20%	30	71	34
Менее 20%	19	14	-

Лечением заболеваний пародонта занимаются 76% опрошенных врачей стоматологов терапевтов, 28,5% хирургов и 75% зубных врачей. Не занимаются

лечением 21% терапевтов, 14% хирургов и 25% зубных врачей. Также на данный вопрос дали ответ «в некоторых случаях» 3% врачей терапевтического профиля и 57,5% хирургов.

При лечении воспалительных заболеваний пародонта иммуномодуляторы используют 53% стоматологов – терапевтов и 28% стоматологов – хирургов. Респонденты отметили, что чаще всего иммуномодуляторы назначают при хроническом генерализованном пародонтите в стадии обострения. Среди иммуномодуляторов системного действия врачи стоматологи отдавали предпочтение препаратам «Иммунал»™ (10%) и «Полиоксидоний»™ (7%). Большинство врачей, использующих при лечении иммуномодуляторы, применяли препараты местного действия: «Имудон»™ (72%) и «Лизобакт»™ (11%).

Согласно результатам анкетирования 81% врачей-стоматологов-терапевтов, 56% стоматологов-хирургов и 75% зубных врачей, занимающихся лечением заболеваний пародонта, используют препараты, содержащие растительные компоненты. 97% врачей отмечают, что пациенты благоприятно относятся к препаратам с растительными компонентами, считают их более безопасными и эффективными.

На вопрос, касающийся эффективных лекарственных препаратов для местного лечения воспалительных заболеваний пародонта, 65% респондентов отвечают, что их на фармакологическом рынке достаточно, однако 35% врачей так не считают. Кроме того, 75% врачей, занимающихся лечением заболеваний пародонта, указали, что в арсенале врачей стоматологов недостаточно лекарственных препаратов с иммуностропным действием для местного лечения.

Таким образом, проведенное анкетное интервьюирование врачей – стоматологов различного профиля свидетельствует о необходимости создания нового комплексного лекарственного средства местного применения для лечения воспалительных заболеваний пародонта, содержащего антисептик и иммуномодулятор растительного происхождения, на основе протектора, способствующего проникновению действующих веществ в ткани пародонта.

#### 4.6. Резюме

Анализ анамнестических данных пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести демонстрирует, что менее половины пациентов, входящих в обследование, ранее обращались за стоматологической помощью имея симптомы заболеваний пародонта более 5 лет. Данные комплексного стоматологического обследования свидетельствуют о наличии жалоб пациентов на боль, кровоточивость десен, подвижность зубов, гиперестезию, запах изо рта, что проявляется высокими показателями индексной оценки, соответствующей воспалению средней степени тяжести, и отражается на существенном снижении качества жизни.

У большинства пациентов неудовлетворительная гигиена полости рта связана с отсутствием знаний и мотивации к рациональной гигиене, а также возникновению кровоточивости и болевых ощущений в процессе чистки зубов.

В результате бактериологического исследования содержимого пародонтальных карманов при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести выявлено, что у всех обследованных пациентов микробиота представлена ассоциациями, доминантами в которых были бактерии рода *Streptococcus* spp. ( $\beta$ -гемолитические и не гемолитические).

Исследование неспецифической резистентности эпителиальных клеток слизистой оболочки десны показало преобладание в мазках эпителиоцитов 1 и 2 групп адсорбционной способности, что указывает на снижение защитных механизмов слизистой оболочки рта.

Результаты первичного лабораторного исследования у пациентов с ХГП средней степени тяжести демонстрируют резкое возрастание содержания лейкоцитов в крови, взятой из десны. Значительное увеличение количества фагоцитов отражает выраженность местной воспалительной реакции, а лимфоцитоз указывает на участие иммунных механизмов в патогенезе деструктивного процесса, тем самым, обосновывая местное применение

иммунотропных препаратов для лечения воспалительно – деструктивных заболеваний пародонта.

Поглотительная способность фагоцитов в десневой крови у пациентов с ХГП средней степени тяжести характеризуется увеличением абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов, способных к перевариванию поглощённого материала, по сравнению с группой контроля. При этом количество частиц латекса, сфагоцитированного нейтрофилами, было меньше, чем у здоровых, а у моноцитов не отличалось от показателя контрольной группы.

Переваривающая активность нейтрофилов и моноцитов в десневой крови при ХГП средней степени тяжести повышается, о чём свидетельствует как увеличение абсолютного количества активных фагоцитов, так и увеличение количества гранул формазана на активную клетку. Показатели НСТ-теста после стимуляции пирогеналом достоверно не отличались от спонтанных, что свидетельствует о гиперактивности фагоцитов и снижении их резервной мощности.

Таким образом, изменение микробиологического профиля пародонтальных карманов, неспецифической резистентности эпителиальных клеток слизистой оболочки десны, а также значительное возрастание количества фагоцитов с высокой функциональной активностью в крови десны, характерные для ХГП средней степени тяжести, диктует необходимость включения в комплекс лечения заболевания препаратов с антисептическим и фагоцитоз-модулирующим воздействием, которые входят в состав НФК.

По данным клинического и лабораторного обследования, до комплексного лечения, пациенты различных групп имели сходный стоматологический статус, что позволило сопоставить их между собой в процессе исследования.

## Глава 5

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

### 5.1. Динамика показателей клинического обследования пациентов

При анализе результатов показателей аналого – визуальной шкалы оценки состояния тканей пародонта при пародонтите средней степени тяжести, заполняемой самостоятельно пациентами дома, выявлено, что в обеих группах на 3 – 4 сутки от начала лечения отмечено снижение или отсутствие кровоточивости десен при чистке зубов, гиперемии, боли и дискомфорта в деснах, а также исчезновение запаха изо рта.

Значения упрощенного индекса гигиены ОНI-S у пациентов с ХГП средней степени тяжести основной группы и группы сравнения в контрольные сроки наблюдения после проведенного лечения имели тенденцию к позитивной динамике, что проявляется в снижении показателей индекса через 10 дней, 3, 6 и 12 месяцев в среднем в два раза (табл. 5.1).

Табл. 5.1

Динамика индекса гигиены ОНI-S ( $M \pm SD$ ) у пациентов с ХГП средней степени тяжести исходно и в контрольные сроки наблюдения после лечения

Исследуемые группы	До лечения	После лечения	$P_1^*$	Через 3 месяца	$P_2^*$	Через 6 месяцев	$P_3^*$	Через 12 месяцев	$P_4^*$
Основная группа	$2,5 \pm 0,05$	$0,91 \pm 0,0$ 3	$<0,00$ 1	$0,92 \pm 0,0$ 4	$<0,00$ 1	$0,95 \pm 0,0$ 5	$<0,00$ 1	$1,13 \pm 0,0$ 5	$<0,00$ 1
Группа сравнения	$2,44 \pm 0,0$ 5	$0,92 \pm 0,0$ 4	$<0,00$ 1	$0,93 \pm 0,0$ 5	$<0,00$ 1	$1,02 \pm 0,0$ 3	$<0,00$ 1	$1,27 \pm 0,0$ 5	$<0,00$ 1

*Примечание:* \* - значимость различий, соответствующая двустороннему критерию Стьюдента для зависимых парных выборок при критическом значении 0,05:  $p_1$  – между показателями до лечения и через 10 дней,  $p_2$  – между показателями до лечения и через 3 месяца,  $p_3$  – между показателями до лечения и через 6 месяцев,  $p_4$  – между показателями до лечения и через 12 месяцев

В основной группе в контрольные сроки наблюдения результаты статистически не отличались от группы сравнения (после лечения  $p=0,860$ ; через 3 месяца  $p=0,900$ ; через 6 месяцев  $p=0,255$ ; через 12 месяцев  $p=0,062$ ).

Показатели индекса РМА у всех пациентов в контрольные сроки наблюдения после проведенного лечения также достоверно снизились по сравнению с исходными данными до лечения в два раза (табл. 5.2). В основной группе в контрольные сроки наблюдения результаты статистически не отличались от группы сравнения (после лечения  $p=0,159$ ; через 3 месяца  $p=0,127$ ; через 6 месяцев  $p=0,217$ ; через 12 месяцев  $p=0,171$ ).

Табл. 5.2

Динамика индекса гингивита РМА ( $M \pm SD$ ) у пациентов с ХГП средней степени тяжести исходно и в контрольные сроки наблюдения после лечения

Исследуемые группы	До лечения	После лечения	$P_1^*$	Через 3 месяца	$P_2^*$	Через 6 месяцев	$P_3^*$	Через 12 месяцев	$P_4^*$
Основная группа	$51,62 \pm 0,6$ 4	$24,82 \pm 0,4$ 7	$<0,00$ 1	$24,7 \pm 0,4$ 8	$<0,00$ 1	$24,79 \pm 0,4$ 6	$<0,00$ 1	$26,24 \pm 0,5$ 1	$<0,00$ 1
Группа сравнения	$50,57 \pm 0,8$ 8	$25,77 \pm 0,4$ 7	$<0,00$ 1	$25,8 \pm 0,5$ 2	$<0,00$ 1	$25,62 \pm 0,4$ 8	$<0,00$ 1	$27,26 \pm 0,5$ 3	$<0,00$ 1

*Примечание:* \* - значимость различий, соответствующая двустороннему критерию Стьюдента для зависимых парных выборок при критическом значении 0,05:  $p_1$  – между показателями до лечения и через 10 дней,  $p_2$  – между показателями до лечения и через 3 месяца,  $p_3$  – между показателями до лечения и через 6 месяцев,  $p_4$  – между показателями до лечения и через 12 месяцев

Через 3, 6 и 12 месяцев после лечения отмечалось достоверное снижение значений пародонтального индекса Рассела у пациентов обеих групп почти в 2,5 раза в сравнении с данными до лечения (табл. 5.3). В основной группе в контрольные сроки наблюдения результаты статистически не отличались от группы сравнения (через 3 месяца  $p=0,285$ ; через 6 месяцев  $p=0,110$ ; через 12 месяцев  $p=0,116$ ).

Табл. 5.3

Динамика пародонтального индекса Рассела ( $M \pm SD$ ) у пациентов с ХГП средней степени тяжести исходно и в контрольные сроки наблюдения после лечения

Исследуемые группы	До лечения	Через 3 месяца	$P_2^*$	Через 6 месяцев	$P_3^*$	Через 12 месяцев	$P_4^*$
Основная группа	3,79±0,08	1,48±0,05	<0,001	1,49±0,04	<0,001	1,55±0,04	<0,001
Группа сравнения	3,82±0,08	1,56±0,05	<0,001	1,59±0,05	<0,001	1,65±0,05	<0,001

*Примечание:* \* - значимость различий, соответствующая двустороннему критерию Стьюдента для зависимых парных выборок при критическом значении 0,05:  $p_1$  – между показателями до лечения и через 10 дней,  $p_2$  – между показателями до лечения и через 3 месяца,  $p_3$  – между показателями до лечения и через 6 месяцев,  $p_4$  – между показателями до лечения и через 12 месяцев

Значения показателей индекса РВІ в ближайшие и отдаленные сроки после лечения у пациентов с ХГП средней степени тяжести значительно снизились от исходных данных, полученных до лечения (табл. 5.4). В основной группе в контрольные сроки наблюдения результаты статистически не отличались от группы сравнения (после лечения  $p=0,613$ ; через 3 месяца  $p=0,538$ ; через 6 месяцев  $p=0,469$ ; через 12 месяцев  $p=0,441$ ).

Табл. 5.4

Динамика индекса РВІ ( $M \pm SD$ ) у пациентов с ХГП средней степени тяжести исходно и в контрольные сроки наблюдения после лечения

Исследуемые группы	До лечения	После лечения	$P_1^*$	Через 3 месяца	$P_2^*$	Через 6 месяцев	$P_3^*$	Через 12 месяцев	$P_4^*$
Основная группа	1,95±0,06	0,98±0,08	<0,001	1,0±0,08	<0,001	1,02±0,08	<0,001	1,05±0,08	<0,001
Группа сравнения	1,99±0,07	1,04±0,08	<0,001	1,07±0,08	<0,001	1,1±0,08	<0,001	1,14±0,08	<0,001

*Примечание:* \* - значимость различий, соответствующая двустороннему критерию Стьюдента для зависимых парных выборок при критическом значении 0,05:  $p_1$  – между показателями до лечения и через 10 дней,  $p_2$  – между показателями до лечения и через 3 месяца,  $p_3$  – между показателями до лечения и через 6 месяцев,  $p_4$  – между показателями до лечения и через 12 месяцев

После проведенного комплексного лечения при измерении глубины пародонтальных карманов через 3 месяца выявлено их уменьшение на 0,8 мм в основной группе, 0,7 мм в группе сравнения ( $p=0,658$ ) (табл. 5.5). Через 6 месяцев

показатель в основной группе уменьшился на 1,4 мм, в группе сравнения на 1 мм, данные между сравниваемыми группами являются статистически значимыми ( $p=0,004$ ). Динамика изменения глубины пародонтальных карманов через 12 месяцев в основной группе уменьшилась на 2 мм, в группе сравнения на 1,7 мм, что свидетельствует о тенденции к дальнейшему снижению глубины пародонтальных карманов ( $P=0,064$ ).

Табл. 5.5

Динамика изменения глубины пародонтальных карманов ( $M\pm SD$ ) у пациентов с ХГП средней степени тяжести исходно и в контрольные сроки наблюдения после лечения

Исследуемые группы	До лечения	Через 3 месяца	$P_1^*$	Через 6 месяцев	$P_2^*$	Через 12 месяцев	$P_3^*$
Основная группа	5,8±0,5	5±0,5	<0,001	4,4±0,5	<0,001	3,8±0,5	<0,001
Группа сравнения	5,8±0,5	5,1±0,5	<0,001	4,8±0,6	<0,001	4,1±0,7	<0,001

*Примечание:* \* - значимость различий, соответствующая двустороннему критерию Стьюдента для зависимых парных выборок при критическом значении 0,05:  $p_1$  – между показателями до лечения и через 3 месяца,  $p_2$  – между показателями до лечения и через 6 месяцев,  $p_3$  – между показателями до лечения и через 12 месяцев

Снижение патологической подвижности зубов после лечения клинически определялось в обеих группах, о чем свидетельствует преобладание I степени подвижности зубов, тогда как до лечения превалировала II степень.

Анализ полученных результатов индексной оценки у пациентов с ХГП средней степени тяжести после проведенного лечения в контрольные сроки наблюдения демонстрирует статистически значимое снижение показателей всех индексов по сравнению с исходными значениями до лечения.



## **5.2. Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения удовлетворенностью фармпрепаратами для местного лечения хронического генерализованного пародонтита**

Все пациенты, получающие лечение в рамках настоящего диссертационного исследования, в домашних условиях самостоятельно давали субъективную оценку каждому лекарственному препарату, входящему в ту или иную схему лечения. Традиционная схема лечения включала в себя 3 препарата: хлоргексидина биглюконат, «Холисал»<sup>TM</sup>, «Имудон»<sup>TM</sup>. 37,5% респондентов указали на неприятный вкус хлоргексидина биглюконата. Рассматривая стоматологический гель «Холисал»<sup>TM</sup> - 45% пациентов отметили высокую стоимость препарата и 30% не понравился своеобразный вкус. При оценке иммуномодулятора «Имудон»<sup>TM</sup> 97,5% пациентов указали на высокую стоимость лекарственного средства, 95% считают неудобной схему лечения – применение препарата 8 раз в день, 87,5% пациентов отмечают приятный вкус таблеток, 55% утверждают, что зарубежное происхождение иммуномодулятора является отрицательным аспектом и 25% пациентов отметили, в качестве недостатка, химическую составляющую препарата.

Схему лечения хронического генерализованного пародонтита с применением новой фармакологической композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» с включением хлоргексидина биглюконата и экстракта эхинацеи пациенты характеризовали следующим образом: 97,5% указали на удобство применения в связи с одноэтапностью использования, так как препарат комбинированный, 95% отметили приятные органолептические свойства композиции (цвет, запах, вкус, консистенция), 80% пациентов считают положительной стороной включение в качестве активной лекарственной добавки иммуномодулятора растительного происхождения и 55% респондентов поддерживают отечественную ориентированность лекарственного средства.

### 5.3. Оценка качества жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести после проведенного лечения

При сравнительном анализе отдельных доменов опросника ОНП – 14 – RU в отдаленные сроки после лечения выявлены достоверные различия между их средними значениями (табл. 5.6). Среднее значение домена «Проблемы в общении» через 12 месяцев в основной группе характеризовалось более низким показателем по сравнению с группой сравнения ( $p=0,007$ ). Критерий «Проблемы в повседневной жизни» через 6 и 12 месяцев в основной группе также характеризовался низким значением в сравнении с группой контроля ( $p=0,05$  и  $p=0,01$ ).

Таблица 5.6

Значения параметров качества жизни у пациентов основной группы и группы сравнения через 6 и 12 месяцев после лечения

Группы, участвующие в исследовании	Проблемы при приеме пищи			Проблемы в общении			Проблемы в повседневной жизни		
	До лечения	Через 6 месяцев в	Через 12 месяцев в	До лечения	Через 6 месяцев в	Через 12 месяцев в	До лечения	Через 6 месяцев в	Через 12 месяцев в
Основная группа	10,4±1,39	3,85±0,92	3,92±0,99	10,47±1,97	3,47±1,04	3,6±1,03	8,75±2,21	2,47±1,03	2,75±0,95
P*	P <sub>1</sub> =0,216	P <sub>2</sub> =0,305	P <sub>3</sub> =0,405	P <sub>1</sub> =0,187	P <sub>2</sub> =0,259	<b>P<sub>3</sub>=0,007</b>	P <sub>1</sub> =0,386	<b>P<sub>2</sub>=0,005</b>	<b>P<sub>3</sub>=0,001</b>
Группа сравнения	10,75±1,1	3,75±1,41	4,12±1,14	9,92±1,71	3,75±1,13	4,2±0,91	8,32±2,14	2,9±0,87	3,25±0,74

*Примечание:* \* - значимость различий, соответствующая двустороннему критерию Стьюдента для независимых парных выборок при критическом значении 0,05: p<sub>1</sub> – между показателями основной группы и группы сравнения до лечения, p<sub>2</sub> – между показателями основной группы и группы сравнения через 6 месяцев после лечения, p<sub>3</sub> – между показателями основной группы и группы сравнения и через 12 месяцев после лечения

Интегральное значение влияния стоматологического здоровья на качество жизни по данным индекса  $\sum$ ОНП – 14 – RU через 6 месяцев после проведенного лечения в основной группе снизилось на 69% (9,82±1,32), в группе сравнения на 65,5% (10,25±1,96) (рис. 5.1). Данные основной группы и группы сравнения

между собой не являются статистически значимыми ( $p=0,258$ ). Через 12 месяцев показатели опросника по сравнению с данными до лечения снизились в основной группе на 65,5% ( $10,3 \pm 1,62$ ), в группе сравнения на 62,1% ( $11,62 \pm 1,73$ ). Показатели основной группы достоверно отличаются от показателей группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

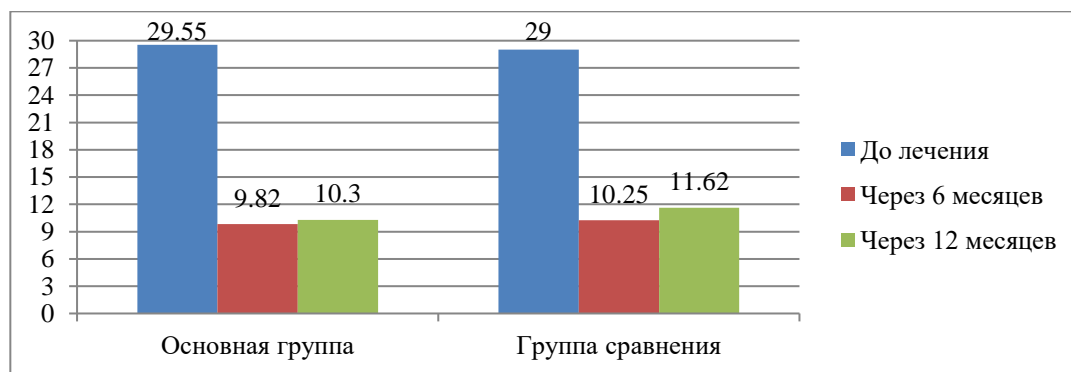


Рис. 5.1. Динамика показателей качества жизни пациентов основной группы и группы сравнения через 6 и 12 месяцев после лечения

В целом значения интегрального показателя  $\sum \text{ОНП} - 14 - \text{RU}$  в основной группе и группе контроля через 6 и 12 месяцев после проведенного лечения имели тенденцию к снижению, что характеризует хороший уровень качества жизни, обусловленный стоматологическим здоровьем, доказывая эффективность проводимого лечения.

#### 5.4. Сравнительный анализ рентгенологического метода исследования после проведенного лечения

После проведенного комплексного лечения, на ортопантомограммах определяется уплотнение кортикальной пластинки и более четкий рисунок костной ткани (рис. 5.2).



Рис. 5.2. ОПТГ пациентки основной группы Ю. (37 лет) через год после лечения

При оценке состояния костной ткани, используя индекс Фукса, наблюдается тенденция к увеличению значений в исследуемых группах (табл. 5.7).

Таблица 5.7

Динамика изменения индекса Фукса ( $M \pm SD$ ) у пациентов с ХГП средней степени тяжести исходно и в контрольные сроки наблюдения после лечения

Исследуемые группы	До лечения	Через 6 месяцев	$P_1^*$	Через 12 месяцев	$P_2^*$
Основная группа	$0,57 \pm 0,08$	$0,59 \pm 0,07$	0,294	$0,66 \pm 0,04$	<0,001
Группа сравнения	$0,56 \pm 0,09$	$0,58 \pm 0,08$	0,306	$0,64 \pm 0,04$	<0,001

*Примечание:* \* - значимость различий, соответствующая двустороннему критерию Стьюдента для зависимых парных выборок при критическом значении 0,05:  $p_1$  – между показателями до лечения и через 6 месяцев,  $p_2$  – между показателями до лечения и через 12 месяцев

В обеих группах через 6 месяцев показатель одинаково увеличился на 0,02 балла, что статистически не значимо как по сравнению с исходными данными, так и между группами ( $p=0,552$ ). Через 12 месяцев в основной группе индекс Фукса вырос с  $0,57 \pm 0,08$  до  $0,66 \pm 0,04$ , в группе сравнения – от  $0,56 \pm 0,09$  до  $0,64 \pm 0,04$ .



Начиная с 5 дня применения новой фармакологической композиции, выявлено, что условно-патогенная микробиота, доминирующая до лечения в содержимом пародонтальных карманов, выделялась не у всех пациентов. На 10 день лечения микробиота пародонтальных карманов стабилизировалась, что характеризовалось доминированием в посевах монокультур, представленных бактериями рода *Streptococcus*  $\beta$  гемолитическими и не гемолитическими (100%) или двучленными ассоциациями бактерий рода *Lactobacillus* (30%) и *Propionibacterium* (20%) со *Streptococcus*. Через 30 дней после лечения с применением новой фармакологической композиции микробный пейзаж пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести существенно не отличался от такового на 10 день лечения (рис. 5.3).

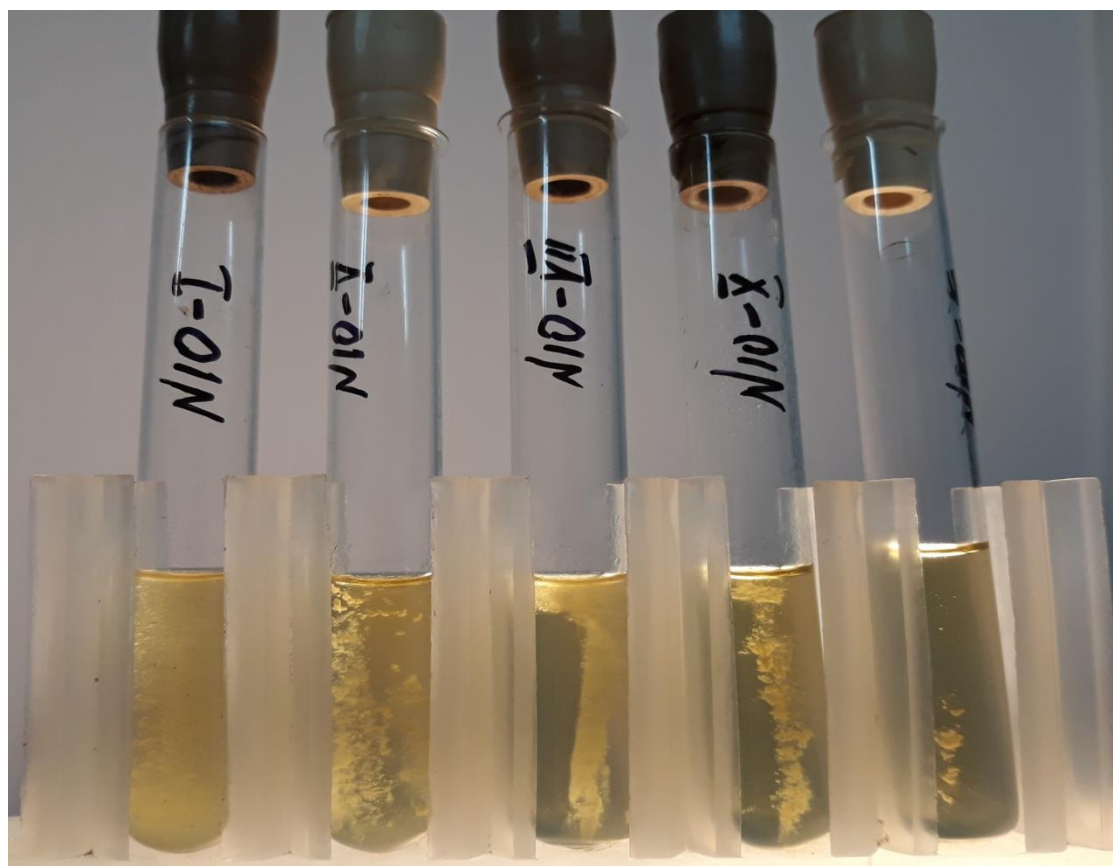


Рис. 5.3. Характер роста микробиоты в тиогликолевой среде до, на 5, 7, 10 сутки и через месяц после проведенного лечения у пациента основной группы.

### 5.5.2. Сравнительный анализ неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта

Результаты адсорбционной способности эпителиальных клеток слизистой оболочки рта представлены в табл. 5.9.

Таблица 5.9

Показатели адсорбционной способности эпителиальных клеток десны ( $M \pm SD$ ) у пациентов с ХГП средней степени тяжести исходно и в контрольные сроки наблюдения после лечения

Исследуемые группы	До лечения	После лечения	$P_1^*$	Через 3 месяца	$P_2^*$	Через 6 месяцев	$P_3^*$	Через 12 месяцев	$P_4^*$
Основная группа	1,62±0,2 7	3,15±0,3 7	<0,00 1	3,12±0,3 5	<0,00 1	3,1±0,3 3	<0,00 1	3,07±0,2 5	<0,00 1
Группа сравнения	1,59±0,3 4	3,11±0,3 6	<0,00 1	3,08±0,2 6	<0,00 1	3,06±0,3 3	<0,00 1	3,02±0,2 6	<0,00 1

*Примечание:* \* - значимость различий, соответствующая двустороннему критерию Стьюдента для зависимых парных выборок при критическом значении 0,05:  $p_1$  – между показателями до лечения и через 10 дней,  $p_2$  – между показателями до лечения и через 3 месяца,  $p_3$  – между показателями до лечения и через 6 месяцев,  $p_4$  – между показателями до лечения и через 12 месяцев

После проведенного лечения, в ближайшие и отдаленные сроки, в обеих группах наблюдается стойкое увеличение среднего цитоморфологического коэффициента в два раза по сравнению с исходными данными, что свидетельствует о повышении защитных механизмов слизистой оболочки полости рта. СЦК между исследуемыми группами статистически не отличался в контрольные сроки наблюдения (после лечения  $p=0,57$ , через 3 месяца  $p=0,595$ , через 6 месяцев  $p=0,522$ , через 12 месяцев  $p=0,414$ ).

При этом в основной группе и группе сравнения после проведенного лечения большую часть занимали эпителиоциты 3 и 4 групп, имеющие от 50 и более кокков на своей поверхности, деформированную форму, светлую цитоплазму и ядро (рис. 5.4).

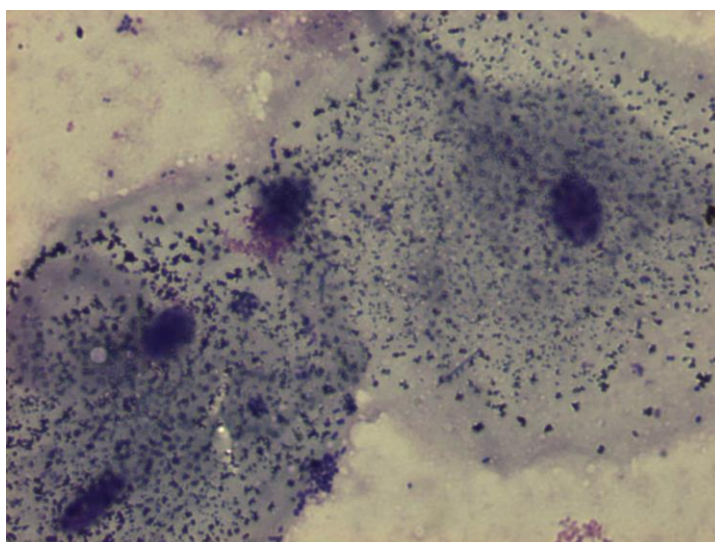


Рис. 5.4. Микрофотография эпителиальной клетки слизистой оболочки десны 4 группы активности, адсорбирующей более 100 микроорганизмов.

Окраска по Романовскому – Гимзе

### **5.5.3. Изменение количественного состава и функциональной активности фагоцитов в крови, взятой из десны после лечения**

#### *Лейкоцитарный состав крови*

Через 6 месяцев после проведенного лечения в крови десны зафиксировано достоверное снижение, как общего количества лейкоцитов, так и фагоцитов (табл. 5.10). Количество нейтрофилов и моноцитов после лечения в обеих группах статистически не отличалось. Не выявлено также достоверных различий показателей лейкоцитарной формулы контрольной группы и исследуемых групп после лечения.



Показатели лейкограммы крови, взятой из десны у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения и через 6 месяцев после лечения

Показатели лейкограммы	После лечения		До лечения	Контрольная группа
	Основная группа	Группа сравнения		
Общее количество лейкоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,5 $\pm$ 1,5*	3,8 $\pm$ 1,5*	21,26 $\pm$ 1,42	1,03 $\pm$ 0,19
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,5 $\pm$ 0,5*	1,6 $\pm$ 0,4*	9,13 $\pm$ 2,91	0,39 $\pm$ 0,09
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,7 $\pm$ 0,25*	1,9 $\pm$ 0,25*	10,58 $\pm$ 2,79	0,59 $\pm$ 0,09
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,35 $\pm$ 0,08*	0,36 $\pm$ 0,08*	0,68 $\pm$ 0,30	0,08 $\pm$ 0,04

Примечание: \* отмечены показатели, достоверно отличающиеся от показателей до лечения.

### *Поглотительная активность фагоцитов*

После проведенного лечения, по сравнению с исходным уровнем, поглотительная активность нейтрофилов и моноцитов значительно снизилась, о чём свидетельствует уменьшение количества фагоцитирующих клеток и снижение фагоцитарного числа (табл. 5.11). При этом количество фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов, а также частиц латекса на активную клетку после лечения статистически не отличалось между группами.

Таблица 5.11

Поглотительная активность фагоцитов в крови, взятой из десны у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения и после лечения

	До лечения		После лечения			
	Нейтрофилы	Моноциты	Нейтрофилы		Моноциты	
			Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Количество фагоцитирующих клеток, $\cdot 10^9/\text{л}$	7,37 $\pm$ 2,35	0,57 $\pm$ 0,25	0,24 $\pm$ 0,06*	0,26 $\pm$ 0,06*	0,054 $\pm$ 0,027*	0,058 $\pm$ 0,029*
Количество частиц латекса на активную клетку	3,3 $\pm$ 0,2	4,4 $\pm$ 0,1	2,63 $\pm$ 0,07*	2,19 $\pm$ 0,05*	3,19 $\pm$ 0,13*	3,00 $\pm$ 0,11*

Примечание: \* отмечены показатели, достоверно отличающиеся от показателей до лечения.

Через 6 месяцев после лечения в обеих группах среди нейтрофилов и моноцитов преобладали популяции с низким фагоцитарным потенциалом (рис. 5.5). Однако в группе сравнения 25% нейтрофилов и 48% моноцитов обладали средней и высокой поглотительной активностью, тогда как в основной

группе сохранялись лишь единичные фагоциты со средней и высокой поглотительной активностью.

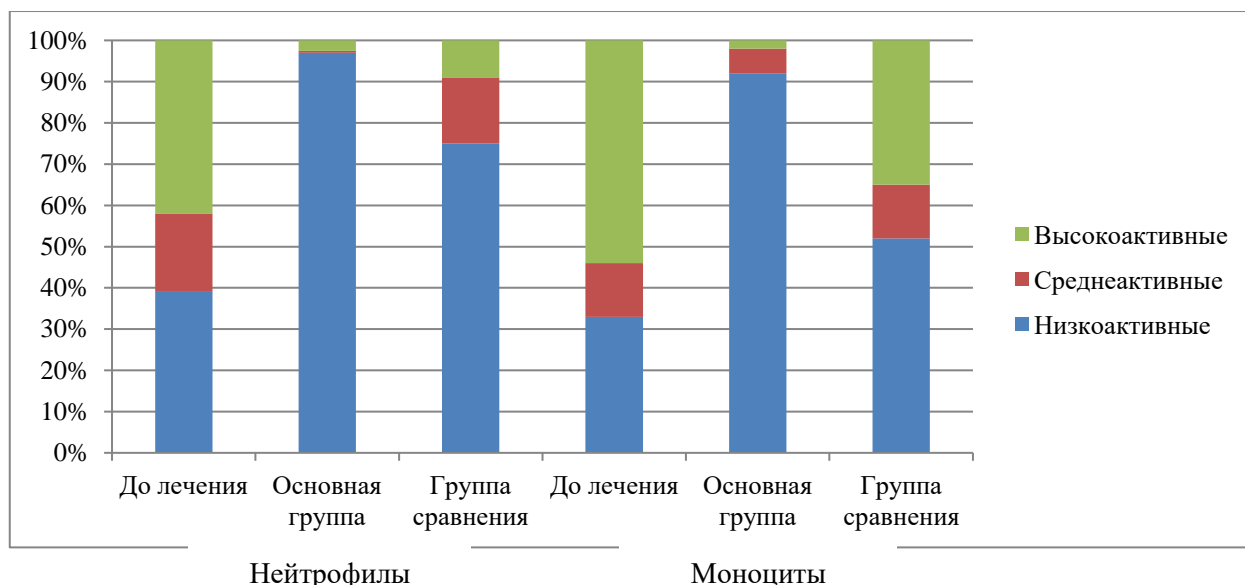


Рис. 5.5. Популяционный состав фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов крови, взятой из десны у пациентов с ХГП средней степени тяжести до и после лечения.

#### *Переваривающая способность фагоцитов*

Переваривающая активность нейтрофилов и моноцитов, по сравнению с исходными показателями, значительно снижается в обеих группах после проведенного лечения, о чем свидетельствует уменьшение количества гранул формазана на активную клетку при постановке спонтанного и стимулированного НСТ-теста. В обеих группах значительно возросли показатели НСТ-теста после стимуляции пирогеналом, что свидетельствовало о возрастании резервной мощности клеток (табл. 5.12).

Таблица 5.12

Переваривающая способность фагоцитов в крови, взятой из десны у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения и после лечения

	До лечения		После лечения			
	Нейтрофи- лы	Моноци- ты	Нейтрофилы		Моноциты	
			Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Количество НСТ- позитивных клеток, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,45 $\pm$ 2,06	0,50 $\pm$ 0,2 2	0,012 $\pm$ 0,003*	0,11 $\pm$ 0,03*	0,012 $\pm$ 0,06*	0,038 $\pm$ 0,019*
Количество гранул формазана на активную клетку	3,33 $\pm$ 0,65	3,67 $\pm$ 0,6 5	2,13 $\pm$ 0,84	2,2 $\pm$ 0,13*	1,75 $\pm$ 0,85*	2,79 $\pm$ 0,16*
Количество НСТ- позитивных клеток при стимулированном тесте, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,76 $\pm$ 2,15	0,51 $\pm$ 0,2 3	0,037 $\pm$ 0,00855*	0,13 $\pm$ 0,03*	0,028 $\pm$ 0,014*	0,044 $\pm$ 0,022*
Количество гранул формазана на активную клетку при стимулированном НСТ-тесте	3,66 $\pm$ 0,17	4,54 $\pm$ 0,2 0	2,6 $\pm$ 0,28*	2,75 $\pm$ 0,06*	2,27 $\pm$ 0,20*	3,35 $\pm$ 0,27*

Примечание: \* отмечены показатели, достоверно отличающиеся от показателей до лечения.

После проведенного лечения, как в основной группе, так и в группе сравнения среди нейтрофилов и моноцитов преобладали популяции фагоцитов с низкой переваривающей способностью, однако доли средне- и высокоактивных фагоцитов после лечения имудоном, были выше, чем после лечения НФК (рис. 5.6.).

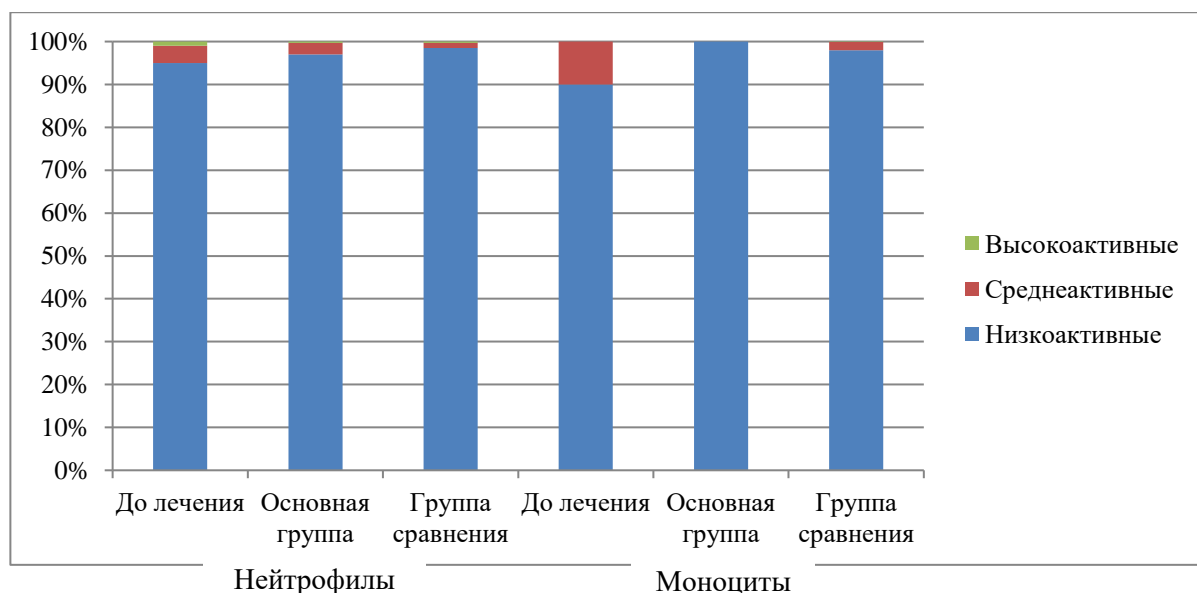


Рис. 5.6. Популяционный состав НСТ - позитивных нейтрофилов и моноцитов десневой крови у пациентов с ХГП средней степени тяжести до лечения и после лечения.

## 5.6. Резюме

Проведенное комплексное лечение в исследуемых группах приводит к положительной индексной динамике, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки лечения, что отражается в повышении уровня качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем.

Увеличение среднего цитоморфологического коэффициента в два раза после проведенного лечения указывает на повышение местных защитных механизмов.

Возрастание показателей НСТ-теста после стимуляции пирогеналом и наличие единичных фагоцитов со средней и высокой поглотительной и переваривающей активностью после лечения с применением новой фармакологической композиции свидетельствует о снижении риска возникновения рецидива заболевания.

В результате микробиологического исследования в содержимом пародонтальных карманов на 5 и 7 сутки применения новой фармакологической композиции выявлено снижение количественного и качественного состава микробиоты. К 10 дню и через 30 дней после лечения высевались в основном

факультативные грамположительные кокки рода *Streptococcus* (100%) с  $\beta$  гемолизом и без гемолиза, а также присутствовали палочки *Lactobacillus* spp. (30%) и *Propionibacterium* spp. (20%). Индикация данных микроорганизмов после проведенного лечения оправданна, так как они являются представителями нормобиоты пародонтальной области.

Результаты анкетного интервьюирования пациентов основной группы позволяют заключить, что новая фармакологическая композиция удобна в применении и обладает приятными органолептическими свойствами. Выявлено импонирующее пациентам отечественной ориентированности препарата и включения в состав композиции иммуномодулятора растительного происхождения.

### Клинический пример №1

Пациентка Н., 44 года.

Жалобы: на боль, дискомфорт, кровоточивость десен, запах изо рта, чувствительность зубов.

Анамнез заболевания: симптомы около 5 лет, ранее лечение по поводу воспалительных заболеваний десен не проводилось.

Status localis: Галитоз. Гигиена полости рта неудовлетворительная. Над- и поддесневые мягкие и минерализованные зубные отложения. Маргинальный край десны цианотичен, отечен. При зондировании определяется профузная кровоточивость, грануляционная ткань, пародонтальные карманы глубиной 5,04 мм. Подвижность зубов II степени. КПУ=18; ОНІ-S=1,87; РМА=50%; ПИ=3,8; РВІ=1,78 (рис. 5.7.).



Рис. 5.7. Осмотр полости рта

ОПТГ: деструкция костной ткани межзубных перегородок от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  длины корней зубов. Индекс Фукса = 0,57.

Диагноз: K05.31 Хронический генерализованный пародонтит (средняя степень тяжести).

$\Sigma$ ОНІР-14-RU=32; СЦК=1,65.

Общее количество лейкоцитов в крови, взятой из десны  $20,3 \cdot 10^9/\text{л}$  из них нейтрофилов  $9,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов  $10,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , моноцитов  $0,67 \cdot 10^9/\text{л}$ ;

Поглотительная активность: количество фагоцитирующих моноцитов  $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $5,21 \cdot 10^9/\text{л}$ ; частиц латекса на 1 моноцит 4,0, нейтрофил 2,8.

Переваривающая способность: количество НСТ-позитивных моноцитов  $0,31 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ; количество гранул формазана на активный моноцит 3,0, нейтрофил 2,4; количество НСТ-позитивных моноцитов при стимуляции  $0,42 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $4,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ; количество гранул формазана на активный моноцит при стимуляции 4,0, нейтрофил 3,5.

Лечение: Пациентке назначено комплексное пародонтологическое лечение с применением НФК в течение 10 дней 2 раза в сутки после чистки зубов. Даны рекомендации по рациональной гигиене полости рта.

**Осмотр через 10 дней.** Жалоб нет. Обращение с целью осмотра.

Status localis: Гигиена полости рта удовлетворительная. Маргинальный край десны бледно розового цвета. Подвижность зубов II степени. ОНI-S=0,83; РМА=25%; РВI=0,96; СЦК=3,18.

**Осмотр через 3 месяца:** Жалоб нет. Обращение с целью осмотра.

Status localis: Гигиена полости рта удовлетворительная. Маргинальный край десны бледно розового цвета. Превалирует подвижность зубов I степени. При зондировании определяются пародонтальные карманы глубиной 4,5 мм. ОНI-S=0,83; РМА=25%; ПИ=1,5; РВI=1,07; СЦК=3,1.

**Осмотр через 6 месяцев:** Жалоб нет. Обращение с целью осмотра.

Status localis: Гигиена полости рта удовлетворительная. Маргинальный край десны бледно розового цвета. При зондировании определяются пародонтальные карманы глубиной 4,42 мм (рис.5.8.). Превалирует подвижность зубов I степени. ОНI-S=1,0; РМА=26,2%; ПИ=1,54; РВI=1,11.



Рис. 5.8. Осмотр полости рта через 6 месяцев, состояние после зондирования

ОПТГ: деструкция костной ткани межзубных перегородок от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  длины корней зубов. Индекс Фукса = 0,58.

$\Sigma$ ОИР-14-RU=9; СЦК=3,01.

Общее количество лейкоцитов в крови, взятой из десны  $3,6 \cdot 10^9/\text{л}$  из них нейтрофилов  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов  $1,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , моноцитов  $0,32 \cdot 10^9/\text{л}$ ;

Поглотительная активность: количество фагоцитирующих моноцитов  $0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ; частиц латекса на 1 моноцит 3,0, нейтрофил 2,1.

Переваривающая способность: количество НСТ-позитивных моноцитов  $0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $0,09 \cdot 10^9/\text{л}$ ; количество гранул формазана на активный моноцит 0,9, нейтрофил 1,1; количество НСТ-позитивных моноцитов при стимуляции  $0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ ; количество гранул формазана на активный моноцит при стимуляции 2,1, нейтрофил 2,2.

**Осмотр через 12 месяцев:** Жалоб нет. Обращение с целью осмотра.

Status localis: Гигиена полости рта удовлетворительная. Маргинальный край десны бледно розового цвета, уплотнен. При зондировании определяются пародонтальные карманы глубиной 4,23 мм (рис. 5.9.) . Превалирует подвижность зубов I степени. ОИ-S=1,33; РМА=27,4%; ПИ=1,64; РВІ=1,14.





Рис. 5.9. Осмотр полости рта через 12 месяцев, состояние после зондирования

ОПТГ: деструкция костной ткани межзубных перегородок от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  длины корней зубов. Индекс Фукса = 0,6.

$\Sigma$ ОИР-14-RU=13; СЦК=2,93.

### Клинический пример №2

Пациентка Е., 36 лет.

Жалобы: на боль, дискомфорт, кровоточивость десен при чистке зубов и при приеме пищи, изменение цвета десен, запах изо рта, чувствительность зубов.

Анамнез заболевания: симптомы около 4 лет, ранее 2 года назад проводилось лечение воспалительных заболеваний десен, улучшение наблюдалось в течение 2-3 месяцев.

Status localis: Галитоз. Гигиена полости рта неудовлетворительная. Над- и поддесневые мягкие и минерализованные зубные отложения. Маргинальный край десны цианотичен, отечен. При зондировании определяется профузная кровоточивость, грануляционная ткань, пародонтальные карманы глубиной 4,46 мм. Подвижность зубов II степени. КПУ=13; ОИ-S=2,8; РМА=51,8%; ПИ=3,64; РВИ=1,96.

ОПТГ: деструкция костной ткани межзубных перегородок от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  длины корней зубов. Индекс Фукса = 0,62 (рис. 5.10.) .



Рис. 5.10. ОПТГ пациентки Е. (36 лет) в основной группе до лечения

Диагноз: K05.31 Хронический генерализованный пародонтит (средняя степень тяжести).

$\Sigma$ ОИР-14-RU=34; СЦК=1,42.

Общее количество лейкоцитов в крови, взятой из десны  $19,23 \cdot 10^9/\text{л}$  из них нейтрофилов  $8,97 \cdot 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов  $9,18 \cdot 10^9/\text{л}$ , моноцитов  $0,34 \cdot 10^9/\text{л}$ ;

Поглотительная активность: количество фагоцитирующих моноцитов  $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $7,23 \cdot 10^9/\text{л}$ ; частиц латекса на 1 моноцит 4,10, нейтрофил 3,1.

Переваривающая способность: количество НСТ-позитивных моноцитов  $0,60 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $6,12 \cdot 10^9/\text{л}$ ; количество гранул формазана на активный моноцит 3,4, нейтрофил 3,2; количество НСТ-позитивных моноцитов при стимуляции  $0,63 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $6,45 \cdot 10^9/\text{л}$ ; количество гранул формазана на активный моноцит при стимуляции 4,0, нейтрофил 3,4.

Лечение: Пациентке назначено комплексное пародонтологическое лечение с применением НФК в течение 10 дней 2 раза в сутки после чистки зубов. Даны рекомендации по рациональной гигиене полости рта.

**Осмотр через 10 дней.** Жалоб нет. Обращение с целью осмотра.

Status localis: Гигиена полости рта удовлетворительная. Маргинальный край десны бледно розового цвета. Подвижность зубов II степени. ОНІ-S=0,83; РМА=24,7%; РВІ=0,89; СЦК=3,18.

**Осмотр через 3 месяца:** Жалоб нет. Обращение с целью осмотра.

Status localis: Гигиена полости рта удовлетворительная. Маргинальный край десны бледно розового цвета. Превалирует подвижность зубов I степени. При зондировании определяются пародонтальные карманы глубиной 4,28 мм. ОНІ-S=0,83; РМА=24,7%; ПИ=1,6; РВІ=0,89; СЦК=3,01.

**Осмотр через 6 месяцев:** Жалоб нет. Обращение с целью осмотра.

Status localis: Гигиена полости рта удовлетворительная. Маргинальный край десны бледно розового цвета. При зондировании определяются пародонтальные карманы глубиной 4,07 мм. Превалирует подвижность зубов I степени. ОНІ-S=0,99; РМА=25,9%; ПИ=1,6; РВІ=0,92.

ОПТГ: деструкция костной ткани межзубных перегородок от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  длины корней зубов. Индекс Фукса = 0,64.

$\sum$ ОНІР-14-RU=8; СЦК=3,18.

Общее количество лейкоцитов в крови, взятой из десны  $2,89 \cdot 10^9$ /л из них нейтрофилов  $1,25 \cdot 10^9$ /л, лимфоцитов  $1,39 \cdot 10^9$ /л, моноцитов  $0,29 \cdot 10^9$ /л;

Поглотительная активность: количество фагоцитирующих моноцитов  $0,04 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилов  $0,25 \cdot 10^9$ /л; частиц латекса на 1 моноцит 3,1, нейтрофил 2,62.

Переваривающая способность: количество НСТ-позитивных моноцитов  $0,01 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилов  $0,01 \cdot 10^9$ /л; количество гранул формазана на активный моноцит 1,7, нейтрофил 2,18; количество НСТ-позитивных моноцитов при стимуляции  $0,02 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилов  $0,04 \cdot 10^9$ /л; количество гранул формазана на активный моноцит при стимуляции 2,3, нейтрофил 2,56.

**Осмотр через 12 месяцев:** Жалоб нет. Обращение с целью осмотра.

Status localis: Гигиена полости рта удовлетворительная. Маргинальный край десны бледно розового цвета, уплотнен. При зондировании определяются

пародонтальные карманы глубиной 3,28 мм. Превалирует подвижность зубов I степени. ОНI-S=1,05; РМА=25,9%; ПИ=1,68; РВI=0,96.

ОПТГ: деструкция костной ткани межзубных перегородок преимущественно на  $\frac{1}{3}$  длины корней зубов. Индекс Фукса = 0,66 (рис. 5.11).

$\Sigma$ ОНП-14-RU=8; СЦК=3,1.



Рис. 5.11. ОПТГ пациентки Е. (36 лет) в основной группе через 12 месяцев после лечения

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как было отмечено, результаты эпидемиологических обследований свидетельствуют о том, что распространенность воспалительно – деструктивных заболеваний пародонта более 85% [54, 91, 136, 201]. Несмотря на многочисленные существующие на сегодняшний день методики и средства лечения данной патологии, как на местном, так и на системном уровнях, не теряет актуальности вопрос оптимизации схем лечения, с целью повышения эффективности проводимых лечебных мероприятий. Известно, что лечение хронического пародонтита, должно быть комплексным и в связи с этиологией и патогенезом заболевания, где немаловажную роль играют иммунные механизмы деструкции костной ткани, обоснованным является местное применение антисептиков и иммуномодуляторов [93, 141, 154, 174].

Кроме того, актуальность поиска новых методов лечения хронического генерализованного пародонтита, связана и с существенным снижением качества жизни больного за счет высокого риска потери зубов, наличия в период обострения гноетечения, кровоточивости, боли в деснах, запаха изо рта, подвижности и чувствительности зубов, интоксикации организма [16, 120]. Изложенные факты определили цели и задачи настоящего диссертационного исследования.

Согласно данным анкетирования врачей стоматологов города Тюмени, занимающихся лечением заболеваний пародонта, в арсенале докторов имеется достаточное количество фармакологических препаратов для лечения, но при этом 75% респондентов отмечают недостаток локальных лекарственных средств с иммуностропным действием. При назначении лекарств, входящих в традиционную схему лечения, пациенты, принявшие участие в исследовании, указывали на неудобство применения препаратов – 8 раз в день, высокую стоимость и неприятный вкус некоторых из них. Приведенные факты очередной раз подтверждают необходимость оптимизации схемы лечения путем создания новой

фармакологической композиции для местного применения, включающей в себя антисептик и иммуномодулятор растительного происхождения.

Для решения данной задачи в ФГБУН ИОС УрО РАН была создана новая фармакологическая композиция в виде мягкой лекарственной формы для местного применения на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» и активных лекарственных добавок: антисептика, активного в отношении пародонтопатогенной микрофлоры, хлоргексидина биглюконата и иммуномодулятора растительного происхождения – экстракта эхинацеи. Инновационная композиция получила название: «Препарат для лечения пародонтита» и защищена патентом Российской Федерации № 2604128 от 14.10.2016 года (авторы – Руманова А.И., Брагин А.В., Ронь Г.И., Нагаева М.О., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Ларионов Л.П. и др.).

Исследование противомикробной активности настоящей фармакологической композиции в эксперименте на животных было затруднено в связи со сложностью воссоздания адекватной модели воспаления тканей пародонта, вызванной пародонтопатогенной микробиотой, а также неконтролируемостью периодов обострения и ремиссии хронического пародонтита у лабораторных животных. Учитывая данные обстоятельства, нами была проведена оценка безопасности применения композиции в биологических системах при лечении термической травмы слизистой оболочки, не затрагивая методики бактериологического эксперимента как *in vivo*, так и *in vitro*. Актуальной задачей также являлось изучение свойств сочетанного применения компонентов, входящих в состав композиции в живом организме, так как ранее были изучены безопасность и эффективность использования отдельно каждого из ингредиентов. В результате экспериментального исследования новой фармакологической композиции на основе «Силативита» с включением хлоргексидина биглюконата и экстракта эхинацеи установлено наличие противовоспалительного и ранозаживляющего действия на слизистую оболочку рта; отсутствие сенсibiliзирующего, местнораздражающего действия на слизистую оболочку глаза и токсического воздействия на обмен веществ, состав

крови, внутренние органы лабораторных животных, что доказывает безопасность композиции и возможность ее использования в клинической практике.

Эффективность клинического применения новой фармакологической композиции и ее сравнение с препаратами, входящими в традиционную схему лечения (хлоргексидина биглюконат 0,05%, «Холисал»™, «Имудон»™), оценивали на основании результатов: аналого-визуальной шкалы, включающей в себя также субъективную характеристику каждого препарата, входящего в схему лечения; индексов (ОНИ-S, РМА, РІ, РВІ, Фукса); глубины пародонтальных карманов и подвижности зубов; рентгенологического метода исследования; измерения уровня качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем ( $\Sigma$ ОНИР – 14 – RU); лабораторных методов: бактериологического исследования, определения неспецифической резистентности слизистой оболочки рта с подсчетом среднего цитоморфологического коэффициента, гематологического исследования капиллярной крови из десны (количество и функциональная активность фагоцитов).

Результаты первичного клинического стоматологического обследования пациентов молодого возраста с ХГП средней степени тяжести демонстрируют жалобы на кровоточивость десен (100%), запах изо рта (88,75%), подвижность зубов (73,75%), чувствительность зубов (33,75%), дискомфорт и боль в деснах (13,75%). Также у пациентов наблюдали неудовлетворительный уровень гигиены рта (ОНИ-S =  $2,47 \pm 0,05$ ), а показатели модифицированного индекса кровоточивости (РВІ =  $1,97 \pm 0,06$ ), пародонтального индекса (ПИ =  $3,8 \pm 0,08$ ) и индекса гингивита (РМА =  $51,09 \pm 0,74$ ) характеризовали среднюю степень воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта. Глубина пародонтальных карманов у пациентов до лечения составила  $5,8 \pm 0,5$  мм, подвижность зубов в основном соответствовала II степени.

Индекс Фукса, характеризующий степень резорбции альвеолярной кости, имел показатель  $0,56 \pm 0,08$ , свидетельствующий о резорбции костной ткани от  $1/3$  до  $2/3$  длины корня, что подтверждено рентгенографически. Результаты анкетирования указывали на неудовлетворительный уровень качества жизни,

обусловленный стоматологическим здоровьем (в основной группе  $29,55 \pm 4,15$  баллов, в группе сравнения –  $29 \pm 3,64$  баллов).

Клинико-лабораторное исследование неспецифической резистентности слизистой оболочки десны у пациентов с ХГП средней степени тяжести выявило снижение показателя СЦК ( $1,6 \pm 0,3$ ). В полученных мазках преобладали эпителиоциты 1 и 2 групп активности, что свидетельствует о снижении защитных механизмов слизистой оболочки рта при хроническом пародонтите.

При гематологическом исследовании выявлено увеличение общего количества лейкоцитов в крови из десны у пациентов с пародонтитом почти в 20 раз по сравнению с таковым показателем у здоровых лиц. Если у здоровых лиц в лейкоцитарной формуле крови из десны преобладали лимфоциты, что, скорее всего, отражает напряжение специфических иммунных механизмов на уровне ротовой полости, имеющей постоянную антигенную стимуляцию, то при пародонтите в крови, взятой из десны отмечено равное количество, как нейтрофилов, так и лимфоцитов, при этом содержание моноцитов также возросло более чем в 7 раз. Значительное возрастание количества фагоцитов в крови десны отражает выраженность местной воспалительной реакции, а лимфоцитоз – участие иммунных механизмов в патогенезе деструктивного процесса. У пациентов с пародонтитом в периферической крови, взятой из вены, был выявлен небольшой лейкоцитоз, который отражает общую реакцию организма на наличие воспалительного очага в ротовой полости. В лейкограмме отмечено возрастание абсолютного количества, как нейтрофилов, так и лимфоцитов.

В крови из десны, у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, значительно увеличено абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов, способных к перевариванию поглощенного материала, при этом количество частиц латекса на одну активную клетку меньше, чем у здоровых лиц. Среди моноцитов и нейтрофилов преобладали высокоактивные популяции, тогда как процент среднеактивных клеток был значительно ниже. Переваривающая способность фагоцитов существенно выше при наличии пародонтита, о чём свидетельствовало увеличение НСТ-позитивных фагоцитов и



количества гранул формазана на активную клетку. После стимуляции пирогеналом показатели НСТ – теста достоверно не отличались от спонтанного, что является следствием гиперактивности клеток и снижении их резервной мощности при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести.

Научно доказана роль «респираторного взрыва» в развитии болезней пародонта. Коллагенолитические энзимы, гиалуронидаза, хондроитин сульфатазы, под действием которых расщепляется коллаген и гликозаминогликан, присутствующий в соединительной ткани и костных хрящах, продуцируются активными фагоцитами, что приводит к разрушению связочного аппарата и, как следствие, появлению подвижности зубов [33, 198]. Таким образом, лейкоцитарная инфильтрация пародонта при его воспалении представлена фагоцитами с высоким повреждающим потенциалом. Следовательно, включение препаратов, воздействующих на неспецифические факторы иммунологической защиты, патогенетически обосновано при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести.

В содержимом пародонтальных карманов при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести микробиота представлена в виде ассоциаций, абсолютными доминантами в которых являлись резидентные бактерии рода *Streptococcus*  $\beta$  с гемолизом и без гемолиза. Ассоциантами чаще являлись бактерии рода *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Micrococcus*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, а также грамотрицательные палочки. В единичных случаях встречались грамположительные *Corynebacterium* spp. и грамотрицательные подвижные *Spirillum* spp. Полученные результаты микробиологического исследования содержимого пародонтальных карманов объясняются тем, что при нарушении взаимоотношений между макроорганизмом и аутофлорой, под влиянием внешних или внутренних факторов, представители нормальной микробиоты полости рта могут вызывать патологические процессы [73, 103, 117, 247]. Снижение количественного и качественного состава микробиоты уже на 5 и 7 сутки

применения новой фармакологической композиции возникает вследствие того, что стрептококки, как эволюционно наиболее адаптированные микроорганизмы, при ферментации углеводов активно продуцируют молочную кислоту и благодаря этому являются сильными антагонистами по отношению ко многим гнилостным бактериям, встречающимся в полости рта [38, 80, 221, 249]. На 10 день использования НФК установлена нормализация физиологического состояния биотопа пародонтальных карманов, что дает основание рекомендовать препарат для применения в практической стоматологии с обоснованием длительности курса лечения в течение 10 дней. Результаты проведенного бактериологического исследования также позволяют заключить о важной роли в течении воспалительных заболеваний пародонта равновесия резидентной и условно-патогенной микробиоты.

В результате проведенного интервьюирования пациенты основной группы указывали на удобство применения НФК связанное с одноэтапностью ее использования, так как препарат комбинированный, и приятные органолептические свойства (запах, вкус, консистенция). Большинство респондентов отмечали, что положительным аспектом является включение в качестве активной лекарственной добавки иммуномодулятора именно растительного происхождения, а также отечественная ориентированность лекарственного препарата.

Согласно результатам показателей аналого-визуальной шкалы, которую пациенты заполняли дома самостоятельно, отсутствие основных симптомов воспаления наблюдалось уже на 3-4 сутки одинаково в обеих группах. Значения упрощенного индекса гигиены (ОHI-S), гингивита (РМА), пародонтального индекса Рассела (ПИ) и индекса кровоточивости десны (РВІ) в контрольные сроки наблюдения статистически не отличались от группы сравнения и уменьшились в два раза от исходных значений до лечения. Глубина пародонтальных карманов в группе с традиционной схемой лечения уменьшилась на 1,7 мм, а при использовании новой фармакологической композиции на 2 мм через 12 месяцев после проведенного лечения. Глубина пародонтального кармана есть расстояние

между маргинальным краем десны и самой глубокой точкой дна кармана, поэтому уменьшение показателя возможно за счет снижения выраженности отека и пролиферации десневого края, а также появлением эпителиального прикрепления.

После проведенного лечения в обеих группах наблюдалось также увеличение количества устойчивых зубов за счет преобладания I степени подвижности. Индекс Фукса, характеризующий деструкцию костной ткани, равномерно увеличивался в обеих группах в контрольные сроки, что свидетельствует о стабилизации процесса.

Неспецифическая резистентность слизистой оболочки в обеих группах по результатам реакции адсорбции эпителиальных клеток в контрольные точки наблюдения одинаково имела тенденцию к стойкому увеличению СЦК почти в два раза, что свидетельствует о повышении защитных свойств слизистой оболочки десны после лечения.

Сравнительный анализ показателей функциональной активности моноцитов и нейтрофилов десневой крови после лечения демонстрирует значительное снижение поглотительной и переваривающей активности, на что указывает уменьшение количества фагоцитов, снижение фагоцитарного числа и количества гранул формазана на активную клетку. Значимое возрастание показателей НСТ-теста после стимуляции пирогеналом отражает возрастание резервной мощности фагоцитов. Если до лечения в крови десны в основном регистрировались фагоциты с высокой и средней поглотительной активностью, то спустя 6 месяцев после лечения в обеих группах среди нейтрофилов и моноцитов преобладали популяции с низким фагоцитарным потенциалом. Однако в группе сравнения 25% нейтрофилов и 48% моноцитов обладали средней и высокой поглотительной активностью. При этом в основной группе сохранялись лишь единичные фагоциты со средней и высокой поглотительной и переваривающей активностью, что можно расценить как меньший риск возникновения рецидива хронического генерализованного периодонтита.

Показатель оценки качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем  $\Sigma$ ОНIP – 14 – RU, через 6 месяцев улучшился равномерно примерно в

1,5 раза, однако через 12 месяцев в основной группе данный показатель был лучше на 3,4%, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Сравнительный анализ доменов демонстрирует достоверные различия критериев: «Проблемы в общении» – через 12 месяцев после лечения в основной группе показатель был ниже на 0,6, чем в группе сравнения; «Проблемы в повседневной жизни» – через 6 месяцев после лечения в основной группе значение ниже на 0,43; через 12 месяцев на 0,5 ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенное клинико – лабораторное, экспериментальное и социологическое исследование демонстрирует возможность использования новой фармакологической композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» с добавлением активных лекарственных добавок в виде хлоргексидина биглюконата и экстракта эхинацеи в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у лиц молодого возраста. Местное применение НФК способствует достоверному уменьшению воспалительно – деструктивных процессов в тканях пародонта и длительному периоду ремиссии, что благоприятно влияет на качество жизни пациентов, обусловленное стоматологическим здоровьем.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана новая фармакологическая композиция на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» с включением хлоргексидина биглюконата и экстракта эхинацеи для лечения хронического пародонтита. В эксперименте на животных доказано отсутствие общей токсичности, местного раздражающего и сенсибилизирующего действия.

2. Определена длительность курса применения новой фармакологической композиции для лечения хронического пародонтита средней степени тяжести (на 7-10 сутки терапии и через месяц после последнего приема лекарственного препарата отмечается элиминация условно-патогенных микроорганизмов и стабилизация нормобиоты).

3. Использование новой фармакологической композиции в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у пациентов молодого возраста, способствует положительной динамике индексной оценки в ближайшие и отдаленные сроки (ОИ-S в 2,2; РМА в 2; РВІ в 1,8; ПИ в 2,4 раза), уменьшению глубины пародонтальных карманов (на 2 мм).

4. Выявлено сохранение высокого показателя неспецифического иммунитета слизистой оболочки рта, нормального лейкоцитарного профиля крови, взятой из десны, а также низких значений поглотительной и переваривающей активности нейтрофилов и моноцитов в отдалённые сроки после курса лечения новой фармакологической композицией, что снижает риск возникновения рецидива заболевания.

5. Применение новой фармакологической композиции в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита позволяет улучшить показатели качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, в 2,8 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В схему комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у лиц молодого возраста рекомендуем включать новую фармакологическую композицию на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит» с включением антисептика – хлоргексидина биглюконата и иммуномодулятора – экстракта эхинацеи.

2. Лекарственную композицию необходимо использовать после чистки зубов путем аппликации тонким слоем на слизистую оболочку альвеолярного отростка 2 раза в сутки в течение 10 дней.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИЛ – интерлейкин

КЖ – качество жизни

КПУ – индекс интенсивности кариеса зубов

МКБ – Международная классификация болезней

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НСТ – нитросиний тетразолий

НФК – новая фармакологическая композиция

ОПТГ – ортопантограмма

ПИ – пародонтальный индекс

РАМ – реакция адсорбции микроорганизмов

СЦК – средний цитоморфологический коэффициент

ФНО – фактор некроза опухоли

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

Ig – иммуноглобулин

ОНIP – The Oral Health Impact Profile

ОНИ-S – Oral Hygiene Index (Simplified)

PVI – индекс кровоточивости

PMA – индекс гингивита (папиллярно-маргинально- альвеолярный)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесов, А.М. Сравнительная оценка иммунологической эффективности препаратов мирамистин и хлоргексидин у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести / А.М. Аванесов, Г.К. Калантаров // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №4 – С. 104.
2. Аванесов, А.М. Оценка состояния пародонта на фоне применения витамина е в комплексе лечебных мероприятий при генерализованном пародонтите / А.М. Аванесов, А.А. Кульченко, З.А. Меладзе, В.А. Арзуни, Е.П. Цветкова, И.Г. Мариничева, С.М. Чибисов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №3. – С. 135.
3. Автина, Н.В. Микробиологические исследования при разработке стоматологической пленки антибактериального действия / Н.В. Автина, Т.А. Панкрушева, Т.В. Автина, И.В. Спичак // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – №1. – С. 120-121.
4. Адамчик, А.А. Оценка иммунологического статуса пациентов при лечении хронического генерализованного пародонтита на фоне иммунокорректора / А.А. Адамчик, А.В. Арутюнов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №2. – С. 14-19.
5. Алексеева, С.Р. Комплексная этиотропная терапия сиаладенитов, осложненных пародонтитом / С.Р. Алексеева, Р.В. Арзуманова // Российский стоматологический журнал. – 2014. – №2. – С. 22-24.
6. Алтухов, В.В. Влияние «Силативита» на локомоторную активность и отдельные показатели крови у экспериментальных животных при термическом ожоге / В.В. Алтухов, Л.П. Ларионов, Т.Г. Хонина // Материалы II конгресса международного общества клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ «Биомедицина», Москва. – 2010. – №5. – С. 63-65.
7. Антипова, О.А. Немедикаментозный метод коррекции местного иммунитета при лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / О.А. Антипова, В.Ф. Михальченко, Д.В. Михальченко, М.С. Патрушева, А.В.



Порошин, А.Т. Яковлев // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 8, №1. – С. 118-120.

8. Арутюнов, С.Д. Сравнительная оценка адгезивной способности резидентной микрофлоры полости рта к стоматологическим материалам / С.Д. Арутюнов, Н.В. Романенко, В.Н. Царев // Пародонтология. – 2004. – №1. – С. 48-51.

9. Атрушкевич, В. Г. Изучение роли полиморфизма гена рецептора витамина D в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / В.Г. Атрушкевич, А.В. Поляков, А.И. Зиновьева, М.С. Зяблицкая, Н.В. Комарова // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – №5. – С. 30-31.

10. Ахметова, Д.М. Динамика микробного пейзажа при лечении озонированным оливковым маслом больных хроническим пародонтитом / Д.М. Ахметова // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, №3. – С. 331-334.

11. Бабаян, Е.О. Поддерживающая терапия в комплексном лечении пародонтита / Е.О. Бабаян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №1. – С. 270-271.

12. Барер, Г.М. Системы локальной доставки лекарств в лечении пародонтита: обзор литературы / Г.М. Барер, О.В. Соловьева, О.О. Янушевич // Пародонтология. – 2002. – Т. 3, №24. – С. 23-27.

13. Барусова, С. А. Оценка эффективности антисептического препарата «Октенисепт» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / С.А. Барусова, Ф.Ю. Даурова // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – №3. – С. 150-151.

14. Безрукова, И.В. Опыт применения препарата «Имудон» в комплексном лечении быстро прогрессирующих пародонтитов / И.В. Безрукова // Стоматология сегодня. – 2001. – №7(10). – С. 14.

15. Беленчук, Т.А. Определение неспецифической резистентности организма по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов (РАМ) клетками эпителия слизистой оболочки полости рта / Т.А. Беленчук // Методика

диагностики, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний. – К., 1990. – С. 51-52.

16. Блашкова, С.Л. Протокол ведения больных с хроническим генерализованным пародонтитом / С.Л. Блашкова, Н.А. Макарова // Практическая медицина. – 2009. – №33. – С. 63-67.

17. Блашкова, С.Л. Применение полиоксидония в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / С.Л. Блашкова, Н.А. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, №5. – С. 666-669.

18. Блашкова, С.Л. Клинико-иммунологическая характеристика хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени / С.Л. Блашкова, Н.А. Макарова // Институт стоматологии. – 2010. – №2. – С. 54.

19. Блинникова, Е.Н. Оптимизация лечения пародонтита у больных с хроническим Гепатитом С / Е.Н. Блинникова, Л.А. Соболева, А.А. Шульдяков // Здоровье и образование в XXI веке. – 2011. – Т. 13, №3. – С. 115.

20. Боговазова, Л.Р. Применение препарата люцерны посевной в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у больных с сириномиелией / Л.Р. Боговазова, Н.А. Борисова, Т.Р. Мирсаев, Ф.З. Мирсаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, №5. – С. 38-41.

21. Богомоллов, М.В. Пародонтит как неспецифическое осложнение сахарного диабета / М.В. Богомоллов // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2011. – №13. – С. 828.

22. Бондаренко, Е.А. Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения топической фаготерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Бондаренко Елена Артуровна – М., 2011. – 147 с.

23. Борщук, Е.Л. Анализ иммуномодуляторов на фармацевтическом рынке / Е.Л. Борщук, Ю.Н. Попов, А.Н. Саньков // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2016. – №3(59). – С. 218-221.

24. Бошкаева, А.К. Создание новых лечебно-профилактических средств в стоматологической практике / А.К. Бошкаева, Р.А. Омарова, К.К. Жалдыбаев,

М.К. Искакова, А.Л. Ахелова // Вестник Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова. – 2015. – №3. – С. 259-261.

25. Булкина, Н.В. Оптимизация комплексного лечения больных быстро прогрессирующим пародонтитом с применением иммунокорригирующей терапии / Н.В. Булкина, А.П. Ведяева, Н.Б. Захарова, Д.А. Смирнов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №2. – С. 485-490.

26. Булкина, Н.В. Клинико – иммунологическая оценка эффективности применения в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта иммуномодулятора «Гепон» / Н.В. Булкина, А.П. Глыбочко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, №2. – С. 238-242.

27. Булкина, Н.В. Оценка клинической эффективности применения Траскодента в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом / Н.В. Булкина, Е.А. Голомазова, М.Б. Хайкин // Саратовский научно-медицинский журнал – 2011. – Т. 7, №1. - С. 278-279.

28. Булкина, Н.В. Оценка эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне хронического холецистита с применением комбинированного действия бегущего переменного магнитного поля и низкоинтенсивного лазерного излучения / Н.В. Булкина, А.Ю. Кропотина, Н.А. Вулах, Ю.Н. Альбицкая, А.С. Дьякова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №1. – С. 223-226.

29. Булкина, Н.В. Современные подходы к лечению пародонтита у больных с ВИЧ-инфекцией / Н.В. Булкина, А.О. Осеева, Л.А. Соболева, А.А. Шульдяков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №4 – С. 910-912.

30. Булкина, Н.В. Новый подход в терапии воспалительных заболеваний полости рта / Н.В. Булкина, А.Н. Пospelов, Л.А. Соболева, А.А. Шульдяков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, №3. – С. 467-469.

31. Булкина, Н.В. Оптимизация лечения пародонтита у больных хронической бруцеллезной инфекцией / Н.В. Булкина, Л.А. Соболева, Р.Р. Сякин, А.А. Шульдяков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, №2. – С. 403-405.

32. Буляков, Р.Т. Изучение качества жизни у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова, О.А. Гуляева // Проблемы стоматологии. – 2013. – №6. – С. 12-17.

33. Бутюгин, И.А. Клинико–иммунологическая характеристика пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / И.А. Бутюгин, И.И. Долгушин, Г.И. Ронь // Уральский медицинский журнал. – 2014. – №05(119). – С. 34.

34. Бутюгин, И.А. Применение иммуномодулятора Беталейкина в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / И.А. Бутюгин, И.И. Долгушин, Т.А. Сафонова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 21, №3. – С. 134-136.

35. Вавилова, Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта : учеб. Пособие для студентов мед. вузов / Т.П. Вавилова. – Москва : ГЭОТАР Медиа, 2008. – 208 с.

36. Вагнер, В.Д. Значение стоматологического здоровья для качества жизни пациента / В.Д. Вагнер, К.Г. Гуревич, М.В. Пешков, О.Н. Архарова // Проблемы стоматологии. – 2013. – №2. – С. 21-25.

37. Ваневская, Е.А. Клинико-лабораторное исследование эффективности новой фармакологической композиции на основе Силативита для лечения стоматологических проявлений герпетической инфекции / Е.А. Ваневская, Ю.В. Мандра // Проблемы стоматологии. – 2013. – №3. – С. 18-20.

38. Васильева, Н.А. Анализ цитогрaмм у больных воспалительными заболеваниями пародонта / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Имельбаева // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, №1. – С. 41.

39. Веденева, Е.Н. Социальная характеристика и качество жизни пациентов, обращающихся в клинику эстетической стоматологии / Е.Н. Веденева, К.Г. Гуревич, В.Д. Вагнер, Е.Г. Фабрикант // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – №2. – С. 149-151.

40. Ведешина, Э. Г. Индексная оценка результатов лечения пародонтита с применением жидкого синбиотика Нормофлорина®-Д / Э.Г. Ведешина, А.Н. Бондаренко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №8. – С. 34-37.

41. Вельмайкина, Е. И. Исследование по созданию иммуномодулирующего лекарственного средства сиропа с настойкой эхинацеи пурпурной / Е.И. Вельмайкина, В.А. Куркин, Л.Д. Климова, О.В. Бер // Известия Самарского научного центра РАН. – 2009. – №1(6). – С. 1265-1268.

42. Волков, Е. А. Использование средства на основе бактериофагов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта / Е.А. Волков, В.В. Никитин, Г.С. Пашкова, К.Е. Исаджанян, В.М. Попова, Е.Л. Жиленков // Российский стоматологический журнал. – 2013. – №5. – С. 17-22.

43. Володина, Е.В. Анализ чувствительности микробных ассоциаций, выделенных у пациентов с пародонтитом, к антибиотикам / Е.В. Володина, В.А. Багдасарян // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – №12. – С. 15-16.

44. Гажва, С.И. Медикаментозные схемы консервативного лечения хронических форм пародонтитов / С.И. Гажва, А.И. Воронина, Д.А. Кулькова // Фундаментальные исследования. – 2013. – №5(1). – С. 55-57.

45. Гажва, С.И. Сравнительная оценка эффективности лекарственных средств, используемых для лечения воспалительных заболеваний пародонта / С.И. Гажва, О.В. Шкаредная, Ю.В. Меньшикова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. - №3(19). – С. 65-71.

46. Галабуева, А.И. Лечение хронического пародонтита средней степени тяжести с применением препарата «Милайф» / А.И. Галабуева, Д.К. Льянова, В.М. Слонова, Л.В. Цокова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т. 10, №2. – С. 279-280.

47. Герберт, Вольт Ф. Пародонтология / Герберт, Ф. Вольт, М. Ратейцхак Эдит, Ратейцхак Клаус. – Москва : «МЕДпресс-информ», 2008 – 548 с.

48. Гилева, О.С. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни / О.С. Гилева, Т.В. Либик, Е.В. Халилаева, К.В. Данилов, И.Н. Халявина, Е.С. Гилева, В.А. Садилова, Ю.А. Пленкина, Д.В. Хохрин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – №3. – С. 6-11.

49. Гильмутдинова, Л.Т. Оценка применения ультразвука в сочетании с антисептиком Бетадин в восстановительном лечении хронического генерализованного пародонтита / Л.Т. Гильмутдинова, Л.П. Герасимова, Р.Р. Хайбуллина, З.Р. Хайбуллина // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – №8. – С. 16-18.

50. Грачева, Е.В. Фотодинамическая терапия. Обзор современных методик лечения заболеваний пародонта / Е.В. Грачева, Е.А. Гриценко // Бюллетень медицинских Интернет – конференций. – 2013. – Т. 3, №2. URL Режим доступа: <https://medconfer.com/node/2598>.

51. Гречишников, В.В. Этиологические факторы, влияющие на развитие воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта / В.В. Гречишников // Пародонтология. – 2005. – №4(37). – С. 32-37.

52. Григорьян, А.С. Болезни пародонта / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролова. – М.: Мед.-информ. агентство, 2004. – 287 с.

53. Гриценко, Е.А. Основные аспекты этиологической профилактики пародонтопатий у детей и подростков / Е.А. Гриценко, Д.Е. Суетенков, Т.Л. Харитоновна, С.Н. Лебедева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №1. – С. 234-239.

54. Грудянов, А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 336 с.

55. Грудянов, А.И. Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта: руководство для врачей / А.И. Грудянов, О.А. Зорина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 112 с.

56. Грудянов, А.И. Частота выявления различных представителей пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите разной степени тяжести / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова // Стоматология. – 2009. – Т. 88, №3. – С. 34-37.

57. Губанова, Е.И. Цитокиновые маркеры эффективности ортопедического лечения пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом /

Е.И. Губанова, В.И. Шемонаев, И.А. Фастова, О.А. Кузнецова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, №2. – С. 242-244.

58. Гусева, О.Ю. Обоснование дифференцированного подхода к антибиотикотерапии при обострении хронического генерализованного пародонтита / О.Ю. Гусева, Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова, А.Ю. Кропотина, Ю.Н. Альбицкая // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №1. – С. 287-288.

59. Данилевский, Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – Киев: Здоровье, 2000. – 464 с.

60. Дмитриева, Л.А. Пародонтология: национальное руководство / ред. Л.А. Дмитриева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 704 с.

61. Долгушин, И.И. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, А.Ю. Савочкина. – М.: РАМН, 2009. – 208 с.

62. Доценко, Э.А. Иммунодефициты и некоторые иммуномодулирующие средства / Э.А. Доценко, Д.А. Рождественский, Г.И. Юпатов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – №3. – С. 103-120.

63. Дроздова, Г.А. Молекулярные основы применения антиоксидантов при хроническом пародонтите / Г.А. Дроздова, Т.Е. Тарасова, А.Г. Захаркин, Т.В. Ганич, В.Ф. Мустяца // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, №4. – С. 518-519.

64. Дуда, К.М. Влияние комбинированных таблеток на основе экстракта из корня эхинацеи, аскорбиновой кислоты и цинка аспарагината на цитокиновый статус крыс с острым пародонтитом на фоне сахарного диабета 2 типа / К.М. Дуда, И.Н. Клищ, М.И. Марущак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – №2(46). – С. 85-88.

65. Елистратова, А.А. Сравнительная оценка эффективности применения гелевых форм аскорбата хитозана и «Метрогил Дента профессиональный» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Елистратова // Бюллетень

медицинских Интернет – конференций. – 2013. – Т.3, №3. URL Режим доступа: <https://medconfer.com/node/2068>.

66. Еловикова, Т.М. Клинические проявления пародонтального синдрома при циклической нейтропении / Т.М. Еловикова, Л.В. Уварова // Проблемы стоматологии. – 2013. – №1. – С. 16-19.

67. Еремин, О.В. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта / О.В. Еремин, А.В. Лепилин, И.В. Козлова, Д.В. Каргин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, №3. – С. 393-398.

68. Жаркова, О. А. Профилактика стоматологических заболеваний в период беременности / О.А. Жаркова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2008. – №4. – С. 94-101.

69. Журбенко, В.А. Влияние озонотерапии на состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом пародонтите / В.А. Журбенко, С.М. Юдина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – №4. – С. 73-77.

70. Забоклицкий, Н.А. Разработка экспериментальных образцов новых пробиотических препаратов для наружного применения на основе трансдермальных терапевтических систем / Н.А. Забоклицкий, О.В. Коломиец // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – №6. – С. 26-40.

71. Зайрятыянец, О.В. Роль иммунокомпетентных клеток десны и других молекулярных механизмов в патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта / О.В. Зайрятыянец, С.П. Бойкова, В.А. Смольяникова // Пародонтология. – 2007. – №3. – С. 12-20.

72. Зайцева, Е.М. Эффективность фармакотерапии линиментом циклоферона у больных пародонтитом легкой степени тяжести / Е.М. Зайцева, О.В. Еремин, Ю.Ю. Иващенко, Р.Р. Мехтиева, Т.В. Неловко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, №3. – С. 390-393.

73. Закиров, Т.В. Анализ микробиологического статуса пародонтальных карманов у пациентов с агрессивным генерализованным пародонтитом тяжелой степени по данным ПЦР в реальном времени / Т.В. Закиров, Е.С. Ворошилина,



Е.С. Бимбас, Т.Н. Стати, Е.В. Брусницына // Проблемы стоматологии. – 2012. – №1. – С. 4-8.

74. Закиров, Ф.Х. Колонизационная резистентность и гуморальные факторы защиты слизистой оболочки полости рта у больных с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта / Ф.Х. Закиров, Ю.В. Фазылова, В.Ю. Хитров // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, №5. – С. 469-472.

75. Захаркин, А.Г. Липидмодулирующий эффект терапии при хроническом генерализованном пародонтите / А.Г. Захаркин, В.А. Прытков // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т. 10, №3. – С. 459-460.

76. Зеленова, Е.Г. Микрофлора полости рта: норма и патология: учебное пособие / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина, С.П. Рассанов; под. науч. ред А.Н. Маянского. – Нижний Новгород: НГМА, 2004. – 158 с.

77. Зяблицкая, М.С. Роль полиморфизмов гена рецептора витамина D в этиопатогенезе пародонтита / М.С. Зяблицкая, В.Г. Атрушкевич, А.М. Мкртумян // Российский стоматологический журнал. – 2012. – №5. – С. 53-57.

78. Иванов, В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. – М.: МИА, 2001. – 300 с.

79. Игнатиади, О.Н. Лечение стоматологических больных с генерализованным пародонтитом взвесью ибупрофена в 10% растворе димексида / О.Н. Игнатиади, А.Г. Сирак, М.К. Демурова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2015. – №1. – С. 197.

80. Имельбаева, Э.А. Цитологический метод оценки состояния пародонта / Э.А. Имельбаева, Н.А. Васильева, А.Ж. Гильманов, А.Р. Мавзютов. – Уфа: БашГМУ, 2008 – 38 с.

81. Казанкова, Е.М. Лечение экспериментального пародонтита путем трансмембранного диализа комплекса витаминов / Е.М. Казанкова, Л. С. Васильева, В.Д. Молоков // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – №6. – С. 92.

82. Калантаров, Г.К. Перспектива применения антисептических препаратов для местного лечения в стоматологии, влияющих на состояние местного

иммунитета на примере мирамистина / Г.К. Калантаров // Здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – №2. – С. 218-219.

83. Кемулариya, И.В. Изменение показателей микрогемодиализации в тканях пародонта под влиянием табакокурения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Кемулариya Ирина Владимировна. – М., 2010. – 25 с.

84. Князькова, А.С. Разработка состава и технологии изготовления дентального геля комбинированного действия / А.С. Князькова, О.А. Семкина, Т.В. Фатеева // Фундаментальные исследования. – 2014. – №9(1). – С. 110-113.

85. Козлов, В.А. Прогнозирование тяжести течения осложненных форм острой одонтогенной инфекции: учебное пособие для врачей / В.А. Козлов, Н.К. Артюшенко. – Ленинград: ЛенГИДУВ, 1986. – 19 с.

86. Копецкий, И.С. Современные лечебно-профилактические средства для индивидуальной гигиены полости рта / И.С. Копецкий, Л.В. Побожьева // Лечебное дело. – 2012. – №3. – С. 29-32.

87. Костина, И.Н. Симптоматическая терапия болевых синдромов в стоматологии / И.Н. Костина // Проблемы стоматологии. – 2010. – №3. – С. 28-31.

88. Красильников, И.В. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития / И.В. Красильников, К.А. Лыско, Е.В. Отрашевская, А.К. Лобастова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – №2(2). – С. 33-37.

89. Кречина, Е.К. Сравнительный анализ эффективности воздействия на микроциркуляцию низкоинтенсивного импульсного и непрерывного лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов у больных хроническим пародонтитом / Е.К. Кречина, А.В. Шидова, С.В. Москвин // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, №1. – С. 162.

90. Кривчикова, А.С. Сравнительный анализ антимикробных препаратов для лечения хронического генерализованного пародонтита / А.С. Кривчикова, Е.Е. Садкова // Бюллетень медицинских Интернет – конференций. – 2015. – №10. URL Режим доступа: <https://medconfer.com/node/4916>.

91. Кузьмина, Э.М. Современные критерии оценки стоматологического статуса при проведении эпидемиологического обследования населения / Э.М. Кузьмина, С.А. Васина, И.Н. Кузьмина. – М., 2007. – 31 с.

92. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э.М. Кузьмина М. – 2009. – 68 с.

93. Кулаков, А.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Кулаков, О.А. Зорина, О.А. Борискина // Стоматология. – 2010. – Т. 89, №6. – С. 72-77.

94. Кунин, А.А. Оценка показаний к хирургическим методам лечения заболеваний пародонта / А.А. Кунин, С.В. Ерина, М.А. Сорокина // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, №2 – С. 211.

95. Курбанова, Э.А. Методика оценки эффективности гигиенического ухода за полостью рта / Э.А. Курбанова, К.М. Расулов // Материалы XII и XIII Всероссийской научно-практической конференции и Труды IX съезда Стоматологической Ассоциации России. – М., 2004. – С. 330-332.

96. Курганова, В.А. Экспериментальное и клиническое исследование лечения пародонтита трансмембранным диализом янтарной кислоты и витаминов В1, РР, С / В.А. Курганова, Л.С. Васильева, В.Д. Молоков // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – №6. – С. 26-29.

97. Куринной, А.В. Разработка носителя кондитерской лекарственной формы для фармакотерапии и профилактики заболеваний пародонта / А.В. Куринной, А.А. Рыжов, В.В. Гладышев, В.Г. Клементьев, А.Д. Дюдюн // Запорожский медицинский журнал. – 2012. - №4(73). – С. 68-70.

98. Куркин, В.А. Биологически активные соединения лекарственных растений как важнейшая модель в формировании компетенций в фармацевтическом образовании / В.А. Куркин // Фундаментальные исследования. – 2013. – №10(12). – С. 2701-2704.

99. Куркин, В.А. Место и роль современной фармакогнозии как науки и учебной дисциплины в фармацевтическом образовании / В.А. Куркин // Фундаментальные исследования. – 2013. – №4(3). – С. 676-679.

100. Куркин, В.А. Актуальные аспекты создания импортозамещающих лекарственных растительных препаратов / В.А. Куркин // Известия Самарского научного центра РАН. – 2012. – №5(3). – С. 734-737.

101. Куркин, В.А. Исследование по созданию иммуномодулирующего лекарственного средства таблеток с экстрактом эхинацеи / В.А. Куркин, Л.Д. Климова, Е.И. Вельмайкина, С.В. Первушкин, Н.Н. Желонкин, О.В. Бер, А.А. Сохина // Известия Самарского научного центра РАН. – 2014. – №5(2). – С. 990-994.

102. Леонтьев, В.К. Структурные свойства смешанной слюны у лиц с ранними формами воспалительных заболеваний пародонта / В.К. Леонтьев, М.В. Галлиулина, И.В. Ганзина // Стоматология. – 2003. – №4. – С. 32-33.

103. Леус, П.А. Роль зубного налета в этиологии и патогенезе кариеса зубов и болезней пародонта / П.А. Леус // Форум стоматологии. – 2007. – №2(22). – С. 40-57.

104. Лукиных, Л.М. Хронический генерализованный пародонтит. Часть 1. Современный взгляд на этиологию и патогенез / Л.М. Лукиных, Н.М. Круглова // Современные технологии в медицине. – 2011. – №1. – С. 123-125.

105. Лукиных, Л.М. Хронический генерализованный пародонтит. Часть 2. Современные методы лечения и профилактики / Л.М. Лукиных, Н.М. Круглова // Современные технологии в медицине. – 2011. – №2. – С. 140-142.

106. Лысов, А.В., Акулова, Э.В., Островская, Л.Ю. Использование остеостимулирующих препаратов, комбинированных с носителем, в лечении пародонтита / А.В. Лысов, Э.В. Акулова, Л.Ю. Островская // Бюллетень медицинских Интернет – конференций. – 2015. – №11. URL Режим доступа: <https://medconfer.com/node/5444>.

107. Майборода, Ю.Н. Оценка эффективности иммуномодулятора «Галавит» при лечении обострившегося катарального гингивита / Ю.Н. Майборода, Т.В. Маркина, Э.В. Урясьева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – №3. – С. 25-28.

108. Маянский, А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: методические рекомендации / А.Н. Маянский, М.К. Виксман. – Казань, 1979. – 11 с.

109. Мирсаева, Ф.З. Обострение хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного возраста в лютеиновой фазе менструального цикла / Ф.З. Мирсаева, Э.Ю. Акбулатова // Проблемы стоматологии. – 2011. – №3. – С. 32-34.

110. Михайлова, С.А. Анализ регионального рынка иммуномодулирующих средств / С.А. Михайлова, А.А. Лазарян // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – №5. – С. 12-15.

111. Михальченко, В.Ф. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения медикаментозных лечебно-профилактических комплексов при лечении больных пародонтитом легкой степени тяжести / В.Ф. Михальченко, М.С. Патрушева, А.Т. Яковлев / Вестник Волгоградского государственного университета. – 2012. – №1(3) – С. 32-36.

112. Мкртчян, А.А. Клинико-лабораторная характеристика состояния полости рта и оптимизация лечения пародонтита у пациентов с хроническими заболеваниями почек: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Мкртчян Арутюн Арменакович. – Екатеринбург, 2015. – 122 с.

113. Мкртчян, А.А. Лечение хронического пародонтита при хронической почечной недостаточности / А.А. Мкртчян, А.Н. Козьменко // Проблемы стоматологии. – 2015. – №1. – С. 8-10.

114. Мокрова, Е.А. Д-витаминная недостаточность и её влияние на состояние пародонта / Е.А. Мокрова // Символ науки. – 2016. – №4(4). – С. 107-108.

115. Молоков, В.Д. Эффективность влияния диализа линкомицина на микрофлору пародонтального кармана у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести / В.Д. Молоков, Л.С. Васильева,

О.И. Тирская, Е.А. Кальк // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №8. – С. 19-21.

116. Моргоева, З.З. Опыт применения пектина при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести / З.З. Моргоева, З.З. Чочиева, З.К. Сотиева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2009. – Т. 11, №4. – С. 346-347.

117. Моргунова, В.М. Микробиологическая характеристика содержимого пародонтальных карманов больных пародонтитом / В.М. Моргунова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №1. – С. 312-314.

118. Мосеева, М.В. Оценка эффективности использования топических иммуномодуляторов в комплексе лечебно-профилактической помощи пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом / М.В. Мосеева, С.Л. Блашкова, П.Ю. Садилова, К.В. Гасников, О.П. Попова // Медицинский альманах. – 2010. – №3. – С. 150-151.

119. Немерюк, Д.А. Комплексный подход при лечении и реабилитации больных с заболеваниями пародонта / Д.А. Немерюк, А.С. Душечкин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – №10. – С. 279-280.

120. Николаев, А.И. Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. – 8-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 960 с.

121. Николаев, В.Г. Использование антропологического подхода в клинической медицине / В.Г. Николаев, А.И. Кобежиков, Н.Г. Кобилева // Актуальные вопросы морфологии: сб. научных трудов. – Красноярск, 2008. – С. 93-95.

122. Новицкий, В.В. Патологическая физиология: учебник : в 2 т. / по ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с.

123. Островская, Л.Ю. Клинико-лабораторное обоснование применения мексидола в комплексном лечении пародонтита у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Л.Ю. Островская,

Ю.А. Кобзева, Н.А. Хариш // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №2. – С. 481-485.

124. Панкрушева, Т.А. Лекарственные формы, используемые в местной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Т.А. Панкрушева, Н.В. Автина, А.А. Панкрушев // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – №1. – С. 139-141.

125. Парахонский, А.П. Обоснование диагностики и иммунотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний / А.П. Парахонский // Фундаментальные исследования. – 2005. – №4. – С. 47-48.

126. Парахонский, А.П. Применение галавита в комплексном лечении больных с патологией слизистой оболочки рта / А.П. Парахонский, Н.М. Шмалько, В.М. Сергеев // Современные наукоемкие технологии. – 2011. – №1. – С. 47.

127. Перова, М.Д. Ткани пародонта: норма, патология, пути восстановления / М.Д. Перова. – М.: Триада, ЛТД, 2005. – 312 с.

128. Петрова, Н.Г. Пародонтологический статус пациентов, обратившихся в стоматологическую поликлинику, по результатам их профилактического осмотра / Н.Г. Петрова, Т.В. Кудрявцева, Н.И. Ерохина // Проблемы городского здравоохранения: Вып. 9: Сборник научных трудов под ред. В.И. Вишнякова. – СПб, 2004. – С. 362-367.

129. Петрухина, Н.Б. Использование «Имудона» и медицинского озона в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Петрухина Наталия Борисовна. – М., 2004. – 22 с.

130. Плахтий, Л.Я. Тактика антибактериальной терапии пародонтита, основанная на результатах микробиологического и молекулярно-генетического исследования / Л.Я. Плахтий, М.В. Валиева, М.Г. Чертокоева, А.Ч. Цховребов // Фундаментальные исследования. – 2006. – №7. – С. 100-101.

131. Попкова, О.В. Опыт применения аскорбата хитозана в комплексной терапии заболеваний пародонта / О.В. Попкова // Бюллетень медицинских интернет – конференций. – 2012. – Т.3, №2. URL Режим доступа:

<https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-askorbata-hitozana-v-kompleksnoy-terapii-zabolevaniy-parodonta-1>.

132. Прядильщиков, И.О., Воробьева, М.В. Принцип комплексного лечения при осложненной форме генерализованного пародонтита / И.О. Прядильщиков, М.В. Воробьева // Бюллетень медицинский интернет – конференций. – 2013. – Т.3 №3. URL Режим доступа: <https://medconfer.com/node/2067>.

133. Пьянзина, А.В. Опыт применения флюктуофореза в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / А.В. Пьянзина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – №1. – С. 54-55.

134. Ричард, Д.Л. Микробиология и иммунология для стоматологов / Д.Л. Ричард, С.Л. Мэрилин, А.Б. Роберт, Д.Л. Дональд, перевод с английского В.К. Леонтьева – М.: Практическая медицина, 2010. – 502 с.

135. Ронь, Г.И. Клиническое обоснование использования препарата Voltaren rapid® при лечении десен / Г.И. Ронь, А.Н. Козьменко // Проблемы стоматологии. – 2012. – №4. – С. 10-13.

136. Ронь, Г.И. Инновационные технологии в диагностике и лечении воспалительных заболеваний пародонта: монография / Г.И. Ронь, Т.М. Еловицова // Екатеринбург: УГМА. – 2011. – 276 с.

137. Рыба, О.Б. Микробиологическая оценка эффективности различных видов противовоспалительной терапии хронического пародонтита / О.Б. Рыба // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №3(21). – С. 88-89.

138. Савченко, Л.Н. Создание стоматологических лекарственных пленок с фурацилином и лидокаином для комплексного лечения пародонтита / Л.Н. Савченко, Т.Ф. Маринина, В.И. Погорелов, А.А. Мирониченко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2011. – Т.13, №4. – С. 435-437.

139. Самигуллина, Л.И. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторных назначений НПВС в терапевтической стоматологии / Л.И. Самигуллина // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №2. – С. 62.

140. Самигуллина, Л.И. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на резорбцию альвеолярной кости при хроническом пародонтите / Л.И.



Самигуллина, Р.Р. Таминдарова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №2. – С. 83.

141. Сафонова, Т.А. Клинико-иммунологическое исследование эффективности применения препарата «Беталейкин» в комплексном лечении пародонтита: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.14 / Сафонова Татьяна Анатольевна. – Екатеринбург, 2010. – 22 с.

142. Светлакова, Е.Н. Эффективность применения фармакологической композиции на основе силативита и чрескожной электронной стимуляции после лазерного кюретажа у пациентов с пародонтитом / Е.Н. Светлакова, Ю. В. Мандра, Н.М. Жегалина, В.В. Базарный, Т.Г. Хонина // Проблемы стоматологии. – 2013. – №1. – С. 25-28.

143. Светлакова, Е.Н. Эффективность применения новой фармакологической композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля после лазерной обработки пародонтальных карманов у пациентов с пародонтитом / Е.Н. Светлакова, Ю.В. Мандра, Т.Н. Стати // Проблемы стоматологии. – 2012. – №3. – С. 30-32.

144. Смирнягина, В.В. Возможность использования критерия качества жизни для оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Смирнягина Валерия Владимировна. – Москва, 2007. – 12 с.

145. Сорокина, М.А. Выявление жизнеспособности слизистой оболочки десны и ее роль в диагностике и лечении заболеваний пародонта / М.А. Сорокина // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, №2. – С. 219-221.

146. Стеблянко, Л.В. Эффективность лечения хронического пародонтита, ассоциированного с хламидийной инфекцией / Л.В. Стеблянко, Е.Н. Рябоконт, Т.В. Баглык, Т.Е. Гурьева // Український стоматологічний альманах. – 2011. – №3. URL Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-lecheniya-hronicheskogo-parodontita-assotsiirovannogo-s-hlamidiynoy-infektsiey>.

147. Сущенко, А.В. Анализ физиотерапевтических процедур при лечении пародонтита у детей подросткового возраста / А.В. Сущенко, С.Н. Гонтарев, А.А.

Колесниченко, О.А. Поминарнева // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, №. – С. 216.

148. Сысуев, Б.Б. Фармацевтическая разработка как эффективный инструмент дизайна мягких лекарственных форм в рамках гармонизации требований GMP (на примере геля для стоматологии) / Б.Б. Сысуев, Т.Ф. Данилина, Н.М. Ахмедов, Т.А. Китаева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С. 569.

149. Сысуев, Б.Б. Изучение хронической токсичности нового препарата «Противоспаечный гель» в доклинической практике / Б.Б. Сысуев, С.В. Поройский, Л.И. Бугаева, Е.А. Самошина, А.А. Самарская // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С. 566.

150. Сычѳв, Д.А. Механизмы фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов: взгляд клинического фармаколога / Д.А. Сычѳв, Е.В. Ших, В.М. Булаев, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес, С.В. Колхир // Биомедицина. – 2005. – №1. – С. 25-34.

151. Тарасова, Ю.Г. Результаты внедрения в стоматологические учреждения критериев оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта / Ю.Г. Тарасова, В.Ю. Кузнецова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – №3(57). – С. 82-86.

152. Темкин, Э.С. Клиническая эффективность геля поликатын в комбинации с линкомицином при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Э.С. Темкин, Н.И. Матвеева, К.Ю. Салямков, Б.Б. Сысуев // Здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – Т. 12, №1. – С. 42-44.

153. Терентьева, Н.Е. Количественное определение натрия пара-аминосалицилата в лекарственной форме с тизолом / Н.Е. Терентьева, К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. – С. 1776.

154. Токмакова, С.И. Состав микрофлоры пародонтального кармана при тяжелых формах пародонтита, устойчивых к стандартному лечению / С.И.

Токмакова, Л.В. Чудова, Н.В. Ручьева, О.А. Кичинекова // Проблемы стоматологии. – 2014. – №6. – С. 20-23.

155. Турусова, Е.В., Гриценко, Е.А., Ратохина, С.В., Субботина, А.А. Оценка влияния патологии окклюзии на состояние тканей пародонта / Е.В. Турусова, Е.А. Гриценко, С.В. Ратохина, А.А. Субботина // Бюллетень медицинских интернет – конференций. – Т.3, №3. – 2012г. URL Режим доступа: <https://medconfer.com/node/2560>.

156. Федеральная государственная программа первичной профилактики стоматологических заболеваний среди населения России [электронный ресурс]. – 2011. URL Режим доступа: [star/work...program...project.doc](http://star/work...program...project.doc).

157. Фирсова, И.В. Диагностика микроциркуляции при воспалительных заболеваниях полости рта / И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова, Н.В. Питерская, А.А. Мулина // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2016. – №2(58). – С. 115-118.

158. Флейшер, Г.М. Иммунологические аспекты применения препарата «Имудон» к комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Г.М. Флейшер, И.В. Фомичев // Медицинский алфавит. Стоматология. – 2014. – №1. – С. 23-28.

159. Фрейдлин, И.С. Система мононуклеарных фагоцитов / И.С. Фрейдлин. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.

160. Хадарцев, А.А. Восстановительная медицина: монография / Под ред. А.А. Хадарцева, С.Н. Гонтарева, Л.Г. Агасарова. – Белгород, Изд-воТулГУ, 2011 – Т. IV.– 204 с.

161. Хасина, Э.И. Эхинацея пурпурная как средство коррекции экологически обусловленных патологий / Э.И. Хасина // Известия Самарского научного центра РАН. – 2014. – №5(2). – С. 1030-1032.

162. Хренов, П.А. Адгезивный потенциал грамотрицательной раневой флоры под влиянием препарата «Димексид» / П.А. Хренов, Т.В. Честнова, П.Г. Гладких // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №1. – С. 92.

163. Цепов, Л.М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев. – М.: МЕДпресс-информ. – 2008. – 272 с.
164. Цепов, Л.М. Взгляд на проблему этиологии, патогенеза и лечения воспалительных заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Н.А. Голева // Дентал Юг. – 2008. – № 8. – С. 14-16.
165. Чекина, А.В. Регионарная лимфотропная антибиотикотерапия в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / А.В. Чекина, И.Н. Путалова, М.О. Нагаева, К.В. Веткова, М.А. Борисенко // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т. 15, №1(77). – С. 44-46.
166. Черевач, Е.И. Оценка антиоксидантной активности композиций из растительного сырья Дальнего Востока / Е.И. Черевач, Л.А. Теньковская // Наука и современность. – 2013. – №24. – С. 228-231.
167. Черепинская, Ю.А., Бурцев, Б.Г. Применение кварцетина и глюкозамина в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом / Ю.А. Черепинская, Б.Г. Бурцев // Бюллетень медицинских интернет – конференций. – 2014. – Т.4, №5. URL Режим доступа: <https://medconfer.com/node/3351>.
168. Чижикова, Т.С. Эффективность комплексного лечения глоссалгии, стомалгии / Т.С. Чижикова, С.В. Дмитриенко, Р.Д. Юсупов, Т.В. Чижикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – №1(150). – С. 128-132.
169. Чхенкели, В.А. Современные представления о возможности использования пептидо-полисахаридных комплексов базидиальных грибов как иммуностимуляторов / В.А. Чхенкели, И.В. Тихонова // Сибирский медицинский журнал. – 2000. – №1. – С. 11-17.
170. Шагалиева, Н.Р. Разработка технологического способа получения комплексного антимикробного и регенерирующего фитопрепарата для стоматологической практики / Н.Р. Шагалиева // Известия Самарского научного центра РАН. – 2011. – №1(8). – С. 2041-2044.

171. Шкерская, Н.Ю. Новые данные о влиянии витамина d на организм человека / Н.Ю. Шкерская, Т.А. Зыкова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №7. – С. 24-32.
172. Ялкаев, А.Г. Лекарственные формы метронидазола с модифицируемым высвобождением / А.Г. Ялкаев, В.А. Катаев, Ф.Х. Кильдияров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – №6. – С. 112-115.
173. Янушевич, О.О. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинико-диагностические и лечебные аспекты / О.О. Янушевич, Г.С. Гринин, Г.С. Почтаренко, Г.С. Рунова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 160 с.
174. Abe, D. Upregulated genes in toll-like receptor (TLR) signaling pathway in periodontitis-affected gingival tissues / D. Abe, T. Kubota, T. Morozumi, H. Yoshie // Open Journal of Stomatology. – 2014. – №4. – P. 24-28.
175. Aimetti, M. Prevalence of periodontitis in an adult population from an urban area in North Italy: findings from a cross-sectional population-based epidemiological survey / M. Aimetti, S. Perotto, S. Castiglione [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2015. – Vol. 42, №7. – P. 622-631.
176. Akcalı, A. Clinical comparison of fiber-reinforced composite and stainless steel wire for splinting periodontally treated mobile teeth / A. Akcalı, P. Gümüş, M. Özcan // Brazilian Dental Science. – 2014. – Vol. 17, №3. – P. 39-49.
177. Al-Harhi, L.S. The impact of periodontitis on oral health-related quality of life: a review of the evidence from observational studies / L.S. Al-Harhi, M.P. Cullinan, J.W. Leicher, W.M. Thomson // Australian dental journal. – 2013. – Vol. 58, №3. – С. 274-277.
178. Ali, R.W. Early effects of periodontal Therapy on the detection frequency of four putative periodontal pathogens in adults / R.W. Ali, T. Lie, N. Skaug // University of Bergen. Norway. – 1992. – Vol. 63. – P. 540-547.
179. Aljateeli, M. Surgical periodontal therapy with and without initial scaling and root planing in the management of chronic periodontitis: a randomized clinical trial / M. Aljateeli, T. Koticha, J. Bashutski [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2014. – Vol. 41, №7. – P. 693-700.

180. Amin, A. The analysis mutation of the CARD 15 gene variants in chronic periodontitis / A. Amin, B. Thalib, M. Hatta // *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2014. – T. 2, №6. – P. 117-122.
181. Anand, P.S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection / P.S. Anand, K.P. Kamath, S. Anil // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2014. – Vol. 20, №19. – P. 5639.
182. Araujo-Pires, A.C. IL-4/CCL22/CCR4 Axis Controls Regulatory T-Cell Migration That Suppresses Inflammatory Bone Loss in Murine Experimental Periodontitis / A.C. Araujo-Pires, V.C. Mendes, J.E. Davies // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2015. – Vol. 30, №3. – C. 412-422.
183. Arsalan, W. Bidirectional Relationship between Chronic Kidney Disease & Periodontal Disease / W. Arsalan, C. Saima, E. Afifa, B. Sidra, A.K. Ayyaz // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2013. – Vol.29, №1. – P. 211–215.
184. Azman, R. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity / R. Azman, D.F. Lappin, A.M. Pherson [et al.] // *Inflammation Research*. – 2014. – Vol. 63, №12. – P. 1001-1012.
185. Baltacıoğlu, E. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? / E. Baltacıoğlu , P. Yuva , G. Aydın. [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2014. – Vol. 85, №10. – P. 1432-1441.
186. Bergamaschi, C.C. Full mouth periodontal debridement with or without adjunctive metronidazole gel in smoking patients with chronic periodontitis: A pilot study / C.C. Bergamaschi, M.P. Santamaria, L.A. Berto [et al.] // *Journal of periodontal research*. – 2016. – Vol. 51, №1. – P. 50-59.
187. Cairo, F. Efficacy of periodontal plastic surgery procedures in the treatment of localized facial gingival recessions. A systematic review / F. Cairo, M. Nieri, U. Pagliaro // *Journal of clinical periodontology*. – 2014. – Vol. 41, №15. – P. 44-62.
188. Cheng, W.C. Periodontitis associated pathogens *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* activate human CD14+ monocytes leading to enhanced

Th17/IL17 responses / W.C. Cheng , S. van Asten, L.A. Burns [et al.] // *European Journal of Immunology*. – 2016. – Vol. 46, №9. – P. 2211-2221.

189. Chhokra, M. Establishing an Association between Renal Failure and Periodontal Health: A Cross Sectional Study / M. Chhokra, S. Manocha, V. Dodwad [et al.] // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. – 2013. – Vol. 7, №10. – P. 2348.

190. Cifcibasi, E. Evaluation of local and systemic levels of interleukin-17, interleukin-23, and myeloperoxidase in response to periodontal therapy in patients with generalized aggressive periodontitis / E. Cifcibasi, C. Koyuncuoglu, M. Ciblak [et al.] // *Inflammation*. – 2015. – Vol. 38, №5. – P. 1959-1968.

191. Cutando, A. Effect of topical application of melatonin to the gingiva on salivary osteoprotegerin, RANKL and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal diseases / A. Cutando; A. López-Valverde; R. Gómez de Diego [et al.] // *Odontology*. – 2014. – Vol. 102, №2. – P. 290-296.

192. Dale, B.V. Antimicrobial peptides in oral environment: expression and function in Health and disease / B.V. Dale, L.P. Fredericks // *Curren Issues Molecular Biology*. – 2005. – Vol.7 №2. – P.119-133

193. Davis, S.M. Consequences of orthodontic treatment on periodontal health: Clinical and microbial effects / S.M. Davis, A.B. Plonka, B.A. Fulks [et al.] // *Seminars in Orthodontics*. – WB Saunders. – 2014. – Vol. 20, №3. – P. 139-149.

194. de Pablo, P. Antibodies against uncitrullinated peptides seem to occur prior to the antibodies to the corresponding citrullinated peptides' by Brink et al / P. de Pablo, T. Dietrich, I. Chapple [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73, №7. – P. 47.

195. de Sousa Carvalho, R. Vitamin E does not prevent bone loss and induced anxiety in rats with ligature-induced periodontitis / R. de S. Carvalho, C.M. de Souza, J.C. Neves [et al.] // *Archives of oral biology*. – 2013. – Vol. 58, №1. – P. 50-58.

196. Deas, D.E. Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis / D.E. Deas, A.J. Moritz, R.S. Sagun [et al.] // *Periodontology 2000*. – 2016. – Vol. 71, №1. – P. 128-139.

197. Deepti, W. Determination of levels of nitric oxide in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis / W. Deepti , B. Afshan , H. Mukesh , M. Shagufta [et al.] // Journal of periodontal and implant science. – 2013. – Vol. 43, №5. – P. 215-220.
198. Ebersole, J.L. Cytokine gene expression profiles during initiation, progression and resolution of periodontitis / J.L. Ebersole, S. Kirakodu, M.J. Novak, A.J. Stromberg [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2014. – Vol. 41, №9. – P. 853-861.
199. Eke, P.I. Periodontitis prevalence in adults  $\geq 65$  years of age, in the USA / P.I. Eke, L. Wei, W.S. Borgnakke, G.O. Thornton-Evans [et al.] // Periodontology 2000. – 2016. – Vol. 72, №1. – P. 76-95.
200. Eke, P.I. Predicting periodontitis at state and local levels in the United States / P.I. Eke, B.A. Dye, L. Wei, G.O. Thornton-Evans, R.J. Genco // Journal of dental research. – 2016. – Vol. 95, №5. – P. 515-522.
201. Eke, P.I. Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012 / P.I. Eke, L. Wei, W.S. Borgnakke, G.O. Thornton-Evans, X. Zhang [et al.] // Journal of periodontology. – 2015. – Vol. 86, №5. – P. 611-622.
202. Fernandes, L.A. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats / L.A. Fernandes // Journal of clinical periodontology. – 2009. – Vol. 36, №3. – P. 219-228.
203. Gennady, G. Ozonotherapy for the treatment of endometritis / G. Gennady // Revista Española de Ozonoterapia. – 2014. – Vol. 4, №1. – P. 69-72.
204. Grover, V. Comparative assessment of oral health related quality-of-life between rural and urban chronic periodontitis patients / V. Grover, R. Malhotra, S. Dhawan, G. Kaur [et al.] // Saudi Journal of Oral Sciences. – 2015. – Vol. 2, №1. – P. 19.
205. Gülseren, D. The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and Helicobacter Pylori infection / D. Gülseren, A. Karaduman, D. Kutsal, R. M. Nohutcu [et al.] // Clinical oral investigations. – 2016. – Vol. 20, №8. – P. 2055-2060.



206. Gupta, D. Effect of Terminalia chebula extract and chlorhexidine on salivary pH and periodontal health: 2 weeks randomized control trial / D. Gupta, D.J. Bhaskar, R.K. Gupta, B. Karim, V. Gupta, H. Punia [et al.] // *Phytotherapy Research*. – 2014. – Vol. 28, №7. – P. 992-998.
207. Hajishengallis, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation / G. Hajishengallis // *Nature Reviews Immunology*. – 2015. – Vol. 15, №1. – P. 30-44.
208. Hajishengallis, G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota / G. Hajishengallis // *Molecular oral microbiology*. – 2014. – Vol. 29, №6. – P. 248-257.
209. Han, X. Toll-like receptor signaling in B cell-mediated RANKL-dependent periodontitis bone resorption / X. Han, T. Kawai, M.A. Taubman // *Interface Oral Health Science 2011*. – Springer Japan, 2012. – P. 373-375.
210. Henne, K. Shifts in Campylobacter species abundance may reflect general microbial community shifts in periodontitis progression / K. Henne, F. Fuchs, S. Kruth [et al.] // *Journal of oral microbiology*. – 2014. – Vol. 6, №6. – P. 213-217.
211. Hienz, S.A. Mechanisms of bone resorption in periodontitis / S.A. Hienz, S. Paliwal, S. Ivanovski // *Journal of immunology research*. – 2015. – Vol. 15, №1, - P. 1-10.
212. Hodge, H. *Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning* / H.C. Hodge, R.E. Gosselin, R.P. Smith, M.N. Gleason. – Ed. IV, Baltimore, 1975. – 427 p.
213. Holtfreter, B. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies / B. Holtfreter, J.M. Albandar, T. Dietrich [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2015. – Vol. 42, №5. – P. 407-412.
214. Hu, Y. Induction of B10 function on ligature-induced experimental periodontitis / Y. Hu, Z. Liu, T. Kawai [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2016. – Vol. 196, №1 Supplement. – P. 563.

215. Hu, Z. Effect of Helicobacter pylori infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation / Z. Hu, Y. Zhang, Z. Li [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, №41. – P. 66700-66712.
216. Jarry, C.R. Secreted osteoclastogenic factor of activated T cells (SOFAT), a novel osteoclast activator, in chronic periodontitis / C.R. Jarry, P.M. Duarte, F.F. Freitas [et al.] // *Human immunology*. – 2013. – Vol. 74, №7. – P. 861-866.
217. Jhinger, N. Comparison of Periochip (chlorhexidine gluconate 2.5 mg) and Arestin (Minocycline hydrochloride 1 mg) in the management of chronic periodontitis / N. Jhinger, D. Kapoor, R. Jain // *Indian journal of dentistry*. – 2015. – Vol. 6, №1. – P. 20.
218. Jiménez, M.C. Prevalence of periodontitis according to Hispanic or Latino background among study participants of the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos / M.C. Jiménez, A.E. Sanders, S.M. Mauriello, L.M. Kaste, J.D. Beck // *The Journal of the American Dental Association*. – 2014. – Vol. 145, №8. – P. 805-816.
219. Jimenez, M. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis / M. Jimenez, E. Giovannucci, K.E. Krall [et al.] // *Public health nutrition*. – 2014. – Vol. 17, №04. – P. 844-852.
220. Kathariya, R. To Splint or Not to Splint: The Current Status of Periodontal Splinting / R. Kathariya, A. Devanoorkar, R. Golani // *Journal of the International Academy of Periodontology*. – 2016. – Vol. 18, №2. – P. 45-56.
221. Könönen, E., Müller, H.P. Microbiology of aggressive periodontitis E. Könönen, H.P. Müller // *Periodontology 2000*. – 2014. – Vol. 65, №1. – P. 46-78.
222. Konopka, K., Goslinski, T. Photodynamic therapy of dentistry / K. Konopka, T. Goslinski // *Journal Of Dental Research*. – 2007. – Vol. 86, №8. – P. 694-700.
223. Kose, O. Effects of alpha-lipoic acid and its combined use with vitamin C on periodontal tissues and markers of oxidative stress in rats with experimental periodontitis / O. Kose, T. Arabaci, E. Kermen [et al.] // *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*. – 2015. – Vol. 4, №2. – P. 91-96.

224. Lasserre, J.F. Electrical enhancement of chlorhexidine efficacy against the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* within a biofilm / J.G. Leprince, S. Toma, M.C. Brex [et al.] // *New Microbiol.* – 2015. – Vol. 38, №4. – P. 511-519.
225. Liu, P. Detection of *Fusobacterium nucleatum* and *fadA* adhesin gene in patients with orthodontic gingivitis and non-orthodontic periodontal inflammation / P. Liu, Y. Liu, J. Wang [et al.] // *PloS One.* – 2014. – Vol. 9, №1. – P. e85280.
226. Loe, H. The role of bacteria in periodontal diseases / H. Loe // *Bull World Health Organ.* – 1981. – Vol.59, №6. – P. 821-825.
227. Mahajan, R. Comparison of Efficacy of 0.2% Chlorhexidine Gluconate and Herbal Mouthrinses on Dental Plaque: An in vitro Comparative Study / R. Mahajan, P.K. Khinda, A.S. Gill [et al.] // *European Journal of Medicinal Plants.* – 2016. – Vol.13, №2. – P. 1-23.
228. McGrath, C.P.J., Broder H.L. OHIP: A Review of its First 20 Years for OHIPPIES / C.P.J. McGrath, H.L. Broder // *Journal of Dental Research.* – 2014. – Vol. 93, №182. URL Режим доступа: <http://hub.hku.hk/handle/10722/199323>.
229. Miricescu, D. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis / D. Miricescu, A. Totan, B. Calenic // *Acta Odontologica Scandinavica.* – 2014. – Vol. 72, №1. – P. 42-47.
230. Moon, N., Khan, M.I., Role of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) in periodontal bone destruction / N. Moon, M.I. Khan // *Journal of molecular medicine.* – 2014. – №3973. – P. 28-35.
231. Moore, S. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease / **S. Moore**, K. A.C. Calder, N.J. Miller, C.A. Rice-Evans // *Free radical research.* – 1994. – Vol. 21, №6. – P. 417-425.
232. Mumcu, G. Oral health related outcome measures, mucocutaneous index and OHIP 14 correlate well with the clinical assessment of oral ulcers in BD / G. Mumcu, F. Lehimci, U. Alpar [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology.* – 2016. – Vol. 34, №6. – P. 164.

233. Nadeem, M. Periodontal status and oral hygiene habits in end stage renal disease (ESRD) patients undergoing dialysis / M. Nadeem, M. Sajid, F. Qureshi [et al.] // *Pakistan Oral & Dental Journal*. – 2014. – Vol. 34, №2. – P. 335-338.
234. Nanaiah, K.P. Prevalence of periodontitis among the adolescents aged 15-18 years in Mangalore City: An epidemiological and microbiological study / K.P. Nanaiah, D.V. Nagarathna, N. Manjunath // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2013. – Vol. 17, №6. – P. 784.
235. Napimoga M.H. Expression of secreted osteoclastogenic factor of activated T cells (SOFAT) by T-and B-lineage cells may contribute significantly to bone loss in periodontitis / M.H. Napimoga, B.B. Benatti, F.O. Lima // *The Journal of Immunology*. – 2014. – Vol. 192, №1. – P. 115.
236. Nisha, K.J. Periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection: a community-based study using serology and rapid urease test / K.J. Nisha, K. Nandakumar, K.T. Shenoy, P. Janam // *Journal of investigative and clinical dentistry*. – 2014. – Vol. 7, №1. – P. 37-45.
237. Nociti, F.H., Casati, M.Z., Duarte, P.M. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis / F.H. Nociti, M.Z. Casati, P.M. Duarte // *Periodontology 2000*. – 2015. – Vol. 67, №1. – P. 187-210.
238. Phipps, K.R., Stevens, V.J. Relative contribution of caries and periodontal disease in adult tooth loss for an HMO dental population / K.R. Phipps, V.J. Stevens // *Journal Public Health Dent*. – 1995. – Vol. 55, №4. – P. 250-252.
239. Rizzo, A. Effect of methronidazole and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells / A. Rizzo // *International immunopharmacology*. – 2010. – Vol. 10, №7. – P. 744-750.
240. Rodakowska, E. Quality of life measured by OHIP-14 and GOHAI in elderly people from Bialystok, north-east Poland / E. Rodakowska, K. Mierzyńska, J. Bagińska // *BMC Oral Health*. – 2014. – Vol. 14, №1. – P. 106.
241. Rusu, D., Stefan-Ioan, A. P. D. D. Non-surgical periodontal therapy using a novel chlorhexidine-based xanthan-gel: a split-mouth study / D. Rusu, A.P.D.D. Stefan-

Ioan // International Poster Journal of Dentistry and Oral Medicine. – 2005. – Vol. 7, №3– P. 286.

242. Safronov, A.P. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates / A.P. Safronov, T.G. Khonina, E.V. Shadrina [et al.] // Journal of colloid and interface science. – 2012. – Vol. 365, №1. – P. 81-89.

243. Said, S.M. Development of a Literacy-Appropriate Health Education Package to Create Awareness of Periodontal Disease and Diabetes / S.M. Said, L.M. Zaimi Nur, M.R. Ruslan [et al.] // Journal of Dentistry Indonesia. – 2015. – Vol. 22, №3. – P. 69-74.

244. Schallhorn, R.A. Understanding the Inter-relationship Between Periodontitis and Diabetes: Current Evidence and Clinical Implications / R.A. Schallhorn // Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995). – 2016. – Vol. 37, №6. – P. 368.

245. Schützhold, S. Changes in prevalence of periodontitis in two German population-based studies / S. Schutzhold, T. Kocher, R. Biffar [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2015. – Vol. 42, №2. – P. 121-130.

246. Singh, N. Vitamin E supplementation, superoxide dismutase status, and outcome of scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial / N. Singh, S.C. Narula, R.K. Sharma, S. Tewari, P.K. Sehgal // Journal of periodontology. – 2014. – Vol. 85, №2. – P. 242-249.

247. Slots, J. Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in periodontal disease / J. Slots // Periodontal. – 2000. – Vol.20, №7 – P. 362.

248. Sundaram, N.S. Evaluation of oral health related quality of life in patient with mild periodontitis among young male population of Namakkal district / N.S. Sundaram // Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences. – 2013. – Vol. 5, №5. – P. 30.

249. Suzuki, N. Mixed red-complex bacterial infection in periodontitis / N. Suzuki, M. Yoneda, T. Hirofuji // International journal of dentistry. – 2013. – Vol. 2013. – P. 6.

250. Türkoğlu, O. Are proteinase 3 and cathepsin C enzymes related to pathogenesis of periodontitis? / O. Türkoğlu, E. Azarsız, G. Emingil [et al.] // *BioMed research international*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-7.

251. Yi, T.L. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Coffee Extract and 0.2% Chlorhexidine Mouthwash on the Periodontal Pathogens *Porphyromonas Gingivalis*, *Prevotella Intermedia*, *Fusobacterium Nucleatum* and *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*: An In Vitro Study / T.L. Yi // *Advances in Human Biology*. – 2016. – Vol. 6, №2. – P. 99.

252. Yount, N.Y. Immunoconsilium: Perspectives in Antimicrobial. Peptide Mechanisms of Action and Resistance / N.Y. Yount, M.R. Yeaman // *Protein and Peptide Letters*. – 2005. – Vol. 12. – P. 49-67.

253. Zhao, Y. YAG laser versus scaling and root planing as alternative or adjuvant for chronic periodontitis treatment: a systematic review / Y. Zhao, C.M. Wen, N.N. Zhou [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2014. – Vol. 41, №11. – P. 1069-1079.

254. Zucchelli, G. Periodontal plastic surgery / G. Zucchelli, I. Mounssif // *Periodontology 2000*. – 2015. – Vol. 68, №1. – P. 333-368.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

#### Анкета о состоянии здоровья

*Уважаемый пациент, следующая информация является важной для того, чтобы мы могли обеспечить Вам стоматологическую помощь в соответствии с Вашим общим состоянием здоровья. Ваши данные составляют врачебную тайну и не будут доступны посторонним лицам.*

*О своем состоянии здоровья сообщая следующее: (отметить ДА или НЕТ, подчеркнуть, дописать информацию в списке вопросов, указанных ниже)*

1.Ф.И.О.....

2.Возраст.....

3. Профессия.....

4. Когда Вы последний раз посещали врача-стоматолога и по какому поводу.....

5. Какие симптомы заболеваний пародонта Вы наблюдаете: кровоточивость десен при чистке зубов, периодическое появление язв в полости рта, запах изо рта, подвижность зубов, др.....

.....

6. Укажите давность симптомов воспалительных заболеваний пародонта.....

7. Проводилось ли ранее лечение воспалительных заболеваний пародонта (если да, то когда).....

12. Наблюдалось ли улучшение после проведенного лечения заболеваний пародонта (если да, то какой период времени).....

13. Есть ли у Вас аллергия (если да, то на что и как проявляется).....

- .....
14. Сколько раз в год Вы болеете простудными заболеваниями.....
15. Какими болезнями Вы болеете: СПИД, сахарный диабет, гепатит, нервные расстройства, опухоли, анемия, головокружения, герпес, артрит, эпилепсия, повышенное артериальное давление, кровотечение, бронхиальная астма, поражение почек, желудочно-кишечные расстройства, нарушение функции печени, щитовидной железы туберкулез, др.....
16. Случались ли обмороки, потеря сознания, кома.....
17. Принимаете ли Вы лекарственные препараты, какие.....
18. Курите ли Вы (если да, сколько сигарет в день).....
19. Замечали ли Вы за собой скрежетание зубами (бруксизм).....
20. Специальные сведения для пациенток:
- принимаете ли Вы в настоящее время противозачаточные таблетки.....
  - беременны ли Вы в настоящее время, срок.....
  - являетесь ли Вы кормящей матерью.....

*Я ответил(а) на все вопросы насколько мне известно и предупрежден(а) о том, что неверно указанная информация может повредить моему здоровью*

*(число, подпись)*

.....

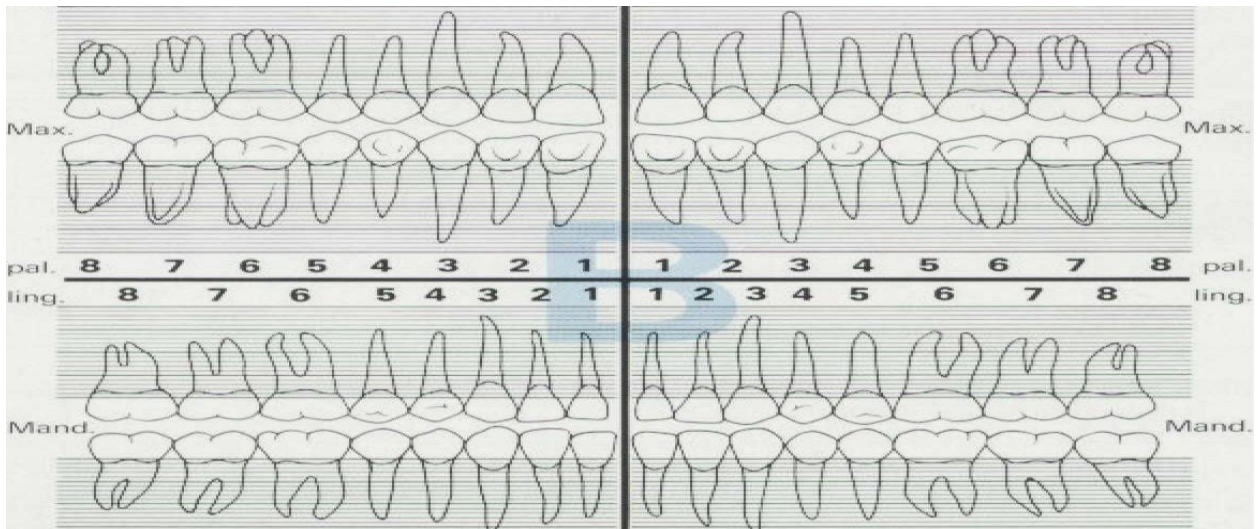


### Пародонтограмма

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_

	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
Глубина кармана (мм)																
Рецессия десны (мм)																
Подвижность (I, II, III, IV степень)																
Кровоточивость (Н) Гноетечение (Р)																
Зубные отложения (+ или -)																



	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
Глубина кармана (мм)																
Рецессия десны (мм)																
Подвижность (I, II, III, IV степень)																
Кровоточивость (Н) Гноетечение (Р)																
Зубные отложения (+ или -)																

Синяя линия – край десны  
 Красная линия – глубина пародонтального кармана  
 0 – зуб отсутствует

**Валидизированная русскоязычная версия опросника качества жизни в стоматологии ОНП – 14 RU «Степень важности стоматологического здоровья» (Slade G.D., Spencer A.J., 1994)**

<b>Проблемы при приеме пищи</b>	<b>1. Ощущаете ли Вы потерю вкуса к пище из-за проблем с зубами?</b>	<b>Никогда</b>	<b>0</b>
		<b>Почти никогда</b>	<b>1</b>
		<b>Редко</b>	<b>2</b>
		<b>Обычно</b>	<b>3</b>
		<b>Очень часто</b>	<b>4</b>
	<b>2. Испытываете ли Вы болевые ощущения в полости рта?</b>	<b>Никогда</b>	<b>0</b>
		<b>Почти никогда</b>	<b>1</b>
		<b>Редко</b>	<b>2</b>
		<b>Обычно</b>	<b>3</b>
		<b>Очень часто</b>	<b>4</b>
	<b>3. Вызывает ли у Вас затруднение прием пищи из-за проблем с зубами?</b>	<b>Никогда</b>	<b>0</b>
		<b>Почти никогда</b>	<b>1</b>
		<b>Редко</b>	<b>2</b>
		<b>Обычно</b>	<b>3</b>
		<b>Очень часто</b>	<b>4</b>
	<b>4. Питаетесь ли Вы неудовлетворительно из-за проблем с зубами?</b>	<b>Никогда</b>	<b>0</b>
		<b>Почти никогда</b>	<b>1</b>
		<b>Редко</b>	<b>2</b>
		<b>Обычно</b>	<b>3</b>
		<b>Очень часто</b>	<b>4</b>
<b>5. Приходится ли Вам прерывать прием пищи из-за проблем с зубами?</b>	<b>Никогда</b>	<b>0</b>	
	<b>Почти никогда</b>	<b>1</b>	
	<b>Редко</b>	<b>2</b>	
	<b>Обычно</b>	<b>3</b>	
	<b>Очень часто</b>	<b>4</b>	
<b>Проблемы в общении</b>	<b>6. Испытываете ли Вы неудобства из-за проблем с зубами?</b>	<b>Никогда</b>	<b>0</b>
		<b>Почти никогда</b>	<b>1</b>
		<b>Редко</b>	<b>2</b>
		<b>Обычно</b>	<b>3</b>
		<b>Очень часто</b>	<b>4</b>
	<b>7. Испытываете ли Вы затруднения при произношении слов из-за проблем с зубами?</b>	<b>Никогда</b>	<b>0</b>
		<b>Почти никогда</b>	<b>1</b>
		<b>Редко</b>	<b>2</b>
		<b>Обычно</b>	<b>3</b>
		<b>Очень часто</b>	<b>4</b>
	<b>8. Чувствуете ли Вы себя стесненным в общении с людьми из-за проблем с зубами?</b>	<b>Никогда</b>	<b>0</b>
		<b>Почти никогда</b>	<b>1</b>
		<b>Редко</b>	<b>2</b>
<b>Обычно</b>		<b>3</b>	
<b>Очень часто</b>		<b>4</b>	
<b>9. Ставят ли Вас</b>	<b>Никогда</b>	<b>0</b>	



**Укажите недостатки и преимущества препаратов, входящих в Вашу схему лечения: стоимость, органолептические свойства (консистенция, цвет, запах, вкус), кратность применения, отечественное или зарубежное происхождение и др.**

Имудон \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Хлоргексидин \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Холисал \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Препарат для лечения пародонтита \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_