

ВАСИЛЬЕВА НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗРАБОТАННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ**

3.1.7. – СТОМАТОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Уфа 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Булгакова Альбина Ирековна

доктор фармацевтических наук, профессор

Шикова Юлия Витальевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой стоматологии
терапевтической и пародонтологии ФГБОУ
ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Минздрава
России

Орехова Людмила Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры пародонтологии ФГБОУ
ВО «Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И.
Евдокимова» Минздрава России

Атрушкевич Виктория Геннадьевна

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры терапевтической
стоматологии ФГБОУ ВО «Ижевская
государственная медицинская академия»
Минздрава России

Рединова Татьяна Львовна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 при ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3), с диссертацией и авторефератом можно ознакомиться на сайте: www.bashgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
Доктор медицинских наук

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) остаются одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения отечественной и мировой стоматологии. Распространенность заболеваний пародонта воспалительной природы (гингивит, пародонтит) по данным эпидемиологических исследований группы экспертов ВОЗ составляет в мире 55-98%, клинически значительно тяжелее протекает среди населения бедных стран и социально неблагополучных слоев общества (Bertoldi S. et al., 2013; WHO, 2014; Risteska N. et al., 2021). В настоящее время ВЗП являются не только медицинской, но и социально значимой проблемой, как в успешно-процветающих странах с высоким уровнем жизни, так и в промышленно развивающихся государствах (Ziller S. et al., 2021).

Результаты эпидемиологического обследования, проведенные в большинстве субъектов Российской Федерации показали, что распространенность ВЗП после 35 лет составляет около 90% и выше (Орехова Л.Ю. и др., 2020; Рединова Т.Л. и др., 2020; Янушевич О.О. и др., 2020; Салеев Р.А. и др., 2021). В Республике Башкортостан среди всех наиболее актуальных стоматологических проблем заболевания пародонта занимают по распространенности второе место, сразу вслед за кариесом (Булгакова А.И. и др., 2020; Герасимова Л.П. и др., 2020; Кабирова М.Ф. и др., 2020; Чуйкин С.В. и др., 2021).

Основными факторами этиопатогенеза ВЗП считаются изменение количественного и качественного состава нормофлоры с развитием дисбактериоза, при сложном и многоступенчатом воздействии различных модифицируемых или немодифицируемых факторов риска, способствующие хронизации патологического процесса, вызывающие состояние сенсibilизации организма к микробным антигенам, приводящие к прогрессированию течения заболевания и способствующие снижению периодов ремиссии (Атрушкевич В.Г. и др., 2020; Булгакова А.И. и др., 2020; Гилева О.С. и др., 2020; Орехова Л.Ю. и др., 2020).

Клинический результат лечения ВЗП зависит не только от микробиоценоза полости рта, но и от состояния общего и местного иммунитета организма (Булгакова А.И., 2020; Рединова Т.Л. и др., 2020; Атрушкевич В.Г. и др., 2021; Орехова Л.Ю. и др., 2021). Сформированный местный очаг инфекции в полости рта действует подавляюще на систему общего иммунного статуса и является прямым отражением негативного влияния на общесоматическое здоровье и качество жизни (Леонтьев В.К., 2017; Гилева О.С., 2018; Кабирова М.Ф., 2020).

На сегодняшний день окончательно не решена актуальная проблема ВЗП: найти новые научные подходы и способы достижения стойкой клинической ремиссии (Грудянов А.И. и др., 2020; Цепов Л.М. и др., 2020). Новые современные лекарственные средства, разработанные по технологии с учетом этиопатогенеза заболевания с максимальным клиническим эффектом без побочных проявлений и минимальной стоимости при их производстве,

является одним из оптимальных решений повышения успешности терапии заболевания (Булгакова А.И. и др., 2020; Орехова Л.Ю. и др., 2020; Шикова Ю.В. и др., 2020). В повседневной практике в комплексной терапии ВЗП активно применяются лекарственные средства различного спектра действия, в том числе биологические препараты и иммуномодуляторы (Грудянов А.И. и др., 2017; Шикова Ю.В. и др., 2018; Мирсаева Ф.З. и др., 2019; Булгакова А.И. и др., 2020). В настоящий момент одним из наиболее привлекательных и перспективных направлений является использование биопрепаратов, в том числе продукты пчеловодства – экстракт прополиса и мелонеллы (*Galleria melonella*) обладающие уникальными лечебными свойствами и имеющие ряд преимуществ – возможностью длительного применения, отсутствие, в основном, побочных эффектов и доступность сырья в нашем регионе (Шикова Ю.В. и др., 2015; Булгакова А.И. и др., 2015; 2019).

Цель исследования

Патогенетическое обоснование комплексного лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта с использованием разработанных биологических препаратов пролонгированного действия.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и интенсивность развития воспалительных заболеваний пародонта у населения, проживающего в г.Уфа.
2. Установить приоритетную значимость общих и местных факторов риска воспалительных заболеваний пародонта у населения в г. Уфа.
3. Изучить клинико-иммунологический статус: клеточный и гуморальный иммунитет, а также микробиологический пейзаж тканей пародонта, состояние эпителия, лейкоцитов у больных с воспалительными заболеваниями пародонта.
4. Разработать состав и технологию получения стоматологической мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы и стоматологического карандаша с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы и изучить фармацевтическую доступность.
5. Разработать технологическую схему получения стоматологической мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы и стоматологического карандаша с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы и определить оптимальные условия хранения и сроки годности разработанных средств.
6. Дать клинико-иммунологическое обоснование эффективности применения разработанных биопрепаратов на основе продукта пчеловодства стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия.
7. Разработать и внедрить в практику алгоритмы диагностики и комплексного лечения ВЗП с учетом морфофункциональных местных факторов защиты ротовой полости и приоритетных факторов риска в стоматологические организации.
8. Для практического здравоохранения сформулировать и предложить основные принципы и схемы оказания пародонтологической помощи

населению с воспалительными заболеваниями пародонта в стоматологические организации г.Уфа.

Научная новизна

Концепция исследования позволяет повысить качество диагностики и комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта. Впервые проведен сравнительный анализ влияния факторов риска на территориальную распространенность, интенсивность воспалительных заболеваний пародонта в г. Уфа.

Дополнены данные об изменении общего иммунного статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, проявляющиеся в изменении иммунодефицитных состояний, повышении количества лейкоцитов и моноцитов при средне-тяжелых формах пародонтита.

Расширены знания о гуморальном специфическом и неспецифическом иммунитете полости рта при различных формах воспалительных заболеваний пародонта.

Установлены дополнительные данные об усилении ассоциаций микроорганизмов в виде микста и эпителия с цитопатологией при утяжелении воспалительного процесса в пародонте.

Впервые на основании изучения физико-химических свойств мазевых композиций, с использованием технологических методов экспериментально разработан состав и технологическая схема приготовления мази с метронидазолом, экстрактом мелонеллы, анестезином (Патент РФ № 2564944, от 10.10.2015 г., Бюллетень № 28) и стоматологического карандаша пролонгированного действия с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы (Патент РФ № 2558935, от 08.07.2015 г., Бюллетень № 22).

Впервые проведена комплексная оценка морфофункционального состояния и местного иммунитета с применением биопрепаратов на основе продукта пчеловодства, разработанных с экстрактом мелонеллы, стоматологической мази и стоматологического карандаша, пролонгированного действия у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Оценена функциональная активность лейкоцитов у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта при комплексной терапии биопрепаратами на основе продукта пчеловодства с экстрактом мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия. Разработаны профилактические и лечебные подходы оказания пародонтологической помощи на приеме у врача пародонтолога.

Впервые разработан и внедрен новый комбинированный способ лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с применением биопрепаратов на основе продукта пчеловодства разработанных с экстрактом мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия (Патент РФ № 2605260, от 28.11.2016 г., Бюллетень № 35). На основе полученных данных дополнены некоторые механизмы реагирования иммунной системы у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

Понимание механизмов развития иммунологического реагирования

организма при комплексной терапии пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с биопрепаратами на основе продукта пчеловодства разработанных с экстрактом мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия позволят повысить качество и персонафикацию оказания пародонтологической помощи.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Вскрыты дополнительные механизмы и закономерности ответа местного иммунитета организма на воздействие общих и местных факторов риска. Определено клиническое состояния полости рта у больных с ВЗП в условиях комплексного лечения биопрепаратами на основе продукта пчеловодства разработанных с экстрактом мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия. Выявлены механизмы иммунологических изменений, сопровождающих воздействие биопрепаратов на основе продукта пчеловодства с экстрактом мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша.

Практическая значимость. Выявлена нуждаемость и интенсивность развития ВЗП в г. Уфа, полученные результаты можно использовать для коррекции организационных мероприятий на пародонтологическом приеме. Установлено воздействие применения биопрепаратов на основе продукта пчеловодства разработанных с экстрактом мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия в лечебных целях, направленных на оптимальное использование положительных иммунологических эффектов и предупреждение возможных иммунологических отклонений у стоматологических больных с воспалительными заболеваниями пародонта на пародонтологическом приеме.

Результаты исследования позволяют использовать в практическом здравоохранении разработанный усовершенствованный способ местного лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Разработанный метод комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта способствует клиническому улучшению состояния тканей пародонта, нормализации гуморального местного иммунного реагирования полости рта, а также снижение микробной нагрузки в пародонте и восстановление нормальной структуры эпителия.

Расширение высокого терапевтического эффекта получено за счет регенерирующего, анестезирующего и антибактериального действия с оказанием влияния на два звена патогенеза и создание местного эффекта пролонгации лечебного действия.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное, рандомизированное, сравнительное, контролируемое в параллельных группах открытое клиническое исследование с учётом соблюдения этических норм у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта. Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Для обследования пациентов использованы современные информативные клинические и лабораторные методы

исследования, адекватные методы статистической обработки.

Изучено клиническое состояние и анамнез ВЗП с применением клинических и параклинических методов исследования. Проводили сбор информации о поведенческих факторах риска у пациентов с ВЗП. Оценивали общий и местный иммунный статус до и после окончания лечения на основании адекватных методик.

Степень достоверности результатов основаны на большом объеме клинического материала, иммунологических исследований и подтверждены статистическими методами исследования.

В первой части использованы ретроспективные методы анализа результатов обращаемости, с дальнейшей статистической обработкой и систематизацией.

Далее изучен клинический и иммунологический статус ротовой полости у больных с ВЗП. Затем была выдвинута гипотеза о возможности местного противовоспалительного, стимулирующего, регенерирующего воздействия на ткани пародонта при лечении ВЗП с помощью биопрепаратов на основе продукта пчеловодства экстракта мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия. На третьем этапе изучалась доклиническая безопасность стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия на основе биопрепаратов продукта пчеловодства экстракта мелонеллы. На последнем этапе изучалась клиническая, иммунологическая, цитологическая эффективность использования усовершенствованного алгоритма применения стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия. Клиническое исследование одобрено ЛЭК БГМУ (протокол № 8 от 16.10.2017 года).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Нуждаемость в пародонтологическом лечении и интенсивность ВЗП в г. Уфа диктует необходимость дополнительных организационных мероприятий на пародонтологическом приеме.

2. Ведущими общими факторами риска развития ВЗП определены: общесоматическая патология, частота иммунодефицитных состояний, возраст, пол, курение, а местными факторами риска: КПУ, врожденные и приобретенные аномалии положения мягких и твердых тканей зубочелюстной системы, нуждаемость в протезировании.

3. У больных с ВЗП выявляется недостаточность системного иммунитета, фагоцитоза, местных гуморальных факторов защиты и изменение микроэкологии пародонтального кармана по данным цитограмм с выявлением увеличения количества колоний микроорганизмов, лейкоцитов и ассоциации микроорганизмов.

4. Местное применение стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия разработанных на основе биопрепаратов продукта пчеловодства экстракта мелонеллы в комплексной терапии ВЗП приводит к улучшению клинико-иммунологических показателей функционирования тканей пародонта.

5. Комплексная местная терапия с введением стоматологической мази в пародонтальный карман и применением в домашних условиях стоматологического карандаша повышает эффективность лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта: снижает количество колоний микроорганизмов, ассоциаций микстформ, дисбактериоз; стимулирует образование фибробластов, коллагена, регенерацию эпителия без цитопатологии по данным цитогрaмм, снижает выраженность признаков воспаления в тесте миграции лейкоцитов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность исследования подтверждена достаточным объемом клинических исследований, использованием современных методов диагностики и статистической обработки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России протокол № 11 от 26.12.2017г. Согласно приказа Минобрнауки России от 24.02.2021 N118" область и способы исследования, научные положения диссертационной работы которой соответствует п.2 паспорта специальности 3.1.7. – стоматология (медицинские науки).

Внедрение результатов исследований в практику

Теоретические и практические рекомендации по материалам диссертации используются в процессе преподавания на кафедрах пропедевтики стоматологических заболеваний (зав. кафедрой д.м.н., профессор Булгакова А.И.), фармацевтической технологии с курсом биотехнологии (зав. кафедрой д.фарм.н., профессор Шикова Ю.В.), терапевтической стоматологии с курсом ИДПО зав. кафедрой д.м.н.. профессор Герасимова Л.П.), ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсами ИДПО (зав. кафедрой д.м.н., доцент Аверьянов С.В.), лабораторной диагностики ИДПО (зав. кафедрой д.м.н., профессор Гильманов А.Ж.) ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России г. Уфа, кафедры стоматологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России г. Самара (зав. кафедрой д.м.н., профессор Трунин Д.А.) внедрены в практику лечебной работы ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника №1» (глав. врач, Казакова Е.А.), ГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 4» (глав. врач, к.м.н. Зубаирова Г.Ш.), ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 5» (глав. врач, к.м.н. Баширова Т.В.), ГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 6» (глав. врач, к.м.н. Викторов С.В.), ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 8» (глав. врач, Шарыгин В.А.), ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 9» (глав. врач, к.м.н. Байкова А.Ю.), ГБУЗ СО «Самарская стоматологическая поликлиника № 3» г. Самара (глав. врач, д.м.н. Нестеров А.М.), стоматологической профессорской клиники «САНОДЕНТ» (директор, к.м.н. Валеев И.В.), стоматологической клиники «WaitStar» (директор, к.м.н. Солдатова Е.С.), «Клиника доктора Пономарёва» (директор Пономарёва Л.А.),

«Хэппи Дент» (директор Карпенко М.В.), ООО «Формула улыбки» (директор Мухаметов Д.Э.), ООО «Уфастом» (директор Арсланова Г.Р.), ООО «Мастерская улыбок» (директор Черемисин В.А.) г. Уфа.

Материалы исследования вошли в учебные издания, методические рекомендации для студентов стоматологического факультета, врачей-стоматологов, гигиенистов и используются в учебном процессе кафедр пропедевтики стоматологических заболеваний, технологии изготовления лекарственных веществ с курсом биотехнологии ИДПО, лабораторной диагностики ИДПО, также на циклах повышения квалификации и переподготовке врачей-стоматологов по пародонтологии.

Личный вклад автора в выполнение работы

Автором изучена первичная медицинская и стоматологическая документация, проведено клинико-организационное и социологическое исследование, создание компьютерной базы. Разработаны протоколы исследований, позволяющие получать информацию по теме диссертации, осуществлять выкопировку сведений из официальной медицинской документации. Проанализирована современная отечественная и зарубежная литература по теме диссертационного исследования. Автор принимал непосредственное участие в разработке оригинального состава фармакологических композиций мази и карандаша, в иммунологических исследованиях системного и местного иммунитета, теста миграции лейкоцитов и цитологического исследования биопрепаратов тканей десны. Автором самостоятельно выполнены клиническое обследование и комплексное лечение больных ВЗП при традиционной терапии и по усовершенствованному алгоритму, статистическая обработка результатов исследования, проведен анализ, обобщение, интерпретация полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Научные результаты, обобщённые в диссертационной работе Васильевой Н.А., получены автором самостоятельно на базе кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, фармацевтической технологии с курсом биотехнологии, лабораторной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и ряд стоматологических организаций с государственной и частной форм собственности г. Уфа.

Степень достоверности и апробация работы.

Достоверность исследования подтверждена репрезентативным достаточным объемом выборки, обработки и анализа клинических исследований, использованием современных методов диагностики, статистической обработки и анализа информационных данных согласно доказательной медицины.

Основные положения диссертации доложены на: заседаниях кафедр пропедевтики стоматологических заболеваний и технологии изготовления лекарственных веществ с курсом биотехнологии ИПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, 2016–2022); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2014); II Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием «Спектрометрические методы анализа» (Казань, 2014); Республиканской

научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2015); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2015); Научно-практической конференции «Новейшие достижения в стоматологии» (Севастополь, 2015); Научно-практической конференции «Новейшие достижения в стоматологии» (Симферополь, 2015); Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию стоматологического факультета ДГМА (Махачкала, 2015); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2016); Международной научно-практической конференции. «Перспективы развития современной медицины» (Воронеж, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2017); Первой Международной научно-практической конференции по пчеловодству в Чеченской Республике «Современные проблемы пчеловодства» (Грозный, 2017); Республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2017); Научно-практической конференции «Северная столица» с международным участием (Санкт–Петербург, 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2018); Научно-практической конференции в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины РКЛМ (Москва, 2019); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2020), Научно-практической конференции в рамках VI Российского конгресса лабораторной медицины РКЛМ (Москва, 2020), Научно-практической конференции в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (Москва, 2021), Форуме «Стоматология Республики Башкортостан» (Уфа, 2022); Всемирном конгрессе пародонтологии EuroPerio (Копенгаген (Дания), 2022).

Результаты исследования обсуждены на совместном заседании проблемной комиссии по Стоматологии и кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 16.02.2021).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 58 научных работ, в том числе 24 в изданиях, включенных в ВАК Минобразования Российской Федерации, из них 5 в базе Scopus, приравненных к ВАК РФ цитируемых зарубежных изданиях. Получено 3 патента Российской Федерации на изобретение.

Структура и объём диссертации

Объём диссертации – 348 страниц компьютерного текста. Диссертация состоит из введения, 7 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Библиография включает 491 источник, в том числе 277 отечественных и 214 зарубежных авторов. Работа содержит 49 рисунков и 83 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базах ФГБУЗ ВО Минздрава РФ и стоматологических организациях г. Уфа. Для решения поставленных задач на первом этапе проведен ретроспективный анализ историй болезни за 5 лет эпидемиологической распространенности ВЗП у жителей в г. Уфа. Проведено открытое проспективное с элементами ретроспективного рандомизированное, сравнительное в параллельных группах исследование. Выборка осуществлена по территориальному принципу среди лиц трудоспособного возраста от 20 до 65 лет, проживающих на территории города, имеющих различные экологические условия состояния окружающей среды: уровень загрязнения воздуха, наличие водоемов с неодинаковым водозабором и различным способом обеззараживания, а также неодинаковым содержанием в водопроводной воде микроэлементов. Объем генеральной совокупности составил 3600 человек (1286 (35,7%) мужчин и женщин 2314 (64,3%). Средний возраст у лиц мужского пола составил 45,8 лет и 49,3 у женского пола. Все пациенты с подтвержденным диагнозом по МКБ - 10 С (ВОЗ).

На 2 втором этапе формировали клинические группы исследования по критериям включения, не включения отобрано 770 человек с ВЗП, которым проводили лечение в группе сравнения II по традиционной схеме, в основной I по предложенному нами алгоритму. Группу контроля составили 50 человек в возрасте от 20-52 лет включительно, не имевших на момент обследования стоматологических жалоб и выраженной патологии тканей пародонта и слизистой оболочки рта, из них 66% женщин, наибольшее число обследованных в возрасте 25-44 лет.

Для оценки распространенности ВЗП использовали коммунальный индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта SPITN (ВОЗ). Степень тяжести и риск развития ВЗП определяли по индексу КПИ (П.А. Леус, 1989). При клиническом обследовании использовали: индексы (ОНИ-S, PI, РМА, РВИ), определение глубины пародонтальных карманов, рентгенологическое исследование.

Состояние системного иммунитета у пациентов с ВЗП включало: сбор данных анамнеза и анкеты на выявление доклинических иммунодефицитных состояний; исследование ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови на сахар и уровень холестерина; определение популяции и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов; иммунорегуляторный индекс (ИРИ); иммуноглобулинов (А, М, G); (ЦИК); естественных факторов защиты определяли по фагоцитарной активности нейтрофилов, активности комплемента.

Исследование местного иммунитета проводили по количественным и качественным параметрам нестимулированной смешанной слюны: содержания в ней лизоцима, иммуноглобулинов классов (А, s-A, G, М, E), цитокинового профиля (ИЛ-4, ИЛ-6, ИФ- α , ИЛ-1 β); общего белка; стимулированной смешанной слюны по тесту миграции лейкоцитов; цитологической оценки

биоматериала содержимого пародонтального кармана или десневой борозды.

Для лабораторных и биофармацевтических исследований использовали сертифицированную аппаратуру: спектрофотометр- СФ-2000; рН-метр 150 М; термостат ТС 80 М- 2; весы лабораторные ВЛТЭ-150, II класс точности по ГОСТ 24104-2001; весы ручные ВР-20; эксикатор по ГОСТ 25336-82; центрифугу, пленку «Купрофан» (ГОСТ 7730-89).

Статистические методы исследования. Полученные данные на всех этапах исследования, обрабатывались в Excel и Statistica 10.0, параметрического и непараметрического статистического анализа. Для частотных признаков рассчитывали частоту встречаемости (абсолютную и относительную в %), для χ^2 - критерия. Непараметрические тесты применяли при отсутствии у признаков распределения Гаусса. Для сравнения числовых показателей контрольной группы и двух независимых выборках экспериментальных групп основной и группы сравнения или между собой использовали тест Манна-Уитни. При отсутствии или редкой встречаемости признака сравнение частотных признаков проводили с помощью χ^2 -критерия с поправкой Йейтса. Для сравнения числовых показателей попарно в зависимых выборках (в основной группе и группе сравнения до и после лечения использовали непараметрический тест для зависимых выборок Вилкоксона). Для сравнения частот наличия или отсутствия признака у обследуемых пациентов в основной и группе сравнения после лечения с частотными показателями до лечения использовали критерий Мак-Немара. При отсутствии или редкой встречаемости признака после лечения применяли тест Мак-Немара с поправкой Йейтса.

Результаты исследования и их обсуждение.

Ретроспективный анализ историй болезней эпидемиологической распространенности воспалительных заболеваний пародонта у жителей г. Уфа показал, что общее число первичных обращений за 2015-2019 гг. составило 253.634 человек. Число выборки первичных пациентов в группе I выявлено 147.034 человек, из них пародонтологическая помощь оказана 6.568 (4,47%) лицам. Первично обратившихся пациентов в группе II составило 106.600 человек, а пародонтологическую помощь получили 9.504 человек, что составило (8,92 %). Показатель заболеваемости ВЗП (prevalence) составил 20,59 на 100 000 населения в группа I, а в группа II соответственно - 17,3 на 100 000 населения, что указывает на различную степень интенсивности эпидемического процесса ВЗП подтверждаемый приуроченность техногенных очагов определенным территориям. Всего за 2015 – 2019 гг. в I группе принято 645.028 человек, из них проведено пародонтологическое лечение у 289.87 пациентов, что составило 4,49%, а в II группе соответственно 491.416 человек, из них пародонтологическое лечение оказано 46618 пациентов, что составило 9,48%.

Ежегодный средний показатель обращаемости населения в медицинские организации г. Уфа по поводу ВЗП составил 105,06 на 100 000 населения.

Уровень заболеваемости ВЗП в период с 2015 по 2019 гг. характеризовался показателями ($0,088 \pm 0,200$ на 100 000 населения), практически такими же, как в среднем по РФ ($0,082 \pm 0,007$ на 100 000 населения): выше в 1,07 раз, при ($p=0,977$) согласно тесту Стьюдента. Наибольшая активность обращений населения по поводу ВЗП в стоматологические организации наблюдается весенне–осенний период.

На втором этапе для изучения вопроса об особенностях распространенности ВЗП, влияние факторов риска, частоту обращаемости населения в различные организации здравоохранения стоматологического профиля, случайным образом отобрали в две группы по 385 человек проживающие на территории с различными условиями состояния окружающей среды. В группе I принимали участие в исследовании 280 (72,7%) женщин и 105 (27,3%) мужчин, в группе II женщин 264 (68,6%) и 121 (31,4%) мужчин. Гендерная характеристика в г. Уфа показала, что с диагнозом K05.0 и K05.1 чаще обращались мужчины и женщины в возрасте 18-34 лет, с диагнозом K05.2 и K05.3 в возрастной категории 45-64 лет. Как видно из таблицы 1 в обеих группах преобладали женщины ($p < 0,001$). И в I ой и во II-ой группах статистически значимо различалась встречаемость диагноза K05.0 и K05.2 у мужчин и женщин ($p < 0,05$). Доля обследуемых в группе I чаще встречался диагноз K05.1 у женщин, по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$), и напротив диагноз K05.2 реже встречался среди лиц женского пола ($p < 0,05$). С диагнозом острый гингивит K05.0 лица как мужского, так и женского пола посещали пародонтолога в группе I группе II статистически одинаково ($p > 0,2$). С диагнозом хронический гингивит K05.1 и острый пародонтит K05.2 гендерных различий в группе I и группе II статистически не определено ($p > 0,1$). С диагнозом K05.3 гендерных различий в обращении среди мужчин и женщин статистически не значимо от места проживания (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение больных с ВЗП в обследуемых группах с учетом нозологической формы и гендерной принадлежности

Диагноз ВЗП по МКБ 10С	I группа (n=385) абс., (%)		Отличия p < 0,001	II группа (n=385) абс., (%)		Отличия p < 0,001
	муж. (n=105)	жен. (n=280)		муж. (n=121)	жен. (n=264)	
K05.0 Острый гингивит (n=52)	17(16,2)	12(4,3)	p=0,050	14(11,6)	9(3,4)	p=0,004
K05.1 Хронический гингивит (n=141)	14(13,3)	64(22,9)	p=0,060	14(11,6)	49(18,6)	p=0,490
K05.2 Острый пародонтит (n=132)	25(23,8)	46(16,4)	p=0,033	16(13,2)	45(17,0)	p=0,014
K05.3 Хронический пародонтит (n=445)	49(46,7)	158(56,2)	p=0,241	77(63,6)	161(61,0)	p=0,093

Примечание: * Статистические различия в группах при $p < 0,05$.

Статистические различия показателей для группы I и группы II для частотного анализа определялись согласно критерию χ^2 , для количественных данных сравнение проводилось согласно критерию Манна-Уитни. При изучении различных форм ВЗП по МКБ10 С-3 нами установлено, что обращаемость с гингивитом в г. Уфа составила 25,1% и 74,9% с пародонтитом, из них в группе I преобладали пациенты с острым течением гингивита K05.0 ($p=0,389$) и пародонтита K05.2 ($p=0,567$) и хронического гингивита ($p=0,389$) в большей степени, чем население, проживающее на территории в группе II.

При оценке индекса КПИ в группе I диагноз ВЗП установлен у 93,7% населения и у 4,2% лиц выявлен риск к развитию заболевания. У населения, проживающего на территории в группе II диагноз ВЗП установлен у 89,3% лиц и выявлен риск к развитию заболевания в 1,7 раза ниже, чем у лиц, проживающих в группе I. Здоровых лиц без патологии пародонта на 74,4% больше проживающих на территории в группе II, чем в группе I.

Установлено, что процент нуждающихся в пародонтологической помощи по индексу СРITN (%) составил в группе I - 86,3% и в группе II - 82,6% ($p=0,165$). Различия нуждаемости в лечении ВЗП в группах I и II показали статистически значимые различия определяются в заболеваемости острым пародонтитом в группах пациентов I и II при $p<0,05$ (у обследуемых в группе I заболевание встречается чаще (согласно критерию χ^2)).

Как видно из результатов статистического сравнения общих факторов риска наибольшие различия регистрируется в обследуемых в группе I и группе II по показателям содержания в крови количества общей глюкозы (в группе I выше уровень, $p<0,05$), количества фтора в питьевой воде (в группе I ниже уровень, $p<0,05$), встречаемость соматических заболеваний (в группе I выше уровень, $p<0,05$) и встречаемость профессиональных заболеваний (в группе I выше уровень, $p<0,01$). С первой группой здоровья в группе I на 38% меньше лиц, чем у проживающих на территории в группе II при $p=0,008$ и коррелировали с индексом КПИ.

Статистические различия для частотного анализа местных факторов риска определялись согласно критерию χ^2 , для количественных данных сравнение проводилось по критерию Манна-Уитни. Анализ показал, что в группе I значения индекса КПУ составил 18,6, в группе II 16,2 ($p=0,499$), количество отсутствующих зубов и зубов, подлежащих удалению выше в группе I, нуждаемости в протезировании в группе I - 38,3% и 36,1% в группе II ($p=0,309$), аномалии строения зубов в группе I определили 43,2 (%) против в группе II - 38,8 %, при ($p=0,046$), аномалии строения мягких тканей 80,3(%) в группе I против 76,4 (%) в группе II при ($p=0,035$) и низкий уровень приверженности к лечению заболеваний пародонта составил 30,4(%) в группе I против 34,6(%) в группе II при ($p=0,045$).

Таким образом, стоматологическая заболеваемость населения в г. Уфа находится на высоком уровне, занимая одно из ведущих мест среди факторов, ухудшающих общее здоровье населения и имеющие различие в группе I и группе II.

На следующем этапе изучали деятельность врачей-стоматологов методом анкетного интервьюирования по специально разработанной карте «Карта изучения качества деятельности врача-стоматолога при лечении больных с заболеваниями пародонта на стоматологическом приеме». Анонимное анкетирование проводили с информированного согласия среди 310 врачей-стоматологов из них 193 (62,3%) человек - из государственных поликлиник и 117(37,7%) человек из частных стоматологических клиник.

В общем объеме работы стоматолога общего профиля пародонтологическую помощь до 30% оказывают - 48,6% врачей и 34,3% врачей осуществляют помощь в объеме от 30 до 70%, более 70% пародонтологических манипуляций проводят только 14,3% врачей, которые в большинстве случаев осуществляют ургентную терапию, удаление зубного камня и небольшой процент врачей, закрытый кюретаж. Врач - пародонтолог готов переложить на гигиениста <30% объема услуг считали (61,2%) стоматологов, от 30-70% помощи хотят переложить только (29,5%) врачей, >70% пародонтологической помощи желают переложить на гигиениста всего (3,2%) респондента. На «отлично» оценили уровень личной профессиональной подготовки в области пародонтологии всего (6,25%) врачей, «вполне достаточный» - (34,4%) респондентов, «удовлетворительный» — (51,6%) и «неудовлетворительный» - (7,8%) стоматологов. Анкетирование показало низкую преемственность и междисциплинарное взаимодействие среди стоматологов всех специальностей в оказании пародонтологической помощи на стоматологическом приеме больных с проблемами ВЗП. В профессиональной подготовке при оказании хирургических вмешательств на ткани пародонта нуждается 46,8% стоматологов и 36,4% врачей испытывают затруднения в проведении комплексного лечения заболеваний пародонта.

На следующем этапе провели анонимное анкетирование пациентов с заболеваниями пародонта по анкетам (РПА) «Оценка приверженности пациентов к поддерживающей пародонтальной терапии». Собирали данные не только по социально-демографическим переменным, включая пол, возраст, уровень трудоспособности, образования, статус курения, но и владение гигиеническими навыками и компетенциями по частоте чистки зубов в день, по использованию дополнительных современных средств гигиены. В исследовании участвовали лица в возрасте 18-30 лет 16 % пациентов, в 2 раза больше в 31-45 лет, 51,2% обратилось в возрасте 46 лет и старше, в том числе выявлено, что 75,2% составили женщины, мужчины в 3 раза реже обращались к пародонтологу, что составило 24,8% ($p < 0,001$). Выбор лечебного учреждения для многих пациентов был обусловлен рекомендациями близких и знакомых (40,7%) и удобным расположением от места работы или дома (59,3%). Основными причинами обращения к пародонтологу лидировали позиции «неприятные и/или болевые ощущения в полости рта» острая боль (18,4%), «выпадение пломбы, коронки» (76,5%), направления других специалистов отметили (12,0%) или другие проблемы с деснами (28,8%). В первый раз обратились к пародонтологу (44,8%). На чистку зубов 1 минуту времени тратят (30,4%), более 1 минуты (39,2%), более 3 минут

(18,4%), меньше 1 минуты (13,6%) респондентов. Чистят 2 раза в день (74,2%), 1 раз в день (18,4%) и более двух раз в день (7,1%). При интервьюировании выяснили, что реально забывали чистить зубы дважды в день (77,5%), респондента. Из средств гигиены, рекомендованные пародонтологом (96%) пациентов покупают более дешевый вариант. По окончании курса лечения с профилактической целью планировали посещать пародонтолога не чаще, чем 1 раз в год (45,6%), 1 раз в 3–6 месяцев (30,4%), при появлении кровоточивости (24%) и не планировали посещать (1,6%) респондента.

Таким образом выявлена недостаточная личная мотивационная активность самооздоровления жителей г.Уфа, в том числе компетенций соблюдения и укрепления общесоматического, эмоционального, поведенческого здорового образа жизни с отказом от пищевых и вредных привычек.

Клинико-иммунологические исследования пациентов с ВЗП.

Клинико-иммунологические исследования пациентов с ВЗП проведено у лиц с острым гингивитом К05.0 составило 52(6,8%) пациента, К05.1 хронический гингивит – 141(18,3%), К05.2 острый пародонтит – 132(17,1%), К05.3 хронический пародонтит 445(57,8%) пациента соответственно. Лица женского пола составили большинство (от 53,8 до 79,4%). В контрольной группе 50 человек, из них лиц женского пола (66%) в возрасте 24-49 лет.

Пародонтологический статус проводили с оценкой состояния всех окружающих тканей и межзубных сосочков по секстантам. Индексы РМА для группы больных К05.2 отличались от индексов больных К05.0 при $p < 0,001$ и от индексов больных К05.1 также при $p < 0,001$, для группы больных К05.3 получили статистически значимо различие при $p < 0,001$ и для К05.0, и для К05.1. Индексы ОНІ-S для группы больных К05.2 отличались от индексов больных К05.0 при $p < 0,05$ и от индексов больных К05.1 при $p < 0,01$, для группы больных К05.3 статистически значимо различие при $p < 0,01$ для К05.0 и при $p < 0,001$ для К05.1. Индексы РВІ для группы больных К05.2 и для групп больных К05.3 отличались от индексов больных К05.0 при $p < 0,05$, а от индексов больных К05.1 при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно. Индекс РІ – индексы для группы больных К05.2 и для групп больных К05.3 отличаются от индексов больных К05.0 при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно, от индексов больных К05.1 при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно. Сравнительный анализ состояния тканей пародонта у больных ВЗП проведенный согласно тесту Манна-Уитни, по показателям всех пародонтальных индексов установил следующие отличия. Индекс ОНІ-S – для группы больных К05.2 отличались от индексов больных К05.0 при $p < 0,05$ и от индексов больных К05.1 при $p < 0,01$, для группы больных К05.3 статистически значимо различие при $p < 0,01$ для К05.0 и при $p < 0,001$ для К05.1. Индекс РВІ – индексы для группы больных К05.2 и для групп больных К05.3 отличались от индексов больных К05.0 при $p < 0,05$, а от индексов больных К05.1 при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно. Индекс РІ – индексы для группы больных К05.2 и для групп больных К05.3

отличались от индексов больных K05.0 при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно, от индексов больных K05.1 при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно.

Результаты рентгенологического исследования показали, что у большинства пациентов определялась деструкция компактной пластинки гребней межзубных перегородок альвеолярного отростка, край неровный, резорбированный разной степени, нечеткий с участками остеопороза с обнажением от 1/4-2/3 длины корней зубов, неравномерное расширение периодонтальной щели зубов, поражений фуркаций. Структура гребней губчатого вещества нечеткая, имела ячеистый характер, горизонтально расположенные балки отсутствовали. Просвет корневых каналов неравномерно сужен, облитерирован в нижней трети длины корней зубов, периодонтальная щель расширена.

Клиническая картина ВЗП зависела от острого или хронического течения заболевания и распространенности воспалительного процесса (локализованного или генерализованного) характера. Выявлены местные факторы риска: аномалии положения зубов и зубных рядов имели 31,8% в основной группе и 37,1% в группе сравнения, распространенность аномалий прикуса 15,43% и 16,54% соответственно, нуждаемость в различных видах ортопедической помощи 12,5% в основной и группе сравнения 25,9%. При заболеваниях пародонта данные показатели увеличены в 2-3 раза как в группе сравнения, так и в основной. Количество аномалий анатомического положения мягких тканей - тяжи, уздечки, мелкое преддверие увеличивалось с увеличением степени поражения пародонтита, пародонтальные карманы с поражением более 3-4 секстантов при пародонтите, при гингивите воспалительный процесс распространен на 1-2-3 секстанта.

Таким образом, стоматологический статус ухудшался с увеличением степени поражения пародонта и возраста у лиц, проживающих на территории в группе I, чем в группе II.

Результаты исследования показателей системного иммунитета у пациентов с ВЗП показали статистически значимо отличие в частоте встречаемости от пациентов контрольной группы при $p < 0,05$ следующих соматических патологий: заболевание ЛОР-органов, гипертоническая болезнь сердца, гипотония, заболевания ЖКТ (гастриты, ЯБЖ и ДПК, холецистит, панкреатит). Количество заболеваний на 1 человека также увеличивалось с возрастом и статистически не зависело от гендерной принадлежности.

Результаты изучения анкет иммунодефицитных состояний (ИДС) и анамнеза показали, что 90,2% больных с ВЗП имели доклинические иммунодефицитные состояния (ИДС). Средний балл ИДС у лиц с ВЗП составил $(9,2 \pm 0,6)$ против $3,0 \pm 0,7$ балла в контроле ($p < 0,001$ согласно критерию Манна-Уитни). Самым высоким уровнем (37,8% согласно χ^2 -критерию при $p < 0,001$) выявлялись заболевания бронхолегочной системы $\chi^2 = 11,488$ в отличие от группы контроля.

Гематологические показатели лейкоцитарного спектра крови отличались статистически значимым повышением при $p < 0,05$ числа сегментоядерных от $(56,13 \pm 3,2)$ в группе контроля до $(63,24 \pm 2,40)$ в группе больных K05.3 ($p = 0,048$) и палочкоядерных от $(1,83 \pm 0,40)$ в контрольной группе до $3,10 \pm 0,43$

($p=0,051$) в группе с хроническим течением пародонтита. По количеству лимфоцитов у больных всех групп с гингивитом и пародонтитом статистически значимых различий не определено. Для лиц К05.1, К05.2 и К05.3 имеется статистически значимое повышение уровня лейкоцитов и относительного числа моноцитов при $p<0,05$ по сравнению с показателями группы контроля. Статистически значимо наблюдалось повышение уровня СОЭ для групп больных К05.0, К05.2, К05.3 ($p<0,01$), от $(6,68\pm 0,45)$ в контрольной группе до $13,01\pm 3,05$ ($p=0,002$) для группы К05.3. Результаты общеклинических данных по количеству (эритроцитов, цветового показателя, гемоглобина) в крови у пациентов ВЗП не выявили статистически значимые отклонения значений от показателей контрольной группы при $p<0,05$.

Результаты исследования клеточного звена иммунитета у больных ВЗП при К05.0 и К05.1 выявили снижение количества CD4+ и CD8+ – клеток, однако данное снижение не являлось статистически значимым, $p>0,2$. При К05.2 – статистически значимое при $p<0,05$ выявили снижение количества лейкоцитов, относительного числа CD3+; при К05.3 наблюдалось статистически значимое при $p<0,05$ снижение относительного количества CD3+, CD4+ лимфоцитов. Индекс ИРИ снижался по мере увеличения степени тяжести ВЗП, особенно при К05.3; достигая статистически значимого различия с контрольной группой при $p<0,05$, для пациентов групп К05.1 и К05.2 при $p<0,001$ и для пациентов групп К05.3 при $p<0,01$).

Результаты исследования гуморального звена иммунитета у лиц с ВЗП показали, что число В-клеток (CD20+) был самым низким при $p<0,01$ в группе лиц с К05.3 в сравнение с группой контроля. Иммуноглобулины основных классов изменялись статистически значимо только для иммуноглобулина IgM в группах К05.1, К05.2 и К05.3 при $p<0,05$. Уровни ЦИК в сравнение с группой контроля достоверно повышались в 2 раза при К05.0, К05.1, К05.2 и в 3 раза при хроническом течении пародонтита К05.3 ($p<0,001$).

Исследование естественных факторов защиты у пациентов с ВЗП показал статистически значимое отличие значений CD16 во всех группах при $p<0,05$ для группы К05.0 и для К05.1, К05.2 и К05.3 при $p<0,001$. Для групп К05.1, К05.2 и К05.3 имелось статистически значимое различие от контроля при $p<0,05$ по показателю ФАЛ. Значимых различий в показателе НСТ для всех групп не наблюдалось ($p>0,2$). ФАЛ снижался с прогрессированием воспалительного процесса в пародонте в группах К05.1 ($p=0,023$), наиболее низким выявлен К05.2 ($p<0,001$) и почти в 2 раза ниже показателей контрольной группы при К05.3 ($p<0,001$). Стимулированный индекс и индекс стимуляции не отличался от результатов группы контроля при всех формах ВЗП.

Результаты исследования местного гуморального иммунитета показали снижение общей продукции РЖ у больных с хроническим и острым пародонтитом ($p<0,001$), у пациентов с острым и хроническим гингивитом статистически значимых различий не отмечено. Определение молекулярных факторов, участвующих в механизмах защиты полости рта – белок, лизоцим показал, что уровень общего белка понижен у пациентов с К05.3 в

соответствии со снижением общего количества ротовой жидкости. Нами установлено на основании теста Манна-Уитни, что содержание лизоцима статистически незначимо увеличено у пациентов с K05.0 и K05.1, и статистически значимо снижено у пациентов с острым ($p < 0,05$) и хроническим пародонтитом ($p < 0,01$), что возможно свидетельствует об ответной реакции организма на увеличение лизоцима за счет напряжения компенсаторных сил иммунитета при начальных проявлениях ВЗП.

И так, полученные нами данные отражают снижение активности неспецифических факторов защиты у больных с утяжелением степени ВЗП.

Исследовали количество и изменения концентрации иммуноглобулинов основных классов в РЖ: содержание IgA в РЖ у пациентов с K05.2 и K05.3 имело тенденцию к статистически значимому при $p < 0,05$ снижению по сравнению к группе контроля $0,215 \pm 0,10$, при неизменности у пациентов с K.05.0 и K05.1. Секреторная форма s-IgA в количественном содержании при K05.1 статистически значимо при $p < 0,05$ снижался по сравнению с группой контроля, и статистически значимую при $p < 0,05$ тенденцию к снижению при K05.2 до $0,417 \pm 0,15$ и K05.3- ($0,357 \pm 0,15$) соответственно. Количество иммуноглобулина IgG при K05.3 увеличилось в РЖ до ($0,255 \pm 0,08$) в сравнении с группой контроля $0,053 \pm 0,03$ ($p < 0,01$). Количество иммуноглобулинов IgM и IgE в РЖ не отличались от показателей группы контроля ($p > 0,2$), иммуноглобулин IgD не определялся.

Цитокиновый профиль у пациентов с ВЗП был различен при всех формах или изначально не отличался от значений группы контроля. Интерлейкин IL-4 противовоспалительного действия статистически значимо снижался при ВЗП: $20,05 \pm 2,78$ пг/мл при остром и хроническом гингивите ($p < 0,001$), $21,39 \pm 2,70$ пг/мл при остром пародонтите ($p < 0,001$) и $25,89 \pm 3,82$ пг/мл при хроническом пародонтите ($p < 0,05$). Интерлейкин IL-6 активатор макрофагальных процессов и стимулятор пролиферации и дифференцировки клеточных звеньев иммунитета был увеличен ($p < 0,001$) у больных с ВЗП при острой и хронической формах пародонтита ($7,303 \pm 0,39$) и ($8,201 \pm 0,39$) пг/мл соответственно. Интерлейкин IL-ИФ- α – активатор макрофагов и естественных киллерных клеток у пациентов с гингивитом не изменялся, у больных с K05.3 хроническим пародонтитом $4,23 \pm 0,47$ ($p = 0,022$) имел статистически значимую при $p < 0,05$ тенденцию к снижению в сравнении с данными $6,72 \pm 0,33$ группы контроля. Интерлейкин IL-1 β , индуцирующий продукцию некоторых интерлейкинов и стимулирующий активацию клеточных факторов иммунитета в организме, в полости рта увеличивался при остром и хроническом течении пародонтита до $186,03 \pm 26,67$ ($p = 0,0012$) и $216,77 \pm 13,88$ ($p < 0,001$) пг/мл соответственно, относительно группы контроля ($93,02 \pm 21,65$ пг/мл) при $p < 0,01$.

Неспецифический гуморальный ответ в полости рта коррелировал с количеством вырабатываемой РЖ у больных с ВЗП (исходно в 2 раза меньше при K05.2 и K05.3, чем в группе контроля), содержание общего белка и лизоцима в РЖ ниже уровня в контроле. Специфические гуморальные факторы защиты имели разнонаправленный вектор, определяемый по

дисбалансу иммуноглобулинов IgA, Ig G, s-IgA, IgM, IgE. Иммунные реакции в полости рта у больных с ВЗП регулировались интерлейкинами тоже разнонаправлено: количество интерлейкина IL-4 снижалось в 1,5-2 раза при всех формах ВЗП, интерлейкин IL-6 резко увеличивался при утяжелении степени развития ВЗП, интерлейкин IL-1 β увеличивался в группах K05.1 и K05.2 более чем в 2 раза, интерлейкин IL-ИФ- α снижался при прогрессировании степени тяжести ВЗП.

Таким образом, гуморальный ответ местного иммунитета зависел от степени тяжести воспалительных проявлений в пародонте.

В неспецифической местной защите активно участвуют сегментоядерные нейтрофилы в качестве макрофагов. Количество стимулированных лейкоцитов, мигрировавших к месту воспаления, определяли в тесте миграции лейкоцитов. Различия считали статистически значимыми согласно непараметрическому тесту Вилкоксона для зависимых выборок при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно.

И так, полученные нами результаты миграции лейкоцитов в полость рта говорят, что у лиц с острым течением гингивита K05.0 подвижность лейкоцитов сохранена, незначительно увеличивалась при переходе в хроническую стадию развития K05.1. Наблюдали стойкие нарушения миграции лейкоцитов при усугублении степени поражения пародонта при K05.3

Местный иммунитет дополнительно оценивали по состоянию содержимого зубодесневой борозды или пародонтального кармана при изучении цитограмм. Исследования клеточного состава цитограмм у больных с ВЗП определили небольшое увеличение общего количества эпителиальных клеток поверхностного эпителия по сравнению с контролем, снижение количества клеток с признаками ороговения (чешуек) в одном поле зрения и функционально активных (фагоцитирующих) клеток. Наибольшее число эпителиальных клеток наблюдали при острой стадии гингивита и пародонтита.

Количество фагирующих клеток плоского эпителия в одном поле зрения в препаратах увеличивалось, в сравнение как с группой с гингивитом, так и с группой контроля при $p < 0,05$. При остром пародонтите появлялись поверхностные нормальные клетки, клетки промежуточного и глубокого эпителия (отличие от контроля при $p < 0,05$), также статистически значимо от контроля отличалась пролиферация клеток при $p < 0,05$. При хроническом пародонтите число нормальных клеток эпителия кармана и пролиферирующих увеличивалось (в сравнение с группой контроля при $p < 0,05$) и сохранялась их повышенная функциональная активность. Полученные результаты отражают усиление десквамации эпителия, напряжения защитных механизмов, связанных с ороговением, повышением жизнеспособности и пролиферации клеток эпителия десны при пародонтите. При K05.2 и K05.3 в тканях пародонта в препаратах наблюдалось кроме эпителия десневого желобка эпителий пародонтального кармана.

Исследования защитной системы местного иммунитета по количеству лейкоцитов в 1 поле зрения снижалось при гингивите с острым и хроническим

течением в 3 раза по отношению к группе контроля ($p < 0,01$), при всех формах ВЗП ($p < 0,01$) значительно снижено количество разрушенных клеток. В препаратах выявлялись моноциты, эозинофилы, макрофаги, фагоцитирующие лейкоциты в единичных количествах и соответствовали группе контроля при $p < 0,05$. При пародонтите К05.2 и К05.3 у пациентов количество лейкоцитов и их разрушенных форм было ниже, чем в контроле, но данное различие не являлось статистически значимым ($p > 0,1$), умеренное содержанием кокковой микрофлоры у 49,6% лиц ($p = 0,311$). При К05.1 отмечалось статистически незначимое увеличение числа лимфоцитов (что говорит о переходе воспалительного процесса в хроническую стадию), по сравнению с группой контроля, сохранялась фагоцитарная активность лейкоцитов.

Количество микроорганизмов при острой и хронической форме гингивита увеличивалось и выявлялись 51,9% и 47,5% соответственно и отличались от группы контроля при $p < 0,001$, при острой форме пародонтита К05.2 составил 92,4% ($p = 0,184$) (различий с контролем не выявлено, $p > 0,1$) и при К05.3 хронической форме достигал 97,5% (различие с группой контроля при $p < 0,001$). В том числе выявлялись чаще в виде колоний микроорганизмов: 34,7% при К05.1 хронической форме и 34,6% при остром течении гингивита К05.0 и отличались от группы контроля при $p < 0,001$, и увеличивалось количество колоний при пародонтите при К05.2 пародонтите острой форме 75,0% (различий с контролем $p < 0,001$) и при К05.3 хронической форме 67,4% (различие с группой контроля при $p < 0,001$) при снижении единичных форм. Содержание кокковой микрофлоры незначительно снижалось при хронических формах ВЗП по сравнению с острыми формами. Количество пациентов со смешанной микрофлорой незначимо увеличивалось при острой форме (до 45,6% (К05.2) и до 44,2% (К05.0) против 42,0% в контроле), в препаратах чаще обнаруживались несколько морфологических типов микроорганизмов (ассоциации микстфлоры в виде «кукурузные початки», «ершики»). У больных с пародонтитом чаще ($p < 0,001$) выявлялись ассоциации микроорганизмов, в том числе условно патогенные амебоидные формы простейших (67,4% при К05.3 и 55,3% К05.2), считаются пассивными показателями здоровья полости.

Таким образом, выявленный при обследовании воспалительный процесс в тканях пародонта, приводящий к нарушениям кровообращения и деструкции костной ткани при снижении местной специфической и неспецифической защиты на фоне снижения общего иммунитета требуют новых подходов в лечении заболеваний пародонта.

Разработка состава, технологии получения мази и карандашей с экстрактом мелонеллы.

Усиление лечебного эффекта и стабилизации воспалительно-деструктивного процесса ВЗП при мультифакторной и полирезистентной патологии пародонта возможно путем усовершенствования противовоспалительной терапии в очаге воспаления за счет введения фармакологических препаратов широкого спектра терапевтической

активности противовоспалительного, антимикробного, ранозаживляющего действия, обладающих пролонгацией лечебного действия и иммунокоррекцией.

Поэтому мы– экспериментально разработали оптимальный состав и технологию получения мягких лекарственных форм исходя из современных требований комплексного воздействия на основные звенья патогенеза ВЗП стоматологической мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы и стоматологического карандаша с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы и дополнительными современными вспомогательными – высокомолекулярных соединений, применяемых в мировой практике для улучшения биофармацевтических свойств и повышения биологической доступности и пролонгированного действия и определили сроки годности и условия хранения разработанных средств.

Экспериментально установлено методом тонкослойной хроматографии, что сочетание в композиции вспомогательных веществ в мазевой основе влияет на высокое высвобождение экстракта мелонеллы уже через 5 минут от начала эксперимента от 47 % и продолжает увеличиваться до 55 % к 15 минуте эксперимента. Установлено влияние вспомогательного вещества 7% коллидон CL-M на высвобождение метронидазола из мази методом (in vitro) составило на 80% к 60 минуте. Содержание масла эфирного апельсинового в количестве 0,5% и коллидона CL-M 7% маскируется горький вкус метронидазола. Установлено пролонгированное действие мази до 5,5 часов. Экспериментально определили сохранение органолептических свойств мази (однородной по консистенции, желтого цвета, со специфическим запахом продуктов пчеловодства и апельсина); (рН) водного извлечения мази имел кислую реакцию (5,5-5,4); время хранения составил 6 месяцев.

Дальнейшие исследования проведены по экспериментальной разработке оригинального состава и технологии производства стоматологического карандаша, содержащего активные вещества противомикробный метронидазол, пробиотик бактисубтил и впервые в пародонтологии биопрепарат продукта пчеловодства экстракт мелонеллы и вспомогательных дополнительных средств установленный в 7 сериях экспериментальных проб.

Каждый компонент заявляемого состава карандаша, кроме проявления известных свойств, в совокупности усиливает свое воздействие, способствует эффекту пролонгации лечебных свойств до 5 часов 30 минут. Полученный стоматологический карандаш при сочетании основных и дополнительных веществ способствовали повышению солюбилизации метронидазола, лучшему распределению действующих веществ в основе, а введение в состав сочетания персикового масла, пчелиного воска, лутрола, кремофора, эмульгатора №1, метилпарабена, парафина и НМПЭ обеспечивали лучшее распределение и высвобождение действующих веществ и повышение фармацевтической доступности. Методом тонкослойной хроматографии определили постепенное высвобождение метронидазола из карандаша к 12 часу составляет 54,46%. Водородный показатель (рН) водного извлечения карандашей установили в диапазоне (6,02-6,05). Экспериментально

установлено, что карандаш сохраняет органолептические и лечебные свойства при хранении до 12 месяцев, что возможно рекомендовать для самостоятельного использования в домашних условиях и быть перспективной лекарственной формой в практической пародонтологии.

Клиническая эффективность применения стоматологического карандаша и мази.

Эффективность разработанных нами новых биопрепаратов пролонгированного действия была подтверждена экспериментально, нам представляло интерес оценить целесообразность их клинического применения с позиций доказательной медицины.

Пациентам всех групп исследования проводили лечение по комплексному плану согласно клиническим рекомендациям и сравнивали эффективность терапевтических протоколов с использованием традиционного в группе сравнения (I) и в основной группе (II) по разработанному нами алгоритму с применением стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия экспериментально разработанных на основе экстракта мелонеллы. Эффективность терапии оценивали до и после окончания комплексного лечения.

Для возможности проведения эксперимента по оценке эффективности используемых терапевтических протоколов, а также для получения равновеликих групп сравнения с целью повышения надёжности статистических оценок, применили следующий дизайн отбора: группа K05.0 ($n=52$) была целиком разделена на две подгруппы (основную и сравнения) по 26 человек в каждой; из группы K05.1 ($n=132$) были отобраны для лечения пациенты в две подгруппы (основную и сравнения) по 60 человек; из группы K05.2 ($n=141$) были отобраны для лечения пациенты в две подгруппы (основную и сравнения) по 62 человека; из группы K05.3 ($n=445$) были отобраны для лечения пациенты в две подгруппы (основную и сравнения) по 60 человек в каждой. Таким образом, группа сравнения (I), где пациенты подвергались традиционному лечению, составила $n=208$, основная группа (II), где пациенты подвергались предложенному комплексному лечению, составила также $n=208$. Методика традиционной терапии в группе сравнения (I) и разработанного нами усовершенствованного алгоритма в основной группе (II) представлены (Рисунок 1,2).

Алгоритм лечебно-профилактических мероприятий для гингивита

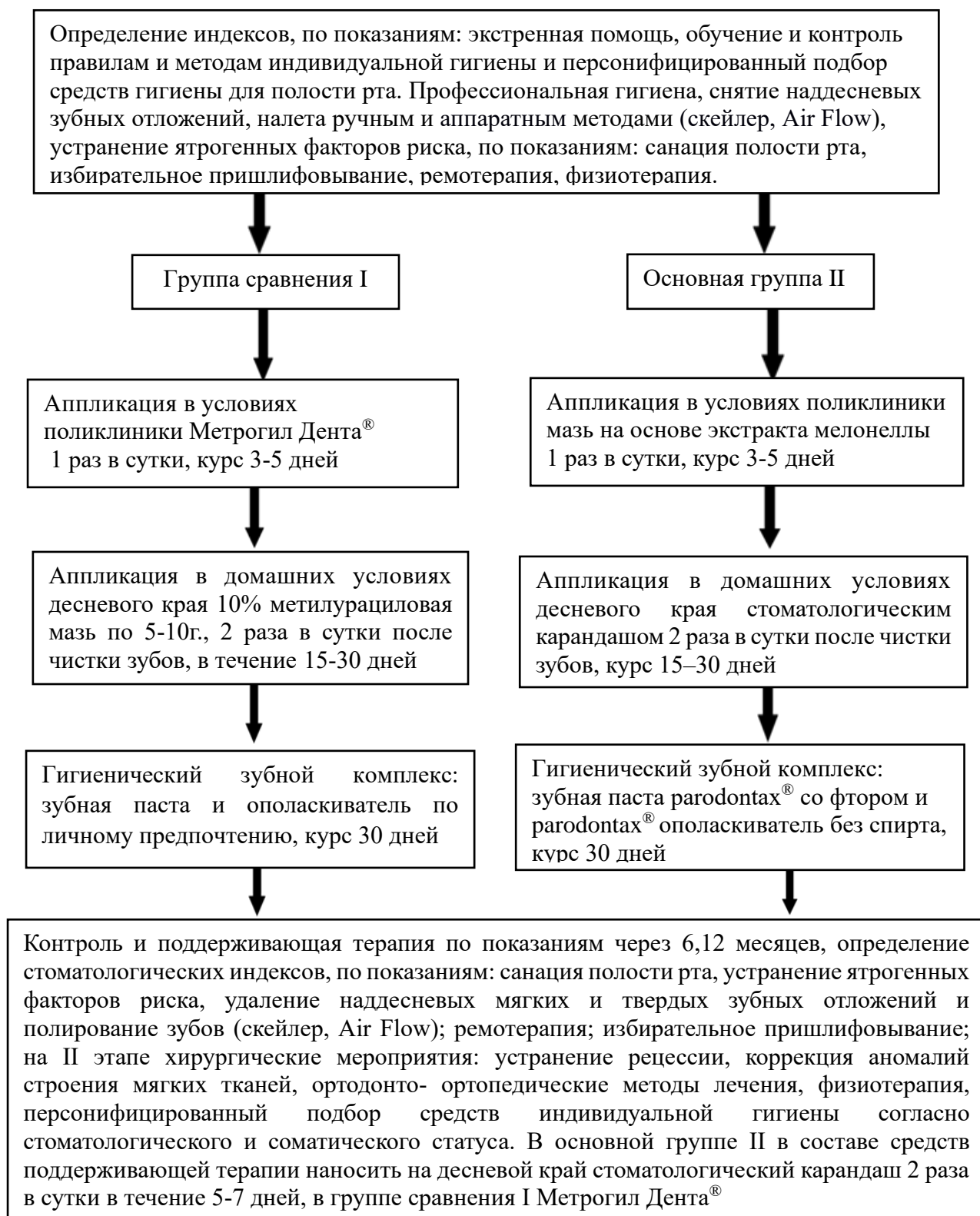


Рисунок 1- Усовершенствованного алгоритма для лечения гингивита

Алгоритм лечебно-профилактических мероприятий для пародонтита

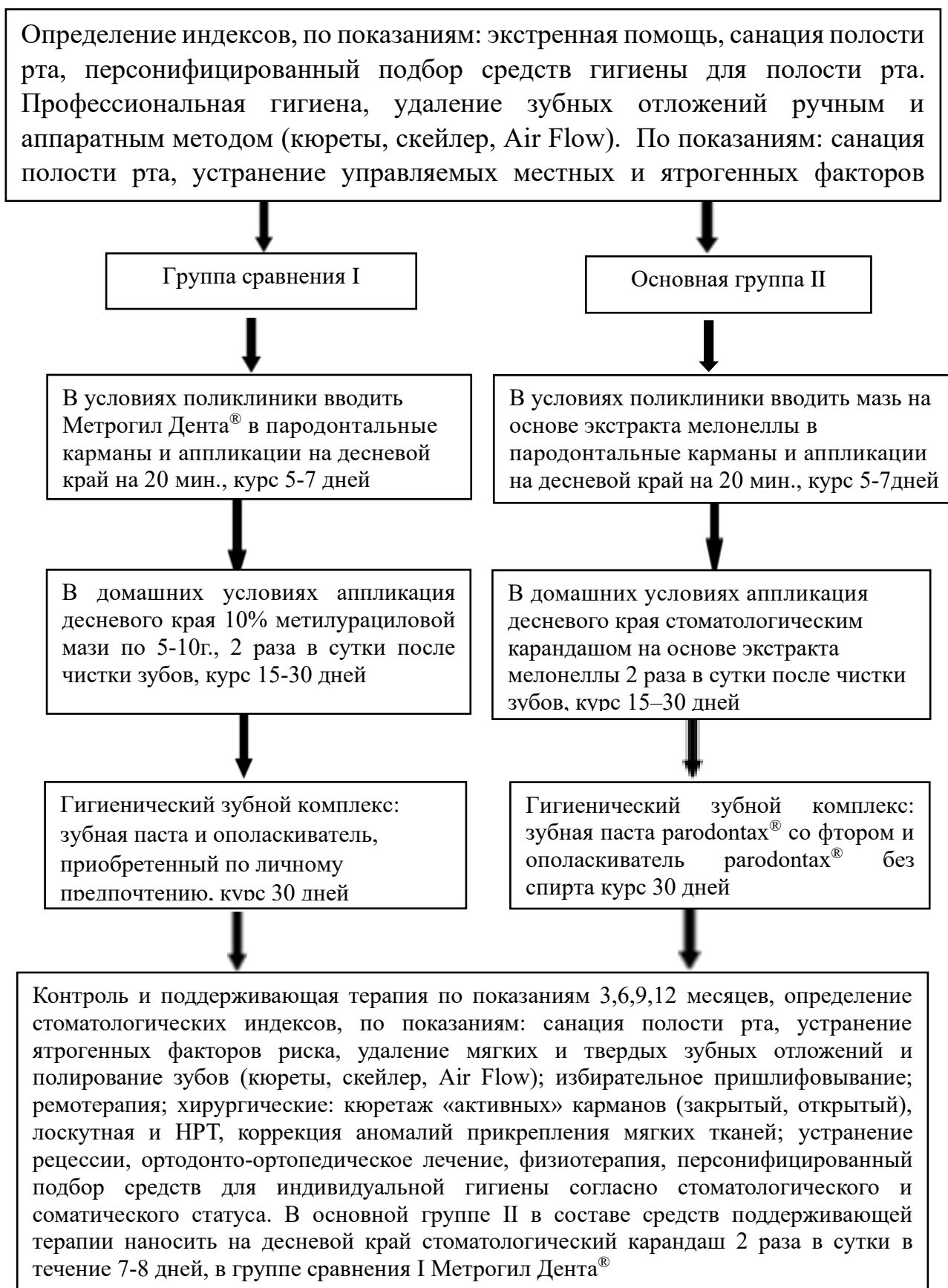


Рисунок 2- Усовершенствованного алгоритма для лечения пародонтита

По окончании курса лечения все пациенты ВЗП отметили, быстро наступающий положительный эффект лечения: купирование признаков воспалительных явлений и исчезновение болей на 2-3 посещение (1-3 сутки), согласно Манна-Уитни $p=0,011$; улучшение общего состояния, увеличение слюноотделения, средний срок эпителизации наступал на $6,13\pm 2,12$ сутки, согласно Манна-Уитни $p=0,021$. Во II группе (основная) положительная динамика лечения подтверждалась повышением уровня гигиены ОНІ-S на 82,5%, а в I группе сравнения на 50,6%, что позволяло пациентам полноценно осуществлять индивидуальную гигиену без болевых ощущений, испытывать чувство комфорта и свежести в полости рта, увереннее пережевывать пищу, улучшить качество жизни и по показаниям проводить следующие этапы лечения в наиболее благоприятных клинических условиях. Статистически значимые различия показателей пародонтограммы для пациентов основной группы (предложенный усовершенствованный алгоритм комплексного метода лечения) по сравнению с пациентами группы сравнения (традиционное лечение) при уровне $p < 0,05$ были достигнуты: для группы К05.0 – снижение индексов РМА, РІ и РВІ, для группы К05.1 – снижение индексов ОНІ-s, РІ и РВІ, для группы К05.3 – снижение индексов РМА и РВІ ($p < 0,001$). Для группы больных с острым пародонтитом К05.2 статистически значимого снижения индексов по сравнению с традиционным лечением не выявлено (Таблица 2).
Таблица 2 - Значения показателей пародонтограммы у больных основной и группы сравнения после комплексного лечения (через 10-12 дней)

Диагноз МКБ10С	Группы исследования ВЗП	Глубина кармана(мм)	РМА (%)	РІ (баллы)	РВІ (баллы)
К05.0	Основная группа (n=26)	0	22,40±1,70*	0,08±0,02*	0*
	Группа сравнения (n=26)	0	28,11±0,50	0,16±0,02	0,11±0,01
	p-уровень различий [#]	$p=1,0$	$p=0,011$	$p=0,018$	$p=0,044$
К05.1	Основная группа (n=60)	0,5-1,3	18,03±2,4	1,11±0,01*	0*
	Группа сравнения (n=60)	1,5–2,3	22,10±1,20	1,41±0,05	0,13±0,01
	p-уровень различий [#]		$p=0,212$	$p=0,038$	$p=0,040$
К05.2	Основная группа (n=62)	2,7-3,3	20,67±1,12	1,53±0,05	1,16±0,03
	Группа сравнения (n=62)	2,9-4,1	21,69±1,12	1,57±0,05	1,21±0,04
	p-уровень различий [#]		$p=0,314$	$p=0,458$	$p=0,221$
К05.3	Основная группа (n=60)	2,3-3,1	34,21±2,03*	2,33±0,15	1,44±0,11***
	Группа сравнения (n=60)	3,5-5,8	41,61±2,14	2,11±0,08	2,48±0,07
	p-уровень различий [#]		$p=0,012$	$p=0,231$	$p=0,0009$

Примечание:*, **, *** - различие основной группы от группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно. [#] различия определялись согласно непараметрическому тесту Манна-Уитни.

Исследование состояния общего иммунитета после комплексной терапии

На первом этапе для исследования случайным образом отобрали в две группы по 60 человек: основную II из пациентов с ВЗП, к которым применяли предложенный усовершенствованный алгоритм комплексного лечения и группу сравнения I из пациентов с ВЗП, к которым применяли традиционную терапию, при этом в одинаковой пропорции по 15 человек каждого заболевания K05.0 – K05.3. Показатели обследуемых лиц были нам известны до проведения лечения, сравнивали их с показателями исследования иммунограмм после лечения с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок, также сравнивали показатели после лечения для основной группы II и группы сравнения I, для независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни. Применение комплексного лечения ВЗП по разработанному нами алгоритму в основной группе II характеризовалось значимым снижением CD4 и CD8 (при $p < 0,05$), при этом соотношение CD4/CD8 практически не изменялось ($p > 0,1$), значимым снижением индекса стимуляции ($p < 0,05$), значимым повышением CD16 (при $p < 0,05$) и НСТ спонтанным ($p < 0,001$), при этом показатели IgA и IgM значимо не изменялись ($p > 0,1$). Показатели естественного иммунитета характеризовались снижением относительного числа активных фагоцитов (при $p < 0,05$), повышением их способности к восстановлению НСТ и активности комплемента в сыворотке крови (при $p < 0,05$), но не приводило к полному восстановлению нарушенных показателей иммунитета, характеризующих функциональное состояние кислороднезависимой системы нейтрофилов (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели состояния общего иммунного статуса у больных с воспалительными заболеваниями пародонта до и после лечения

Показатели	Группы больных с ВЗП				Сравнение после лечения
	Основная группа II		Группа сравнения I		
	до лечения (n=60)	после лечения (n=60)	до лечения (n=60)	после лечения (n=60)	
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,60±1,23	5,02±0,21	5,80±0,31	5,61±0,50	$p=0,079$
	$p=0,744$		$p=0,955$		
Лимфоциты, отн., (%)	42,13±1,53	29,32±2,42**	41,80±1,01	29,83±2,32*	$p=0,874$
	$p=0,009$		$p=0,034$		
Сегментоядерные, отн., (%)	52,61±2,30	61,24±2,24*	56,53±1,32	64,13±2,14*	$p=0,174$
	$p=0,044$		$p=0,031$		
CD 3, отн. (%)	64,83±1,10	41,10±2,02***	61,11±2,00	40,31±2,80***	$p=0,216$
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		
CD 4, отн. (%)	39,60±1,10	32,7±1,20*	36,60±1,80	33,20±4,40	$p=0,411$
	$p=0,044$		$p=0,114$		
CD 8, отн., %	31,12±1,61	26,42±1,64*	30,09±1,12	28,13±1,36	$p=0,301$
	$p=0,014$		$p=0,126$		

Продолжение таблицы 3

CD4/CD8, ед.	1,27±0,07	1,24±0,07	1,22±0,03	1,18±0,13	$p=0,223$
	$p=0,492$		$p=0,373$		
CD 20, отн.(%)	9,31±1,00	18,28±0,66***	9,16±0,52	15,22±0,68**	$p=0,098$
	$p<0,001$		$p=0,003$		
Ig G, г/л	17,98±1,36	9,80±0,66***	18,76±1,29	8,97±0,62***	$p=0,274$
	$p<0,001$		$p<0,001$		
Ig M, г/л	1,68±0,62	1,33±0,36	2,03±0,32	1,64 ±0,28	$p=0,149$
	$p=0,298$		$p=0,089$		
Ig A, г/л	1,82±0,36	1,94 ±0,04 [#]	1,69±0,03	1,76 ±0,05	$p=0,050$
	$p=0,532$		$p=0,119$		
ЦИК, ед.	53,61±0,30	42,80±4,10*	54,70±2,70	43,50±2,60*	$p=0,288$
	$p=0,049$		$p=0,045$		
CD16, отн.(%)	18,60±2,20	23,00±0,98* [#]	17,60±1,50	18,05±1,08	$p=0,010$
	$p=0,034$		$p=0,544$		
ФАЛ, отн.(%)	50,31±2,04	39,16±1,83**	42,62±1,23	37,64±2,10*	$p=0,249$
	$p=0,09$		$p=0,042$		
НСТ сп., отн.,(%)	13,54±1,05	18,42±0,05*** [#]	16,21±1,75	17,51±0,03	$p=0,014$
	$p<0,001$		$p=0,156$		
НСТ стим., отн., (%)	21,60±0,03	19,93±0,03*** ^{##}	17,75±0,06	18,02±0,05*	$p=0,004$
	$p<0,001$		$p=0,044$		
Индекс сти- муляции, ед.	1,61±0,03	1,14±0,12*	1,11±0,18	1,03±0,16	$p=0,331$
	$p=0,034$		$p=0,319$		
С' компле- мент, титр	1:(61,8±1,3)	1:(66,4±3,52)	1:(60,6±1,26)	1:(62,1±2,34)	$p=0,254$
	$p=0,157$		$p=0,423$		

Примечание: *, **, *** - различие основной группы от группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно. #, ## - различие показателей основной группы от группы сравнения после лечения статистически значимо при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно.

Таким образом, статистически значимые различия в основной группе II и группе I сравнения после лечения при $p < 0,05$ регистрировались для показателей CD16 (при $p < 0,05$), НСТ спонтанное (при $p < 0,05$) и НСТ стимулированное (при $p < 0,01$), а также для IgA ($p = 0,05$), что подтверждает эффективность предложенного нами комплексного метода лечения заболеваний пародонта.

Исследование состояния местного иммунитета после лечения

В комплексном лечении в основной группе II по предложенному нами алгоритму были достигнуты статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона при $p < 0,05$ в показателях неспецифического гуморального местного иммунитета до и после лечения: для пациентов с гингивитом (группы K05.0 и K05.1) в показателе количества ротовой жидкости, для пациентов с пародонтитом (группы K05.2 и K05.3) в показателях количества ротовой жидкости в полости рта и лизоцима (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты сравнения показателей неспецифического местного иммунитета у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем

Группы пациентов	Показатели ($m \pm \sigma$) p -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Манна-Уитни					
	p -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Манна-Уитни					
	Количество ротовой жидкости, мл		Белок, г/л		Лизоцим, г/л	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
Контроль ($n=50$)	3,01±0,05		1,50±0,77		14,31±0,62	
K05.0 Острый гингивит ($n=26/26$)	4,60± 0,12 ^{*,##} $p=0,009$	2,67± 0,42 $p=0,714$	1,44± 0,02 $p=0,717$	1,76± 0,65 $p=0,622$	16,7± 0,62 ^{*,#} $p=0,052$	14,22± 0,76 $p=0,898$
	$p=0,002$		$p=0,542$		$p=0,041$	
K05.1 Хронический гингивит ($n=60/60$)	4,50± 0,11 ^{*,##} $p=0,016$	2,72± 0,36 $p=0,831$	1,42± 0,11 $p=0,702$	1,78± 0,53 $p=0,467$	16,14± 0,54 $p=0,081$	14,12± 0,04 $p=0,824$
	$p=0,001$		$p=0,517$		$p=0,012$	
K05.2 Острый пародонтит ($n=62/62$)	3,80± 0,16 ^{*,#} $p=0,048$	2,81± 0,41 $p=0,922$	1,98± 0,12 $p=0,312$	1,98± 0,50 $p=0,405$	14,8± 0,38 [#] $p=0,447$	13,32± 0,26 $p=0,101$
	$p=0,032$		$p=0,956$		$p=0,052$	
K05.3 Хронический пародонтит ($n=60/60$)	3,54± 0,14 [#] $p=0,112$	2,80± 0,38 $p=0,901$	1,90± 0,11 $p=0,339$	2,26± 0,41 $p=0,201$	14,42± 0,64 ^{##} $p=0,889$	11,38± 0,63 [*] $p=0,011$
	$p=0,012$		$p=0,314$		$p=0,010$	

Примечание: *, **, *** - различие с контролем статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно. #, ##, ### - различие основной группы от группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

Результаты сравнения с помощью теста Манна-Уитни показателей иммуноглобулинов основных классов у больных ВЗП после комплексного лечения содержание IgA в РЖ основной группе II достигло показателей нормы, а в группе сравнения I не изменилось с исходными данными. Концентрация s-IgA имело бóльшую тенденцию к нормализации у больных гингивитом в основной группе II, чем в группе сравнения. Содержание иммуноглобулина IgG достигло нормальных значений в основной группе II с хроническими формами гингивита и пародонтита, и при традиционном лечении в группе сравнения I. Концентрации IgE выявлялись в виде следов или минимальных значений до и после комплексного лечения. Изменялись концентрации IgM в основной группе после лечения для пациентов с хроническим гингивитом. В условиях нашего комплексного лечения все используемые лекарственные средства алергизации не вызывали.

Исследования количественного изменения содержания интерлейкинов IL-4, IL-1 β , IL-ИФ- α , IL-6 в РЖ у пациентов основной группы II и группы сравнения I в результате комплексного лечения выявили некоторые различия

до и после лечения, а также в исследуемых группах. Концентрация ИЛ-4, изначально сниженная у всех больных с ВЗП, статистически значимо повысилась при $p < 0,05$ в результате комплексного лечения, но не достигла нормы у пациентов в основной группе для всех ВЗП, за исключением группы больных острым гингивитом K05.0 (показатель после лечения не отличался от показателя контроля при $p > 0,2$), и превысила норму у пациентов с пародонтитом в группе сравнения для групп больных пародонтитом K05.2 и K05.3 были ещё более статистически значимые ($p < 0,001$) в 2,3-2,9 раза (возможно произошла активация роста иммунных клеток). Содержание ИЛ-6 у пациентов с гингивитом вернулось к нормальным значениям ($p > 0,1$), у больных с пародонтитом в основной группе имело статистически значимую при $p < 0,05$ тенденцию к увеличению в сравнении с группой сравнения и по отношению к норме (можно предположить об усилении активности местного иммунного реагирования). У пациентов основной II и группы сравнения I концентрация ИИФ- α статистически не различалась между собой ($p > 0,2$), но не нормализовались у больных с хроническим пародонтитом K05.3 ($p > 0,2$).

Содержание ИЛ-1 β у пациентов с гингивитом имела незначительную статистически незначимую тенденцию к увеличению в обеих группах, а при пародонтите показатели были статистически увеличены при $p < 0,001$ согласно критерию Вилкоксона в основной группе в 1,7 – 1,8 раза после лечения, а в группе сравнения – в 1,1 раза при K05.3 и на 48,3% K05.2, но статистически различимыми показатели в группе сравнения и в основной группе после лечения при $p < 0,001$ были только для хронического пародонтита. Возможно предположить, что иммунодепрессия сохранялась у больных с пародонтитом, так как видимо присоединяются дистрофические признаки патологии пародонта (Таблица 5).

Таблица 5 -Результаты сравнения цитокиновых показателей у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем

Диагноз МКБ10 С	Группы цитокинов ($m \pm \sigma$) p -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Манна-Уитни							
	p -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Манна-Уитни							
	ИЛ-4, пг/мл		ИЛ-6, пг/мл		ИФ- α , пг/мл		ИЛ-1 β , пг/мл	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
K05.0 Острый гингивит (n=26)	38,96 \pm 0,03	37,05 \pm 2,78	2,258 \pm 0,24	2,256 \pm 0,23	6,700 \pm 0,60	6,307 \pm 0,54	98,75 \pm 28,89	98,71 \pm 28,31
	$p=0,731$	$p=0,674$	$p=0,976$	$p=0,976$	$p=0,989$	$p=0,899$	$p=0,923$	$p=0,928$
	$p=0,975$		$p=0,945$		$p=0,921$		$p=0,988$	
K05.1 Хронический гингивит (n=60)	28,965 \pm 0,03*	38,45 \pm 7,34	2,505 \pm 0,28	3,049 \pm 0,09*	6,252 \pm 0,35	6,150 \pm 0,59	130,26 \pm 18,0	102,02 \pm 23,36
	$p=0,047$	$p=0,724$	$p=0,101$	$p=0,017$	$p=0,816$	$p=0,803$	$p=0,234$	$p=0,975$
	$p=0,067$		$p=0,103$		$p=0,977$		$p=0,233$	

Продолжение таблицы 5

K05.2 Острый пародонтит (n=62)	25,65± 0,03*# <i>p</i> =0,03	122,49± 38,64*** <i>p</i> <0,001	8,175± 0,10# <i>p</i> <0,00	6,938± 0,09 <i>p</i> <0,00	6,054± 0,52 <i>p</i> =0,5	6,024± 0,31 <i>p</i> =0,5	322,54± 16,6*** <i>p</i> <0,001	360,20± 47,37*** <i>p</i> <0,001
	<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,013		<i>p</i> =0,986		<i>p</i> =0,244	
K05.3Хрони ческий пародонтит (n=60)	31,60± 0,08# <i>p</i> =0,127	97,87± 22,77** <i>p</i> =0,007	12,010± 0,16# <i>p</i> <0,001	8,717± 0,10 <i>p</i> <0,001	4,454± 0,41 <i>p</i> =0,027	4,32± 0,39 <i>p</i> =0,017	400,72± 16,7***,### <i>p</i> <0,001	228,30± 36,24** <i>p</i> =0,004
	<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,003		<i>p</i> =0,971		<i>p</i> <0,001	
Контроль (n=50)	42,11±8,33		2,242±0,09		6,69±0,33		93,01±21,64	

Примечание: *, **, *** - различие с контролем статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно. #, ##, ### - различие основной группы от группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

Анализ изменения количества клеток плоского эпителия по данным исследования цитогрaмм в поле зрения оказались более эффективными только по предложенному нами методу лечения ($p < 0,05$), причем для всех форм ВЗП за исключение хронического пародонтита (K05.1). После традиционного метода лечения значимых различий в количестве клеток плоского эпителия до лечения ни для одной из форм ВЗП не наблюдается ($p > 0,1$). Наибольшее значимое снижение количества клеток плоского эпителия после предложенного комплексного лечения по сравнению традиционным лечением наблюдалось в группе пациентов с острым пародонтитом ($p < 0,05$), менее значимое для пациентов группы с хроническим пародонтитом ($p < 0,1$). Предложенный метод лечения практически одинаково эффективен был с традиционным подходом относительно снижения клеток поверхностного эпителия (нормального, ороговевающего и с деструкцией), $p < 0,001$ (за исключением пациентов с диагнозом K.05.2), но для пациентов с хроническим гингивитом традиционная терапия не показала значимых результатов относительно снижения клеток поверхностного ороговевающего и эпителия с деструкцией ($p > 0,2$), и для пациентов с хроническим пародонтитом данный метод лечения не был эффективен относительно снижения клеток поверхностного ороговевающего эпителия. Эффективность предложенного метода лечения по сравнению с традиционным подтверждается межгрупповыми различиями для данных клеток эпителия и для пациентов данных групп ВЗП (при $p < 0,001$). Клетки эпителия десны промежуточного слоя статистически значимо изменились как после традиционного лечения, так и после инновационного для пациентов всех форм ВЗП, за исключением пациентов с K05.3, при $p \leq 0,05$, значимых различий в эффективности не наблюдалось. Относительно изменений клеток эпителия десны глубоких слоёв одинаково эффективны были оба метода лечения, различия после лечения были достигнуты для больных с гингивитом (при $p \leq 0,01$) и межгрупповых различий после лечения ни для одного из вида ВЗП не наблюдалось, $p > 0,1$. Изменение числа пролиферирующих клеток эпителия десны одинаково эффективно для обоих методов лечения: различия после лечения были достигнуты для больных со всеми формами ВЗП – значение после лечения

стали 0 (при $p \leq 0,001$), естественно, межгрупповых различий после лечения ни для одного из вида ВЗП не наблюдалось, $p=1,0$. После лечения обоими способами число фагоцитирующих клеток снизилось до 0 во всех группах пациентов с K05.0, K05.1 и K05.2, для группы пациентов с K05.3 до 0 снизилось только при лечении предложенным методом.

Предложенный метод лечения одинаково эффективен с традиционной терапией относительно снижения вакуолизированных и клеток эпителия десны после лечения для больных с острым и хроническим пародонтитом ($p < 0,001$). Предложенный метод оказался эффективней традиционного относительно снижения клеток кармана для больных острым и хроническим пародонтитом, образованием фибробластов и эпителия без цитопатогии ($p < 0,05$).

Общее количество лейкоцитов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП при предложенном методе лечения снизилось во всех группах пациентов при $p < 0,001$. Для пациентов, пролеченных с использованием традиционного подхода, общее количество лейкоцитов значимо снизилось для всех ВЗП при $p < 0,05$, за исключением острым гингивитом ($p > 0,2$). При этом предложенный метод более эффективно снижал общее количество лейкоцитов во всех группах больных с ВЗП, $p < 0,05$. Снижение сегментоядерных лейкоцитов и лейкоцитов с разрушенным ядром статистически значимо после лечения биопрепаратами на основе продукта пчеловодства экстракта мелонеллы для всех форм ВЗП ($p \leq 0,002$ и $p < 0,1$ соответственно). Для традиционного лечения сегментоядерные лейкоциты значимо снижались для пациентов с пародонтитом (K05.2 и K05.3) ($p < 0,1$), лейкоциты с разрушенным ядром статистически значимо снижались для пациентов с K05.1, K05.2 и K05.3, ($p < 0,1$). Межгрупповые сравнения после лечения показали эффективность предложенного метода лечения относительно снижения сегментоядерных лейкоцитов и лейкоцитов с разрушенным ядром для пациентов групп K05.2 и K05.1 соответственно ($p < 0,01$). Фагоциты достигли снижения до 0 после лечения при обеих используемых терапиях для всех форм ВЗП. Снижение эозинофилов для больных с пародонтитами до 0 происходило при применении обоих методов лечения ($p < 0,01$), что не различалось с показателями контрольной группы. Также происходило снижение до 0 моноцитов и лимфоцитов для больных со всеми формами ВЗП при применении обоих методов лечения.

Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм проводили до и после комплексного лечения по критерию Мак-Немара, в случае, редкой встречаемости или отсутствие признака применяли поправку Йейтса. Межгрупповые сравнения после лечения в основной группе и группе сравнения количественного состава проводили используя критерий хи-квадрат, также при необходимости используя поправку Йейтса. Анализ для основной группы и для группы сравнения после лечения значимо при $p < 0,001$ снизилось частота выявления микроорганизмов для больных с пародонтитом (острым и хроническим), для этих же больных значимо при $p < 0,001$ снизилось число колоний. При этом

межгрупповых различий после лечения в снижении данных показателей не наблюдалось ($p > 0,1$). Морфологические типы микроорганизмов, такие как кокки, диплококки, нитчатые и палочки оставались практически на том же уровне, что и до лечения почти для всех форм ВЗП. Но для обеих групп значимое снижение нитчатых при $p < 0,05$ наблюдалось у больных с острым течением пародонтита. Однако в основной группе больных, где применялось предложенное лечение, снижение нитчатых происходило и для больных с хронической формой пародонтита при $p < 0,05$, а количество кокков, наоборот значимо выросло в группе больных с острым гингивитом ($p < 0,05$), что говорит о восстановлении нормофлоры и эффективности предложенного метода лечения. И так, инновационный метод эффективней традиционной терапии относительно снижения нитчатых у больных с хроническим пародонтитом при $p < 0,05$. Частота встречаемости фузобактерий, актиномицетов, спирохет и кандиды снизились до нуля, для всех форм ВЗП. При этом с контрольной группой были достигнуты различия при $p < 0,01$.

Результаты показали, что частота встречаемости для больных с хроническим и острым пародонтитом после предложенного метода лечения значимо снижается смешанной флоры ($p < 0,05$) и простейших (амебоидных) ($p < 0,001$). Результаты в группе сравнения показывают, что после традиционного метода лечения снижение ассоциаций микроорганизмов происходит только для больных с острой формой пародонтита ($p < 0,05$), а снижение простейших (амебоидных) для больных К05.2 и К05.3 значимо только при уровне значимости $p < 0,01$. Результаты показывают, что межгрупповых различий не выявлено после лечений ($p > 0,1$), но смешанная флора стала отличаться после лечения от контроля для всех форм ВЗП ($p < 0,01$).

Результаты теста миграции лейкоцитов после комплексного лечения выявили изменения показателей миграции лейкоцитов у пациентов после традиционной терапии в группе сравнения I показали, что на фоне лечения исходное количество лейкоцитов в ротовой полости у пациентов ВЗП не отличались от уровня в контроле: после провокации сохранялась повышенная реакция клеток на действие хематтрактанта в группе больных К05.2 и снижались –К05.3, в группе К05.0 и К05.1 практически не отличались от уровня в контроле. Оценку сравнения исходного уровня лейкоцитов с показателями после проведения провокации спустя 10-20 минут проводили на основе критерия Вилкоксона для зависимых выборок, сравнения значения с контролем проводили согласно критерию Манна-Уитни. Полного восстановления фонового количества лейкоцитов в промывной жидкости в тесте миграции лейкоцитов также не наблюдалось, сохранялась высокая миграционная активность лейкоцитов в ротовой полости после стимуляции яичным альбумином, отсутствовало восстановление их количества после прекращения стимуляции хематтрактанта, что отражают сохранение нарушений функциональной активности лейкоцитов у больных ВЗП после лечения.

Таким образом, применение в основной группе стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия на основе экстракта мелонеллы

приводило к улучшению клинических показателей по стоматологическим индексам и лабораторным показателям местных факторов защиты по функциональным (sIgA, лизоцим, тест миграции лейкоцитов, цитограмм) данным, в сравнение с показателями до лечения и с традиционной терапией в группе сравнения, но до уровня контрольной группы не восстанавливались, так как видимо продолжают действовать эндогенные факторы, требующие дальнейших исследований.

Благодаря своей неинвазивности, разработанный алгоритм выглядит наиболее привлекательным в лечении ВЗП и обладает многогранным эффектом, воздействуя на микробный фактор, воспалительные, иммунные, пролиферативные процессы в тканях пародонта. Своевременная коррекция выявленных нарушений местного иммунитета позволила не только предупредить дальнейшее развитие патологии, но и минимизировать возникновение и течение патологического процесса в пародонтальном комплексе. Усовершенствованный алгоритм терапии пациентов с ВЗП возможно применять в поликлинических условиях, во всех возрастных группах, в острой и хронической стадии заболевания с поражением мягких и костных структур пародонта. Высокая клиническая эффективность позволила сократить количество сеансов на курс лечения от 3-х при гингивите и до 7-8-ми у пациентов с пародонтитом. После успешной консервативной терапии приступали к хирургическим методам лечения в группе I сравнения (традиционной терапии) через 3-6 месяцев, в 2 раза раньше в основной группе II, так как редукция всех показателей (ГИ, ПИ, РМА, РВИ) наступала в данных группах исследования быстрее, чем в группе сравнения I. Наблюдали стойкую нормализацию клинического и пародонтологического статуса более 1 года. Контрольный осмотр проводили через 1, 3, 6, 12 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность воспалительных заболеваний пародонта среди взрослого населения г. Уфа находится на высоком уровне по индексу КПИ от 89,3 % до 93,7%, а нуждаемость в группе I по индексу CPITN составила 86,3%, в группе II - 82,6%. Риск к развитию заболеваний пародонта в группе I выше в 1,7 раз, чем в группе II. Здоровых лиц без патологии пародонта на 74,4% больше среди проживающих на территории в группе II, чем в группе I. Обращаемость за пародонтологической помощью в группе I на 3,16% больше, чем в группе II, а проводимые пародонтологические манипуляции на 4,99% меньше. В г. Уфа обращаемость с гингивитом составила 25,1% и пародонтитом 74,9%. В группе I на 38% чаще обращаются с диагнозом K05.0 и K05.2, чем в группе II. С первой группой здоровья в группе I на 38% меньше лиц, чем среди проживающих на территории в группе II и коррелировали с индексом КПИ.

2. Преобладание общих факторов риска в группе I составили профессиональные заболевания – 26% и соматическая патология – 48% по сравнению с таковыми в группе II – 12% и 43% соответственно, а местных в группе I выше по сравнению с группой II по: индексу КПУ – 18,6;

нуждаемости в протезировании - 38,3; клиновидный дефект – 46,2. Выявлены закономерности отсутствие системы самоконтроля и самооздоровления, гигиенического образования населения составил 61,9% г. Уфа, а также недостаточное междисциплинарное взаимодействие стоматологов всех специальностей и врачей интернистов по вопросам диагностики, лечения и поддерживающей терапии воспалительных заболеваний пародонта.

3. Дополнены знания о местном гуморальном и клеточном иммунитете полости рта у больных с ВЗП - неспецифический гуморальный ответ в полости рта коррелировал с количеством вырабатываемой ротовой жидкостью у пациентов с пародонтитом: содержание белка превышало контрольный уровень на 60,2% в сравнении с группой контроля, а лизоцим в группах с гингивитом выше уровня группы контроля в 1,1 раза. Специфические гуморальные факторы представлены дисбалансом основных классов иммуноглобулинов IgA, s-IgA, IgG, IgM, IgE и цитокинового профиля в зависимости от степени тяжести воспалительно-дистрофических процессов в тканях пародонта. Установлено усиление ассоциаций микроорганизмов в виде «микста» при хронизации процессов в пародонте, количества лейкоцитов, эпителия с цитопатологией.

4. Разработаны составы, технология и технологические схемы получения новых лекарственных средств в виде мази содержащей (метронидазол, анестезин и экстракт мелонеллы) и карандаша, содержащего (метронидазол, бактисубтил и экстракт мелонеллы) и изучена их фармацевтическая доступность.

5. Проведена оценка качества новых лекарственных средств в виде мази содержащей (метронидазол, анестезин и экстракт мелонеллы) и карандаша, содержащего (метронидазол, бактисубтил и экстракт мелонеллы) по основным показателям качества и определены их условия хранения, срок годности - 1 год. В качестве тароупаковочного материала для мази рекомендуется использовать тубы из полимерных или комбинированных материалов, изготовленных на основе алюминиевой фольги, защищенной лаком или полимерной пленкой, а для карандашей пеналы по типу стик или помады для губ.

6. Установлена клинико-стоматологическая эффективность применения разработанного лечебного алгоритма в условиях использования комбинации стоматологических мази и карандаша пролонгированного действия с экстрактом мелонеллы на основе продуктов пчеловодства, воздействующие на два звена этиопатогенеза. Изменения иммунологических факторов защиты полости рта показали эффективность применения разработанных стоматологических мази и карандаша с экстрактом мелонеллы на основе продукта пчеловодств, что проявилось в нормализации показателей гуморального местного иммунитета (увеличение количества ротовой жидкости, лизоцима) и тенденции к нормализации уровней иммуноглобулинов класса A, s-A, G и цитокинового профиля, а также снижение количества лейкоцитов, колоний микстфлоры и увеличение нормофлоры и количества фибробластов, нитей коллагена и восстановление

нормального строения эпителия без цитопатологии в цитограммах. Состояние общего иммунитета показал повышение уровня гуморального звена иммунитета CD20 в 2 раза и в 1,1 раза IgA, снижение уровня IgG в 2 раза и IgM на 21%, ЦИК в 1,3 раза, повышение естественных факторов защиты НСТ спонтанное на 26,5% и НСТ стимулированное в 1,1 раза, индекса стимуляции, что подтверждает эффективность предложенного нами комплексного метода лечения заболеваний пародонта.

7. Разработаны и внедрены в практику алгоритмы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта с учетом приоритетных факторов риска в стоматологических организациях г. Уфа.

8. Для практического здравоохранения сформулированы и предложены основные принципы и схемы организации оказания пародонтологической помощи для пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в стоматологических организациях в условиях пародонтологического приема.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Стоматологическим учреждениям учитывать эпидемиологическую ситуацию по ВЗП, а также социально-гигиенические закономерности в г. Уфа. Для повышения организационных мероприятий на пародонтологическом приеме: пародонтологический кабинет (1 пародонтолог на 4 врача стоматолога); пародонтологическое отделение (1 гигиенист, 2 пародонтолога, 1 хирург-пародонтолог) или применяя междисциплинарный подход в помощь к пародонтологу прикрепить 1 гигиениста, 1 терапевта, 1 хирурга, 1 ортопеда-ортодонта, владеющих компетенциями оказания стоматологической помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта.

2. В целях своевременной и точной диагностики ВЗП проводить обследование с использованием разработанной карты – опросника для информирования пациентов об основных факторов риска, влияющих на развитие воспалительных заболеваний пародонта: наличие сопутствующих и профессиональных заболеваний, иммунодефицитные состояния, курение, челюстно-лицевые аномалии мягких и твердых тканей, дефекты зубных рядов и нерациональное протезирование, информированность о личной мотивации поддерживающей терапии.

3. При исследовании местного иммунитета учитывать показатели количественного и качественного содержания спонтанно выделяемой нестимулированной ротовой жидкости и стимулированной в тесте миграции лейкоцитов, являющиеся высокоинформативными, малоинвазивными и чувствительными показателями состояния местных факторов защиты ротовой полости, что позволяет шире внедрять в повседневную практическую деятельность в пародонтологии, так как для практического здравоохранения необходимо применение относительно дешевых, быстрых и информативных методов исследования.

4. Для дифференциальной диагностики и индивидуализированного подхода в комплексном лечении воспалительной патологии пародонта

использовать иммунологические методы исследования гуморального неспецифического и специфического иммунитета полости рта.

5. Для повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта и активации репаративных процессов в тканях пародонта пациентам применять усовершенствованный алгоритм лечения с разработанными биопрепаратами на основе экстракта мелонеллы стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия.

6. Для пациентов с гингивитом использовать стоматологическую мазь на основе экстракта мелонеллы в пародонтальных повязках 1-2 мм по схеме 1 раз в день 5 дней и 7 дней для пациентов с пародонтитом.

7. В домашних условиях применять стоматологический карандаш по схеме 2 раза в день – 7 дней. В составе средств поддерживающей терапии через 3-6 месяцев наносить на десневой край 2 раза в день в течение 7 дней.

8. Результаты внедрения лечебного алгоритма с использованием биопрепаратов на основе продуктов пчеловодства стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия в практику стоматологических организаций г. Уфа показали высокую клинико-иммунологическую эффективность лечения ВЗП, что позволяет применять разработанный алгоритм в других регионах РФ.

9. Для улучшения индивидуальной гигиены использовать комплекс Parodontax (по схеме): зубная паста parodontax® с фтором и ополаскиватель parodontax® без содержания спирта 2 раза в день (утром и вечером), курс на 3 месяца по уходу в домашних условиях для пациентов с гингивитом и пародонтитом легкой тяжести и на постоянной основе для пациентов со средней и тяжелой степенью пародонтита.

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. Имельбаева, Э.А. Эффективность комплексной местной терапии с применением препарата бактиспоринпласта на показатели локального иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите / Э.А. Имельбаева, К.А. Лукманова, Н.А. Васильева, Р.С. Нафиков // Вестник уральской медицинской академической науки. Тематический выпуск по аллергологии и иммунологии // Екатеринбург. 2011. №2/2, (35). С.27–28.

2. Булгакова, А.И. Исследование показателей иммуноцитограмм у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Ю.В. Андреева // Пародонтология. 2012. Т. XVII. №3 (64). С. 22 - 26.

3. Епифанова, А.В. Количественный анализ мягких лекарственных форм, содержащих экстракт прополиса и экстракт личинок большой восковой моли, по сумме флавоноидов спектрофотометрическим методом / А.В. Епифанова, Ю.В. Шикова, Е.В. Симонян, В.А. Лиходед, Н.А. Васильева // В сборнике: Спектрометрические методы анализа. материалы II Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием. Сервис виртуальных конференций Рах Grid; составитель Д.Н. Синяев. 2014. С. 45-46.

4. Булгакова, А.И. Клинико-цитологическая диагностика больных с гингивитом / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Ф.Р. Хисматуллина // В сборнике: Биосовместимые Материалы И новые технологии в стоматологии. сборник статей международной конференции. науч. редактор Р.Г. Хафизов. 2014. С. 60-63.

5. **Васильева, Н.А. Клинико-иммунологическая характеристика общего иммунитета больных гингивитом / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Имельбаева, И.В. Валеев // Пародонтология. 2015. Т.XX, №3(76). С. 11-17.**

6. **Васильева, Н.А. Клиническая характеристика местных факторов риска больных хроническим катаральным гингивитом / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Имельбаева, И.В. Валеев // Медицинский вестник Башкортостана. Уфа. 2015. Т.10. №5 (59). С. 23-27.**

7. Булгакова, А.И. Результаты иммунологической характеристики полости рта у больных гингивитом / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Ю.В. Бортновская, З.Б. Халиуллина // В сборнике: год здравоохранения: перспективы развития отрасли. Материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. Ульяновск. 2016. С.411-412.

8. Васильева, Н.А. Иммунологическая характеристика полости рта у больных гингивитом / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Ю.В. Бортновская // Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию стоматологического факультета ДГМА. Махачкала. 2015. С.122-123.

9. Васильева, Н.А. Применение пробиотика на основе *Bacillus subtilis* в лечении больных с заболеваниями пародонта / Н.А. Васильева, С.Н. Гайфуллин, А.И. Булгакова // Актуальные вопросы стоматологии - Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов. Уфа. 2015. С.322-324.

10. Васильева, Н.А. Цитологический метод как критерий качества дезинфекции корневых каналов при эндодонтическом лечении / Н.А. Васильева, Е.Ш. Мухаметова, Г.Р. Арсланова, Т.П. Дмитриева, Л.Р. Мухаметова // Актуальные вопросы стоматологии Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов. Уфа. 2015. С.324-326.

11. **Васильева, Н.А. Характеристика местных факторов риска больных гингивитом / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова // Стоматология для всех. 2016. №3(76). С. 30-33.**

12. **Булгакова, А.И. Использование комплекса зубная паста parodontax® с фтором и ополаскиватель для полости рта parodontax® без спирта в лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Булгакова, Н.А. Васильев, Е.С. Солдатов, Ю.В. Бортновская // Проблемы стоматологии. 2016. Т.12.№3. С. 10-16.**

13. Булгакова, А.И. Результаты использования лазеротерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, И.В. Валеев, Ю.В. Бортновская // В Сборнике: Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера. Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 20-летию стоматологического отделения медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный Федеральный Университет им. М.К. Аммосова». Якутск. 2016. С.119-122.
14. Васильева, Н.А. Характеристика стоматологического статуса больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, З.И. Гилязетдинова // Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов (12-14 октября 2016г.). Уфа. 2016. С.264-266.
15. Булгакова, А.И. Применение препарата «Апидент» в комплексном лечении заболеваний пародонта / А.И. Булгакова, И.С. Демченко, Ю.В. Демченко, А.Г. Ишмаева, Н.А. Васильева / Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов. (12-14 октября 2016г.). Уфа. 2016. С.268-269.
16. Булгакова, А.И. Лазеротерапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Булгакова, Ю.В. Бортновская Н.А. Васильева, Валеев И.В. // Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов. - (12-14 октября 2016г.). Уфа. 2016. С.262-264.
17. Булгакова, А.И. Анализ применения нормофлорина В и L и эхинацеи пурпурной при лечении слизистой оболочки полости рта и заболеваний пародонта / А.И. Булгакова, И.С. Демченко, Н.А. Васильева, Ю.В. Демченко, А.Г. Ишмаева // Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов. -2016 (12-14 октября 2016г.). Уфа. С.152 -154.
18. Имельбаева, Э.А. Цитограмма десневой жидкости у больных хроническим катаральным гингивитом / Э.А. Имельбаева, Н.А. Васильева // Новости клинической цитологии России. 2016. Т. 20. №1-2. С.40-41.
19. Булгакова, А.И. Стоматологический статус больных с заболеваниями пародонта / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Е.С. Солдатова // Медицинский вестник Башкортостана. Уфа. 2016. Т.11. №6(66). С. 31 -34.
20. Имельбаева, Э.А. Значимость иммуноцитологических исследований у больных хроническим катаральным гингивитом / Э.А. Имельбаева, Н.А. Васильева, А.И. Булгакова // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции Перспективы развития современной медицины. Выпуск III. Воронеж. 2016. С.170-175.
21. Васильева, Н.А. Характеристика частичной адентии зубов по индексу потери жевательной эффективности у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Ю.В. Бортновская // Стоматология для всех. 2016. №4. С. 46-49.

22. Булгакова, А.И. Результаты исследований заболеваний пародонта в Республике Башкортостан / А.И. Булгакова, Е.С. Солдатова, Н.А. Васильева // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера. Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 20-летию стоматологического отделения медицинского института ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова. Якутск. 2016. С. 73-76.
23. **Булгакова, А.И. Клинико-микробиологическое обоснование комплексного лечения больных пародонтитом со средней и тяжелой степени тяжести с учетом молекулярно-генетической характеристики микробиоты полости рта / А.И. Булгакова, А.Р. Мавзютов, Э.Р. Тамарова, Н.А. Васильева, К.Ю. Швец // Пародонтология. 2017. Т. XXII. №1. (82). С. 70-73.**
24. **Васильева, Н.А. Характеристика стоматологического статуса больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Е.С. Солдатова // Казанский медицинский журнал. 2017. Т.98. №2. С. 204-210.**
25. Васильева, Н.А. Состояние системного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.А. Васильева // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы стоматологии.» Уфа. 2017. С.44-50.
26. Васильева, Н.А. Эффективность применения метода PLASMOLIFTING при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.А. Васильева // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы стоматологии». Уфа. 2017. С. 50-54.
27. Булгакова, А.И. Применение стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса в комплексном лечении воспалительных заболеваний / А.И. Булгакова, Е.С. Солдатова, Н.А. Васильева, Ф.Р. Ахмадеева // Сборник статей международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии». Уфа. 2017. С. 200-202.
28. Шикова, Ю.В. Опыт развития пчеловодства в Башкортостане – к вопросу разработки составов и технологии получения лекарственных средств с продуктами пчеловодства / Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, А.И. Булгакова, Н.А. Васильева // В сборнике. Современные проблемы пчеловодства. Первая Международная научно-практическая конференция по пчеловодству в Чеченской Республике “Современные проблемы пчеловодства.” - Грозный (Россия, Чеченская Республика, 15-18 мая 2017). 2017. С.263-266.
29. Булгакова, А.И. Лазеротерапия в лечении хронического пародонтита с применением биоматериала «Аллоплант» / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Ю.В. Бортновская, И.В. Валеев // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера. Сборник статей межрегиональной

научно-практической конференции, посвященной 20-летию стоматологического отделения медицинского института ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова. Якутск. 2017. С. 64-66.

30. Васильева, Н.А. Результаты применения стоматологического комплекса мази и карандаша у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Ю.В. Шикова, Е.С. Солдатова // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера. Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Якутск. 2017. С.55-57.

31. Булгакова, А.И. Эффективность применения стоматологического комплекса на основе мази и карандаша у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Ю.В. Шикова, Е.С. Солдатова // Стоматология для всех. 2017. №. 2(79). С. 12-15.

32. Шикова, Ю.В. Влияние современных вспомогательных веществ на фармацевтическую доступность мягких лекарственных форм / Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Е.С. Солдатова // Научно–практический журнал «Фармация». 2017. Том 66 № 6. С. 30-33.

33. Булгакова, А.И. Физиотерапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / А.И. Булгакова, Ю.В. Бортновская, Н.А. Васильева, И.В. Валеев // Стоматология для всех. 2018. №. 1(82). С. 26-31.

34. Шикова, Ю.В. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ – высокомолекулярных соединений / Ю.В. Шикова, А.Р. Кадыров, О.Е. Зайцева, Е.В. Симонян, Н.А. Васильева, Е.С. Солдатова // «Здоровье и образование в XXI веке». 2018. №1. С. 222-226.

35. Булгакова, А.И. Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта в условиях использования стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Е.С. Солдатова, Ф.Р. Ахмадеева // Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов. «Актуальные вопросы стоматологии» посвященной 85-летию Башкирского государственного медицинского университета и 18-й международной специализированной выставки «Дентал-Экспо. Стоматология Урала – 2017». 2017. (31– 01 ноября 2017). С. 225-227.

36. Булгакова, А.И. Клинико-иммунологическая характеристика местного иммунитета у больных с хроническим катаральным

гингивитом / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Э.А. Имельбаева, Э.М. Хайбуллина // Пародонтология. 2018. Т. XXIII. №2(87). С.29-35.

37. Васильева, Н.А. Оценка локального иммунитета полости рта при традиционной терапии воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Э.А. Имельбаева, Э.А. Васильев // Проблемы стоматологии. 2018. Т.14. №. 3. С.13-16.

38. Васильева, Н.А. Цитологическая оценка состояния пародонта у больных с воспалительными заболеваниями с применением фармакологической композиции стоматологической мази и карандаша на основе биопрепаратов пчеловодства пролонгированного действия / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Имельбаева, Ю.В. Шикова, Э.А. Васильев // Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов. «Актуальные вопросы стоматологии» посвященной 85-летию Башкирского государственного медицинского университета. 2018. (09–11 октября 2018г.). С. 192-195.

39. Васильева, Н.А. Цитоморфологическая характеристика применения аскорбиновой кислоты в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Имельбаева, Э.А. Васильев // Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов. «Актуальные вопросы стоматологии» посвященной 85-летию Башкирского государственного медицинского университета. 2018. С.199-202.

40. Васильев, Э.А. Опыт лечения гиперестезии твердых тканей зубов у больных с заболеваниями пародонта / Э.А. Васильев, Н.А. Васильева, А.И. Булгакова // Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов. «Актуальные вопросы стоматологии» посвященной 85-летию Башкирского государственного медицинского университета. 2018. С.151-152.

41. Васильева, Н.А. Влияние инъекционной формы введения тромбоцитарной аутоплазмы на показатель стойкости капилляров при лечении заболеваний пародонта / Н.А. Васильева, Ю.И. Никитина // Интернаука. 2018. № 39(73). С.16-18.

42. Булгакова, А.И. Применение биоматериала аллоплант в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / А.И. Булгакова, Ю.В. Бортновская, Н.А. Васильева, И.В. Валеев // Стоматология для всех. 2018. №. 4(85). С. 22-24.

43. Булгакова, А.И. Клинико-иммунологическое обоснование применения новой стоматологической мази разработанного состава на основе продукта пчеловодства для лечения воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Ю.В. Шикова, Э.А. Имельбаева, Ф.Р. Ахмадеева // Пародонтология. 2019. Т. XXIV. №1(90). С. 94-100.

44. **Bulgakova, A.I. Immunological and morphological substantiation of the use of dental stick with biopharmaceuticals in the complex therapy of inflammatory periodontal diseases / A.I. Bulgakova, N.A. Vasilyeva, E.A. Vasilyev // La Prensa Medica Argentina. 2019. T. 105, № 4. С. 157-164.**
45. **Bulgakova, A.I. Clinical and immunological rationale for the use of prolonged action dental ointment in periodontology / A.I. Bulgakova, N.A. Vasilyeva, E.A. Vasilyev // JAPER-SPER-Journal of advanced pharmacy education and research. 2019. Vol. 9(4). С. 371-445.**
46. Имельбаева, Э.А. Уровень иммуноглобулинов класса Е у сотрудников лабораторий / Э.А. Имельбаева, Н.А. Васильева, А.Ж. Гильманов, И.В. Сорокина // Материалы научно-практической конференции в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019). М. 2019. С. 200-201.
47. Mavzyutov, A.R. Frequency of occurrence and quantitative content of main paradontopathogens at periodontitis of different degree of gravity / A.R. Mavzyutov, A.I. Bulgakova, N.A. Vasilyeva, K.Yu. Shvets, E.R. Tamarova // Microbiology Independent Research Journal. 2020.Vol.16. P. 12-19.
48. Васильева, Н.А. Социально-гигиенический анализ эффективности предоставления пародонтологической помощи в г. Уфа / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Васильев, Ю.В. Бортновская // В сборнике: Инновационная стоматология. Сборник научных трудов, посвященный 75-летию победы в Великой отечественной войне. Уфа. 2020. С. 38-41.
49. Васильева, Н.А. Анализ качества оказания стоматологической помощи населению в г. Уфа / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, И.В. Валеев, Э.А. Васильев // Сборник материалов Республиканской конференции стоматологов. «Актуальные вопросы стоматологии». 2020. С.42-45.
50. **Васильева, Н.А. Эпидемиология заболеваний пародонта среди взрослого населения в г. Уфа / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Васильев // Стоматология для всех. 2021. №1. С. 16-20**
51. **Bulgakova, A.I. Assessment of the state of systemic immunity in patients with inflammatory periodontal diseases / A.I. Bulgakova, N.A. Vasilyeva, E.A. Imelbaeva, Yu.V. Shikova, E.A. Vasilyev, D.I. Salikhova // Journal of research in medical and dental science. 2021. Volume 9. Issue 8. Page No: 44-48.**
52. **Vasilyeva, N.A. Assessment of the curaprox ultra soft cs 5460 manual toothbrush and the curaprox cs 1006 monobrush as personal hygiene products / N.A. Vasilyeva, A.I. Bulgakova, E.A. Vasilyev // Journal of Research in Medical and Dental Science. 2021. Volume 9. Issue 8. Page. No. 3-5.**
53. Имельбаева Э.А. Уровень общего Ig E, показатели локальных факторов защиты и фагоцитарной активности клеток крови у практически здоровых лиц / Э.А. Имельбаева, Н.А. Васильева, А.А. Фасхутдинова, А.Ж. Гильманов, А.И.

Имельбаев // В книге: материалы научно-практических конференций в рамках VI российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2020). Сборник тезисов. Москва. 2020. С. 55.

54. Имельбаева, Э.А. Иммуноглобулин класса Е в противовирусной защите у практически здоровых лиц / Э.А. Имельбаева, Н.А. Васильева, А.Ж. Гильманов // В книге: Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021). Сборник тезисов. Москва. 2021. С. 110.

55. Имельбаева, Э.А. Цитограммы в оценке эффективности местных лечебных процедур у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Имельбаева Э.А., Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, А.Ж. Гильманов // В книге: Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021). Сборник тезисов. Москва. 2021. С.136.

56. Васильева, Н.А. Исследование пародонтологического статуса пациентов с гипотиреозом / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, А.С. Хафизова, И.Р. Шафеев // Стоматология для всех. 2022. №1. С.21-25.

57. Васильева, Н.А. Опыт применения коллагеновых пластин «Фармадонт» в комплексном лечении заболеваний пародонта / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Васильев, М.А. Арсланова // V Международная научно - практическая конференция «Междисциплинарный подход к диагностике, лечению и профилактике заболеваний тканей пародонта у пациентов с сахарным диабетом», -Издательство «Человек» Санкт- Петербург. 2022. С.27-28.

58. Vasilyeva, N.A. Expeience in the use of experimentally developed dental ointment based on bee products (Galleria Melonella) / N.A. Vasilyeva A.I. Bulgakova, Yu.V. Shikova, E.A. Vasilyev // Journal of Clinical Periodontology. Abstracts of EuroPerio 10. Copenhagen. 2022. P. 295.

Патенты

1. Стоматологический карандаш с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом большой восковой моли для лечения воспалительных заболеваний пародонта: Патент на изобретение RUS № 2558935, от 08.07.2015. Бюллетень №22: Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Булгакова А.И., **Васильева Н.А.**, Валеев И.В., Бахтиярова С.Б.

2. Стоматологическая мазь с метронидазолом, анестезином и экстрактом большой восковой моли для лечения воспалительных заболеваний пародонта: Патент на изобретение RUS № 2564944 10.10.2015. Бюллетень № 28: Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Булгакова А.И., **Васильева Н.А.**, Валеев И.В.

3. Способ комплексного лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта: Патент на изобретение RUS № 2605260 28.11.2016. Бюллетень № 35: Булгакова А.И., **Васильева Н.А.**, Шикова Ю.В., Лиходед В.А.

Список сокращений

ВЗП - воспалительные заболевания пародонта

ВОЗ –Всемирная организация здравоохранения

ГИ – гигиенический индекс

ИФ- α –интеферон альфа

КПУ –кариозные, пломбированные, удаленные

НСТ – нитросиний тетразолиевый

ПИ - пародонтальный индекс

РЖ- ротовая жидкость

РМА- папиллярно-маргинально альвеолярный индекс

ЦИК-циркулирующие иммунные комплексы

CD 3,4,8,16,20 – Т лимфоциты

IL-интерлейкин