

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

На правах рукописи

Солдатова Евгения Сергеевна

«Разработка схемы комплексного лечения воспалительных заболеваний
пародонта»

Специальность – 14.01.14 – стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Булгакова Альбина Ирековна

Уфа-2018

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Современные представления и влияние факторов риска на развитие воспалительных заболеваний пародонта.....	10
1.2 Лекарственные средства в комплексном лечения воспалительных заболеваний пародонта.....	16
1.2 Совершенствование технологии мягких лекарственных форм в современной фармации.....	25
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Общая характеристика обследования.....	32
2.1.1 Клинические методы исследования.....	34
2.1.2 Микробиологический метод исследования.....	39
2.1.3 Иммунологические методы исследования.....	42
2.1.4 Рентгенологические методы исследования.....	45
2.2 Методы исследования состава разрабатываемой мази.....	50
2.2.1 Методы экспериментального исследования.....	53
2.3 Методика местного применения разработанной схемы в комплексном лечении при воспалительных заболеваниях пародонта.....	60
2.4 Статистические методы исследования.....	64
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	66
3.1 Разработка состава и технологии мази, содержащей нетилмицин и экстракт прополиса спиртовой.....	66
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	76
4.1 Результаты ретроспективного исследования распространенности ВЗП и влияния факторов риска у пациентов в г. Уфа и РБ.....	76
4.2 Результаты клинико-микробиологических и иммунологических исследований полости рта у больных с воспалительными заболеваниями пародонта.....	79
4.3 Клинико-иммуномикробиологические эффекты комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта с применением комплекса стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополис.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Одной из глобальных проблем среди всех заболеваний челюстно-лицевой области являются воспалительные заболевания пародонта. По итогам клинико-социологических исследований, проведенных ВОЗ, максимальный уровень заболеваемости гингивитом и пародонтитом отмечается в возрастной группе 34-45 лет, что составляет 97% всех исследуемых. По данным российских исследователей в Российской Федерации эти цифры доходят до 95%. При этом регистрируется постоянный рост данных показателей в зависимости от экологии, возраста, сопутствующих заболеваний и социально-экономических условий каждого региона (Орехова Л.Ю., 2015; Рединова Т.Л., 2015; Мандра Ю.В., 2016).

Одной из важнейших задач современной стоматологии является разработка новых усовершенствованных способов увеличения эффективности профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта. ВЗП влияют на качество жизни и являются не только стоматологической, но и общественно важной проблемой (Гилева О.С., 2016; Мохова Л.Е., 2016; Трунин Д.А., 2016; Атрушкевич В.Г., 2017). В России частота заболеваемости в общей популяции составляет 62-94%. Актуальность проблемы повышения качества диагностики и лечения ВЗП определяется ростом, поздней диагностикой, агрессивным течением заболевания, отсутствием стабильных результатов по достижению ремиссии и наличием связи с различными соматическими заболеваниями (Горбачева И.А. и соавт., 2004; Kinane D.F. et al., 2007).

Происходящие в ходе воспаления процессы могут приводить к развитию хронических инфекций в тканях полости рта, уменьшению реактивности организма, образованию различных аллергических реакций. Отмечается увеличение числа регистрируемых тяжелых форм ВЗП во всех возрастных группах. В литературных источниках российских и зарубежных авторов присутствует большое количество данных о различных способах и средствах, применяемых при

лечении воспалительных заболеваний пародонта (Герасимова Л.П., 2014; Орехова Л.Ю., 2017). Однако весь спектр имеющихся современных стоматологических лекарственных материалов и методов клинического обследования и лечения пациентов с диагнозом воспалительные заболевания пародонта не всегда способны устранить все признаки заболевания и привести к полной ремиссии. Все лечебно-профилактические процедуры достаточно дорогостоящие, так как их проведение связано с высокотехнологичным оборудованием. Доказано, что на процессы развития и течения воспалительных заболеваний пародонта особое влияние оказывают различные факторы, приводящие к уменьшению общей реактивности организма с дальнейшим развитием вторичного иммунодефицита (Булгакова А.И., 2017). В связи с этим особо важную роль в этиологии и патогенезе заболеваний, связанных с воспалительными процессами в тканях пародонта, уделяют состоянию иммунитета человека и понижению устойчивости самих тканей пародонта к различным бактериальным инфекциям (Атрушкевич В.Г., 2017). Состояние общего и местного иммунитета также важно при оценке механизмов развития, степени тяжести и в разработке методов комплексного лечения ВЗП (Булгакова А.И., 2013; Блашкова С.Л.2016).

Необходимость и обоснованность разработки новых подходов и эффективных средств без явно выраженных побочных эффектов вытекает из тотальной распространенности воспалительных заболеваний пародонта, агрессивности и тяжести лечения, развития тяжелых последствий, воздействующих на весь организм в целом.

С экономической точки зрения необходимо разработать современные отечественные лекарственные препараты, обладающие комплексным воздействием на организм с явно выраженным репаративным, антисептическим, иммуностимулирующим и антиоксидантным действием. Важнейшую роль в наличии данных свойств играет активация перекисного окисления липидов.

В роли лечебных препаратов, применяемых у пациентов с различными воспалительными заболеваниями пародонта, возможно использование в комплексе веществ с иммуностимулирующим, репаративным, антимикробным,

противовоспалительным и антиоксидантным действием. В связи с этим особое внимание стоит уделить препаратам, имеющим в своем составе такие действующие вещества, как нетилмицин и экстракт прополиса.

Цель исследования:

Разработка и обоснование эффективности схемы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный ретроспективный анализ обращаемости пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и влияния факторов риска на них в г. Уфа и Республике Башкортостан.
2. Создать структурные и технологические схемы получения стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса с учетом особенностей физико-химических характеристик компонентов.
3. Разработать методики идентификации и количественного анализа нетилмицина и прополиса в мази, изучить сроки годности.
4. Разработать схему комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием стоматологической мази на основе нетилмицина и экстракта прополиса.
5. Оценить клинико-микробиологическую и иммунологическую эффективность разработанной схемы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта в условиях использования разработанной стоматологической мази.

Научная новизна исследования:

Впервые проведен ретроспективный анализ по обращаемости и дана клиническая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в г. Уфа и республике Башкортостан.

Впервые дана сравнительная оценка воздействия факторов риска на развитие пародонтологической патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в г. Уфа и Республике Башкортостан.

Впервые на основании комплексных фармацевтических исследований, с использованием микробиологических и фармакологических методов изучено влияние лекарственных и вспомогательных веществ на технологические и биофармацевтические свойства разработанной лекарственной формы - мази с нетилмицином и экстрактом прополиса. Обоснована технология, упаковка и условия хранения данной лекарственной формы.

Проведенные комплексные клинико-микробиологические, иммунологические, технологические, биофармацевтические исследования мази с нетилмицином и экстрактом прополиса показали возможность их использования в лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Впервые исследована клинико-микробиологическая и иммунологическая эффективность лечебной схемы в условиях использования новой разработанной мази с нетилмицином и экстрактом прополиса на ткани пародонта у больных с ВЗП.

Практическая значимость

Разработана и обоснована схема комплексного лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с применением новой мази с нетилмицином и экстрактом прополиса.

Установлена высокая клиническая эффективность схемы лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с использованием мази на основе нетилмицина и экстракта прополиса.

Разработанная схема лечения воспалительных заболеваний пародонта позволяет уменьшить сроки лечения и улучшить стоматологическое состояние у пациентов с ВЗП и рекомендуется для применения в практике здравоохранения на пародонтологическом приеме.

Положения, выносимые на защиту:

1. По данным ретроспективного анализа по обращаемости пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта выявлено, что от 100 % обратившихся за пародонтологической помощью на город Уфа приходится 50.2 %, а на жителей РБ 49,8%. Структура пародонтологической заболеваемости в г. Уфе и РБ существенно различается, среди городских жителей выявлено: гингивит - 62 %, пародонтит - 57,2 %, а по РБ соответственно: гингивит- 8,5%, пародонтит – 63,9 %.
2. В результате клинико-экспериментального исследования обоснован состав и технология новой лекарственной формы. Результаты биофармацевтических, микробиологических и технологических исследований по созданию стабильных и эффективных стоматологических средств обосновывают состав и схему применения мази с нетилмицином и экстрактом прополиса.
3. Изучена и обоснована клинико-микробиологическая и иммунологическая эффективность схемы комплексного лечения у больных с ХГГ, ХГПЛ и ХГПС в условиях применения разработанной лекарственной формы - мази, с нетилмицином и экстрактом прополиса

Личный вклад диссертанта в выполнение исследования

Ретроспективный анализ данных 5932 амбулаторных карт больных с заболеваниями пародонта проведен автором лично на базе Республиканской стоматологической поликлиники и стоматологических клиник г. Уфы. Комплексное клиническое стоматологическое обследование и лечение пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта проведено лично автором на базе клиники современной стоматологии «White Star» и профессорской стоматологической клиники «САНОДЕНТ». Автор участвовал в экспериментальных исследованиях по разработке стоматологической мази на основе нетилмицина и экстракта прополиса и разработал схему комплексного лечения пациентов. Автор лично участвовал в проведение всех видов клинико-иммунологического и микробиологического обследования пациентов с

воспалительными заболеваниями пародонта, проводил полный анализ полученных результатов и проводил статистическую обработку полученных данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс кафедр пропедевтики стоматологических заболеваний, фармацевтической технологии с курсом биотехнологии, терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, практику работы АУЗ РСП (гл. врач, к.м.н. Дюмеев Р.М.), ГБУЗ стоматологической поликлиники №4 г. Уфы (гл. врач, к.м.н. Зубаирова Г.Ш.), ГБУЗ стоматологической поликлиники №9 г. Уфы (гл. врач, к.м.н. Байкова А.Ю.), ГБУЗ стоматологическая поликлиника №5 (гл. врач, к.м.н. Гайфуллин С.Н.), профессорской стоматологической клиники «САНОДЕНТ» (директор, к.м.н. Валеев И.В.) и клиники современной стоматологии White Star (гл.врач Акубардия Т.О.) г. Уфы. Разработаны проекты ФСП на стоматологические лекарственные формы - мази.

Апробация работы:

Материалы диссертации доложены на: заседаниях кафедр пропедевтики стоматологических заболеваний и фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа (2014-2018гг.); на Всероссийской конференции «Актуальные вопросы стоматологии», Уфа (2014г.); на Международном конгрессе «Стоматология Большого Урала», Екатеринбург (2014г.); Европейском пародонтологическом конгрессе «EUROPERIO-8», Лондон (2015г.), на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера», Якутск (2016г.), на конференции пародонтологов Москва (2016г.), на заседании секции РБ Российской Пародонтологической Ассоциации, Уфа (2017г.), Всероссийской конференции «Актуальные проблемы стоматологии», Уфа (2017г.), Европейском пародонтологическом конгрессе «EUROPERIO-9», Амстердам (2018г.), проблемной комиссии по стоматологии и межкафедральном заседании ФГБОУ ВО БГМУ и г. Уфа (протокол № 4 от 4 апреля 2018г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе из них 6 - в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией, 1 статья в базе SCOPUS и Pubmed. Получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты экспериментальных исследований», «Результаты клинических исследований», заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 200 источников: отечественных авторов 125 и 75 - зарубежных авторов. Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 рисунками и 18 таблицами.

Работа выполнена на кафедре пропедевтики стоматологических заболеваний (зав. каф. д.м.н., проф. Булгакова А.И.) ФГБОУ ВО БГМУ России (ректор, член-корр. РАН, проф. В.Н. Павлов).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления и влияние факторов риска на развитие воспалительных заболеваний пародонта

Воспалительные заболевания пародонта в современной стоматологии занимают одно из первых мест по распространенности и являются актуальной проблемой среди всех заболеваний полости рта [1,4,38]. По исследованиям, проведенным ВОЗ, частота развития расстройств зубочелюстной системы у пациентов с заболеваниями пародонта в 5-6 раз превышает количество таковых при осложненных формах кариеса. Подверженность воспалительным заболеваниям пародонта (ВЗП) регистрируется с раннего возраста [1,44,48,78].

При исследовании в отдельных регионах страны частота заболеваний пародонта к пятилетнему возрасту достигает 40%. Воспалительные заболевания пародонта регистрируются в группе 25-45 лет у 95% обследуемых, при этом детальное обследование данной группы выявляет не удовлетворительный уровень гигиены полости рта [4,101,102,126,175].

По данным исследований школьников в регионах Италии, была выявлена распространенность ВЗП у 97% обследуемых в возрастной группе от 8 до 12 лет. Проведенное обследование подростков в школах США показало наличие заболеваний пародонта у 60% обследуемых. По исследованиям Muehleman Mazor среди 1000 школьников города Цюрих, поражения ВЗП выявлено у 80%. Данные, предоставленные Базельским стоматологическим институтом о резорбции костной ткани у молодых людей 18-24 лет - 8% обследуемых, тогда как в 25-34 года цифры достигают 40% и к 45 годам доходят до 90% [126, 136, 151, 160, 175].

При обследовании пациентов на территории бывшего СССР, в Киргизии Л.Б. Сабуровой было проведено обследование на протяжении 10 лет 11572 человек, из них 3693 младшей возрастной категории и 7879 взрослых. При анализе полученных

данных был сделан вывод о том, что частота распространения заболеваний тканей пародонта у детей высокогорных районов в 2,5 раза превышает детей долины. Те же показатели выявлены у пациентов среднего и пожилого возраста [1, 18, 101, 102].

По данным, опубликованным ВОЗ после обследования, проведенного в 35 странах мира, в возрастной группе 35-44 года, пародонтит обнаруживается в 7 странах у 75 %, в 15 - менее чем у 40%, и в 13 - 64%. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, в возрастной группе до 30 лет наиболее часто регистрируется гингивит, тогда как в более старшем возрасте - пародонтит [6, 9, 17, 32, 33, 162, 174].

На кафедре госпитальной терапевтической стоматологии ММСИ им. Н.А. Семашко было проведено эпидемиологическое исследование. Было отмечено, что на долю ВЗП среди обратившихся за стоматологической помощью приходится 9,3%. Одновременно с этим, результаты комплексного обследования пациентов в возрастной группе 35-44 года выявили патологические изменения в тканях пародонта у 95% обследуемых. Легкая степень пародонтита выявлялась у 37%, средняя степень у 46%, и тяжелая у 12% [1, 18, 32, 118].

На сегодняшний день проведено не так много исследований в Российской Федерации по оценке отношения пациентов к состоянию здоровья, взаимосвязи с уровнем качества жизни. В связи с этим недостаточно данных для создания диагностического и лечебно-профилактического алгоритма оказания помощи пациентам с ориентацией на качество жизни. Доказано, что изучение восприятия пациентами своей болезни и корректировка данных показателей приводит к улучшению качества лечения заболеваний пародонта [4, 17, 32, 36, 101].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения поражение населения планеты заболеваниями пародонта среди взрослого населения достигает 95%, и 80% среди детского населения. Наибольшие показатели заболеваний пародонта по данным научной группы ВОЗ приходится на 20-44 года (от 65-95%) и 15-19 лет (от 55-89%).

Заболевания тканей пародонта занимают важное место в медико-социальной структуре стоматологических заболеваний. При проведении эпидемиологического

исследования в РФ, выявлена зависимость частоты возникновения ВЗП с экологическими факторами, гендерной принадлежностью, возрастом, социальными условиями и сопутствующими патологиями [84, 88, 102].

Проведено множество исследований, выявивших наличие связи между патологией внутренних органов и заболеваниями тканей пародонта. Многие авторы отмечают прямую взаимосвязь между патологией желудочно-кишечного тракта и развитием ВЗП. Зачастую, при анализе анамнеза жизни пациентов выявляется первичное возникновение заболеваний ЖКТ перед возникновением заболеваний пародонта. Доказана связь повышенной распространенности *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sobrinus* на 35,7%, 29,1%, 31,2% соответственно при обследовании соскобов пародонтального кармана у пациентов с заболеваниями ЖКТ – 61,2%, ССС – 34,1%, эндокринной системы – 28,2% [23, 38, 61, 90, 91, 97, 118, 128].

Диагностированный плохой уровень гигиены у пациентов в период обострения воспалительных заболеваний пародонта может привести к прогрессированию язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Доказано, наличие заболеваний пародонта у 68-90% обследуемых пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта в анамнезе, среди них наиболее часто регистрируются язвенная болезнь и колит [13, 45, 57, 84, 118, 171, 199].

Исследования, проведенные российскими и зарубежными авторами, установили наличие связи между функциональными и морфологическими изменениями пародонта при наличии сопутствующей патологии. Данные изменения связаны с нарушениями нейрорегуляции, гемодинамики, метаболизма, изменениями иммунологической и микробиологической картины организма. При этом отмечается наличие функциональной связи между тканями пародонта и пораженными органами, что приводит к утяжелению обоих заболеваний. Применяемое лечение сопутствующей патологии также оказывает действие на ткани пародонта [34, 41, 57, 113].

Обследование женщин репродуктивного возраста выявило, что на поздней стадии пролиферации фолликулиновой фазы в сочетании с обострением

хронического генерализованного пародонтита влияет изменение количества гонадотропных и стероидных гормонов. Клиническими проявлениями данного влияния являются повышение температуры тела, увеличение подвижности зубов, гноетечение из пародонтальных карманов с дальнейшим развитием пародонтальных абсцессов и гнойных периоститов [55, 56].

При исследовании количества иммуноглобулинов А, s-А, М, Е, G было отмечено изменение показателей у пациентов с ВЗП и дефектами зубных рядов. Доказано, изменение цитокинового профиля при прогрессировании дистрофических и воспалительных процессов в тканях пародонта в несколько раз по всем показателям: ИЛ-6 в 2-4 раза, ИЛ-1 β – более чем в 2 раза, а ИЛ-4 уменьшался в 1,5 раза [44, 64].

При проведении соматического обследования у больных с хроническим генерализованным пародонтитом выявлено ИДС у 98,1%. Наиболее часто выявляется инфекционный патологический синдром у пациентов с ХГП. Наиболее распространенными факторами риска развития хронического генерализованного пародонтита являются курение, пол, возраст и неудовлетворительная гигиена полости рта [13, 16, 61].

Наибольшее количество данных о взаимосвязи заболеваний тканей пародонта и сердечно-сосудистой системы получены в результате эпидемиологического обследования. Исследования, проведенные в 80-х годах 20-ого века, установили ухудшение состояния полости рта у пациентов с инфарктом миокарда относительно контрольной группы. При сравнении данных, полученных учеными США, было установлено увеличение риска развития инфаркта миокарда у пациентов с тяжелой формой рецессии десны в сравнении с условно здоровыми в 3,8 раз. После полученных данных в литературных источниках отмечается наличие взаимосвязи между заболеваниями сердечно-сосудистой системы и заболеваниями тканей пародонта, а именно увеличение в 1,3-2 раза риска развития заболеваний ССС у людей с ВЗП. Одновременно с этим, было доказано, что проведение лечения ВЗП способствует снижению концентрации интерлейкина ИЛ-6, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли, и с чего можно сделать вывод,

что все воспалительные и инфекционные процессы в тканях пародонта оказывают влияние на общее соматическое состояние

В ходе проведенных исследований было установлено соотношение степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта с нарушением регионарной микроциркуляции у больных гипертонической болезнью. В связи с этим, при проведении комплексного лечения больных с гипертонической болезнью в анамнезе необходимо учитывать состояние микроциркуляторного кровотока тканей пародонта [13, 16, 61, 63, 100].

В литературных источниках недостаточно данных о связи хронического пародонтита и атеросклероза. Возможное влияние воспалительных заболеваний пародонта на развитие атеросклероза может протекать тремя путями. Микроорганизмы, участвующие в развитии заболеваний пародонта, вызывают формирование зубного налета, что приводит к началу воспалительных явлений. Вследствие образования пародонтальных карманов количество бактерий увеличивается, что негативно сказывается на состоянии гигиены полости рта. Воспалительные процессы приводят к микротравмам пародонтального кармана, что может способствовать увеличению риска инфицирования и транзиторной бактериемии. Выделяемые бактериями липополисахариды, протеины, эндотоксины и другие, биологически активные вещества могут попасть в системный кровоток. Воспалительный ответ, вызываемый продуктами жизнедеятельности бактерий, приводит к увеличению медиаторов воспаления и сывороточной концентрации реагентов острой фазы, таких как фибриноген, гаптоглобин, сывороточный амилоид А, С-реактивный белок, что в свою очередь влияют на процессы, вызывающие атеросклероз [13, 16, 61, 100].

Исследования, проведенные российскими авторами, доказывают наличие изменений в тканях пародонта у больных с сахарным диабетом. Среди 333 детей с сахарным диабетом в анамнезе, патология тканей пародонта отмечалась у 45% обследуемых. Доказано также, что с прогрессированием сахарного диабета увеличивается частота и тяжесть заболеваний пародонта. Зарубежные авторы доказывают, что у 75% взрослых пациентов с сахарным диабетом выявлена

патология тканей пародонта. При исследовании беременных женщин с сахарным диабетом в анамнезе были выявлены более агрессивные формы ВЗП [175, 176, 184].

Важным экзогенных факторов, оказывающих влияние на ткани пародонта, является стресс. По исследованиям, проведенным Ф.З. Меерсоном, была создана концепция о стресс-лимитирующих системах организма, согласно которой формирование защитных эффектов адаптаций организма человека происходит в результате активации на генном уровне [84, 143].

Комплексная терапия хронического генерализованного пародонтита при выявлении авитаминоза D не обоснована без медикаментозной коррекции.

Исследование пациентов с хронической ишемией головного мозга и хроническим пародонтитом показывают, что в слюне снижается фибринолитическая активность, увеличивается прокоагулянтная активность, в крови выявляется гиперкоагуляция и с чего можно сделать вывод о вовлечении факторов фибринолиза и гемостаза в иммунно-регуляторную реакцию, а также процессы пролиферации воспаления [110, 113].

Доказано влияние курения на развитие воспалительных заболеваний пародонта и патологий слизистой оболочки полости рта. Исходя из данных, полученных различными авторами, существует тенденция к выделению пародонтита, ассоциированного с курением, в отдельную нозологическую единицу. Влияние табакокурения доказано и на состояние микроциркуляции тканей полости рта. Множество зарубежных и российских исследований отмечают отрицательное воздействие табакокурения на состояние здоровья полости рта. Исследования курящих пациентов показало, что в зависимости от стажа курения ухудшаются основные показатели здоровья полости рта: такие как состояние гигиены, индексы воспаления десны (РМА), интенсивность кариеса и заболеваний пародонта из чего можно сделать вывод об увеличении деструктивных и воспалительных процессов в тканях полости рта. Курение также снижает фагоцитарную активность макрофагов и лейкоцитов и влияет на количество и степень обсеменения условно-патогенной микрофлорой, что способствует изменениям в неспецифическом иммунитете. В литературе указано наличие

прямой связи между табакокурением и развитием гингивитов и пародонтитов, их тяжестью и агрессивностью поражения. Ряд авторов, утверждают о наличие взаимосвязи между частотой возникновения воспалительных заболеваний пародонта и количеством употребляемого табака. Однако существуют исследования, в которых отмечается взаимосвязь табакокурения только с частотой возникновения ВЗП, и отрицают связь со степенью тяжести заболеваний пародонта [23, 38, 84, 95, 96, 113, 183, 197].

Таким образом, снижение иммунных защитных реакций организма при сопутствующих заболеваниях отрицательно влияет на воспалительные заболевания пародонта и усугубляет воздействие пародонтопатогенных факторов как эндо -, так и экзогенного характера [51, 58].

1.2 Лекарственные средства в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта

Все известные на данный момент методы лечения ВЗП можно разделить на лечебные и профилактические. Несмотря на наличие большого количества комплексных методик, и современных препаратов, не всегда возможно обеспечить полное излечение или длительную ремиссию воспалительных заболеваний пародонта [7, 9, 42, 68, 83, 140, 152, 159, 180].

Различные лечебно-профилактические мероприятия чаще всего связаны с использованием дорогостоящей техники. В связи с высокой распространенностью заболеваний тканей пародонта, наличием сенсибилизации организма к проведенной терапии, отсутствием эффективных медикаментозных средств и лекарственных препаратов, обоснованным является поиск и разработка новых эффективных лекарственных форм, без значительных материальных затрат и отсутствием побочных действий [5, 9, 19, 29, 54, 109, 116, 167].

Оценка тяжести ВЗП является важной при проведении диагностики и выборе метода лечения. На данном этапе развития стоматологии актуальной остается проблема определения и иммунологического контроля над эффективностью

проведенного лечения, а также прогнозирования дальнейшего лечения заболевания. Одним из методов диагностики ВЗП, предложенным российскими авторами является биохимическое исследование перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты слюны. Данный метод позволяет выявить излишнее содержание перекисных продуктов, которые в свою очередь являются патогенетическими признаками прогрессирования острого воспалительного процесса, а также начальным этапом обострения хронических процессов и их осложнений. Отрицательной стороной данного метода является невозможность точной постановки диагноза при отсутствии обострения хронических процессов, а также на ранних стадиях заболевания. Это связано с тем, что процесс перекисного окисления происходит во всем организме постоянно. Исходя из сказанного, необходим более дифференцированный подход к диагностике воспалительных заболеваний пародонта [2, 3, 28, 29, 34, 40, 60, 92, 125, 138, 171].

Российскими учеными разработан и запатентован метод диагностики тяжести протекания пародонтита с применением биохимического контроля эффективности проведенного лечения и разработки индивидуального прогноза заболевания. Данный метод проводится путем определения количества фосфатидилинозитов (ФИ) в крови из десны в н/моль на 1 миллиграмм белка. При показаниях ФИ от 7 до 10 н/моль на 1 мг белка диагностируется легкая степень заболеваний пародонта, при повышении данных значений до 15 н/моль на 1 мг можно говорить о средней степени тяжести, а при значениях, превышающих 15 н/моль на 1 мг о тяжелой степени заболеваний пародонта. Данный метод исследования дает возможность оценить степень тяжести заболевания, но не особенно точен на ранних стадиях проявлений, при хронических процессах без явлений обострения, так как полагается только на биохимические результаты и не учитывает иммунологический аспект в патогенезе заболеваний пародонта [28,59,94,98,99,104,106,132,134,135,153].

Различными авторами доказано отличие иммунного статуса и реакции иммунокомпетентных клеток на различных стадиях заболеваний тканей пародонта [11,21,68,107,173].

Рядом отечественных исследователей проведены работы по оценке системного иммунитета при хронических заболеваниях пародонта. У всех обследуемых были выявлены различные изменения иммунной системы: усиление В-клеточного и уменьшение Т-клеточного звена, в результате которой отсутствует накопление плазматических клеток и не происходит развитие эффективного гуморального ответа. Увеличение апоптоза лимфоцитов происходит в результате накопления лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы индукции апоптоза CD95, и их лиганд в периферической крови, что может являться причиной развития Т-клеточного дефицита. Полученные данные обосновывают необходимость иммуностимулирующего лечения, в связи с доказанной ролью иммунитета в процессах патогенеза развития ВЗП [7,10,24,86,107,117,131,144].

Доказано, что наличие иммунодефицита является одним из факторов развития ВЗП, что приводит к необходимости учитывать иммунитет при проведении диагностики и дальнейшего стоматологического лечения [12,86,137,158,161,170,172].

Одним из методов диагностики является исследование крови, преимущества которого это простота и дешевизна. Так как получение крови из десны пациента является не всегда возможным для проведения в стоматологическом кабинете, ряд российских ученых на базе Чувашского Государственного Университета исследовал периферическую кровь из кубитальной вены, что является более простым в проведении и распространенным в медицинской практике. Полученные иммунологические данные позволяют более точно проводить диагностику тяжести воспалительных заболеваний пародонта и необходимо для назначения иммунокорректирующего лечения [29,43,59,106,156,157,166].

Одними из лекарственных препаратов, применяемых при лечении воспалительных заболеваний пародонта, являются минералсодержащие препараты «Полиминерол», «Поликатан». Гель «Поликатан» содержит в составе очищенный минерал бишофит, а также гидрофильные гелеобразующие вещества полиэтиленгликоля, которые обладают хорошей проникающей способностью и

стимулируют впитывание фармакологических веществ в слизистую оболочку полости рта [9,25,66,75,77,110,133,186].

В качестве иммуностимулирующего средства для восстановления функции фагоцитарных нейтрофилов и Т-лимфоцитов для лечения хронического генерализованного пародонтита применяется препарат «Левомизол» [10, 20, 117, 140].

При тяжелых формах заболеваний возможно применение стимулирующей терапии, учитывая данные реактивности организма. Для усиления неспецифической реактивности организма в качестве основных лекарственных препаратов применяют экстракт алоэ, экстракт плаценты и стекловидного тела, метилурацил, пентаксил, хонсурид в сочетании с комплексом Продигиозан [40,76,90,193].

Для стимулирования специфической защиты организма чаще всего применяют представителей группы анаболических стероидов, особенно тирокальцитонин и феноболлил. Зарубежными авторами предлагается использование в качестве иммуностимулирующих препаратов дибазола, оксиметацила, тринтала и контикала [25, 146].

Антибактериальная терапия широко применяется в методике комплексного лечения заболеваний тканей пародонта исходя из доказанной роли микроорганизмов в этиологии развития ВЗП. Применение антибактериальных препаратов необходимо при хирургических методах лечения, а также при местной терапии. Наиболее часто в качестве местной терапии воспалительных заболеваний пародонта используют метронидазол, так как помимо антибактериального действия метронидазол применяется при псевдомембранозном колите, возникающем в результате применения линкомицина и размножения в кишечнике *Clostridium difficile* [39,43,54,72,98,147,168,189,194].

Для лечения воспалительных заболеваний пародонта препарат метронидазол применяется как отдельно, так и в сочетании с антибактериальной терапией. При назначении метронидазола и доксицилина на курс 8 дней можно достигнуть улучшение клинической картины даже при быстро прогрессирующем пародонтите.

При использовании амоксициклина и метронидазола по схеме 3 раза в день 8 дней было доказано снижение концентрации *Actinobacillus – actionmycetem comitans* и *Porphyromonas – gingivalis* в соскобах пародонтальных карманов при воспалительных заболеваниях пародонта. Зарубежными авторами было отмечено, что применение данной схемы в течение 14 дней после процедуры закрытого и открытого кюретажа приводит к уменьшению концентрации *Porphyromonas – gingivalis* [26, 27, 31, 74, 85, 137, 187].

В 2005 году российскими учеными на базе Центрального НИИ стоматологии было проведено исследование и дана общая клинично-лабораторная оценка эффективного действия антибактериального препарата Цифран СТ при лечении воспалительных заболеваний пародонта. Наибольшей эффективностью при проведении комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта обладают препараты макролидного ряда: эритромицин, спиромицин, и полусинтетические антибиотики подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов. Данная группа антибиотиков применяется при абсцедирующем пародонтите с гнойной экссудацией перед проведением хирургических манипуляций, что связано с кратковременным эффектом и возможностью восстановления микрофлоры после отмены. Для усиления эффективности антибактериальной терапии применяют сочетание макролидов с различными группами витаминов, ферментов и стероидов [29, 39, 43, 82, 108, 146, 188].

В качестве препаратов, обладающих активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, применяют сульфаниламиды: Сульфадемизил, Бисиптол, Септрим, Сульфален. Также, в качестве лечения воспалительных заболеваний пародонта, применяют нистатин, микосептин и леворин, как противопаразитарные [50,54,75,98,108,130].

Из антисептических препаратов, применяемых в комплексе лечебных мероприятий, используют 1% раствор этония, йодиола, 3% перекись водорода и 0,1% раствор перманганата калия, которые оказывают дезинфицирующее действие и стимулируют удаление путритных масс из пародонтальных карманов. Регулярное использование растворов перекиси водорода и фурацилина

нежелательно в связи с их высокой активностью в отношении всей микрофлоры полости рта [49, 62, 67, 77, 105, 179].

Помимо препаратов растительного происхождения существует большое количество фармакологических разработок, что является причиной широкого спектра лекарственных препаратов, применяемых для лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта. На выбор определенного препарата влияет патогенетические процессы заложенные в основе развития и прогрессирования основного заболевания [27, 39, 54, 182, 185, 186].

В связи с доказанным влиянием общесоматических заболеваний на процессы прогрессирования заболеваний тканей пародонта, а также обратным воздействием ВЗП на механизмы естественной защиты организма методика лечения пациентов должна учитывать не только местные изменения тканей полости рта, но и стимулирование восстановления гомеостаза и иммунного ответа организма [6, 8, 19, 21, 60, 127, 133, 169, 181].

Местное использование лекарственных препаратов при воспалительных заболеваниях пародонта способствуют исчезновению воспалительных процессов, стимулируют обменные и питательные процессы и оказывают воздействие на микробный пейзаж слизистой оболочки полости рта. Существуют различные методики местного применения лекарственных средств: ротовые ванночки, аппликации, орошения и промывания под давлением, лечебные повязки, физиотерапия электрофорезом и ультрафонофорезом, а также инъекции. Можно выделить несколько групп лекарственных препаратов в зависимости от их действия на ткани пародонта. К противогрибковым препаратам, используемым в составе лечебных повязок, относятся 1% декаминовая, 5% левориновая и нистатиновая мази. К бактериальным препаратам относят 1% суспензия метронидазола [12, 22, 62, 67, 69, 70, 77, 191].

В связи с развитием воспалительных заболеваний пародонта на фоне сенсibilизации организма токсинами и продуктами распада тканей доказана необходимость использования специфических и неспецифических препаратов

(аутосыворотки, натрия тиосульфата, аутовакцины) в сочетании с антигистаминными средствами начиная с 5 поколения [2,54,111,142,164,192].

При проведении общего лечения воспалительных заболеваний пародонта используются нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты. Преднизолоновые и гидрокортизоновые мази используются только при обострениях с ярко выраженным воспалительным процессом в связи с тем, что они могут способствовать редукции костной ткани альвеолярного отростка и снижению трофики. Из НПВС обоснованно применение бутадионовой и ацетилсалициловой мази, а также мази индометацина на полиэтиленгликоле в связи с их замедляющим действием на синтез простагландинов. Доказано влияние стероидных противовоспалительных препаратов на процесс синтеза белка и остеоинтеграцию кальция. Помимо этого, группа данных медикаментозных средств обладает противоотечным и обезболивающим действием. Среди нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении ВЗП применяется ибупрофен, индометацин, трибузон, бутадион [49, 62, 75, 85, 115, 120, 122, 124, 139, 148, 149].

Применение витаминов является частью комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта. Они необходимы для нормализации метаболических процессов в организме, а также стабилизации реактивности и функции. Рекомендовано употребление комплекса витаминов 2 раза в течение года. Самыми популярными витаминами в стоматологической практике являются: витамин С, А, группа витаминов В, РР, никотиновая кислота, Е, Д. Использование витаминного комплекса проводится по назначению и под контролем врача, учитывая наличие аллергологического анамнеза [3, 108, 121, 155].

Продукты тканевого распада влияют на развитие воспалительных заболеваний пародонта. Использование протеолитических ферментов, таких как трипсин, химотрипсин, не снижающих своей активности в кислой среде необходимо для очищения и расщепления продуктов тканевого распада из очагов воспаления. Гиалуронидаза воздействует на гликозаминогликаны, нуклеаза на нуклеиновые кислоты, а антиферментные препараты снижают действие

простагландинов и лизосомных ферментов. Все виды этих препаратов применяются в виде местного лечения аппликациями или в сочетании с физиотерапией [66, 72, 73, 123, 145].

В качестве местных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта используют растительные материалы. В их состав входят витамины, БАВ, гликозиды, алколоиды, в связи, с чем они обладают широким спектром действия: регенерирующим, антисептическим, болеутоляющим, противовоспалительным. Наиболее часто применяются экстракты ромашки, календулы, зверобоя, подорожника, каланхоэ, алое, эвкалипта, тысячелистника, крапивы, аира и сборы растений. Часто применяют такие препараты как: сальвин, полученный из листьев шалфея; сангвиритрин, приготовленный из наземной части маклеи сердцевидной и мелкоплодной; ромазулан, содержащий экстракт и эфирное масло ромашки; мараславин, изготовленный из вытяжки полыни, гвоздики, черного перца; юглон, содержащий зеленую кожуру грецкого ореха; хлорофиллипт, в состав которого входят хлорофилл А и Б [27, 50, 62, 67, 93, 139, 154].

Препараты Пропоцеу, Стомапин, Солкосерил, применяют в качестве лечебных повязок при воспалительных заболеваниях пародонта, что связано с их воздействием на процессы тканевого обмена, улучшения репаративных способностей тканей и стимуляции процессов метаболизма. В качестве кератопластиков назначают аппликации масляными растворами облепихи и шиповника. Для стимуляции иммунитета в качестве местной терапии применяют 2-5% раствора натрия нуклеината, продигозана и левомизола [25, 112, 124, 198].

Основными способами поступления медикаментозных препаратов в ткани пародонта являются применение их в виде пленок, гелей, полосок, инъекций, везикулярных систем, нано и микрочастиц. Доказано положительное влияние применения пробиотиков с живыми культурами на ткани пародонта при диагностировании ХГПЛ и ХГПС в анамнезе [62, 69, 80, 99, 196,].

У пациентов с табакозависимостью рекомендуется применение бальзам-ополаскивателя «Профилактический уход полости рта при курении».

Исследования показали наличие положительной динамики состояния гигиены полости рта, а также снижение воспалительных процессов и улучшения микроциркуляции полости рта у курильщиков [22, 65, 67, 93, 129, 197].

Одним из распространенных препаратов применяемого в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта является Метрогил Дента. Имеется много литературных данных об эффективном использовании сочетания Метрогил Дента и Мексидол Дент актив при хронических генерализованных катаральных гингивитах. Ряд авторов проводил исследования использования Метрогил Дента в сочетании с фотофорезом при хронических генерализованных пародонтитах в анамнезе. Результаты, полученные при данном исследовании, позволяют говорить об эффективности такого применения [26, 31, 74, 114, 198, 199].

Современный рынок стоматологических средств представляет широкий спектр препаратов для домашнего использования, необходимы при воспалительных заболеваниях пародонта. Наиболее эффективными средствами являются пасты и ополаскиватели, в состав которых входят вытяжки лекарственных трав и антисептических средств. Доказано, что использование зубной пасты «Paradontax» снижает воспалительные процессы и уменьшает срок интенсивного лечения даже при обостренных формах пародонтита [22, 37, 50, 73, 80, 103, 163, 200]

Исходя из вышесказанных данных, которые говорят о недостаточном наличии методов и препаратов, применяемых для эффективной терапии воспалительных заболеваний пародонта, актуальным является разработка новых способов лечения ВЗП с внедрением новых лекарственных средств, таких как стоматологическая мазь.

1.2 Совершенствование технологии мягких лекарственных форм в современной фармации

Все методики лечения воспалительных заболеваний пародонта включают в себя местное применение различных лекарственных препаратов в виде мазей, пленок, примочек, паст и гелей. Зачастую в комплекс лечебных мероприятий включают препараты растительного происхождения, такие как настои, соки и отвары. В современном мире фармакологический рынок представляет широкий спектр химических препаратов, содержащих в своем составе растительные компоненты, но в связи с высокой стоимостью, данные лекарственные препараты доступны не всем слоям населения [19, 25, 35, 46].

В целях разработки современных средств для лечения ВЗП было проведено множество исследований, посвященных изучению составов действующих и вспомогательных веществ, их оптимальной комбинации и технологии приготовления из списка зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств, применяемых в стоматологии. К 2007 году, число зарегистрированных средств, применяемых в стоматологической практике, достигало в Российской Федерации 362.

Несмотря на наличие большого количества исследований, и различных методик лечения, среди российских и зарубежных стоматологов не перестают проводиться разработки для поиска наиболее эффективных средств для лечения данной патологии. Была доказана необходимость комплексного подхода в выборе способов лечения ВЗП и необходимость учета индивидуальных особенностей пациента и его общесоматического и стоматологического статуса [6, 115, 121, 155].

При лечении воспалительных заболеваний пародонта в качестве местной терапии наиболее часто применяют мази, полоскание, пасты и аэрозоли. Слюна, необходимая для увлажнения ротовой полости, способствует быстрому вымыванию препаратов со слизистой оболочки полости рта, что приводит к необходимости многократного применения местного лечения. Именно поэтому необходимо разрабатывать лекарственные средства для местного применения

продолжительного действия. Российские ученые обосновали разработку технологии и состава биоразстворимых пленок, обладающих комплексным антибактериальным, противовоспалительным и анальгезирующим действием.

В качестве матрицы на основании проведенных биофармацевтических исследований был выбран биodeградирующий полимер растительного происхождения - натрия альгинат, а включение в состав 0,1% хлоргексидинабиглюконата и 1% диоксина обеспечивает проявление антибактериального эффекта [87].

По результатам исследований всего ассортимента лекарственных препаратов, используемых в стоматологии, проведенных российскими авторами, было выявлено, что на долю препаратов отечественного производства приходится 45% от всего ассортимента, из них пленки -3% и гели-4% соответственно.

Имеются данные, по результатам проведенных ранее исследований, об обосновании концентрации бишофита в составе стоматологических пленок. Экспериментально, установлена концентрация основных компонентов пленок с бишофитом. Оптимальным, по результатам предварительных исследований, считается создание на основе метилцеллюлозы-100, с добавлением в качестве антимикробного компонента хлоргексидинабиглюконата и в качестве пластификатора использование глицерина. Дальнейшие исследования установило необходимость введения в состав пленок с бишофитом натрия альгината в качестве адгезивного компонента.

По результатам экспериментального исследования, проведенного Г.П. Матюшиной, установлено, что хлоргексидина биглюконат обладает быстрой скоростью высвобождения из лекарственных препаратов, а наличие в составе метилцеллюлозы снижает скорость высвобождения в 8-10 раз. Кроме метилцеллюлозы, при добавлении 2% раствора полиглюкина увеличивается скорость высвобождения в диализную среду гуанидов, а при использовании 6% раствора, полиглюкин оказывает пролонгирующее действие. Снижение поверхностного натяжения и хорошие адгезивные свойства являются основными положительными характеристиками растворов на основе эфиров целлюлозы с

хлоргексидинбиглюконатом, так как они являются эффективными ПАВ с низкой молекулярной массой [16, 45, 89].

Применение лекарственных препаратов пролонгированного действия, в состав которых входит новейшие полимеры медицинского назначения в сочетании с антибактериальными, гомеостатическими препаратами является новым витком в развитии современных методик лечения воспалительных заболеваний пародонта [95].

В результате последних разработок созданы новые стоматологические лекарственные средства, состоящие из носителя различных биологически активных веществ с необходимой терапевтической концентрацией, обладающих необходимым прикреплению в тканях. Проводятся также исследования лекарственных форм на их микробиологическую и фармакологическую безопасность и стабильность.

В последнее время наибольший интерес среди фармакологических разработок уделяется лекарственным растениям, как источникам получения новых лекарственных форм. Имеются обширные литературные данные по изучению фармакодинамики и химического состава растительных препаратов [17, 66, 85].

Одним из преимуществ растительных препаратов является минимальное токсичное воздействие на организм человека, отсутствие нежелательных побочных эффектов со стороны органов и тканей. Применение лекарственных препаратов на основе растительных компонентов способствует снижению воспалительной реакции организма, снижению процессов обострения, обладают гемостатическим, репаративным и общеукрепляющим действием, все это говорит об обладании этими препаратами широкого спектра действия.

Использование в качестве лекарственных форм ополаскивателей и зубных паст, с биологическими активными компонентами и растительными добавками уменьшают риск развития патологий твердых тканей зуба и стимулирует процесс заживления слизистой оболочки полости рта при гингивитах и пародонтитах [26, 31, 74, 114, 198, 199].

Доказана эффективность зубных стоматологических эликсиров с растительными компонентами в качестве лечебных мероприятий для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Бактерицидным и бактериостатическим действием обладают такие растения как зверобой, шалфей, эвкалипт, дуб. Противовоспалительные свойства отмечаются у таких растений, как ромашка, мята, полынь, смородина, липа и чабрец. Растения, содержащие в своем составе витамины: календула, зверобой, сушеница, шиповник, облепиха, обладают репаративным и общеукрепляющим действием. Препараты, которые блокируют развитие реакций замедленного и немедленного типов в своем составе содержат: выжимки растительных препаратов. В качестве кровоостанавливающих препаратов с дубильным действием применяют средства на основе настоек лекарственных растений и почек деревьев [26, 74, 114, 198].

Разработкой одной из российских фирм является препарат на основе лекарственного сырья-Пластины ЦМ-1». Входящие в состав экстракты растений, минеральных веществ и витаминных комплексов, способствует наличию длительного противовоспалительного действия с пролонгированным эффектом. Препарат применяется при заболеваниях пародонта. Разработан фитопрепарат «Тонзинал» отечественного производства с экстрактами шиповника, тысячелистника, солодки, зверобоя и календулы [65].

В ходе исследований и экспериментов был разработан состав и технология изготовления геля с экстрактом эвкалипта и гвоздики. Данный препарат обладает противомикробным действием с выраженным противовоспалительным эффектом. [84, 90].

Несколько в протяжении нескольких десятилетий были проведены исследования и разработки составов стоматологических лекарственных препаратов в виде карандашей с добавлением метронидазола, дибунола в сочетании с экстрактом прополиса в качестве лекарственной терапии при воспалительных заболеваниях пародонта. В 2008 г. были проведены исследования, в ходе которых были созданы новые препараты с фито экстрактами для лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Клинические наблюдения ряда Российских и зарубежных авторов, экспериментальные и лабораторные исследования доказывают наличие непосредственного воздействия природных БАВ и антиоксидантов на питание, кровообращение, устойчивость и регенерацию органов и тканей слизистой оболочки полости рта. В тоже время данные препараты воздействуют на процесс агрегации тромбоцитов крови, что необходимо для улучшения и снижения симптомов кровоточивости десен. Отмечается хорошее антимикробное действие у зубных паст, содержащих в своем составе экстракт плодов тутовника фирмы «Шотут» [14, 36, 86, 137].

Существует множество литературных данных об эффективном применении в лечении воспалительных заболеваний пародонта антибактериальной терапии с использованием синтетических препаратов, так как они обладают пролонгированным воздействием на организм пациента, однако с тоже время доказано наличие нежелательных побочных эффектов, таких как наличие резистентности микроорганизмов, снижение иммунологической реактивности организма, проявление аллергических реакций и общего токсического действия. Эти отрицательные эффекты можно избежать при применении лекарственных препаратов, рассчитанных на длительное использование и содержащие в своем составе растительные компоненты [26, 31, 74, 114, 198, 199].

Исходя их литературных данных, показывающих недостаточность наличия эффективных и экономически доступных средств для лечения воспалительных заболеваний пародонта, были разработаны и исследованы новейшие компоненты для лечения ВЗП с использованием созданных лекарственных стоматологических веществ – мази и карандаша. Их основным действием было восстановление гемостаза и оказанием антисептического воздействия. Были проведены разработки стоматологических лекарственных средств с аминокaproновой кислотой и хлоргексидинбиглюконатом в виде мази, а также препарат, сочетающий оксимицилурацил с хлоргексидинбиглюконатом в виде карандаша. Были проведены исследования по подбору вспомогательных веществ, которые

способствовали увеличению стабильности лекарственного препарата, разработана технология изготовления и изучена биодоступность материала.

Аминогликозиды в медицине. Применение нетилмицина.

Одним из первых представителей антибиотиков в 1944 году является стрептомицин, и до настоящего времени группа аминогликозидов считается наиболее эффективным средством, используемым для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Название исходит из того, что в состав данных препаратов входят аминсахара со связанной агликановой частью гликозидной связью. В связи с широким спектром действия данной группы антибиотиков их широко применяют при лечении заболеваний, связанных с грамотрицательными и грамположительными бактериями, простейшими, синегнойной палочкой и микобактериями.

Особо важным является воздействие аминогликозидов на микроорганизмы, вызывающие особо опасные инфекции. Бактерицидное воздействие аминогликозидов на клетку микроба заключается в угнетении синтеза белка проходящее в рибосомах. Резистентность к аминогликозидам развивается вследствие выработки энзимов устойчивыми бактериями и дальнейшим угнетением их действия. В большинстве аминогликозиды обладают похожими фармакокинетическими и фармакологическими свойствами, которые идентичны по побочным реакциям.

Антибиотики группы аминогликозиды классифицируются на три поколения по спектру действия и времени появления. К аминогликозидам первого поколения относятся стрептомицин, мономицин и неомицин. Более современным антибиотиком, открытым М. Вайнштейном в 1963 году, является гентамицин и сизомицин, как представитель природных антибиотиков. К полусинтетическим антибактериальным препаратам данной группы относятся дибекацин, амикацин и нетилмицин.

Нетилмицин является одним из представителей полусинтетических аминогликозидов, особенно активен против грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Enterobacter Spp*, *Citrobacter Spp*, *Salmonella Spp*, *Shigella Spp*, *Klipsiella Spp*, *Esherichia colli*, *Proteus Spp*, *Providencia rettgeri*, *Neiseria gonorrhoeae*, *Morganella morgani*, а также группа стафилококков выделяющие и не выделяющие пеницилиназу. Существуют данные о чувствительности некоторых представителей ацинобактерий к нетилмицину.

Основными показаниями к применению нетилмицина являются инфекционно-воспалительные заболевания почек, кожных покровов и мягких тканей, суставов, применяется при общей септицемией, при сепсисе новорожденных, инфекциях органов желудочно-кишечного тракта, перитонитах, при заболеваниях мочеполовой системы включая острую, неосложненную гонококковую инфекцию. Чаще всего применяют внутривенно или внутримышечно, доза рассчитывается для взрослых исходя из 3-5 мг/кг в сутки, в случаях тяжелого течения до 9 мг/кг массы тела. У детей в сутки доза доходит до 7,5 мг/кг и у новорожденных более семи дней от роду увеличивается до 9 мг/кг. В случае наличия в анамнезе пациента заболеваний, связанных с нарушением функции почек необходимо уменьшения режима дозировки [16, 36, 78, 154, 183, 191].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследования

В ходе нашего исследования мы провели двухэтапное обследование пациентов для решения поставленных нами задач. На первом этапе был проведен сравнительный ретроспективный анализ 5932 стоматологических карт пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта из города Уфы и Республики Башкортостан. На втором этапе мы проводили обследование и комплексное лечение 250 пациентов, из них 50 человек контрольной группы и 200 больных с ВЗП. При распределении пациентов по регистрируемым диагнозам были определены следующие показатели: 65 человек (32,5%) с хроническим генерализованным гингивитом, с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести - 66 человек (33,0%) и с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести - 69 человек (34,5%), находившихся на амбулаторном лечении. Основную группу составили 130 пациентов с ВЗП, которым проводили комплексное лечение, в том числе с использованием стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса, группу сравнения – 70 пациентов, которые получили традиционное пародонтологическое лечение, контрольную группу – 50 здоровых лиц без ВЗП.

Все обследуемые пациенты подписывали информированное добровольное согласие на проведение медицинского вмешательства. В группу обследованных пациентов не входили лица с диагнозом хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, а также пациенты в стадии обострения и с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации. Всем пациентам проводился комплексный стоматологический осмотр, диагностика состояния тканей пародонта с регистрацией данных в пародонтограмме, рентгенологическое, иммунологическое и микробиологическое исследование.

При распределении больных по возрастным группам и преобладанию в них того или иного диагноза были выявлены следующие показатели (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение исследуемых пациентов по возрасту и тяжести ВЗП

Заболевания	Возраст				Итого
	18-29	30-39	40-49	50 и старше	
ХГГ	32 (16%)	14(7%)	11(5,5%)	8(4%)	65(32,5%)
ХГПЛ	16 (8%)	22 (11%)	12(6%)	16(8%)	66(33%)
ХГПС	12 (6%)	10 (5%)	8(4%)	39(19,5%)	69(34,5%)
Итого	60(30%)	46 (23%)	31(15,5%)	63(31,5%)	200(100%)

По результатам наших исследований, больные хроническим генерализованным гингивитом преобладали в возрастной группе 18-29 лет - 32 человека (16%), тогда как хронический генерализованный пародонтит легкой степени был выявлен преимущественно в группе 30-39 лет -22 (11%), а хронический генерализованный пародонтит средней степени в группе 50 лет и старше-39 человек (19,5%).

При анализе данных распределения пациентов по гендерному признаку и видам заболеваний пародонта, нами было выявлено, что из 200 обратившихся 138 человек (69%) женщины и 62 человека (31%)-мужчины. Среди мужчин преобладал хронический генерализованный гингивит-28 человек (14%), тогда как женщины были более подвержены развитию пародонтита 61 человек (30,5%). Данные представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Таблица 2 - Распределение больных с ВЗП по гендерному признаку

Группы Пол	Контрольная группа (n=50) абс. (отн., %)	ХГГ (n=65) абс. (отн., %)	ХГПЛ (n=66) абс. (отн., %)	ХГПС (n=69) абс. (отн., %)
Мужчины	14(28%)	28(14%)	26 (13%)	8 (4%)
Женщины	36 (72%)	37(18,5%)	40 (20%)	61(30,5%)

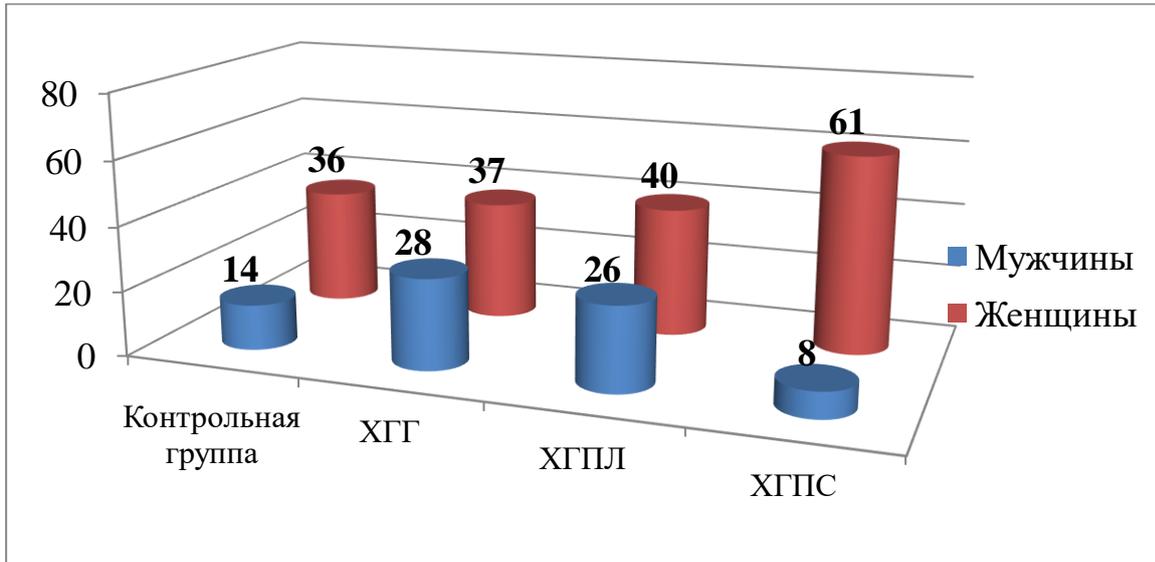


Рисунок 1 - Гендерное распределение больных с ВЗП (ед.).

Контрольная группа состояла из 50 здоровых пациентов в возрасте от 18 лет и старше, не предъявляющих во время проведения обследования жалоб на заболевания тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, не принимавших на момент обследования лекарственных препаратов.

2.1.1 Клинические методы исследования

Обследования состояния здоровья полости рта основывались на рекомендациях ВОЗ. Нами были использованы алгоритмы клинического обследования пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

Обследование пациентов мы начинали с детального опроса больного. Выясняли соматические болезни, наследственные заболевания, наличие вредных привычек, стресса, аллергологический анамнез, бруксизм и факторов риска на производстве или в месте проживания. При расспросе пациентов о состоянии полости рта выявляли жалобы на кровоточивость, ксеростомию, галитоз, дизгевзию, чувство зуда в деснах, боли, припухлости или дискомфорт, подвижности зубов.

В ходе визуального осмотра челюстно-лицевой области мы определяли конфигурацию лица, соотношение третей лица, тургор и цвет кожных покровов, наличие врожденных или приобретенных аномалий, патологических элементов, шрамов. Далее обследовали состояние лимфатических узлов на наличие болезненных ощущений, подвижность, увеличение размера. Степень открывания рта и наличие дисфункций ВНЧС определяли пальпаторно. При визуальном осмотре губ определяли сухость или наличие геперкератоза, трещин и различных высыпаний.

Стоматологический осмотр полости рта начинали с оценки глубины преддверия, прикрепление уздечек верхней и нижней губы, анализировали состояние слизистой оболочки полости рта, наличие отека, гиперемии, хронических травм, заболеваний слизистой оболочки полости рта и различных патологических элементов. При осмотре зубных рядов определяли прикус, наличие пломб, их качество, состояние протезов и рациональность протезирования (рисунок 2).



Рисунок 2 - Пациент Р. 1980 г.р. Проведение клинического осмотра полости рта.

Обследование состояния тканей пародонта проводилось путем оценки показателей индексов: ОНI-S-индекс гигиены полости рта; PDI, PMA, PBI, определение глубины кармана.

Визуальную оценку состояния слизистой оболочки полости рта и десны, оценивали по различным критериям: определяли цвет, наличие гиперемии или цианоза, рельефа, отмечали наличие отеков и нарушения целостности покрова в виде язв, эрозий и некроза.

По выявленным клиническим признакам изменениям десны диагностировали заболевания пародонта и степень их тяжести. Помимо этого, визуально из применения метода пальпации анализировали состояние края десны, ее консистенцию, плотность и эластичность. Степень кровоточивости определяли при использовании специализированного инструментария.

Гигиеническое состояние полости рта определяли по индексу ОНІ-S. Для этого проводили оценку щечной поверхности 16 и 26 зубов, губную поверхность 11 и 31 зубов, язычную поверхность 36 и 46 зубов, передвигая зонд от режущего края до десны, расчет вели по стандартным формулам.

Индекс гигиены:

$$\text{ОНІ} - S = \sum (ЗН/n) + \sum (ЗК/n)$$

где n – количество зубов, $ЗН$ – зубной налет, $ЗК$ – зубной камень.

Для оценки воспалительного процесса в десне мы оценивали показатели папиллярно-маргинального-альвеолярного индекса (РМА). Для проведения данного индекса мы окрашивали десну раствором Шиллера-Писарева. Оценку производили по степени окрашивания.

Для расчета использовали формулу:

$$\text{РМА} = \frac{\text{сумма показателей} \times 100}{3 \times \text{число зубов}}$$

Оценка состояния тканей пародонта проводилась путем определения индекса болезни периодонта - PDI (Ramfjord, 1959). Проводили обследования зубов 16, 21, 24, 36, 41, 44 с оральной и вестибулярной поверхности на наличие зубного налета и зубного камня. Глубину зубодесневого кармана измеряли пародонтологическим зондом. Показатели оценивали по шкале для гингивита и пародонтита отдельно.

При гингивите 0 баллов выставлялось при отсутствии признаков воспаления, 1 балл при легком или умеренном воспалении десны, не распространяющееся

вокруг зуба, при воспалении десны средней тяжести, распространяющееся вокруг зуба – 2 балла, а 3 балла ставилось при тяжелом гингивите, характеризующимся выраженным покраснением, отечностью, кровоточивостью и изъязвлением.

Индекс болезни пародонта

0-3 - определяется десневой желобок не глубже цементно-эмалевого соединения

4 - глубина десневого кармана до 3 мм

5 - глубина десневого кармана от 3 мм до 6 мм

6 - глубина десневого кармана более 6 мм.

Степень кровоточивости десневого сосочка определяли по индексу кровоточивости по Муллеману-Саксеру (РВІ).

Для оценки результатов использовали следующие показатели:

1 - уровень - единичное точечное кровотечение;

2 - уровень - линейно-точечное кровотечение по краю верха сосочка;

3 – уровень - ослабленное кровотечение из межзубного сосочка;

4 – уровень - профузное кровотечение, появляющееся после зондирования в межзубном промежутке.

Данные каждого пациента вводили в электронную пародонтограмму, анализ данных которой проводился компьютером (рисунок 3).

Пародонтальная карта

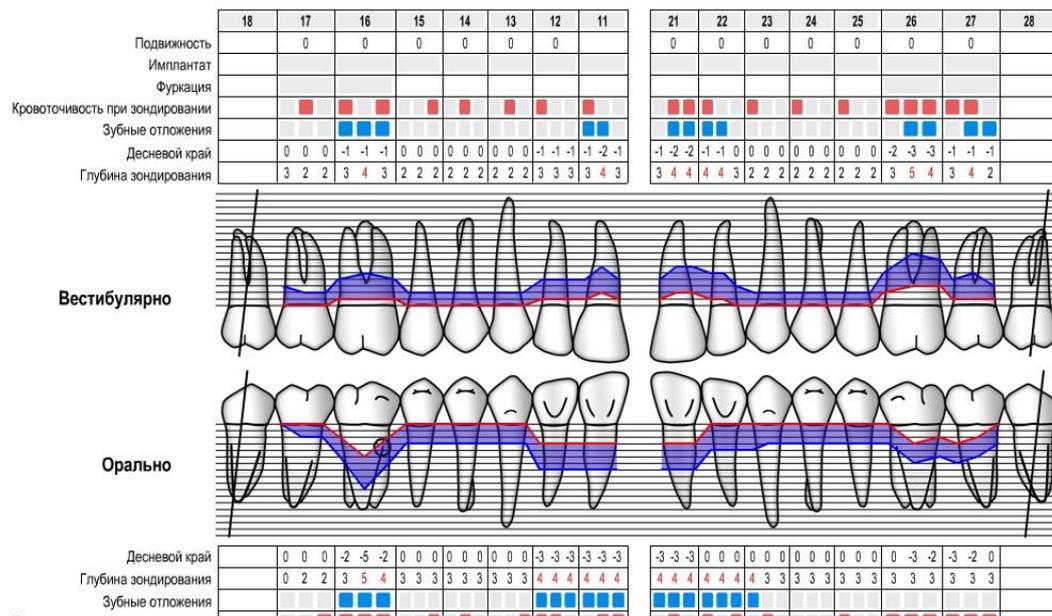
Дата Фамилия Имя Дата рождения Первичное обследование Контрольное обследованиеВрач 

Рисунок 3 - Пародонтальная карта пациента В., 1980 г.р., диагноз ХГПС.

Степень хронического генерализованного пародонтита определяли по глубине карманов. При легкой степени глубина пародонтального кармана доходит до 3,5мм, рецессия десны до 1/3 высоты длины корня зубов, подвижности зубов нет, не выражено их смещение, регистрируется небольшая кровоточивость, небольшая деструкция костной ткани межзубных перегородок в виде разволокнения или исчезновения замыкающих пластинок, также возможен легкий остеопороз и небольшое уменьшение высоты межзубных перегородок до 1/3. При легкой степени заболеваний пародонта общее состояние пациентов не нарушено. Средняя - глубина кармана до 5мм; подвижность зубов I-II степени, возможно смещение зубов, появление признаков травматической окклюзии, образование трем и диастем с возможной резорбцией костной ткани межзубных перегородок до 1/2.

2.1.2 Микробиологический метод исследования

В ходе микробиологического исследования мы изучили состав микрофлоры десневой борозды и пародонтальных карманов 90 пациентов в 2 этапа. первый этап проводился до начала лечения и второй через 10 дней после проведенного лечения. Всего проведено 180 исследований. Данный метод исследования проводился, учитывая время нанесения разработанной стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса.

В качестве материала для проведения исследования мы использовали содержимое десневой борозды и пародонтальных карманов. Перед процедурой забора материала пациенты прополаскивали полость рта кипяченой водой, стерильным физиологическим раствором, далее обрабатывали зуб, вокруг которого собирались проводить процедуру забора материала, проводили изоляцию стерильными ватными тампонами и высушивали зуб легкой струей воздуха. Для каждого пациента мы использовали по три стерильные турунды. Методика забора материала отличалась при различных диагнозах. При хроническом генерализованном гингивите проводили забор по десневому краю, тогда как у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести турунды с помощью пародонтологического зонда помещали внутрь карма. Исследуемые три турунды помещались: одна в сахарный бульон, вторая в среду для контроля стерильности и третья в 5% кровяной агар.

Зубная бляшка собиралась стерильной градуированной танзинкой для расчета КОЕ на 1г зубной бляшки. Далее определяли непосредственно КОЕ.

Для КОЕ (колониеобразующих единиц в 1 мл /1 г/материала), использовали формулу:

$$N = n * 10 * 100 * k$$

где N- суммарное количество выявленных микроорганизмов в 1 г материала;

n – количественное число образовавшихся колоний в чашке;

10 - перевод на 1 г суспензии;

100 – концентрация в чашке;

k - коэффициент перевода на 1 г исследуемого материала.

Посев полученного материала проводили в различные питательные среды: для кокковой флоры использовали шоколадный агар, для стрептококков – стрептококковый бульон, для определения стафилококков и бацилл 7% желточно-солевой агар, аэробные и факультативные бактерии высевались на 5 % кровяном агаре, анаэробные и факультативные анаэробы на 5 % анаэробном агаре, среда Эндо использовалась для выявления бацилл и кишечной группы, для выявления грибов применяли питательную среду Сабура и для грамположительных и грамотрицательных бактерий использовался трипсозо-соевый агар.

Все посеы в чашках Петри инкубировались до 2 суток при температуре 36°C, кроме 5% анаэробного гемм агара на основе сердечно-мозгового агара с добавлением однопроцентного гемина и менодиона. Его помещали в анаэростат со с специальной используемой газовой смесью до 1 недели.

Первоначально определение полученных культур проводили на используемом тесте аэротолерантности, окраски по Грамму и основываясь на их культуральных свойствах.

Далее проводили оценку культур с использованием микроанализатора АТВ с системами:

1. ID 32 STAPH- для стафилококков;
2. ID 32 E - для «кишечной» группы бактерий;
3. ID 32 C - для дрожжеподобных грибов;
4. rapid ID 32 E - для энтеробактерий;
5. rapid ID 32 STREP - для стрептококков;
6. rapid ID 32 A - для анаэробной группы.

В качестве дополнительных методов идентификации использовали биохимический мультитест API-20 для анаэробных бактерий и актиномицетов и API-20 NH - для нейссерии.

В общей сложности нами была проведена оценка и анализ 215 штаммов микроорганизмов.

В ходе нашего исследования мы проводили определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам: левомецитин, оксацалин, эритромицин, линкомицин, цефалексин, стрептомицин, тетрациклин, гентамицин, ампицилин, пенициллин и стоматологической мази с использованием микроанализатора АТВ «Expression». Для этого нами было проведено 1845 постановок для определения чувствительности к антибиотикам, из которых 764 - для стрептококков, 971 – группы стафилококков, 110 - других штаммов.

Для определения чувствительности использовали дискодиффузионный метод на отечественной среде АГВ и на среде Мюллера.

Тест система подбиралась индивидуально для каждой высеянной группы микроорганизмов: для стафилококков использовали АТВСТАРН, для стрептококков АТВСТРЕР, АТВГ применяли для неферментобразующих бактерий, для грибов использовали АТВФУНГУС, а для анаэробных микроорганизмов применяли тест АТВАНА и для гемофилов и нейссерий - АТВНН.

2.1.3 Иммунологические методы исследования

Все иммунологические исследования мы проводили в Республиканской клинической больнице им. Куватова г. Уфы на базе клинической лаборатории. Нами было проведено обследование 90 человек, которым было проведено исследование гуморальных факторов защиты полости рта: неспецифических - лизоцим, количество слюны и специфические - секреторный IgA, функциональную активность фагоцитов до и после лечения.

Исследования неспецифических гуморальных факторов защиты полости рта: проводили с помощью индикаторной суточной культуры микрококка лизодектикуса.

Изначально делали посев за сутки до проведения исследования на скошенный агар. Далее изготавливали рабочую концентрацию 5×10^7 микр/мл. В день проведения исследования делали смесь исследуемых микроорганизмов из расчета 38 мг на 100 мл, изготавливали двукратное разведение лизоцима, после чего проводили построение калибровочных графиков с выявлением разности между полученными величинами - контролем (буферный раствор) и данным посевом.

Концентрацию лизоцима (мг/л) определяли по калибровочному графику.

Иммунологическое исследование секреторного IgA и функциональную активность фагоцитов проводили с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) с оценкой количества иммуноглобулина s-IgA.

Забор ротовой жидкости проводили дважды: до лечения и через 1 месяц после, а также у контрольной группы. До проведения обследования мы проводили беседы с каждым пациентом для уточнения, проводимого нами исследования. Далее предлагали прополоскать пациенту рот водой и визуально показывали кислые продукты для улучшения визуализации объекта и как следствие улучшенной стимуляции слюноотделения.

Пациенты заполняли ротовой жидкостью пенициллиновые стерильные флаконы 10 мм до половины. После забора материала флаконы замораживали и хранили не более месяца при температуре минус 21 градус. Для предотвращения фибриногенных осадков размораживание проводили на водяной бане при температуре 36°C.

Функциональную активность фагоцитов анализировали при проведении реакции поглотительной активности нейтрофилов с латексом в NCT-тесте (NCT – спонтанный и стимулированный частицами латекса).

При проведении иммуноферментного анализа ротовой жидкости применяли иммуноферментный комплекс из термошейкера «PST-60HL-4» (рисунок 4), вошера «WELLWASH 4 МК 2» (Thermo, Китай) и комплекса дополнительных материалов в виде спектрофотометра «Labsystems Multiskan MS» (Thermo, США). Для диагностики мы использовали тест-систему: "IgA-секреторный ИФА-Бест" (Набор реагентов А-8668).



Рисунок 4 – Термошейкер PST-60HL-4 (BIOSAN, Латвия).

Определение концентрации иммуноглобулина s-IgA.

Используемый нами метод иммуноферментного анализа проводили в два этапа. Для определения иммуноглобулинов классов s-IgA, на первом этапе калибровочные образцы с известной концентрацией секреторного иммуноглобулина А и ротовую жидкость обследуемых нами пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и контрольной группы в виде инкубировали с антителами к соответствующему иммуноглобулину в лунках планшета с закрепленными моноклональными антителами. После того как происходило связывание иммуноглобулина с моноклональными антителами, мы отмывали планшет в вошаре для избавления излишек конъюгатора.

Далее сцепленный секреторный иммуноглобулин А определяли с использованием моноклональных антител с конъюгатом α -цепью IgA с пероксидазой хрена. После очередного отмывания, полученного конъюгата в вошере, образовавшиеся комплексы «иммобилизованные моноклональные антитела–sIgA–конъюгат» в присутствии тетраметилбензидина определяли по реакции ферментной пероксидазы с перекисью водорода, оценивали результат по степени интенсивности окраски хромогена.

Для определения концентрации Ig проводили постановку в спектрофотометре ИФА Labsystems Multiskan MS (рисунок 5). Останавливали пероксидазную реакцию с дальнейшим изучением величины оптической плотности раствора. Были построены калибровочные графики по интенсивности окрашивания. Исходя из них, мы проводили расчет концентрации секреторного иммуноглобулина А в анализируемых образцах.



Рисунок 5 – Спектрофотометр LabSystems Multiskan MS.

2.1.4 Рентгенологические методы исследования

Нами проводилось рентгенологическое исследование пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Для получения необходимой диагностической информации мы использовали внутриротовую контактную радиовизиографию и панорамную рентген-диагностику. Нами был проведен анализ ширины пародонтальной щели, наличие резорбции костной ткани, ее вид и степень, оценивалось состояние зубного ряда, наличие и качество пломб, обращали внимание на качество проведенного эндодонтического лечения и необходимости вторичной эндодонтии. Исследованию подвергались все обследуемые нами пациенты как основной, так и контрольной группы.

Панорамная рентген-диагностика проводилась на базе центра рентгенологии Пикассо на аппарате Vatech (рисунок 6). Основными техническими показателями аппарата являются напряжение генератора -50-90 кВп, потребляемая мощность – 2000 Вт, сила анодного тока при проведении снимков 4-10 мА, фокальное пятно- 0,5 мм, шкала серого-14 бит, время сканирования HD 13,5 сек., Норм. 10,1 сек. Технология автофокуса позволяет автоматически выбирать наилучшее

изображение, с отсутствием влияния на качество снимка ошибок рентгенолога или нестандартной формы зубных дуг пациента. Аппарат Vatech обладает множеством режимов для удовлетворения любых диагностических требований, позволяет указать форму зубной дуги и плотность костной ткани для улучшенной адаптации дозы. Рентгенологическое исследование, возможно проводить в положении как стоя, так и сидя, что особенно важно для пациентов пожилого возраста (рисунок 7). Данный аппарат предоставляет возможность получать стандартную панораму, возможно исследование отдельно левой и правой половины, фокусировка фронтального отдела, исследование ВНЧС в латеральной и фронтальной проекции, диагностирование состояния гайморовых пазух (рисунок 8).



Рисунок 6 - Ортопантомограф (Vatech, производство Южная Корея).



Рисунок 7 - Проведение процедуры панорамной рентгенографии на аппарате Vatech.



Рисунок 8 – Ортопантограмма пациента Б., 1990 г.р., диагноз ХГПД.

Для дополнительного исследования пациента, мы использовали радиовизиограф eXpert DC, Gendex (производство США) с рентген-аппаратом GX-S700, Gendex (производство США). Данный аппарат разработан для использования в широком диапазоне настроек дозы, что позволяет корректировать дозу соответственно поставленным диагностическим задачам и компенсировать недостаточную или избыточную экспозицию. Разрешающая способность радиовизиографа составляет более 20 видимых пл/мм, датчик можно применять со стоматологическими источниками рентгеновского излучения в диапазоне 60-70 кВ при минимальной дозе прямого излучения 40 мкГр. Управление излучением рентгеновской трубки происходит путем корректировки следующих параметров: время экспозиции, напряжения и тока. Вышеперечисленные характеристики способствуют получению высококачественного изображения различных частей зубного ряда без сложных манипуляций с дополнительной настройкой рентгеновского аппарата. Цифровая обработка получаемого изображения позволяет улучшить визуализацию исследуемых областей. Компьютерная программа позволяет по-всякому изменять полученное исходное изображение: имеется возможность увеличения или уменьшения изображения, регулировка контрастности, видоизменение насыщенности, изменения угла просмотра и проведения различных измерений с фиксацией результатов, определять плотность структуры костной ткани. Изображения сохраняются в базе данных пациента с регистрацией времени и даты проведения исследования и отметкой в зубной формуле (рисунок 9).

Радиовизиография обладает большим количеством преимуществ относительно обычной рентгенографии: пациент получает минимальную дозу облучения, имеется возможность моментальной оценки полученных данных, в связи с отсутствием фотопроявочных процедур, мы имеем возможность намного быстрее получить требуемое изображение с возможностью его корректировки.



Рисунок 9 – Прицельный внутриротовой снимок с радиовизиографа Gendex.

Проведение анализа полученного изображения по произвольному срезу позволяет оценивать структуру и плотность костной ткани и твердых тканей зубов в любых направлениях на всех областях исследования. Для стандартизации полученных результатов применяли позиционирование для различных групп зубов. Время рентгеновского излучения трубки было 0,05 сек. при силе анодного напряжения до 65 кВ, работающие с цифровыми приемниками изображения. Для улучшения диагностики воспалительных заболеваний пародонта радиовизиография позволяет анализировать структуру, форму и высоту межальвеолярных перегородок, определять глубину пародонтальных карманов, оценивать наличие и вид костной атрофии: горизонтальная, вертикальная или смешенная, регистрировать вовлеченность в патологический процесс фуркации корней зубов, а также анализировать степень минерализации костной пластины и присутствие явлений разрушения кортикальной пластинки.

2.2 Методы исследования состава разрабатываемой мази

В проведенных нами фармакологических исследованиях мы изучили влияние используемых и новых медикаментозных средств для приготовления новой мази с нетилмицином, обладающих высокой фармацевтической доступностью, стабильностью и технологичностью.

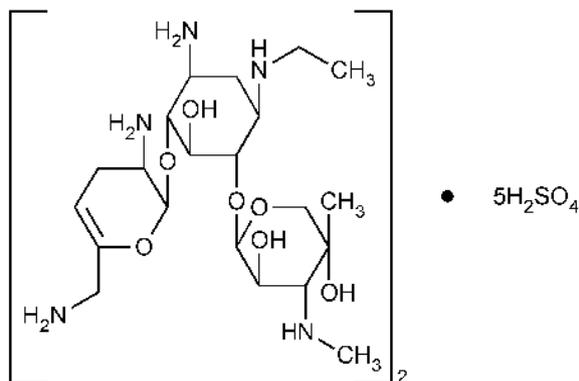
В своих исследованиях мы использовали вспомогательные вещества, соответствующие требованиям государственной фармакопеи X, XI, XII и XIII изд., НТД, ГОСТ и ТУ, документам Минздрава России и Международным Правилам GMP, применяли стандартные модификации и методики, соответственно нормативно-правовой документацией.

При проведении экспериментов мы использовали лекарственные и вспомогательные средства. Все они соответствуют прописанным законом нормам. Нетилмицин 8-242 №009143 17.02.06, сополимер стирола с малеиновым ангидридом (ССМА) - (ТУ-6-01-0274010931-01), вода очищенная (ФС 42-2619-97), глицерин (ФС 42-2202-99), эмульгатор твердый - 2 (Т-2) (ТУ 18 07/05-75), эмульгатор № 1 (ФС 42-2121-92), пентол (ТУ 18-16/350-80), твин-80 (ФС 42-2540-88), парафин твердый (ГОСТ 23683-89), ПЭО-400 (ТУ 2483-167-05757587-2000), ПЭО-1500 (ТУ 2483-166-05757587-2000 с изм. 1), ПЭО-4000 (ТУ 2483-166-05757587-2000 с изм. 1), LutrolF – 127, CremoforRH– 40, масло вазелиновое, глицерин (ФС 42-2202-84), вода очищенная (ФС 42-2619-89), агар-агар (ГФ X, С. 866), спирт этиловый 96% (ФС 42-3072-94), медь (II) серноокислая (ГОСТ 4165-78), хлороформ (ГОСТ 20015), изопропиловый спирт (ТУ 6-09-07-1718-91).

Исходя из полученных результатов микробиологического и иммунологического обследования пациентов в качестве составляющих стоматологической мази были выбраны нетилмицин и экстракт прополиса.

Нетилмицин (Netilmicinum) 8-242 №009143 17.02.06 C₂₁H₄₁N₅O₇

О-3-Дезокси-4-С-метил-3-(метиламино) - бета-L-арабинопиранозил-(1"6)- О-[2,6-диамино-2,3,4,6-тетрадезоксигликоза-4-енопиранозил- (1"4)]-2-дезоксигликоза-N'-этил-D-стрептамин (в виде сульфата).

Netilmicin Sulfate

(C₂₁H₄₁N₅O₇)₂·5H₂SO₄ 1441.56

Нетилмицина сульфат – является аминогликозидом третьего поколения, полусинтетическим антибиотиком, производным сизомецина. Обладает бактерицидным действием, хорошо растворим в воде. Данные различных исследований показывают высокую активность нетилмицина в отношении грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp. (индолположительные и индолотрицательные), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*. К нетилмицину выявляется чувствительность некоторых видов *Providencia* spp., *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., а также *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus* spp., продуцирующих и не продуцирующих пенициллиназу (таблица 3).

Основными показаниями к применению нетилмицина являются бактериальные инфекции, такие как сепсис и септицемия, менингит, инфекции мочеполовой системы, эндокардит, при тяжелом течении инфекций дыхательных путей, гнойных инфекций кожного покрова, в том числе рожи и ожогов с

инфицированием. Возможно применение при развитии перитонита, остеомиелита и различных послеоперационных инфекций.

Таблица 3 - Оценка антимикробной активности аминогликозидов (мкг/мл)

Микроорганизм	МПК				
	гентамицин	тобрамицин	сизомицин	нетилмицин	амикацин
<i>E. Coli</i>	0,1-0,7	0,3-0,8	0,1-0,5	0,3-0,5	1,5-4,1
<i>K. pneumoniae</i>	0,9-1,7	0,7	0,3-0,5	0,6	1,7-6,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,5-1,4	1,5-3,4	0,3-0,7	0,5-0,9	1,5-3,3
<i>E. cloacae</i>	0,7-1,5	1,7-3,1	0,7	0,3	3,4-6,5
<i>Serratia marcescens</i>	1,6-3,2	1,6-3,2	1,6-3,2	3,2-6,4	1,6-6,4
<i>Morganella morganii</i>	0,6	0,6	0,3-0,7	0,6	1,7-3,3
<i>Providencia stuartii</i>	3,4	3,4	1,5-3,4	1,5-6,5	1,5-6,5
<i>Ps. Aeruginosa</i>	0,2-0,5	0,3-1,7	0,9	1,7-6,8	1,7-3,4
<i>Salmonella spp.</i>	0,4-0,8	0,8	0,2-0,4	0,4-0,8	1,6-6,4
<i>Shigella spp.</i>	0,2-0,4	0,4	0,2-0,4	0,4-0,8	0,6-6,4
<i>P. mirabilis</i>	0,3-0,5	0,5	0,4-0,5	0,3-0,6	1,5-3,1
<i>P. vulgaris</i>	0,1-0,3	0,1-0,3	0,1-0,3	0,3-0,9	1,7
<i>P.rettgeri</i>	0,4-0,8	0,4-0,8	0,4	0,8	1,6-3,2
<i>Staph. aureus</i>	0,3-0,5	0,3-0,5	0,2-0,5	0,1-0,3	0,9-1,8
<i>Staph. epidermidis</i>	0,08	0,08-0,16	0,02	0,08-0,16	0,4-0,8

Спиртовой экстракт прополиса (ТУ 640307-11-91) представляет собой жидкость желтого, желто-коричневого или коричневого цвета, с запахом характерным прополису. Состав экстракта прополиса содержит эфирные масла,

группу флавоноидов и других фенольных соединений, провитамин А, витамины группы В, аминокислоты, коричный спирт, микроэлементы, ароматические кислоты, природные антибиотики, а также другие соединения прополиса. Прополис является природным иммуномодулятором, что и способствовало выбору его в качестве компонента разрабатываемой мази после проведения иммунологического обследования пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

При проведении нашего исследования мы использовали следующее оборудование: для микроскопического исследования применяли микроскоп Биолам МБИ-15У”, для фармакологических тестов и выведения оптимального состава в своей работе использовали лабораторное оборудование: термостат, спектрофотометр, лабораторные и аналитические весы, РН метр и пластинки “Силуфол” и “Сорбфил”.

2.2.1 Методы экспериментального исследования

Определение намазываемости мази

При изучении данного параметра мы проводили исследования всех образцов мази. Мазь по одному грамму наносили на стекла и прижимали вторым стеклом сверху. После этого помещали стеклянные пластинки под груз в один килограмм. Оценку диаметра образовавшегося пятна мы проводили через 15-20 минут.

Определение высыхаемости основ и лекарственных форм

Высыхаемость основ лекарственных форм определяли в кюветах размером 80 см² и высотой 1 сантиметр. Плотно заполняли кювету, удаляли излишки специальным шпателем, предварительно утрамбовав содержимое. Хранение образцов проводили при влажности 50% и температуре около 19^oС. Оценку результатов проводили ежедневно один месяц путем взвешивания.

Определение осмотической активности лекарственных форм

Для определения осмотической активности применяли метод диализа через целлофан 44 мкм, используя его как полупроницаемую мембрану. До проведения исследования, целлофан замачивали в очищенной воде в течении суток. Использовали диализную трубку с дном из целлофана, куда помещали один грамм исследуемого материала. Далее проводили погружение в очищенную воду объемом 55 мл на 4-5 мм, после чего исследовали полученные материалы в термостате. Взвешивание проводили до и после экспериментов каждый час двое суток. Оценку абсорбции воды отмечали в процентах к массе, которая была изначально.

Определение адсорбционной активности лекарственных форм

Приблизительно 0,4 грамма лекарственной формы вкладывали в емкость конической формы объемом 250 мл с плотной крышкой. Центрифугировали конические колбы, смешав перед этим лекарственные вещества с метиленовой синью объемом до 150 мл в течении часа при температуре 20 °С.

Фильтрацию содержимого проводили через бензольный фильтр, полученный результат в количестве 5-10 мл смешивали с первоначальным составом метиленовой сини и водой до 100 мл и проводили определение оптической плотности при длине волны 665 нм в фотоэлектроколориметре. Для сравнения использовали воду.

Для определения адсорбционной активности исследуемой мази использовали показатели оптической плотности исходного и полученного растворов метиленовой сини (D_k , D), концентрацию метиленового сини (C) на 100мл объема. Расчет производился по формуле

$$X = (D_k - D) * C * 100 / D_k * m * (1 - 0,01 * w),$$

m – масса навески препарата, г;

w – влажность препарата, %.

Для приготовления раствора метиленовой сини брали 0,1 грамм и растворяли в воде объемом до 1 литра, в итоге получали в 1 мл - 0,0001 г метиленовой сини.

Определение агрегативной устойчивости мазевых композиций центрифугированием

Агрегативную устойчивость определяли центрифугированием в трех постановках. 5.0 грамм мазевой основы клали в центрифужные пробирки диаметром до 1 см. Первую постановку центрифугирования 7 минут при 5000 оборотах. Вторую постановку проводили через сутки, хранение проходило при температуре 21°C. Третью часть центрифугировали через сутки при хранении с температурой минус 5 градусов. Оценку результатов проводили, высчитывая разницу между слоем отделившейся жидкости и слоем всей эмульсии в колбе по формуле $k=H_1/H_2$.

Определение рН мази

РН мази определяли путем смешивания 5 грамм лекарственного вещества и 50 мл воды после взбалтывания в течении получаса. Фильтрацию получившегося раствора проводили через час. На иономере определяли РН вытяжки сразу и через месяц. Хранение проводилось при температуре 20°C, в условиях холодильника и на термостате при 35°C.

Определение фармацевтической доступности методом тонкослойной хроматографии

Фармацевтическую доступность определяли тонкослойной хроматографией на пластинке «Silufol UV 254». Расплавившийся раствор наносили в объеме 0,03 мл и столько же раствора для проведения сравнения. После хроматографировали в камере с парами, пластинки извлекались и проходили процедуру высушивания 30-40 мин. Оценку проводили в йодной камере в течении нескольких минут. Измеряли расстояние от центра пятна до линии старта, степень фармацевтической доступности определяли по полученной разнице растяжения пятен.

Для приготовления сравнительного раствора спиртовой экстракт прополиса смешивали с 10 мл этилового спирта 96%.

Изучение антибактериальной активности лекарственных препаратов

Все исследования проводились согласно ГФ XII издания, часть I, стр. 194 путем проведения диффузии исследуемой мази в агаре.

Определение фармацевтической доступности нетилмицина из мази методом равновесного диализа

In vitro определение биодоступности мы проводили равновесным диализом, для чего применяли полупроницаемую мембрану в виде целлофана. В нашем исследовании мы использовали целлофан МСАТ-200, толщиной не более 0.2 мл. До проведения исследования мембрану обрабатывали в диализной среде в течении 40 мин. Вода использовалась как модельная среда.

Целлофан закрепляли на диализной трубке и ровным слоем наносили 1 грамм исследуемой мази. Трубку помещали на 2 мм в емкость с диализной средой объемом 40 мл. Пробы брали каждые 15 мин в течении часа по 3 мл, после взятия пробы проводили наполнение диализной среды. Количество нетилмицина оценивали по методу количественного определения.

Определение подлинности нетилмицина в мази

Подлинность нетилмицина в исследуемой мази проводили при помощи метода выделения нетилмицина из лекарственного вещества с его дальнейшим анализом в УФ – спектрометре с раствором гидроксида натрия и длиной волны 250 нм. Данные методики основаны на Государственной Фармакопии XII.

Методика проведения: в коническую пробирку клали 1 грамм исследуемой мази, содержащей в своем составе до 100 миллиграмм нетилмицина. К ней добавляли гидроксид натрия до метки. Проводили водное извлечение и помещали его в колбу объемом до 100 мл, смешивали с водой. После отстаивания проводили фильтрацию.

Оценку полученной взвеси проводили в спектрофотометре с длиной волны 250 нм. После проводили две качественные реакции с использованием реактива Несслера и нингидрином. В первом случае смешивали раствор с реактивом Несслера и получали при нагревании черную окраску. Во втором случае при смешивании с нингидрином окрашивание было фиолетовым. Что доказывало наличие нетилмицина.

Количественное определение нетилмицина в мази

Количественное определение нетилмицина также проводится путем экстрагирования с дальнейшим определением в спектрофотометре смеси с гидроксидом натрия при длине волны 250 нм.

Мазь 1,0 грамма истирали в специальной чашке из фарфора и пересыпали в колбу объемом 100 мл, далее чашку промывали раствором гидроксида натрия и сливали туда же. После отстаивания проводили фильтрацию раствора. 0,4 мл полученного раствора переливали в колбу 100 мл и доливали гидроксид натрия до отметки Б. Количество нетилмицина определяли на спектрофотометре с длиной волны 250 нм в колбе с толщиной 12 мм.

Для расчета использовали показатель оптической плотности исследуемого раствора (D), общий объем (V), процент разведения пробы (B), показатель поглощения нетилмицина (E).

Расчет производили по формуле:

$$X = \frac{D * M * B}{Y * \phi * 0,1} * 100\%$$

Для сравнения использовали раствор гидроксида натрия в объеме 0,1.

Для изготовления стандартного раствора нетилмицина, 0,05 мг смешивали с 25 мл гидроксида натрия в колбе 100 мл. Получали содержание нетилмицина в 1 мл раствора стандартного образца около 10 мкг.

В качестве раствора сравнения применяют 0,1н NaOH.

Определение флавоноидов в 5% экстракте прополиса в пересчете на рутин

Для расчета количества флавоноидов в экстракте прополиса в пробирку 20 мл помещали 3 мл прополиса, разбавляли 96% этиловым спиртом. В мерный стакан наливали 5 мл полученной смеси, добавляли столько же 2% раствора хлорида алюминия и разбавляли все еще раз этиловым спиртом до метки. После отстаивали в течении получаса методом спектрофотометрии определяли оптическую плотность. Для сравнения проводили анализ стандартного раствора рутина.

Для приготовления стандартного раствора рутина около 0,04 грамм смешивали в мерной пробирке объемом 100 мл с этиловым 96% спиртом, доводя

количество до метки. Получившийся раствор в количестве 5-10 мл помещали в колбу 30 мл и добавляли столько же 2% раствора хлорида алюминия и 96% этилового спирта. Оставляли полученный раствор отстаиваться в течение получаса.

Для расчета флавоноидов использовали показатели оптической плотности прополиса (A_X), количество рутина в граммах (a_{CT}), показатель оптической плотности самого рутина (A_{CT}) и количество прополиса в граммах.

Формула для расчета:

$$C = \frac{A_X * a_{CT} * 25}{A_{CT} * a_X}$$

Хроматографический анализ 5% спиртового экстракта прополиса по сумме флавоноидов

Для хроматографического анализа 5% экстракта прополиса использовали 2 раствора А и Б. Раствор А изготавливался путем смешивания 5 мл экстракта прополиса с 96% этиловым спиртом в мерном стакане объемом 50 мл.

Раствор Б представляет из себя стандартный раствор рутина, растворенного в количестве 0,1 грамм в 100 мл 96% этилового спирта.

Оба раствора помещали на хроматографическую бумагу в объеме 0,05 мл на линию старта. Образцы помещали в хроматографическую камеру с различными видами растворителя, такими как уксусная кислота, вода и бутанол в соотношении 1:5:4. По достижению границы растворителя образцы вынимали и высушивали в течение получаса при комнатной температуре. Проявление проводили с использованием аммиака с получением желтого окрашивания и 2 % хлорида железа с черно-зеленым окрашиванием.

Стандартизация мази с нетилмицином и экстрактом прополиса

Стандартизация разработанной мази по общему количеству присутствующих аминокислот проводилось с использованием сочетания бутанола, воды и уксусной кислоты. Примерно отмеряли 1 грамм исследуемого образца, смешивали взбалтыванием в течении 15 минут с горячей водой, проводили фильтрацию убирая

из начальной порции. Оставшийся фильтрат остужали и добавляли 96% этиловый спирт в равном количестве.

На хроматографическую бумагу с ультрафиолетовым детектором капилляром наносили на линию старта до 1 мл раствора. Для сравнения применяли 0,02 % раствор аминокислот. Пластины проходили последующую обработку нингидрином и нагрев.

Для оценки качества флавоноидов применяли хроматографический метод в слое сорбента. Использовали хроматографические пластинки с ультрафиолетовым детектором Сорбифин. Для сравнения применяли стандартный раствор рутина смешанный с коричневой кислотой в концентрации 0,1%. В качестве растворителей использовали смесь бутинового спирта с водой и уксусной кислотой.

Исследуемую мазь в количестве 1 грамм смешивали с 96% этиловым спиртом, проводили фильтрацию. Последние порции фильтрата наносили на линию старта, используя проявления хроматограмм в ультрафиолетовом свете.

Для количественной характеристики исследуемой мази по совокупности аминокислот применяли спектрофотометр с контролем реакции с нингидрином. Мазь с нетилмицином и экстрактом прополиса 1 грамм накладывали в мерный стакан 25 мл и добавляли 96% этиловый спирт в количестве 15 мл. Проводили смешивание в течение четверти часа затем фильтрацию. Последние порции фильтрата помещали в колбу с 1 мл спиртового раствора нингидрина 0,2%. Несколько минут грели на водяной бане, остужали и разбавляли этиловым спиртом. Спектрофотометрически проводили оценку оптической плотности полученного раствора.

Для уменьшения возможности воздействия дополнительных веществ, входящих в состав мази, на результаты учитывали вторую производную. Для этого применяли полиномы Чебышева с длиной волны от 267 до 273 нанометров.

Дифференциальный спектрофотометрией проводили расчет количества флавоноидов в исследуемой мази. Для этого проводили реакцию с хлоридом алюминия.

Около 1 грамма исследуемого лекарственного вещества смешивали с 10 миллилитрами 96% этилового спирта в мерном стакане объемом 25 миллилитра. После фильтрации последнюю порцию в объеме 5 мл переносили в стакан и смешивали с таким же количеством спиртового раствора хлорида алюминия и этилового спирта. Отстаивали четверть часа и при длине волны 420 нм проводили оценку оптической плотности.

2.3 Методика местного применения разработанной схемы в комплексном лечении при воспалительных заболеваниях пародонта

Комплексная терапия больных воспалительными заболеваниями пародонта включала как местное, так и общее лечение и состояла из III этапов.

I этап состоял из:

1. Санация полости рта: лечение кариозных и некариозных поражений твердых тканей зубов, замена старых реставраций, шлифование острых краев.
2. Профессиональная гигиена полости рта с применением аппарата Cavitron, под медикаментозной обработкой препаратом хлоргексидин 0,02% десневых и пародонтальных карманов (рисунок 10).
3. Обучение гигиене полости рта с помощью обучающих фильмов и наглядных пособий, с обратной связью.
4. По показаниям проводилось избирательное шлифование по Дженкельсону.
5. Общее лечение: назначение комплекса витаминов Аевит.
6. Операция закрытого и открытого кюретажа при ХГПД, ХГПС по показаниям.

На II этапе все обследуемые пациенты были разделены на 2 группы – основную и группу сравнения.

В основной группе на II этапе проводилось местное лечение воспалительных заболеваний пародонта с использованием пародонтальных повязок 1-2 мм с разработанным лекарственным средством - стоматологической мази на основе

нетилмицина и экстракта прополиса по схеме 1 раз в день при ХГГ до 3 дней, при ХГПЛ – 5 дней, ХГПС от 7 до 10 дней.

В группе сравнения в качестве местного лечения для пародонтальных повязок использовалась мазь «Дентамед» по схеме 1 раз в день при ХГГ до 3 дней, при ХГПЛ – 5 дней, ХГПС от 7 до 10 дней. Так же в качестве иммуностимулирующего средства назначали препарат Иммудон® по схеме по 8 таблеток в день. Таблетки рассасывают (не разжевывая) в ротовой полости с интервалом в 1-2 часа. Продолжительность курса лечения 10 дней.

На III этапе назначался курс на 3 месяца по уходу в домашних условиях: комплекс зубной пасты Paradontax® с фтором и ополаскивателя Paradontax® без содержания спирта 2 раза в день (рисунок 11,12).



Рисунок 10 - Лечение пациента с ХГПЛ на I этапе с использованием аппарата для снятия зубных отложений «Cavitron Jet +» (США).

Схема комплексного лечения пациентов с ХГГ и ХГПЛ

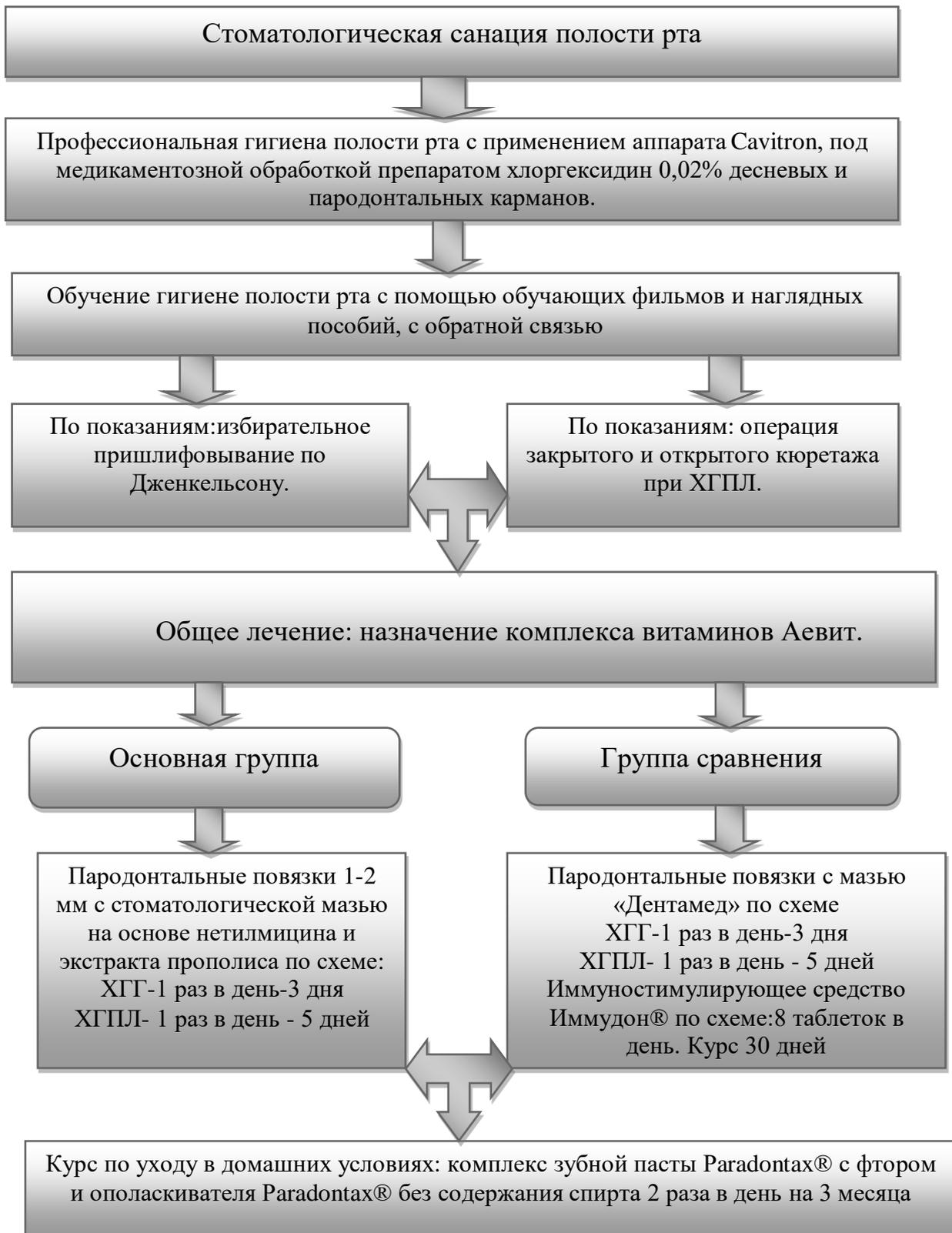


Рисунок 11 - Схема комплексного лечения пациентов с ХГГ и ХГПЛ.

Схема комплексного лечения пациентов с ХГПС



Рисунок 12 - Схема комплексного лечения пациентов с ХГПС.

2.4. Статистические методы исследования

Нами использовались модули для оценки полученных данных, дающие возможность оценить полученные статистические данные и формы распределения полученных

Все полученные данные проходили статистическую обработку с помощью прикладных программ Microsoft Office Excel и программ SPSS Statistic 7,0. Для оценки количественных значений применяли расчет ошибки среднего арифметического (m), и среднее арифметическое (X).

Средним арифметическим называется частное от деления суммы всех значений вариант рассматриваемой совокупности на их число (n):

$$X = \frac{x_1+x_2+\dots+x_n}{n} \text{ или } X = \frac{\sum x}{n}$$

Где \sum -знак суммирования

X_n - варианты или значения признака

n - объем выборки

Формула для расчета ошибки средней арифметической:

$$M\bar{x} = \pm \frac{\delta}{\sqrt{n}}$$

При анализе данных при сравнении нескольких независимых групп по определенному признаку мы использовали определение t-критерий Стьюдента, вычисляли p-вероятность отличия. Значимость различий при $p < 0,05$ и высоко значимыми при $p < 0,01$ и $p < 0.001$. При $p < 0.05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий не учитывалась.

Проведение сравнительной оценки показателей основной и контрольной группы мы проводили T-тестом. T-критерией Стьюдента также использовался для сравнительной оценки показателей до и после лечения у одной и той же группы пациентов.

При работе с категориальными величинами в различных группах мы применяли тест Вилкоксона. Значимыми считались различия $p < 0,05$

Точное значение долей (%) и статистической обработки показателей малой выборки оценивали методом Фишера с вычислением показателя ϕ .

Полученные нами данные в ходе исследования были подвержены статистической обработке по всем критериям для получения достоверных результатов.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Разработка состава и технологии мази, содержащей нетилмицин и экстракт прополиса спиртовой

Основными показателями мазевых основ являются способность обеспечивать легкость, не травматичность при наложении на болезненные области СОПР, ее качество распределения и осмотическая активность, возможность впитывания в тампон или стоматологическую повязку и высокая биологическая доступность лекарственных веществ.

Актуально получение нового антибактериального бактерицидного средства в форме мази широкого спектра действия, включающего противовоспалительное регенерирующее и антибактериальное действие, с выраженным и пролонгированным действием, а также хорошей фиксацией при нанесении на десны и слизистую поверхность полости рта, равномерным распределением на слизистой поверхности, удобного в применении. В качестве антибактериального компонента разрабатываемой стоматологической мази нами был выбран нетилмицин, исходя из полученных результатов микробиологического исследования микробного пейзажа содержимого десневой борозды у пациентов до лечения. Введение в состав лекарственного средства нетилмицина в количестве 2% обеспечивает противомикробное действие мази, и 10% экстракта прополиса спиртового, которая предназначена для использования в качестве эффективного средства для местного лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Исследованы различные композиции мазевых основ, содержащих нетилмицин 2% и экстракт прополиса 10%. Нетилмицин вводили в мазевые композиции суспензионным способом, в готовую мазь вводили экстракт прополиса (таблица 4).

Таблица 4 - Составы основ, используемых для приготовления мазей с нетилмицином и экстрактом прополиса

№ п/п основ	Ингредиенты, г												
	Вазелин	Ланолин	Эмульгатор Т-2	Сорбитан-	Пентол	НМПЭ	Масло вазелиновое	Эмульгатор №1	Глицерин	Лутрол F127	ССМА*	Вода	
1	100,0												
2	90,0	10,0											
3	60,0		10,0									До 100,0	
4	47,5			2,5								До 100,0	
5	38,0				2,0							До 100,0	
6			8,0			27,0	20,0					До 100,0	
7					4,0	20,0	25,0	7,0				До 100,0	
8			6,0			25,0	12,0					До 100,0	
9			5,0			15,0	3,0					До 100,0	
10	5,0		3,0			24,0						До 100,0	
11	10,0							8,0	10,0			До 100,0	
12									5,0		1,0	До 100,0	
13										2,0	2,0	До 100,0	

Примечание: * - ССМА – сополимер стирола с малеиновым ангидридом.

Основным свойством мазевого вещества является ее возможность выделять имеющиеся лекарственные вещества. Главным показателем, оказывающим влияние на варианты выделения является тип мази (масло/вода или вода/масло), ее плотность и качество распределения лекарственных составляющих и возможность их выделения. Результаты опытного исследования, проведенных *in vitro*, методом диализа особенно важен для определения уровня выделения вещества из мази.

Мы использовали равномерный диализ для более детального определения фармацевтической биодоступности исследуемой мази, динамику высвобождения изучали по высвобождению нетилмицина из мазевых композиций (таблица 5).

Таблица 5 - Динамика высвобождения нетилмицина из мазевых основ *in vitro*

Составы основ	Найдено нетилмицина в диализате, мг/мл			
	15 минут	30 минут	45 минут	60 минут
1	6,25	18,66	23,26	23,94
2	6,45	21,07	26,04	32,25
3	6,50	18,06	25,07	25,04
4	7,56	19,15	20,85	21,17
5	1,73	9,43	14,93	33,08
6	4,69	8,18	13,84	19,36
7	8,45	10,37	17,05	20,04
8	4,26	8,16	14,35	17,93
9	2,12	6,81	15,33	16,36
10	4,19	5,94	14,94	17,48
11	9,36	16,38	22,92	33,45
12	4,03	17,07	22,08	25,02
13	4,65	14,03	21,03	25,73

Интенсивность высвобождения нетилмицина из мази оценивали по уровню оптической плотности, используя спектрофотометр с длиной волны 250 нанометров.

На основе результатов проведенных нами исследований возможно определить наиболее подходящего состава мази, в том числе результаты, в том числе выбор разные сочетания вспомогательных веществ. Высокое высвобождение нетилмицина отмечено из липофильных и эмульсионных мазевых основ. Так же отмечена способность к высокому высвобождению нетилмицина из основы №5 и №11.

Метод диализа в водной среде применяли для оценки осмотической активности 5 и 11 основ (рисунок 13).

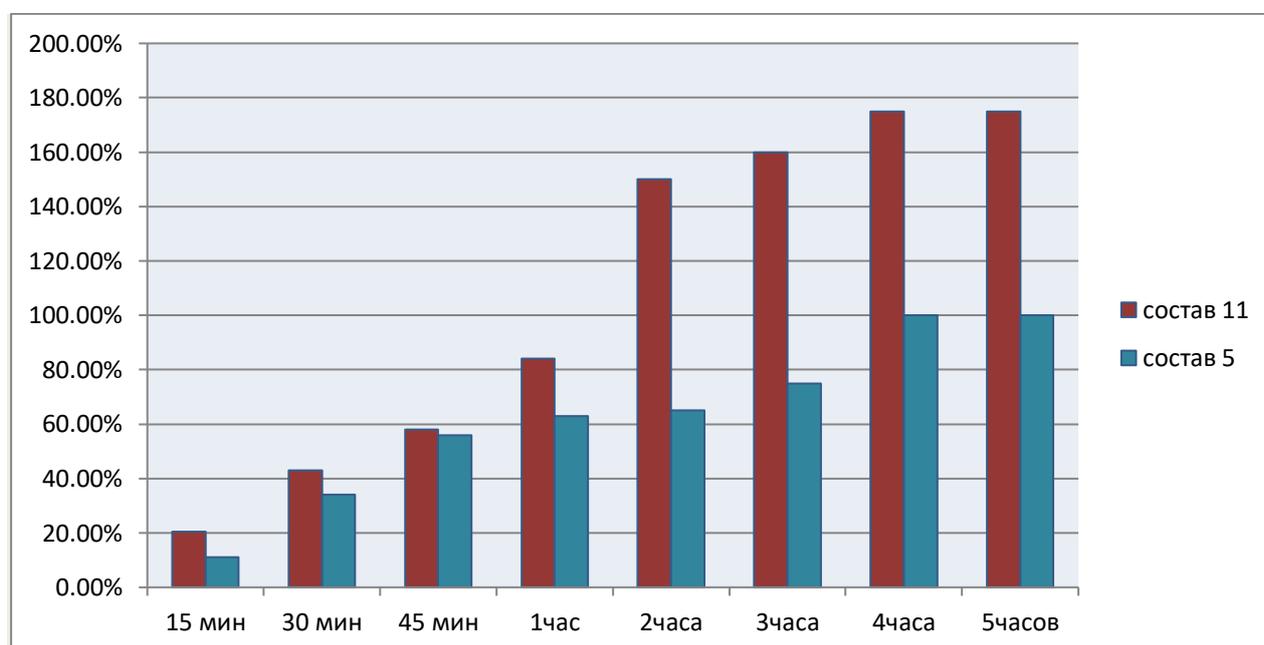


Рисунок 13 - Динамика осмотической активности, составы №5 и 11.

Исследования осмотической активности составов в динамике до 5 часов показали приоритетные результаты у композиции №11 (рисунок 14).

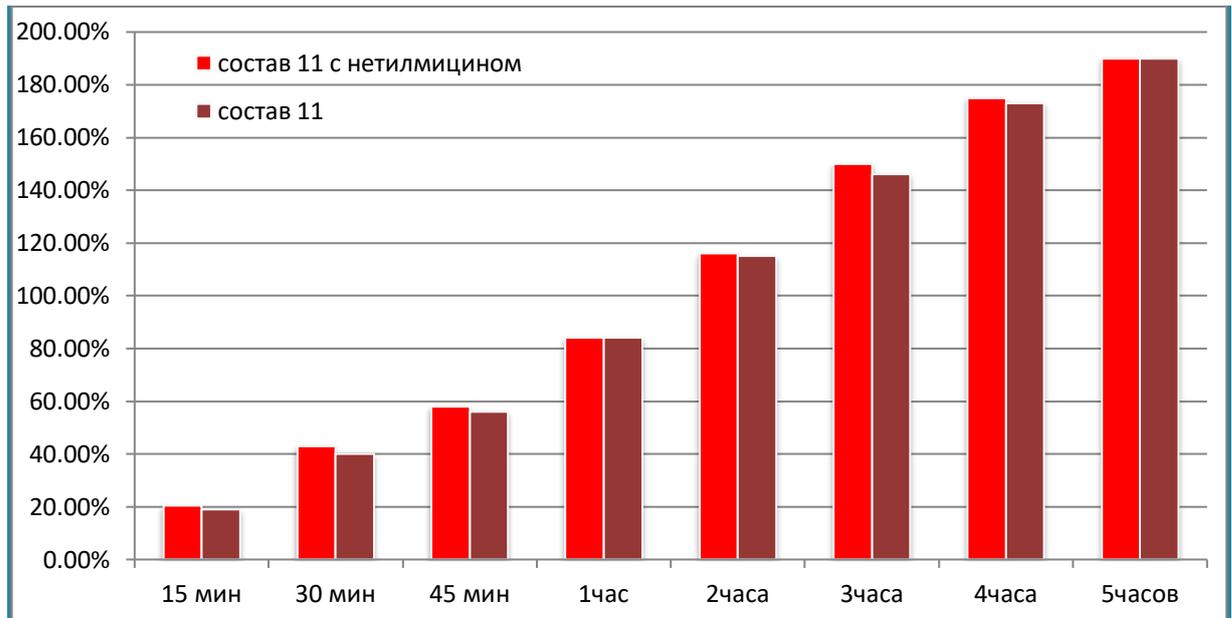


Рисунок 14 - Динамика осмотической активности мазовой основы и мази с нетилмицином и экстрактом прополиса.

Введение нетилмицина в течение нескольких часов не оказывает явного воздействия на полученные результаты осмотической активности. В ходе экспериментов по изобретению лекарственного вещества в виде мази с длительным воздействием, обнаружилась необходимость детального изучения влияния различных веществ на процесс выделения лекарственных средств из основы номер 11. Для улучшения фармацевтической доступности в состав основы №11 внесен кремофор СО 40, для увеличения времени воздействия – лутрол, а также диметикон в качестве пластификатора. Влияние диметикона, кремофора и лутрола на кинетику высвобождения нетилмицина из разработанной мази изучали в двух вариантах: в первом – вводили половинное количество, а во втором количество согласно прописи состава №11.

Уменьшенное в два раза количество диметикона, кремофора СО на процесс выделения нетилмицина из созданной нами мази исследовали двумя путями. В одном случае использовали половину всего объема, а в другом варианте следовали составу №11.

Половину порций смеси в объеме 5, 0 мг соответствующий составу №11 оказывает влияния на длительность лечебного воздействия исследуемой мази и полный выход заканчивается через 3 часа (рисунок 15).

Содержание димитикона, кремофора СО и лутрола увеличивает время воздействия нетилмицина до 5 часов (рисунок 16).

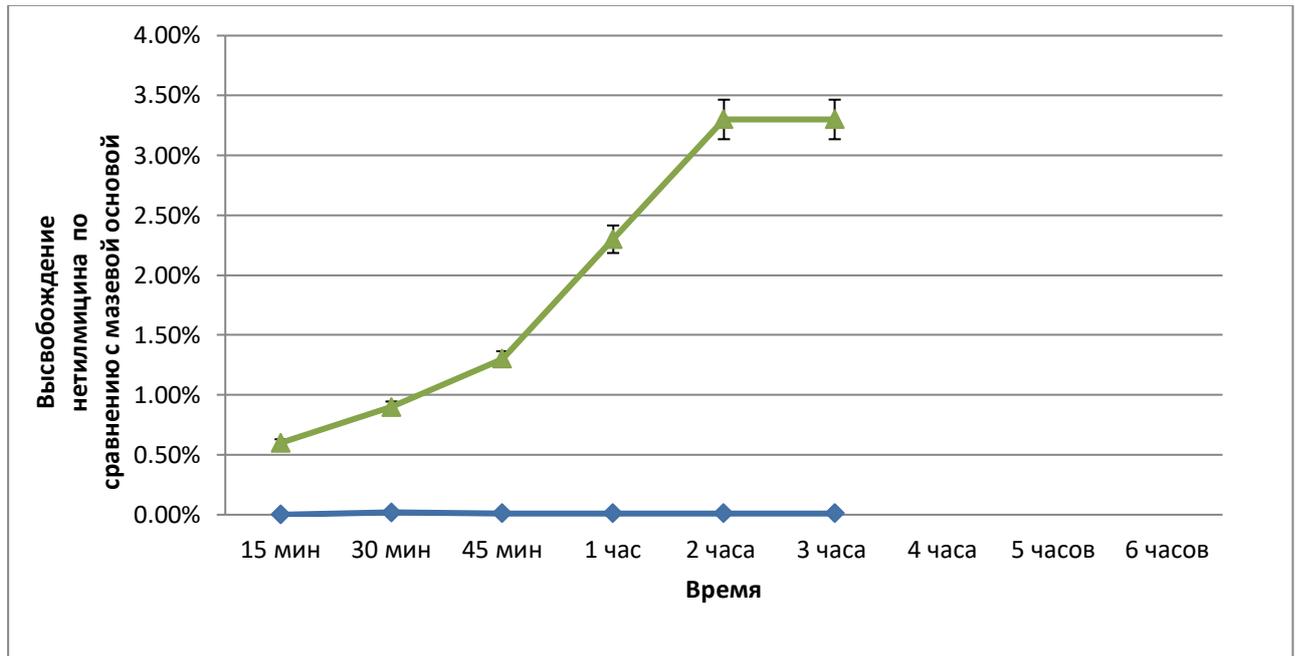


Рисунок 15 – Воздействие уровня содержания димитикона, кремофора СО и лутрола на выделения нетилмицина из мазевой основы №11.

Примечание: * На 100,0 г мазевой основы лутрола - 15,0; кремофора – 1,0, диметикона – 3,0.

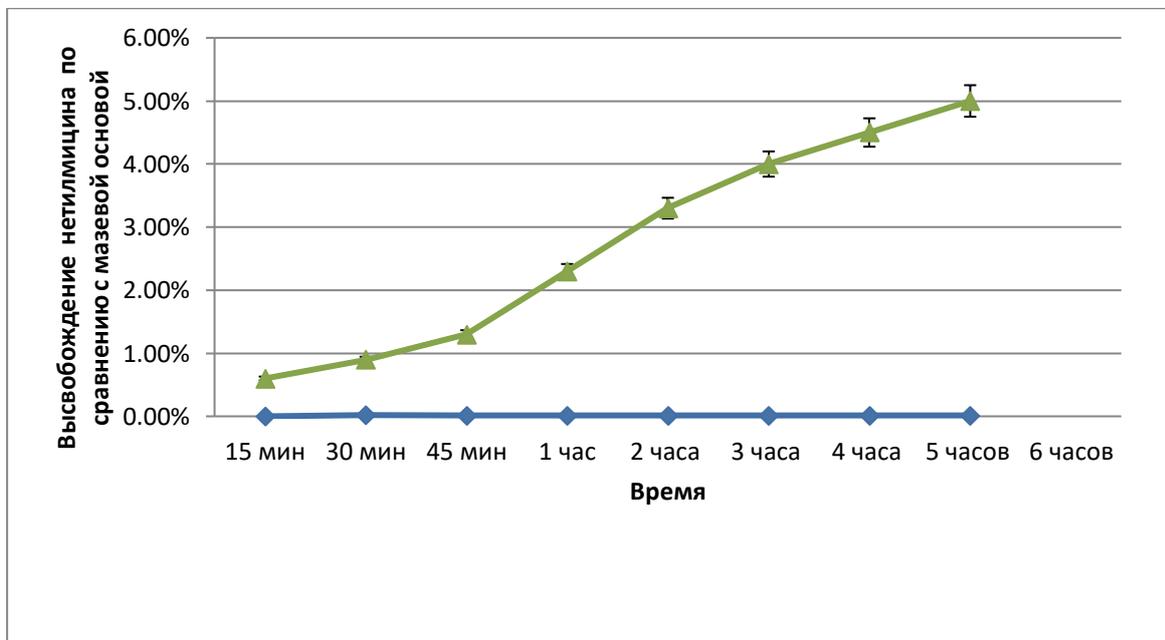
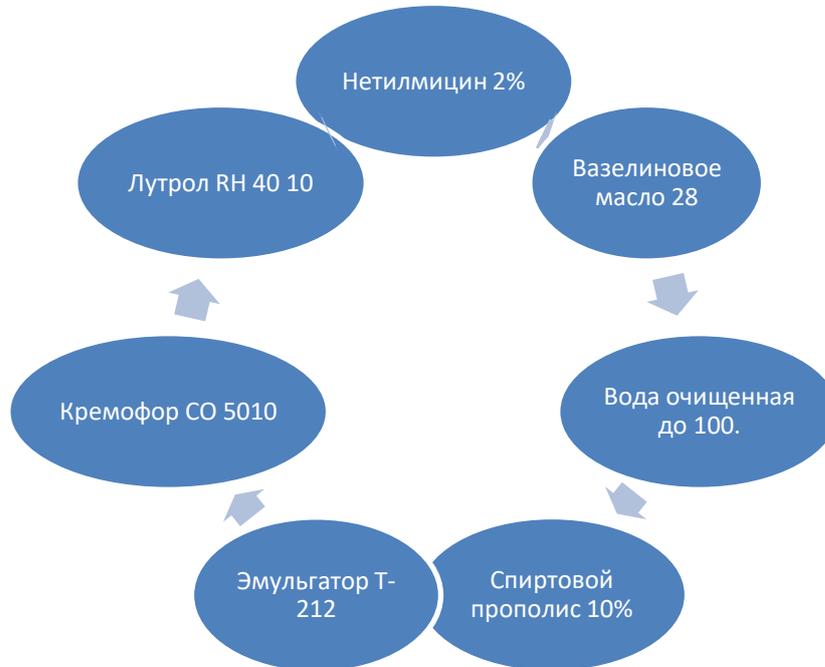


Рисунок 16 – Воздействие уровня содержания димитикона, кремофора СО и лутрола на процесс выделения нетилмицина из мазевой основы №11.

Технологическая схема производства мази.

По итогам проведенных исследований по определению основного состава были определены основные и вспомогательные вещества для разработки мази, содержащей нетилмицин 2%.

Экспериментально установлен следующий состав мази, %:



Технология изготовления мази: Эмульгатор Т – 2 расплавляли на водяной бане, нагревая ее не более 50 градусов в специальной чашке. Помешивая, прибавляли к эмульгатору остальные составные части: кремофор, вазелиновое масло и лутрол. Далее наливали воду и при 3500 оборотов в минуту перемешивали на аппарате. Нетилмицин просеивали через мелкое сито и добавляли к полученному раствору. Далее доводя до однородной консистенции, накладывали основу. Мазь хранили в условиях комнатной температуры и в холодильнике (рисунок 17).

После проведения исследований разработанной мази определено, что мазь на основе нетилмицина и экстракта прополиса подходила по всем нормам через год хранения в тубах из алюминия при температуре 22 градуса. Расслаивание отсутствовало.

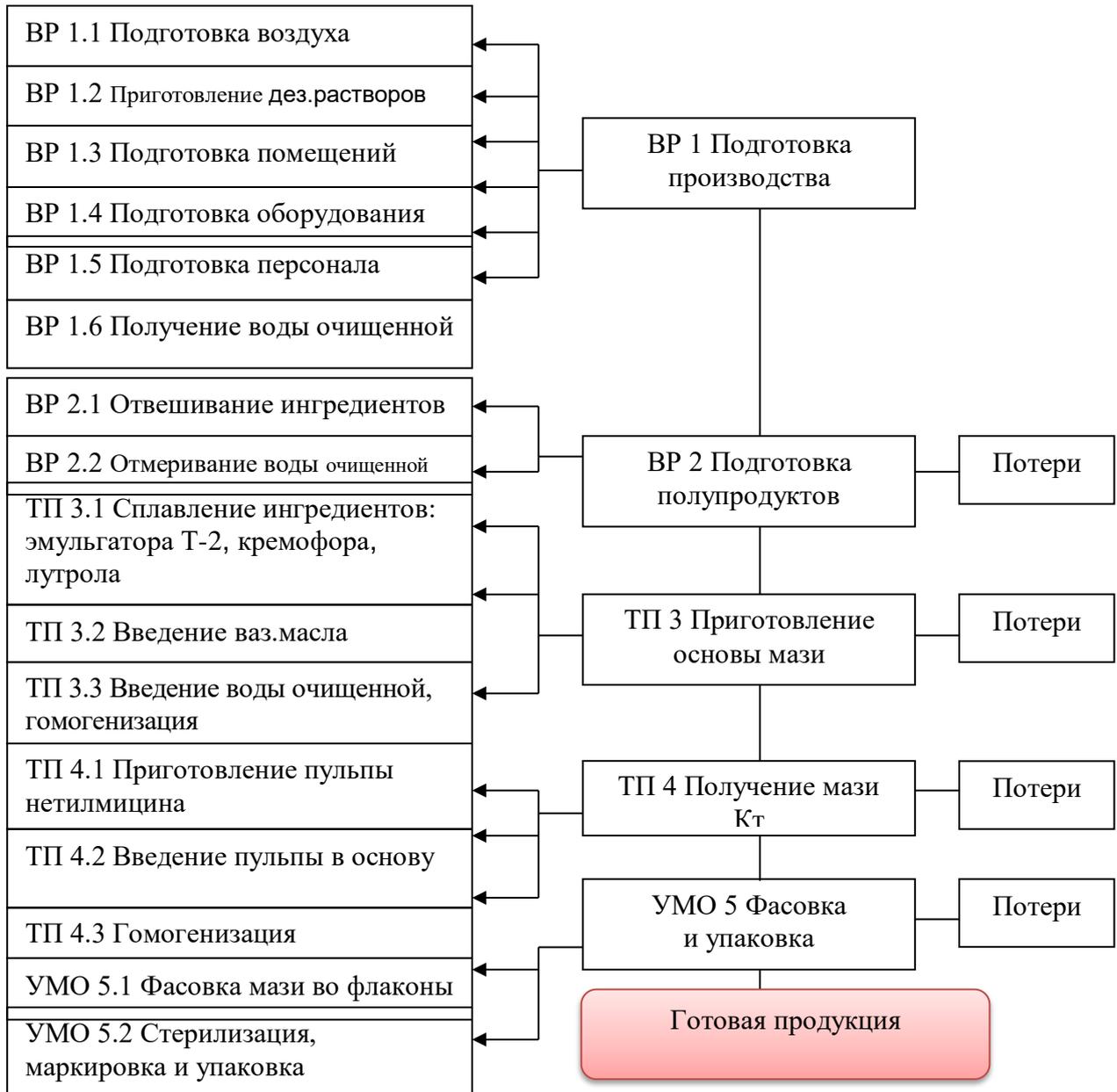


Рисунок 17 - Технологическая схема получения мази с 2% нетилмицином и 10% экстрактом прополиса.

В процессе хранения мазь покрывается тонкой не сползающей пленкой, что гарантирует длительность хранения. Готовая мазь на основе нетилмицина и экстракта прополиса обладает однородной структурой с плотностью 1,20 грамм на кубический сантиметр. Кислотность мази в районе 6,2. При применении, изготовленная нами мазь ровно наносится на слизистую оболочку полости рта, не скатывается, обладает хорошей консистенцией и удобна в использовании.

Для оценки физико-химической стабильности мазь хранили в темноте при комнатной температуре в стеклянных колбах, запаянных фольгой и закрытых

пробкой. Оценку производили, анализируя показатель кислотности, агрегативной устойчивости, внешнему виду и количеству определенного нетилмицина. Разработанная мазь на основе нетилмицина и экстракта прополиса после исследования в течении 3 месяцев оказалась стабильна. По результатам чего можно установить сроки и условия хранения (таблица 6, рисунок 18).

Таблица 6. - Результаты определения сроков годности нетилмициновой мази в процессе хранения (гр.)

Критерии	Сроки хранения, температура + 20±2 °С	
	0 мес. 16.09.2014	3 мес. 19.12.2014
Мазь с нетилмицином	Соответствует, мазь	Соответствует, мазь
Органолептические свойства: мазь белого цвета	однородная, белого цвета	однородная, белого цвета
рН водного извлечения	6,2	6,2
Подлинность нетилмицина	Соответствует	Соответствует
Количественное определение нетилмицина	1,95±0,05	1,96±0,03
	Сроки хранения, температура +5±2 °С	
	0 мес. 16.09.2014	3 мес. 17.12.2014
Мазь с нетилмицином	Соответствует, мазь	Соответствует, мазь
Органолептические свойства: Мазь белого цвета	однородная, белого цвета	однородная, белого цвета
рН водного извлечения	6,2	6,2
Подлинность нетилмицина	Соответствует	Соответствует
Количественное определение	2,00±0,02	1,99±0,02

Показатель качества	Требования	Разработанная мазь
Внешний вид	Однородная мазь	соответствует
Цвет	Белый	соответствует
Запах	нет	соответствует
Масса содержимого 1 единицы упаковки, по 10,0 г	10,0±0,2	соответствует
рН спиртового извлечения	6,0-6,2	соответствует
Подлинность нетилмицина	<p>1. <u>Качественная реакция с реактивом Несслера.</u> 1—2 капли исследуемого раствора «А» вносят в пробирку и прибавляют 1 каплю реактива Несслера, раствор окрашивается в черный цвет при нагревании (100°C).</p> <p>2. <u>Качественная реакция с нингидрином</u> 1—2 капли исследуемого раствора «А» вносят в пробирку и прибавляют 1 каплю нингидрина, появляется фиолетовое окрашивание – присутствие нетилмицина. λ - 570 нм.</p>	соответствует
Количественное определение нетилмицина	Методика количественного определения нетилмицина в мази, основана на экстрагировании нетилмицина из лекарственной формы с последующим определением УФ-спектрометрическим методом (ГФ XII изд. ОФС 42-0042-07 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях», с.56), в растворе гидроксида натрия 0,1н – 251 нм.	соответствует

Рисунок 18 - Показатели и нормы качества 2% нетилмициновой мази.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1 Результаты ретроспективного исследования распространенности ВЗП и влияния факторов риска у пациентов в г. Уфа и РБ

Нами было проведено ретроспективное исследование 5932 амбулаторных карт больных с заболеваниями пародонта, обратившихся в период с 2012 по 2017 гг. Для сравнительного анализа пациентов с заболеваниями пародонта пациентов разделили на две группы- I группа (жители города Уфы), II группа (жители Республики Башкортостан). В результате ретроспективного анализа мы определили, что из 100% пациентов с заболеваниями пародонта 50,2% составили жители г. Уфы, а 49,8% - соответственно РБ (рисунок 19).

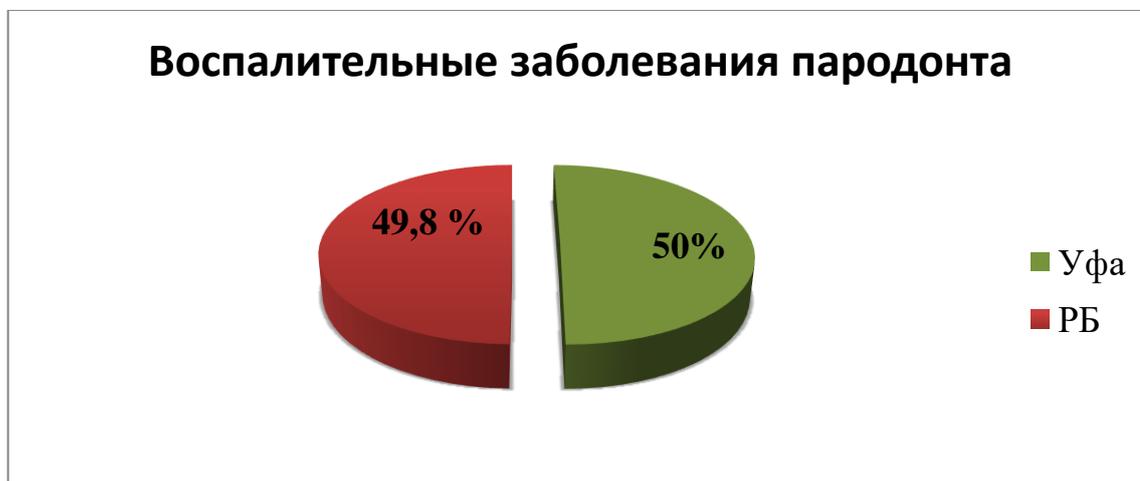


Рисунок 19 - Распределение пациентов с заболеваниями пародонта среди жителей Уфы и республики Башкортостан.

Сравнивая две группы пациентов, мы диагностировали гингивит у 62% пациентов I группы и 8,5% пациентов II группы; соответственно пародонтит легкой степени - 12,9% и 11,7%; пародонтит средней степени - 19,9% и 20,8%;

При изучении гендерных различий были получены следующие результаты - в обеих группах преобладали женщины: в I группе – 53,5%; во второй группе – 56,4 % (рисунок 20).

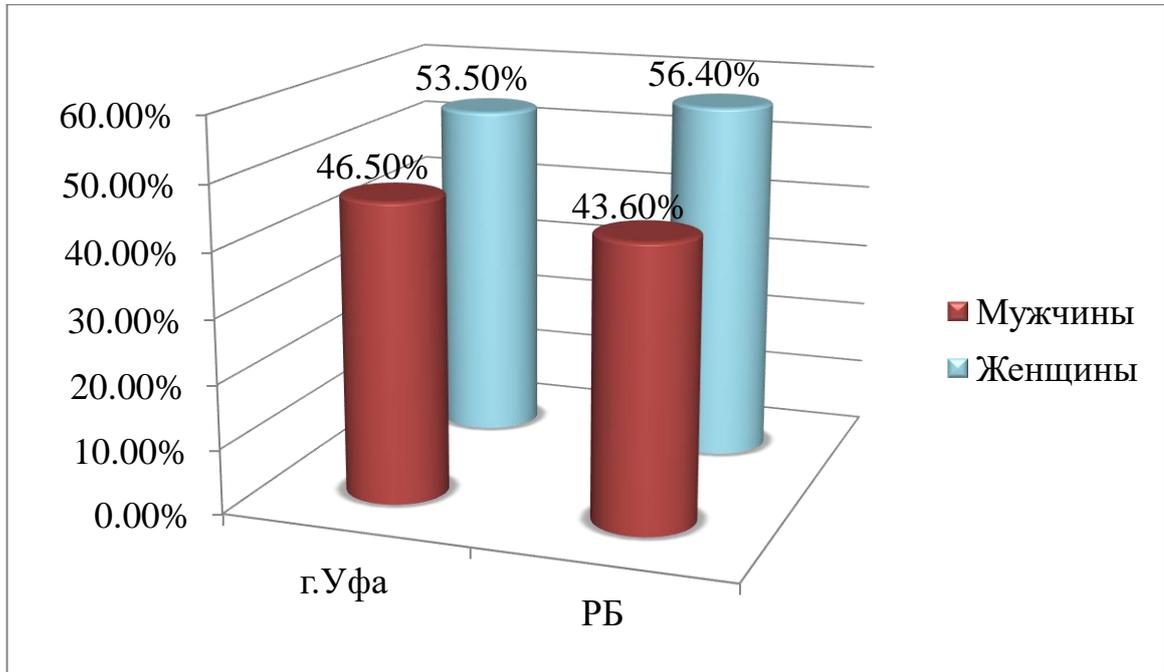


Рисунок 20 - Распределение пациентов по гендерной принадлежности при ретроспективном анализе.

Нами был проведен ретроспективный анализ заболеваний пародонта в четырех возрастных группах: с 18 по 29 лет; с 30 по 39 лет; с 40 по 49 лет; с 50 лет и выше. В I группе пациенты распределились в соответствии с возрастными группами – 30,4%, 23,3%, 15,9%, 30,4%. Во II группе соответственно – 22,5%, 16,4%, 19,7%, 41,2%. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение пациентов с ВЗП по возрастным группам в г. Уфе и РБ

Возраст \ Группа	18 – 29 лет	30 – 39 лет	40 -49 лет;	с 50-и выше
I группа	30,4%	23,3%	15,9%	30,4%
II группа	22,5%	16,4%	19,7%	41,2%

Таким образом, проведя ретроспективный анализ распространенности заболеваний пародонта за 5 лет по г. Уфе и Республике Башкортостан мы установили, что пациенты обращаются чаще с гингивитом в I группе (62 %),

по сравнению с пациентами II группы (8,5%), а также установили незначительно количественное различие в возрастных группах в I и II группах.

При анализе данных ретроспективного анализа, нами были выявлены следующие факторы, влияющие на развитие воспалительных заболеваний пародонта: наличие сопутствующих заболеваний, курение, стресс, нерациональное протезирование, социальные условия. Наиболее значимыми статистически, были сопутствующие заболевания, стресс и курение (рисунок 21).

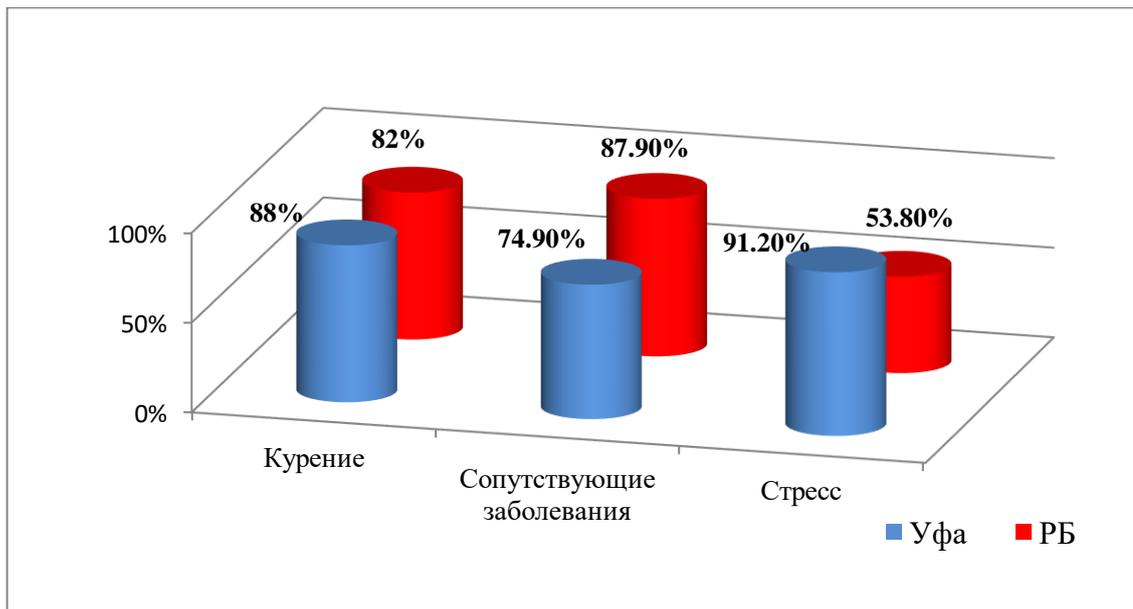


Рисунок 21 – Взаимосвязь факторов риска с воспалительными заболеваниями пародонта у пациентов г. Уфы и РБ.

Таким образом, мы определили, что на развитие и течение ВЗП у жителей города Уфа большее влияние оказывает стрессовые состояния, тогда как в жителей республики преобладают сопутствующие заболевания. Количество курящих в обеих группах примерно одинаково.

4.2 Результаты клинико-микробиологических и иммунологических исследований полости рта у больных с воспалительными заболеваниями пародонта

Исследуемые нами пациенты, проходили плановую диспансеризацию у врачей клиницистов. Все выявленные сопутствующие заболевания были в стадии компенсации. При анализе полученных данных диспансерного наблюдения и данных анкет нами было выявлено, что у пациентов с ВЗП преобладают патологии: желудочно-кишечный тракта 79 человек (39,5%), сердечно-сосудистой системы 64 человека (32%), эндокринные заболевания диагностировались у 21 человека (10,5%), бронхо-легочной системы- 69 человек (34,5 %) (рисунок 22).

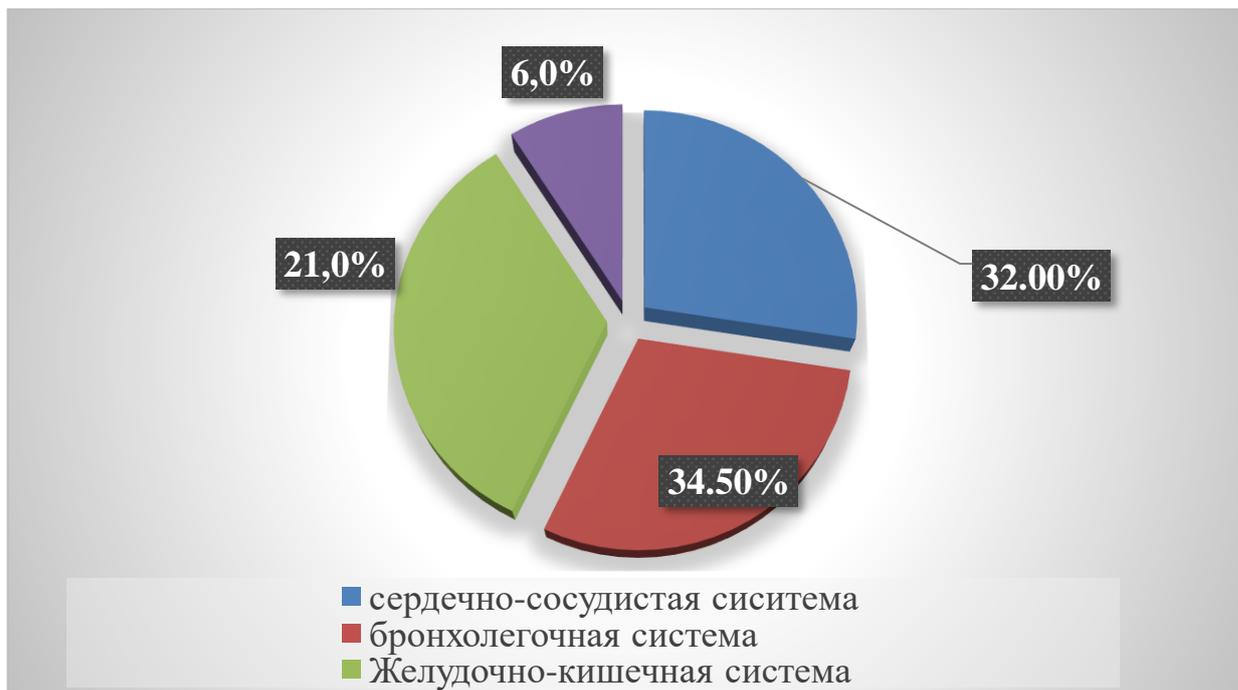


Рисунок 22 - Соматические заболевания у пациентов с ВЗП.

После проведенного обследования пациентов с ВЗП в I и II группах, нами был проведен анализ значений данных пародонтограммы по каждой группе пациентов с ХГГ, ХГПЛ и ХГПС.

Глубина пародонтального кармана у пациентов контрольной группы и пациентов с ХГГ была равна 0, тогда как у пациентов с ХГПЛ и ХГПС средние значения увеличивались с 2,7-3,4 до 4,6-5,8 соответственно. Состояние гигиены полости рта, оценивали по показателям индекса ОНI-S. Средние значения в контрольной группе не превышали $1,1 \pm 0,2$ ед., что соответствует хорошему уровню гигиены. Было отмечено ухудшение состояние гигиены полости рта по данным средних значений индекса у пациентов с ХГГ, ХГПЛ и ХГПС, с $1,5 \pm 0,11$ ед. при ХГГ до $1,72 \pm 0,2$ при ХГПЛ и $2,8 \pm 0,2$ при ХГПС. Наибольшие показатели индекса РМА были выявлены у пациентов с ХГГ – до $42,2 \pm 0,2$, тогда как в группе ХГПЛ и ХГПС показатели были меньше от $35,4 \pm 0,2$ до $38,4 \pm 0,2$. Наибольшие показатели пародонтального индекса РDI были отмечены в группе пациентов с ХГПС $2,06 \pm 0,05$ и уменьшались в остальных группах. Наибольшие значение индекса РVI выявлены у пациентов с ХГПС III степень, и уменьшались в группах с ХГПЛ I, II степень, и у пациентов с ХГГ I степень. В контрольной группе все значения пародонтограммы были в пределах нормы (таблица 8).

Таблица 8 - Исходные значения данных пародонтограммы до лечения у пациентов с ВЗП

Индекс	Глубина кармана	РVI	РDI	ОНI-S	РМА
ВЗП					
ХГГ n=65	0	I степень	$1,53 \pm 0,05$	$1,50 \pm 0,11$	$42,2 \pm 0,2$
ХГПЛ n=66	2,7-3,4	I, II степень	$1,81 \pm 0,05$	$1,72 \pm 0,2$	$35,4 \pm 0,2$
ХГПС n=69	4,6-5,8	III степень	$2,06 \pm 0,05$	$2,8 \pm 0,2$	$38,4 \pm 0,2$
Контрольная группа n=50	0	0	0	$1,1 \pm 0,2$	$18,2 \pm 0,06$

При исследовании местных механизмов иммунной реактивности полости рта - гуморальных факторов, как неспецифического воздействия, лизоцим, количество слюны и специфического - sIgA была выявлена существенная разница в характере изменения их показателей у больных с ВЗП разной степени тяжести.

В ротовой жидкости содержание sIgA у пациентов с заболеваниями ХГГ, ХГПЛ и ХГПС и контрольной группы были выявлены следующие показатели: в контрольной группе sIgA был в пределах $0,353 \pm 0,03$, тогда как при ХГГ показатели повысились до $0,46 \pm 0,10$, а при ХГПЛ до $0,44 \pm 0,10$, а при ХГПС наоборот незначительно снизились $0,321 \pm 0,10$.

В ротовой жидкости содержание лизоцима у пациентов с заболеваниями ХГГ, ХГПЛ и ХГПС и контрольной группы были выявлены следующие показатели: в контрольной группе лизоцим был в пределах $14,40 \pm 0,60$, тогда как при ХГГ показатели снижены до $14,38 \pm 0,63$, а при ХГПЛ до $14,36 \pm 0,65$, а при ХГПС значения были снижены почти в 2 раза и составили $8,10 \pm 0,48$. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Средние величины содержания sIgA, количества слюны и лизоцима у пациентов до лечения

Группа Показатели	Контрольная группа n= 50	ХГГ n= 65	ХГПЛ n= 66	ХГПС n= 69
sIgA	$0,353 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,10$	$0,44 \pm 0,10$	$0,321 \pm 0,10$
лизоцим	$14,40 \pm 0,60$	$14,38 \pm 0,63$	$14,36 \pm 0,65$	$8,10 \pm 0,48$
Количество слюны	$3,00 \pm 0,06$	$2,8 \pm 0,03$	$1,92 \pm 0,08$	$1,59 \pm 0,20$

Изучение фагоцитарных механизмов местной защиты ротовой полости позволило установить, что показатели поглотительной активности нейтрофилов ротовой жидкости при всех степенях тяжести ХГП достоверно

ниже, чем в контрольной группе. Результаты исследований представлены в таблице 10 и на рисунке 22.

Таблица 10 - Показатели местного иммунитета ротовой полости больных с воспалительными заболеваниями пародонта

Показатели иммунитета:	ХГПЛ	ХГПС	ХГГ	Норма
Фагоцитарный индекс	50,75±0.8	41,75±1.4	63,30±1.6	71,50±0.1



Рисунок 22 - Количественные показатели Фагоцитарного индекса (ед.) у пациентов с ВЗП.

Нами проведено исследование количественного и качественного состава микрофлоры пародонтальных карманов и десневой борозды и сравнительное изучение у 90 пациентов с ХГГ и ХГПЛ и ХГПС.

Все исследования проведены с применением однотипных методик выделения, культивирования, и идентификации микроорганизмов. Нами учитывались лишь те бактерии, концентрация которых в десневой борозде и пародонтальных карманах составляла не менее 1×10^6 КОЕ/м.

Для выяснения особенностей этиологии ХГГ и ХГПЛ изучалась структура микробного состава десневой борозды и пародонтальных карманов у 90 больных с заболеванием разной степени тяжести. Выявленный спектр таких микробов был достаточно разнообразен (таблица 11).

Таблица 11 - Видовая принадлежность и частота выделения микроорганизмов из десневой борозды и пародонтального кармана

Выделенные виды микроорганизмов	Число штаммов
<i>Streptococcus mitis</i>	8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7
<i>Streptococcus salivarius</i>	3
<i>Streptococcus sanguis</i>	5
<i>Staphylococcus intermedius</i>	9
<i>Staphylococcus hominis</i>	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4
<i>Staphylococcus simulans</i>	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Staphylococcus haemoliticus</i>	3
<i>Staphylococcus ubenis</i>	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	3
<i>Staphylococcus bovis</i>	2
<i>Difteroidia (actinomiceti)</i>	65
<i>Fusobacteria (anaerobi)</i>	59
Всего выделено	180

Результаты исследования микрофлоры десневой борозды и пародонтальных карманов у больных ВЗП показали, что при исходном состоянии среди высеянных культур преобладали такие группы как

актиномицеты (36%) и анаэробы (грамотрицательные) (33%), а также грамположительные (31%) микроорганизмы.

Мы провели исследования чувствительности выделенных культур к химиотерапевтическим препаратам при исследовании содержания пародонтальных карманов. По результатам обследования, определения чувствительности группы химиотерапевтических препаратов к стафилококкам выявлено – 86% чувствительности, 7% нет интерпретации, и 7% устойчивых, умеренно устойчивых не выявлено (таблица 12).

Таблица 12 - Результат определения чувствительности выделенных стафилококков к химиотерапевтическим препаратам содержания пародонтальных карманов

Препараты	Чувствительный (S)	Устойчивый (R)	Умеренно устойчивый (I)	Нет интерпретации (NI)
Ампициллин				+
Ванкомицин	+			
Гентамицин	+			
Даптомицин	+			
Доксициклин	+			
Клиндамицин	+			
Линезолит	+			
Оксациллин	+			
Рифампицин	+			
Тайгециклин	+			
Фузидиевая кислота	+			
Цефтаролин	+			
Ципрофлоксацин		+		
Эритромецин	+			

По результатам обследования, определения чувствительности группы химиотерапевтических препаратов к стрептококкам выявлено – 31% чувствительности, 31% нет интерпретации, 23% устойчивых, 15 % умеренно устойчивых (таблица 13).

Таблица 13 - Результат определения чувствительности выделенных стрептококков к химиотерапевтическим препаратам содержания пародонтальных карманов

Препараты	Чувствительный (S)	Устойчивый (R)	Умеренно устойчивый (I)	Нет интерпретации (NI)
Амикацин				+
Ванкомицин	+			
Даптомицин	+			
Доксициклин		+		
Левифлоксацин			+	
Цуфалотин				+
Оксациллин		+		
Томбрамицин			+	
Тайгециклин	+			
Фузидиевая кислота		+		
Цефтаролин	+			
Цефалексим				+
Эритромицин				+

Таким образом, стафилококковая микрофлора пародонтального кармана более чувствительна (на 55%) к химиотерапевтическим препаратам по сравнению со стрептококковой микрофлорой.

4.3 Клинико-иммуномикробиологические эффекты комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта с применением комплекса стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса

После проведенного комплексного лечения всем пациентам основной и группы сравнения мы проводили повторное клинико-иммуномикробиологическое исследование.

При исследовании пародонтограмм у пациентов основной и группы сравнения, мы получили данные по следующим критериям: подвижность, кровоточивость, фуркация, глубина ПК.

При изучении индексной оценки состояния тканей пародонта у пациентов основной и группы сравнения мы определили, что все индексы улучшились в обеих группах по сравнению с исходным состоянием.

Клиническая картина состояния тканей пародонта после комплексного лечения значительно улучшилась по всем показателям. Индекс РМА в основной группе и группе сравнения при ХГГ на 19,8 и 14,09, при ХГПЛ на 17,37 и 13,3, при ХГПС на 17,73 и 16,71 соответственно (Рисунок 23). Индекс РДИ снизился при ХГГ на 1,45 и 1,37; при ХГПЛ на 0,7 и 0,4; при ХГПС на 0,53 и 0,49 в основной группе и группе сравнения соответственно (Рисунок 24). Индекс ОНI-S в основной группе и группе сравнения улучшился при ХГГ на 0,42 и 0,34, при ХГПЛ на 0,37 и 0,21, при ХГПС на 1,19 и 1,04 соответственно (Рисунок 25). Глубина пародонтального кармана при ХГГ не изменилась, при ХГПЛ глубина пародонтального кармана снизилась в основной группе и группе сравнения на 2,1 и 1,1 мм, при ХГПС на 2,5 и 1,7 мм соответственно. Индекс РВИ при ХГГ в пределах нормы, ХГПЛ в двух группах снизилось до нормы, при ХГПС в основной группе снизилось до 0-I степени, в группе сравнения снизилось до I степени. Сводные данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Значения показателей пародонтограммы у больных основной и группы сравнения после комплексного лечения

ВЗП		Индексы	Глубина кармана	PMA	PDI	ОHI-s	PBI
ХГГ	Основная группа		0	22,40±1,70	0,08±0,02	1,08±0,03	0
	Группа сравнения		0	28,11±0,50	0,16±0,02	1,16±0,03	0
ХГПЛ	Основная группа		0,5-1,3	18,03±2,4	1,11±0,01	1,35±0,01	0
	Группа сравнения		1,5-2,3	22,10±1,20	1,41±0,05	1,51±0,01	0
ХГПС	Основная группа		2,7-3,3	20,67±1,12	1,53±0,05	1,61±0,01	0,1
	Группа сравнения		2,9-4,1	21,69±1,12	1,57±0,05	1,76±0,01	I

Примечание: различия показателей в группах достоверны при $p \leq 0,05$

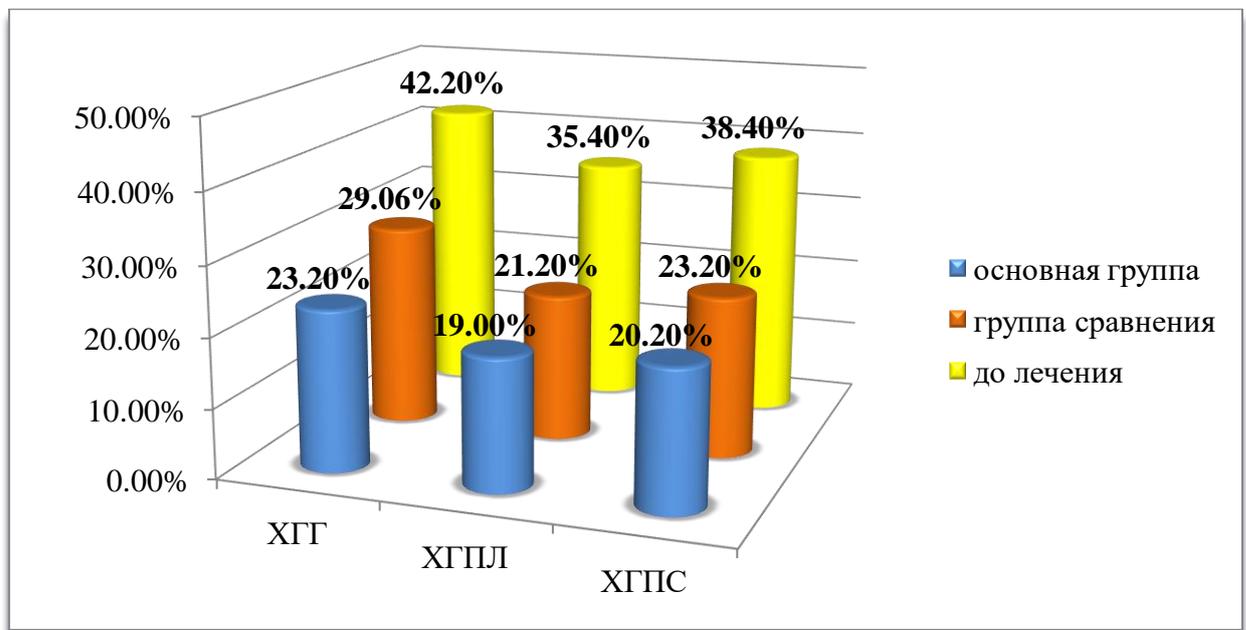


Рисунок 23 - Значение индекса PMA до лечения и после в основной группе и группе сравнения.

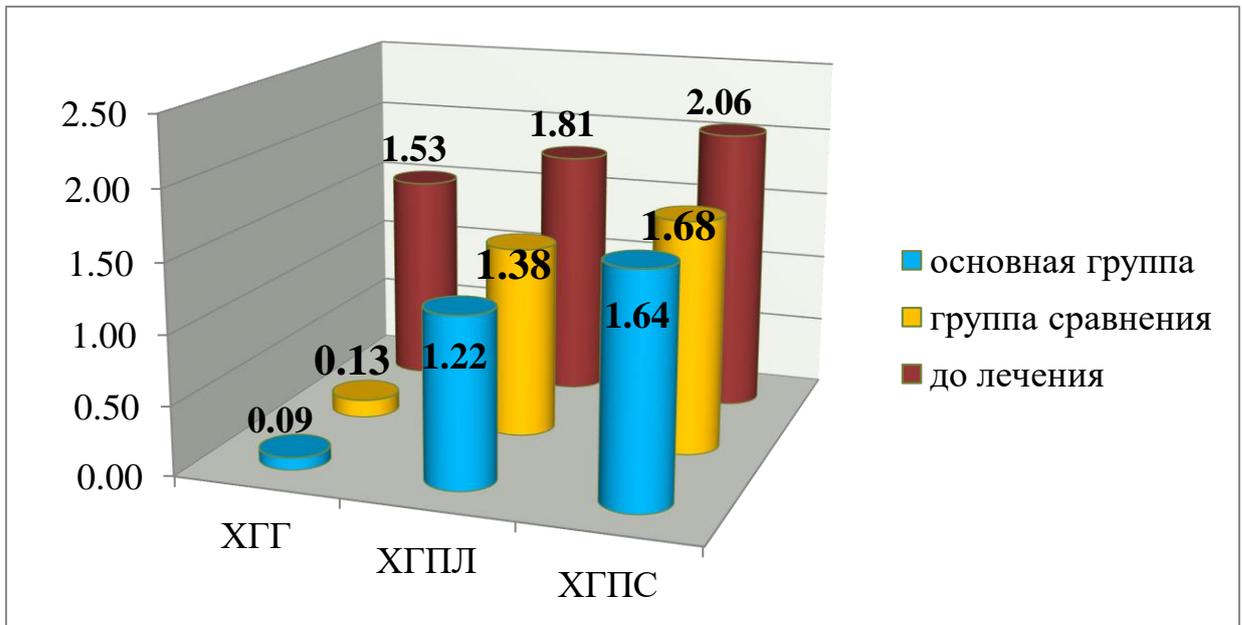


Рисунок 24 - Значение индекса PDI до лечения и после в основной группе и группе сравнения.

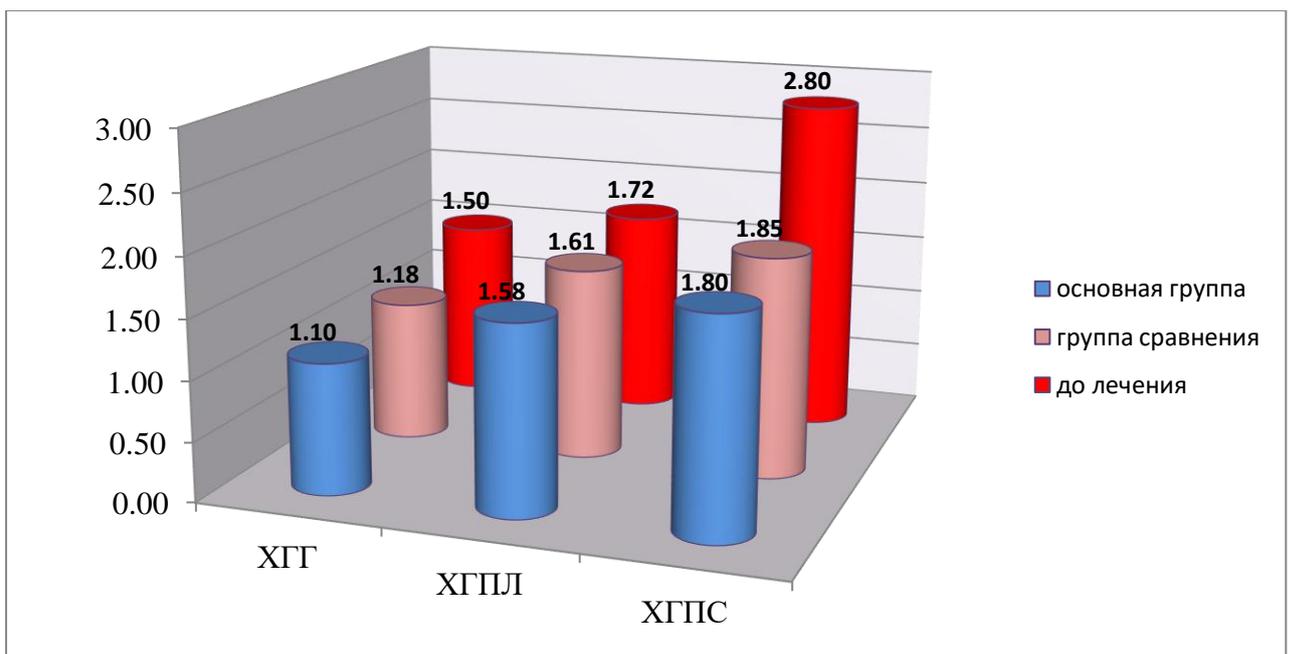


Рисунок 25 - Значение индекса ONI-s до лечения и после в основной группе и группе сравнения.

Пример пародонтограммы пациента В., 1989 г.р., диагноз – ХГПЛ, до и после комплексного лечения с использованием стоматологической мази на основе нетилмицина и экстракта прополиса (рисунок 26,27).

Пародонтальная карта

Дата

Фамилия

Имя

Дата рождения

Первичное обследование

Контрольное обследование

Врач

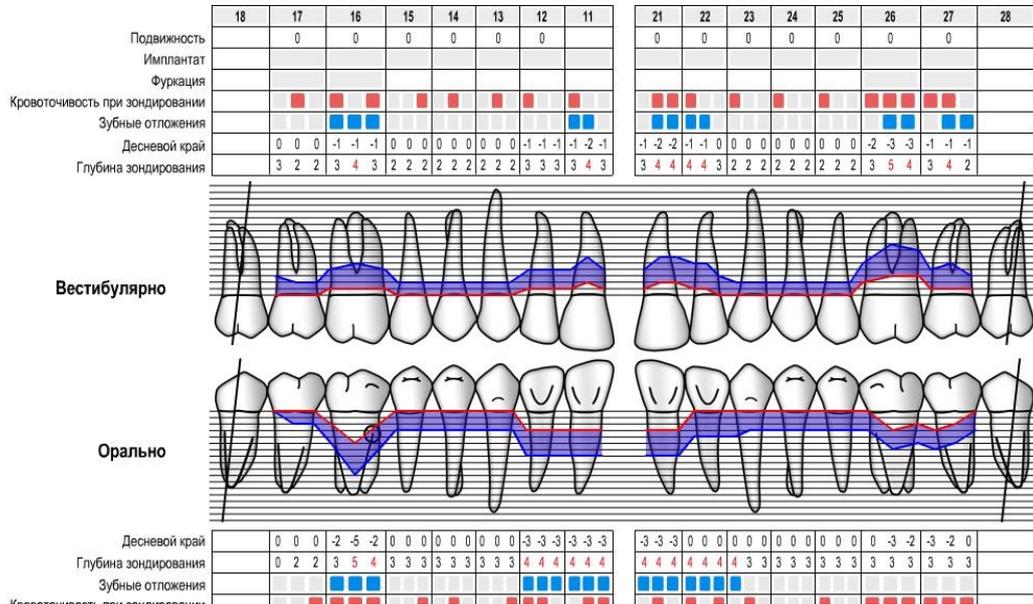


Рисунок 26 - Пародонтограмма пациента В.(1989 г.р.). Диагноз: ХГПЛ (до лечения).

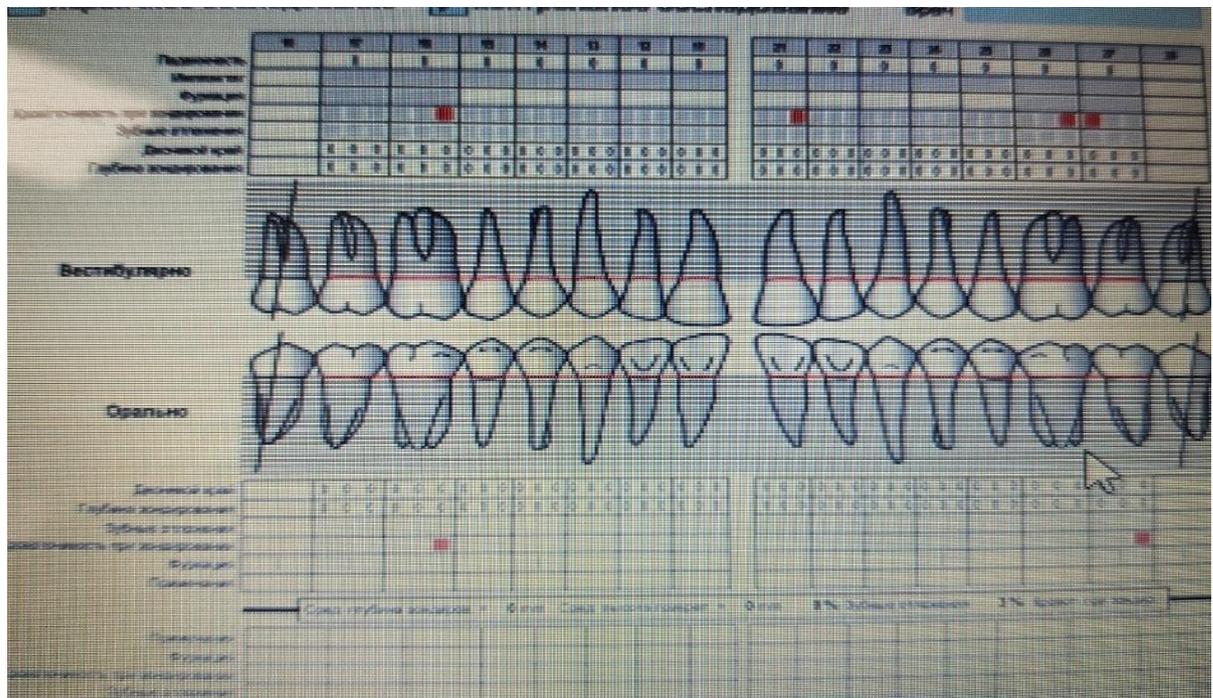


Рисунок 27 - Пародонтограмма пациента В. (1989 г.р.). Диагноз: ХГПЛ (после лечения).

Клиническая картина результатов применения схемы комплексного лечения ВЗП у пациента с диагнозом: хронический генерализованный пародонтит легкой степени представлена на рисунке 28,29.



Рисунок 28 - Пациент В., 1989 г.р., диагноз – ХГПЛ (до лечения).



Рисунок 29 - Пациент В., 1989 г.р., диагноз – ХГПЛ (после лечения).

По результатам микробиологического исследования в процессе комплексного лечения резких изменений качественного состава микрофлоры десневой борозды и пародонтальных карманов не отмечалось. Следует отметить, что нами при определении количества штаммов до и после лечения учитывались бактерии, концентрация которых была выше 1×10^3 КОЕ/мл. Анализируя результаты исследований, следует сделать вывод, что при ХГГ, ХГПЛ и ХГПС оптимальное время аппликаций в пародонтальных карманах составляет 7-10 минут (таблица 15).

Таблица 15 - Экспозиция пародонтальных повязок с использованием стоматологического комплекса у больных ВЗП

Дни минуты	ХГГ		ХГПЛ	
	1 - й	7 - й	1 - й	7 - й
3	5×10^5	4×10^4	$4 \times 10^{4,9}$	$3 \times 10^{4,3}$
7	$5 \times 10^{4,8}$	$4 \times 10^{3,9}$	$4 \times 10^{4,5}$	$3 \times 10^{4,2}$
>7	$5 \times 10^{4,6}$	$4 \times 10^{3,5}$	$4 \times 10^{4,6}$	5×10^4

* $p < 0.05$

Суммарная концентрация бактерий в пересчете на 1 мл содержимого ротовой жидкости и пародонтального кармана существенно уменьшилась, в 10-1000 раз. Снижение суммарной концентрации наблюдалось у всех больных после комплексного лечения, нами было определено, что микробное число КОЕ уменьшилось на 54% у пациентов в основной группе, а в группе сравнения на 47%. Средние показатели представлены в таблице 16. Можно утверждать, что разработанный нами комплекс снижает микробиологическую нагрузку.

Таблица 16 - Результаты микробиологического количественного содержимого КОЕ у больных ВЗП в основной группе и группе сравнения

	Основная группа		Группа сравнения	
	До	После	До	После
ХГГ	$5 \times 10^{4,9}$	3×10^3	$5 \times 10^{4,9}$	$3 \times 10^{3,3}$
ХГПЛ	$5 \times 10^{5,8}$	$3 \times 10^{3,9}$	$5 \times 10^{5,8}$	$3 \times 10^{4,2}$
ХГПС	$5 \times 10^{7,6}$	$4 \times 10^{4,5}$	$5 \times 10^{7,6}$	$4 \times 10^{5,5}$

При исследовании изменений местной иммунной реактивности полости рта после комплексного лечения ВЗП были выявлены следующие изменения. Количество слюны резко увеличилось у пациентов с ВЗП, но не достигло нормы и статистически не различалось в основной группе и группе сравнения. Содержание лизоцима у пациентов с начальными формами ВЗП соответствовало значениям нормы, а при средней степени пародонтита значения улучшались, но не достигали нормы.

После проведенного лечения содержание лизоцима равнозначно улучшились у пациентов в основной группе и группе сравнения с ХГКГ на 0,02; у больных с ХГПЛ на 0,03 в основной группе и 0,02 группе сравнения; с ХГПС 3,80 и 3,00 соответственно.

Показатель – количество слюны улучшились в основной группе и группе сравнения с ХГКГ на 0,06 и 0,03; с ХГПЛ на 0,48 в основной группе и на 0,46 в группе сравнения; с ХГПС на 0,51 и 0,47 соответственно.

Секреторный иммуноглобулин А, показатель иммунной защиты первичного звена, при гингивите и пародонтите легкой степени и средней степени в основной группе и группе сравнения равнозначно имел тенденцию к нормализации (таблица 17).

Показатель фагоцитарного индекса, потенциала фагоцитоза, после проведенной терапии повышался и приближался к норме, что может свидетельствовать о стихании воспалительного процесса после проведенного

лечения. Показатель фагоцитарного индекса у больных улучшился: при ХГГ в основной группе на 7,1 ед., в группе сравнения на 4,3; у больных с ХГПЛ - на 11,7 и 2,9 соответственно в основной группе и группе сравнения; с ХГПС на 15,3 и 9,0 соответственно в основной группе и группе сравнения (таблица 18).
Таблица 17 - Количественное содержание sIgA лизоцима, количества слюны после лечения у больных основной группы и группы сравнения

Показатели		sIgA	Лизоцим	Количество
Диагноз		г/л		слюны
ХГГ	До лечения	0,46±0,10	14,38±0,63	2,90±0,07
	Основная группа	0,355±0,10	14,40±0,05	2,96±0,09
	Группа сравнения	0,351±0,10	14,40±0,03	2,93±0,07
ХГПЛ	До лечения	0,41±0,10	14,36±0,65	1,92±0,08
	Основная группа	0,378±0,10	14,39±0,50	2,40±0,06
	Группа сравнения	0,381±0,10	14,38±0,20	2,38±0,03
ХГПС	До лечения	0,321±0,10	8,10±0,48	1,59±0,20
	Основная группа	0,335±0,10	11,90±0,06	2,10±0,40
	Группа сравнения	0,330±0,10	11,10±0,02	2,06±0,10
Норма		0,353±0,03	14,40±0,60	3,00±0,06

*- достоверное ($p < 0,05$) различие с исходным уровнем

Таблица 18 - Показатели активности фагоцитов в ротовой полости до и после лечения больных с ВЗП в группе с использованием(I) и группе сравнения (II)

Пациенты с ВЗП		Фагоцитарный индекс (%)
ХГПЛ	До лечения	50.7±0.8
	Группа сравнения	53.6±1.2*
	Основная группа	62.4±1.8 *,**
ХГПС	До лечения	43.3±1.6
	Группа сравнения	52.3±3.2*
	Основная группа	58.6±1.4*,**
ХГГ	До лечения	63.5±0.2
	Группа сравнения	67.8±2.4*
	Основная группа	70.6±1.8*,**
Норма		71.5±0.1

*- достоверное ($p < 0,05$) различие с исходным уровнем

** - достоверное ($p < 0,05$) различие с группой сравнения

Можно заключить, что использование в комплексной терапии ВЗП разработанного комплекса мази с нетилмицином и экстрактом прополиса в сравнении с традиционными методами лечения обеспечивает более эффективное клиническое состояние пародонта, клинически проявляющееся более быстрым купированием воспалительных явлений в очагах при ускоренном снижении показателей остаточных явлений воспалительного процесса, а также коррекции местных гуморальных факторов защиты признаков воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из глобальных проблем среди всех заболеваний челюстно-лицевой области являются воспалительные заболевания пародонта. Одной из важнейших задач современной стоматологии является разработка новых усовершенствованных способов увеличения эффективности профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта. ВЗП влияют на качество жизни и являются не только стоматологической, но и общественно важной проблемой. Актуальность проблемы повышения качества диагностики и лечения ВЗП определяется ростом, поздней диагностикой, агрессивным течением заболевания, отсутствием стабильных результатов по достижению ремиссии и наличием связи с различными соматическими заболеваниями. Происходящие в ходе воспаления процессы могут приводить к развитию хронических инфекций в тканях полости рта, уменьшению реактивности организма, образованию различных аллергических реакций.

Однако весь спектр имеющихся современных стоматологических лекарственных материалов и методов клинического обследования и лечения пациентов с диагнозом воспалительные заболевания пародонта не всегда способны устранить все признаки заболевания и привести к полной ремиссии. В связи с этим особо важную роль в этиологии и патогенезе заболеваний, связанных с воспалительными процессами в тканях пародонта, уделяют состоянию иммунитета человека и понижению устойчивости самих тканей пародонта к различным бактериальным инфекциям.

Необходимость и обоснованность разработки новых подходов и эффективных средств без явно выраженных побочных эффектов вытекает из тотальной распространенности воспалительных заболеваний пародонта, агрессивности и тяжести лечения, развития тяжелых последствий, воздействующих на весь организм в целом.

В роли лечебных препаратов, применяемых у пациентов с различными воспалительными заболеваниями пародонта, возможно использование в

комплексе веществ с иммуностимулирующим, репаративным, антимикробным, противовоспалительным и антиоксидантным действием. В связи с этим особое внимание стоит уделить препаратам, имеющим в своем составе такие действующие вещества, как нетилмицин и экстракт прополиса.

Целью нашего исследования было разработать и обосновать эффективность схемы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта. Для достижения поставленной цели нами были поставлены следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ распространенности заболеваний пародонта и влияния внешних факторов риска на них в г. Уфа и Республике Башкортостан.
2. Создать структурные и технологические схемы получения стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса с учетом особенностей физико-химических характеристик компонентов.
3. Разработка методики идентификации и количественного анализа нетилмицина и прополиса в мази, изучение сроков годности.
4. Разработать схему комплексного лечения заболеваний пародонта с использованием стоматологической мази.
5. Оценить клинико-микробиологическую и иммунологическую эффективность разработанной схемы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта в условиях использования стоматологической мази.

Для решения поставленных задач было проведено двухэтапное исследование. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ 5932 амбулаторных карт пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта из города Уфы и Республики Башкортостан. На втором этапе мы проводили обследование и комплексное лечение 250 пациентов, из них 50 человек контрольной группы и 200 больных с воспалительными заболеваниями пародонта. Анализ структуры заболеваемости показал, что из 200 пациентов - 65 человек (32,5%) с хроническим генерализованным гингивитом, с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести - 66

человек (33,0%) и с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести- 69 человек (34,5%). По методики лечения все пациенты делились на две группы. Основную группу составляли 130 пациентов с ВЗП, которым проводили комплексное лечение, в том числе с использованием стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса, группу сравнения - 70 пациентов, которые получили традиционное пародонтологическое лечение, контрольную группу – 50 здоровых лиц без ВЗП. При анализе данных распределения структуры заболеваний по возрастным группам было установлено, что, хронический генерализованный гингивит чаще регистрируется в возрастной группе 18-29 лет - 32 человека (16%), тогда как хронический генерализованный пародонтит легкой степени был выявлен преимущественно в группе 30-39 лет -22 (11%), а хронический генерализованный пародонтит средней степени в группе 50 лет и старше-39 человек (19,5%).

При анализе данных распределения пациентов по гендерному признаку и видам заболеваний пародонта, нами было выявлено, что из 200 обратившихся 138 человек (69%) женщины и 62 человека (31%)-мужчины.

Нами были использованы алгоритмы клинического обследования пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Обследование пациентов мы начинали с детального опроса больного, выявляли наличие соматической патологии, наследственные заболевания, вредные привычки аллергологический анамнез. В ходе визуального осмотра челюстно-лицевой области мы определяли конфигурацию лица, соотношение третей лица, тургор и цвет кожных покровов, наличие врожденных или приобретенных аномалий, патологических элементов, шрамов. При осмотре полости рта оценивали глубину преддверия полости рта, прикрепление уздечек верхней и нижней губы, анализировали состояние слизистой оболочки полости рта, наличие отека, гиперемии, хронических травм, заболеваний слизистой оболочки полости рта и различных патологических элементов. При осмотре зубных рядов определяли прикус, наличие пломб, их качество, состояние протезов и

рациональность протезирования. Обследование состояния тканей пародонта проводилось путем оценки показателей индексов: ОНI-S, PDI, PMA, PBI, определение глубины кармана.

Визуальную оценку патологических состояний слизистой полости рта, в том числе и десны, проводили по клиническим критериям. Данные каждого пациента вводили в электронную пародонтограмму. Так же нами было проведено 90 пациентам микробиологическое исследование соскобов с пародонтальных карманов, а также определение показателей иммунитета. Иммунологические исследования проводили на базе иммунологической лаборатории Республиканской клинической больницы им. Куватова г. Уфы. Обследованию подверглись 90 человек, которым было проведено исследование гуморальных факторов защиты полости рта: неспецифических - лизоцим, количество слюны и специфические - секреторный IgA, функциональную активность фагоцитов.

По результатам сравнительных исследований по распространенности ВЗП в г.Уфа и РБ не выявлено различий, отмечены наиболее значимые факторы риска - сопутствующие заболевания, стресс и курение. В ходе исследований клинической характеристики состояния тканей пародонта у больных ХГГ, ХГПЛ, ХГПС исходные значения показателей пародонтограммы соответствовали тяжести заболевания.

При микробиологическом исследовании состояния полости рта у пациентов с ВЗП мы определили, что микрофлора состояла из актиномицетов (36%), грамотрицательных (33%) и грамположительных (31%) микроорганизмы.

Наши данные согласуются по некоторым аспектам с данными Царев В.Н., Плахтий Л.Я., Митронин Л.И. о высокой эффективности применения антибиотиков в сочетании с иммуномодулирующими средствами. В предпочтении антибиотиков группы макролидов, цефалоспоринов, линкозамидов.

При исследовании местного иммунитета полости рта был выявлен дисбаланс гуморальных факторов: снижение количества лизоцима и слюны, а также специфического фактора – sIgA. Изучение фагоцитарных механизмов местной защиты ротовой полости позволило установить, что показатели поглотительной активности нейтрофилов у пациентов при ХГГ, ХГПЛ и ХГПС были снижены по сравнению с нормой.

Вследствие выше перечисленного, нами принято решение о разработки нового стоматологического средства с антисептическим и иммуномодулирующим эффектами для терапии ВЗП на основании изучения клинико-микробиологических и иммунологических исследований развития ХГГ и ХГПЛ, ХГПС и экспериментального обоснования.

Экспериментально нами проведены исследования определения намазываемости мази, высыхаемости основ и лекарственных форм, осмотической и адсорбционной активности лекарственных форм, агрегативной устойчивости мазевых композиций центрифугированием, рН мази, фармацевтической доступности методом тонкослойной хроматографии, антибактериальной активности лекарственных форм, фармацевтической доступности нетилмицина из мази методом равновесного диализа, подлинности нетилмицина в мази, количественного определения нетилмицина в мази, флавоноидов в 5% экстракте прополиса в пересчете на рутин, хроматографический анализ 5% спиртового экстракта прополиса по сумме флавоноидов, стандартизации мази с нетилмицином и экстрактом прополиса.

На основе вышеуказанных экспериментальных исследований разработан оптимальный состав мази обладающий антибактериальным и иммуномодулирующим действиями. Мазь на основе нетилмицина с экстрактом прополиса актуальна при местном применении в комплексном лечении ВЗП.

Нами была разработана схема комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Комплексная терапия больных воспалительными заболеваниями пародонта включала как местное, так и общее лечение и состояла из III этапов.

I этап состоял из:

1. Санация полости рта: лечение кариозных и некариозных поражений твердых тканей зубов, замена старых реставраций, сошлифовывание острых краев.
2. Профессиональная гигиена полости рта с применением аппарата Cavitron, под медикаментозной обработкой препаратом хлоргексидин 0,02% десневых и пародонтальных карманов.
3. Обучение гигиене полости рта с помощью обучающих фильмов и наглядных пособий, с обратной связью.
4. По показаниям проводилось избирательное пришлифовывание по Дженкельсону.
5. Общее лечение: назначение комплекса витаминов Аевит.
6. Операция закрытого и открытого кюретажа при ХГПЛ, ХГПС по показаниям.

На II этапе все обследуемые пациенты были разделены на 2 группы – основную и группу сравнения.

В основной группе на II этапе проводилось местное лечение воспалительных заболеваний пародонта с использованием пародонтальных повязок 1-2 мм с разработанным лекарственным средством – стоматологической мази на основе нетилмицина и экстракта прополиса по схеме 1 раз в день при ХГГ до 3 дней, при ХГПЛ – 5 дней, ХГПС от 7 до 10 дней.

В группе сравнения в качестве местного лечения для пародонтальных повязок использовалась мазь «Дентамед» по схеме, также назначался в качестве иммуностимулирующего средства препарат Иммудон® по схеме по 8 таблеток в день. Таблетки рассасывают (не разжевывая) в ротовой полости с интервалом в 1-2 часа. Продолжительность курса лечения 10 дней.

На III этапе назначался курс на 3 месяца по уходу в домашних условиях: комплекс зубной пасты Paradontax® с фтором и ополаскивателя Paradontax® без содержания спирта 2 раза в день (утром и вечером).

В результате комплексной терапии ВЗП у пациентов основной группы клиническое состояние оказалось лучше по показателям PDI, PBI, OHI-S, PMA. Клиническая картина состояния тканей пародонта после комплексного лечения значительно улучшилась по всем показателям.

Индекс PMA в основной группе и группе сравнения при ХГГ на 19,8 и 14,09, при ХГПЛ на 17,37 и 13,3, при ХГПС на 17,73 и 16,71 соответственно. Индекс PDI снизился при ХГГ на 1,45 и 1,37; при ХГПЛ на 0,7 и 0,4; при ХГПС на 0,53 и 0,49 в основной группе и группе сравнения соответственно.

Индекс OHI-S в основной группе и группе сравнения улучшился при ХГГ на 0,42 и 0,34, при ХГПЛ на 0,37 и 0,21, при ХГПС на 1,19 и 1,04 соответственно.

Глубина пародонтального кармана при ХГГ не изменилась, при ХГПЛ глубина пародонтального кармана снизилась в основной группе и группе сравнения на 2,1 и 1,1 мм, при ХГПС на 2,5 и 1,7 мм соответственно.

Индекс PBI при ХГГ в пределах нормы, ХГПЛ в двух группах снизилось до нормы, при ХГПС в основной группе снизилось до 0-I степени, в группе сравнения снизилось до I степени.

Микробиологические исследования подтверждают снижение суммарной концентрации бактерий в содержимом ротовой жидкости и пародонтального кармана в 10-1000 раз. А микробное число КОЕ уменьшилось на 54% у пациентов в основной группе, а в группе сравнения на 47%.

Можно утверждать, что разработанный нами комплекс снижает микробиологическую нагрузку, за счет антибактериальной составляющей мази нетилмицин. Как свидетельствуют результаты исследований Царева В.Н. и других, большинство случаев пародонтита у пациентов с легкой и средней степени поддается успешному лечению с помощью тщательной механической

обработки, а показанием для проведения микробиологического исследования с применением молекулярно-генетических методов рекомендуется при тяжелой форме пародонтита.

По результатам нашего исследования чувствительность группы химиотерапевтических препаратов остается на достаточно высоком уровне - к стрептококкам выявлено 23% устойчивых и 15 % умеренно устойчивых, а к стафилококкам –7% устойчивых, при этом в первом случае 31% нет интерпретации и во втором - 7% нет интерпретации, что может быть расценено как потенциальная устойчивость. На основании вышеизложенных клинико-микробиологических исследований, мы рекомендуем механическую обработку пародонтальных карманов в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия и иммуномодулирующих средств.

Иммуномодулирующий эффект экстракта прополиса подтверждается в улучшении гуморальных факторов защиты полости рта. Неспецифические гуморальный фактор лизоцим у пациентов с начальными формами ВЗП достиг значения нормы, а при средней степени пародонтита значения улучшались, но не достигали нормы. Содержание лизоцима равнозначно улучшились у пациентов в основной группе и группе сравнения с ХГГ на 0,02; у больных с ХГПЛ на 0,03 в основной группе и 0,02 группе сравнения; с ХГПС 3,80 и 3,00 соответственно. Количество слюны резко увеличилось у пациентов с ВЗП, но не достигло нормы и статистически не различалось в основной группе и группе сравнения.

Специфические факторы после проведенной терапии имели тенденцию к нормализации. Секреторный иммуноглобулин А, показатель иммунной защиты первичного звена, при гингивите и пародонтите легкой степени и средней степени в основной группе и группе сравнения равнозначно имел тенденцию к нормализации, а показатель фагоцитарного индекса, потенциала фагоцитоза, повышался и приближался к норме, что может свидетельствовать о стихании воспалительного процесса. Показатель фагоцитарного индекса у больных улучшился: при ХГГ в основной группе на 7,1 ед., в группе сравнения

на 4,3; у больных с ХГПЛ - на 11,7 и 2,9 соответственно в основной группе и группе сравнения; с ХГПС на 15,3 и 9,0 соответственно в основной группе и группе сравнения

Клинически применение мази на основе нетилмицина с экстрактом прополиса обеспечивало снижение среднестатистических сроков лечения до 18.8 ± 8.5 дней в сравнении с таковыми при традиционном лечении ($29,5 \pm 9,1$ дня).

Приведенные материалы позволяют заключить, что использование разработанного способствовать повышению качества и эффективности лечения больных с ХГГ и ХГПЛ, ХГПС.

ВЫВОДЫ

1. В результате ретроспективного сравнительного анализа распространенности заболеваний пародонта и влияния внешних факторов риска на них в г. Уфа и Республике Башкортостан, было определено, что из 100% пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта 50,2% составили жители г. Уфы, а 49,8% - соответственно РБ. Были выявлены следующие факторы риска: наличие сопутствующих заболеваний, курение, стресс, нерациональное протезирование, социальные условия, из них у жителей города Уфа наибольшее влияние оказывает стрессовые состояния, тогда как у жителей Республики Башкортостан преобладают сопутствующие заболевания.
2. Изучено влияние вспомогательных веществ на фармацевтическую доступность нетилмицина в мази и разработан оптимальный состав и технологическая схема получения стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса.
3. Разработаны методики качественного и количественного определения нетилмицина и экстракта прополиса в мази. Изучены сроки годности и определены нормы качества для стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса и доказано, что разработанная мазь стабильна в течение 24 месяцев.
4. Разработана и внедрена в практику схема комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием стоматологической мази, на основе нетилмицина и экстракта прополиса.
5. Установлена высокая клинико-микробиологическая (микробиологическая нагрузка уменьшилась на 54% в основной группе и на 47% в группе сравнения) и иммунологическая (показатель фагоцитарного индекса, потенциала фагоцитоза, у пациентов основной группы приближался к норме) эффективность разработанной схемы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта в условиях использования стоматологической мази на основе нетилмицина и экстракта прополиса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики ВЗП рекомендуется обследование пациентов с учетом следующих факторов, влияющих на развитие воспалительных заболеваний пародонта: наличие сопутствующих заболеваний, курения, стресса, нерационального протезирования, социальных условий, учитывая, что наиболее значимыми для жителей РБ были сопутствующие заболевания, а для г.Уфы - стресс.

2. Для улучшения эффективности комплексного лечения ВЗП у пациентов с гингивитом и пародонтитом легкой и средней степени тяжести рекомендуется применять схему лечения с разработанной мазью с нетилмицином и экстрактом прополиса на этапе использования пародонтальных повязок 1-2мм по схеме 1 раз в день, при ХГГ-3 дня, ХГПЛ- 5, ХГПС-7 дней.

3. Рекомендовать применять для улучшения и поддержания уровня гигиены в домашних условиях комплекс Parodontax: курс на 3 месяца по уходу в домашних условиях: комплекс зубной пасты Parodontax® с фтором и ополаскиватель Parodontax® без содержания спирта 2 раза в день (утром и вечером).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АК – аминокaproновая кислота

АН – анализируемый компонент

БГМУ – Башкирский государственный медицинский университет

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав

ВЗП – воспалительные заболевания пародонта

ГФ – Государственная фармакопея

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкины

ИДС – ишемическая дистрофия сердца

ИФА – иммуно-ферментный анализ

ЛВ – лекарственное вещество

ЛС – лекарственное средство

ЛРП – лабораторный регламент предприятия

ЛФ – лекарственная форма

НМПЭ – низкомолекулярный полиэтилен

ОПР – опытный промышленный регламент

ОФС – общая фармакопейная статья

ПМА – пародонтально-маргинально-альвеолярный индекс

ПАВ – поверхностно-активные вещества

РСО – раствор стандартного образца

РЖ – ротовая жидкость

ССМА – сополимер стирола с малеиновым ангидридом

ССС – сердечно-сосудистая система

СФ – спектрофотометри

ТУ – технические условия

ТСХ – тонкослойная хроматография

ФИ - фосфатидилинозитов

ФС – фармакопейная статья

ФСП – фармакопейная статья предприятия

ХГБ – хлоргексидинабиглюконат

ХГГ – хронический генерализованный гингивит

ХГПЛ– хронический генерализованный пародонтит легкой степени

ХГПС-хронический генерализованный пародонтит средней степени

ОHI-S - индекс гигиены полости рта

s-Ig– секреторный иммуноглобулин

PDI – индекс пародонтальных заболеваний

PVI – папиллярный индекс кровоточивости

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамкин, О.И. Стоматологическая заболеваемость детского и взрослого населения в различных климато-географических регионах России / О.А. Адамкин, А.А. Мамедов // Профилактика стоматологических заболеваний. Обзор исследований. - 2004. - №9. - С.14-17.
2. Арутюнов, С.Д. Сравнительная оценка адгезивной способности резидентной микрофлоры полости рта / С.Д. Арутюнов, Н.В. Романенко, В.Н. Царев // Пародонтология. - 2004. - №1, Т.30. - С. 44-50.
3. Атрушкевич, В.Г. Роль нарушений метаболизма витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / М.С. Зяблицкая, В.Г. Атрушкевич // Пародонтология. - 2012. - №1. - С. 3-10.
4. Биктимерова, О.О. Нуждаемость и приверженность к пародонтологическому лечению пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Т.Л. Рединова, О.О. Биктимерова // Труды Ижевской медицинской академии. – Ижевск, 2015. – Т. 53. – С. 121-123.
5. Биктимерова, О.О. Динамика клинических, иммунологических и микробиологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести при лечении пробиотиками / О.О. Биктимирова, Т.Л. Рединова // Пародонтология. – 2016. - Т. 2(79). – С. 10-15.
6. Блашкова, С.Л. Основы критериев качества лечения воспалительных заболеваний пародонта / С.Л. Блашкова // Инновации в медицине: наука–практике: материалы I конференции с международным участием. – Казань, 2007. – С. 41–43.
7. Блашкова, С.Л. Роль иммуномодулирующей терапии в пародонтологической практике / С.Л. Блашкова, Н.А. Макарова // Профилактика стоматологических заболеваний и гигиена полости рта:

- материалы I Всероссийской научно-практической конференции – Казань, 2008. – С. 34–38.
8. Блашкова, С.Л. Особенности процессов регуляции в тканях пародонта у лиц, находящихся на ортопедическом лечении / С. Л. Блашкова, И.Г. Мустафин, Г.Р. Халиуллина // Пародонтология. - 2016. - № 3(80). - С. 23-26.
 9. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечения/ А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина. О.А. Фролова. - М.: Мед.информагенство, 2004. - 320с.
 - 10.Булгакова, А.И. Клинико-иммунологические аспекты лечения хронического генерализованного пародонтита: монография / А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев. -Уфа, 2008. - С.39-56.
 - 11.Булгакова, А.И. Иммунологические аспекты пародонтита: монография / А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев; Г.Ш. Зубаирова. – Lambert. - 2012. - 106 с.
 - 12.Булгакова, А.И., Клинико-иммунологическая оценка результатов применения комплекса стоматологических мази и карандаша у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Булгакова, Ю.А. Шикова, А.В. Лиходед // Пародонтология. - 2013. - № 1 (66). – С. 36 – 39.
 - 13.Булкина, Н.В. Патогенетическая взаимосвязь и взаимовлияние воспалительных заболеваний пародонта с патологией сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта / Н.В.Булкина // Клиническая стоматология. - 2010. – №2. – С.28-29.
 - 14.Ващенко, Е.С. Разработка методик хроматографического контроля ингредиентов стоматологического геля / Е.С. Ващенко // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины (2009; Волгоград): материалы научно- практической конференции – Волгоград, 2009. - С. 283-284.
 - 15.Влияние вспомогательных веществ на физико-химические свойства водных растворов антисептиков гуанидинового ряда / Г.П. Матюшина, И.И. Краснюк, Ю.Е. Абрикосова, В.А. Попков // Хим.-фарм. журнал. - 2006. - Т. 40, №7. – С. 45- 48.

16. Вопрос взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии / А.И. Грудянов, О.Н. Ткачева, Т.В. Авраамова, Н.Т. Хватова // Стоматология. - 2015. - №3. - С.50-55.
17. Галиуллина, Э.Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза (обзор литературы) / Э.Ф. Галиуллина // Пародонтология. - 2017. - Т.32(83). - С. 21-26.
18. Гажва, С.И. Структура стоматологической заболеваемости слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / С.И. Гажва, А.В. Дятел, С.В. Худошин // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - №1.- С.166-166.
19. Гилева, О.С. Новые технологии в лечении воспалительных заболеваний пародонта/ О.С. Гилева, Е.А. Бондаренко, И.В. Крутихина //Материалы Всероссийского конгресса «Стоматология Большого Урала». - Пермь, 2009. - С. 21-23.
20. Гиляева, В.В. Особенности иммунного ответа при заболеваниях пародонта у больных вирусным гепатитом“В”/ В.В. Гиляева, Ю.В. Фазылова, Д.Ш. Еналеева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы XIII Российской конференции “Гепатология сегодня”. - 2009. - Т. XVIII, №1, -С. 4-5.
21. Гиляева, В.В. Применение гидроксида кальция при лечении деструктивных форм периодонтита с последующей реабилитацией / В.В. Гиляева, А.И. Шайхутдинова // Вестник Современной Клинической медицины. - 2010. - Т.3 №.3. - С. 18-21.
22. Глазова, Н.В. Противомикробные свойства селективных зубных паст и их роль в гигиене полости рта / Н.В. Глазова, А.В. Каравеева, С.Б. Улитовский // Пародонтология. - 2005. - № 4. - С. 35-37.
23. Голубь, А.А. Оценка показателей микроциркуляции в тканях пародонта у студентов в зависимости от табакокурения и наличия соматической патологии / А.А. Голубь, Т.С. Чемикосова, О.А. Гуляева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. - № 1. - С. 51-54.

24. Горбунова, И.Л. Анализ ассоциаций некоторых полиморфизмов генов CD14, TNF- α , NLR2, CSF1R и TRPM8 с хроническим генерализованным пародонтитом / И.Л. Горбунова, И.Ю. Баркан // Пародонтология. - 2017. -Т. 2(83). - С. 9-12.
25. Грудянов, А.И. Изучение клинической эффективности лечебно-профилактических средств линии «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, И.Ю. Александровская, В.Ю. Корзунина // Пародонтология. – 2008. - №3 (48). - С. 55-57.
26. Грудянов, А.И. Сравнение антибактериальной эффективности 1 и 25 % концентрации препарата метрогил-дента при лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова, Н.А. Дмитриева // Стоматология. - 2006. – Т. 85, № 4. – С. 26-28.
27. Грудянов, А.И. Изучение эффективности геля на основе эфирных масел в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Грудянов, А.И., Фоменко Е.В. // Пародонтология. - 2016. - Т.3(80). -С.38-42.
28. Диагностика и прогнозирование течения заболеваний пародонта с применением молекулярно-биологических и иммуноферментных систем: медицинская технология № ФС -2006/043-У от 10 апреля 2006 г. [Текст] / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, Л.Я. Плахтий [и др.]; Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. – М., 2006.
29. Динамика изменения биохимического состава слюны под влиянием углеводсодержащих продуктов «легкого питания» / Ю.В. Мандра, Л.А. Каминская, Е.Н. Светлакова, [и др.] //Проблемы стоматологии.- 2016. - Т.12. № 4. - С.10-16.
30. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика. / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин.-Спб: «Издательство Фолиант». 2003.- 432 с.
31. Захарова, Г. В. Изучение геля Метронидазола / Г. В. Захарова, К.В.Алексеев, С. Н.Суслина // Фармация.- 2004. - №4. - С.34-36.

32. Захарова, Н.О. Комплексная реабилитация лиц старческого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом / Н.О. Захарова, Д.А. Трунин, Л.Н. Линник // Клиническая геронтология.-2011.-№ 5-6.- С.65-70.
33. Зорина, О.А. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития агрессивного пародонтита / О.А.Зорина, О.А.Борискина, Д.В. Ребриков // Стоматология.-2013.- Т.92, №4.- С.28-30.
34. Зорина, О.А. Микробиоценоз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / О.А. Зорина, А.А.Кулаков, А.И. Грудянов //Стоматология.- 2011.- №1.- С.73-78.
- 35.Иванова, Л.И. Определение 5–гидроксиметилфурфурола в геле стоматологическом с помощью ВЭЖХ / Л.И. Иванова, Е.В. Компанцева, Е.С. Ващенко // Аналитич. хроматография и капиллярный электрофорез (2010; Краснодар): материалы конференции – Краснодар, 2010. - С. 167.
36. Иорданашвили, А.К. Особенности личностного реагирования на болезнь при патологии пародонта/ А.К. Иорданашвили, В.А. Гук // Пародонтология.-2016.-Т.4(81). - С. 32-36.
37. Использование комплекса зубная паста Parodontax® в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Булгакова, Н.А. Васильева, Е.С. Солдатова, Ю.В. Бортновская // Проблемы стоматологии, 2016. - №3. - С. 10-18.
38. Исследование влияния табакокурения на показатели стоматологического здоровья и взаимосвязи количества выделяемого угарного газа со стажем курения / Ю.О.Солдатова, А.И. Булгакова, Х.Х. Ганцева, Ф.Р. Хисматуллина // Пародонтология. - 2016. - Т. 1(78). - С. 9-14.
39. Кисельникова, Л.П. Роль антибиотикотерапии и антибиотико-профилактики в комплексном лечении заболеваний пародонта / Л.П. Кисельникова // Стоматолог.- 2008. - №3. - С.19-22.
40. Клинико-микробиологическое обоснование комплексного лечения больных пародонтитом 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 // Пародонтология.-2017.-Т.1. - С. 57-60.
41. Клинико-иммунологическая характеристика местного иммунитета больных гингивитом/ А.И.Булгакова, Н.А. Васильева, Э.А. Имельбаева, И.В. Валеев // Пародонтология,2015. - № 4. - С. 15-21.
42. Клинико-метаболическая база данных по хроническому генерализованному пародонтиту / Э.М. Гильмияров, В.П. Бережной, И.Е. Гильмиярова, В.П. Тлустенко // Стоматология. - 2008. – Т. 87, № 5. - С. 23-26.
43. Клинико-микробиологическое обоснование комплексного лечения больных пародонтитом со средней и тяжелой степенью тяжести с учетом молекулярно-генетической характеристики микробиоты полости рта / Э.Р. Тамарова, А.И. Булгакова, А.Р. Мавзютов [и др.] // Пародонтология. – 2017. - № 1. - С. 70-73.
44. Клиническая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и дефектами твердых тканей и зубных рядов / И.Р. Шафеев, А.И. Булгакова, И.В. Валеев, Г.Ш. Зубаирова // Пародонтология. - 2014. - № 4. - С. 59-62.
45. Костина, И. Н. Структура, локализация опухолевых и опухолеподобных заболеваний полости рта. // Проблемы стоматологии. - 2014. - № 4. - С. 33-39.
46. Кульгав, Е.А. Физико-химическое, биофармацевтическое и микробиологическое изучение СО₂ - экстракта эвкалипта с целью использования в стоматологии / Е.А. Кульгав, Т.Ю. Арчинова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов - Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2004. – Вып.59. - С. 147-148.
- 47.Кульгав, Е.А. Разработка состава и технология геля стоматологического с СО₂-экстрактами гвоздики и эвкалипта/ Е.А. Кульгав, И.Н.Андреева // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической

- продукции: материалы межрегион. конф. - Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2002. - С.40-41.
48. Леонова, Л.Е. Анализ факторов риска развития хронического генерализованного пародонтита у больных с ВЗП [Текст] / Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова, Н.М. Балужева // Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России.- М., 2009. - С. 228-230.
49. Льянова, Д.К. Эффективность применения доксициклина в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: патофизиологические аспекты регуляции воспаления и иммунной реактивности / Д.К. Льянова, Ф.Ю. Даурова // Пародонтология.- 2005. - № 4. - С. 43-47.
50. Максимовский, Ю.М. Препарат «Стоматофит» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Ю.М. Максимовский, Т.Д. Чиркова, М.А. Ульянова // Пародонтология. - 2008. - № 4 (49). - С. 54-57.
51. Мандра, Ю.В. Клинико-морфологические изменения слизистой оболочки полости рта у пациентов на фоне недостаточной массы тела / Ю.В. Мандра, Н.М. Жегалина, О.Ю. Береснева // Уральский медицинский журнал.- 2015.- № 6 (129).- С. 63-66
52. Марванова, А.Н. Разработка состава и технологии фитокарандашей для применения в стоматологии / А.Н. Марванова //Научный прорыв - 2007: научные труды конгресса. – Уфа, 2007.-С.29-30.
53. Меркулова, Е.В. Технология и стандартизация стоматологических пленок с бишофитом и геля с натрия фторидом: автореф. дис. ... канд. фармацевт. Наук / Меркулова, Е.В.- 2006. - 23 с.
54. Микробиологическая оценка эффективности метода локальной доставки антисептических средств в терапии хронического генерализованного пародонтита/ Е.Ю. Соколова, О.О. Янушевич, В.Г. Атрушкевич, Р.А. Айвазова // Cathedra.- 2016. - №58. - С. 18-22.
55. Мирсаева, Ф.З. Частота обострения хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного возраста с учетом циклических изменений гонадотропных и стероидных гормонов / Ф.З. Мирсаева, Э.Ю.

- Акбулатова // Российский стоматологический журнал. - 2011. - №5. - С. 29-31.
56. Мирсаева, Ф.З. Лечение обострения хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного возраста в фолликулярной фазе / Ф.З. Мирсаева, Л.Ф. Губайдуллина // Пародонтология. - 2016. - Т.4(81). - С. 52-55.
57. Молекулярно-генетическая характеристика микробиоценоза пародонтальных карманов при пародонтите, ассоциированном с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Э.Р. Тамарова, К.Ю. Швец, А.И. Булгакова, А.Р. Мавзютов // Новые методы экспресс-диагностики микроорганизмов в медицине, фармации, ветеринарии и экологии: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. - СПб., 2017. - С. 228-229.
58. Молекулярно-генетические механизмы развития заболеваний пародонта / О.Д. Байдик, Д.В. Салюкова, П.Г. Сысолятин, [и др.] // Пародонтология. - 2017. - Т.3 № 84. - С. 4-7.
59. Мохова, В.А. Компьютерные технологии в практике врача-пародонтолога / В.А. Мохова, Ю.О. Елькова // Стоматология - 2006: материалы 8 ежегодного научного форума с международным участием. - М., 2006. - С.153-155.
60. Мохова, В.А. Автоматизированная система диагностики и лечения воспалительных заболеваний пародонта с учетом качества жизни / В.А. Мохова, А.В. Сапрыкин // Журнал теоретической и практической медицины. - 2009. - Т.7, №1. - С. 87-89.
61. Нарушение регионарной гемодинамики, микроциркуляторного русла у больных сердечной недостаточностью с воспалительными заболеваниями пародонта. / Ю.А. Сычева, Д.А. Попов, И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова // Пародонтология. - 2016. - Т. 3(80). - С. 27-30.

62. Орехова, Л.Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, Ю.С. Бурлакова // Пародонтология. - 2016.- Т. 1(78).- С. 34-39.
63. Особенности микроциркуляторного русла у больных гипертонической болезнью с воспалительными заболеваниями пародонта / Ю.А. Сычева, И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, [и др.] // Пародонтология. - 2017. - Т. 2(83). - С. 17-20.
64. Оценка местного иммунитета полости рта у пациентов с несъемными эстетическими ортопедическими конструкциями и воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Булгакова, И.Р. Шафеев, И.В. Валеев, Г.Ш. Зубаирова // Пародонтология, 2016. - № 2. - С. 57-60.
65. Оценка эффективности применения в стоматологии бальзама-ополаскивателя на основе гиалуроновой кислоты у курящих пациентов/ Е.А. Сатыгов, Л.М. Шевченко, Н.В. Васильева, Р.Р. Рахматуллин // Пародонтология.- 2016. - Т. 4 (81).- С. 40-43
66. Оценка клинической эффективности местной терапии у больных с хроническими воспалительно-деструктивными заболеваниями слизистой полости рта / Е.Б. Загородняя, Г.И. Оскольский, А.Я. Башаров, А.В. Щеглов // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 1. - С. 84.
67. Патрушева, М.С. Анализ эффективности затрат при использовании медикаментозных комплексов «Асепта», «Вивакс» и «Лесной бальзам» для лечения больных пародонтитом легкой степени тяжести / М.С. Патрушева // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 3. - С. 10.
68. Пат.2402772 РФ Способ оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита/ Э.М. Гильмияров, И.А. Зубова, Е.С. Головина и др.// Бюл.-2009.-№1-С.10.
69. Пат.2310438 РФ Стоматологический карандаш для лечения воспалительных заболеваний полости рта / А.Н. Марванова, В.А.Лиходед, К.А. Пупыкина, [и др.] // Бюл.-2007. - Москва. - 2007.

70. Пат.2226383 РФ Стоматологический гель для лечения воспалительных заболеваний полости рта / Шикова Ю.В., Лиходед В.А / Бюл. - 2004. -С.1-6.
71. Попруженко, Т.В. Профилактика основных стоматологических заболеваний / Т.В. Попруженко, Т.Н. Терехина. - М., 2009. - 463 с.
72. Применение лактоферрина в комплексном лечении стоматологических заболеваний / И.М. Макеева, Т.Н. Смирнова, А.Д. Черноусов [и др.] // Стоматология. - 2012. - Т. 91, № 4. - С. 66-71.
73. Применение раствора пародонтоцид в комплексном лечении и профилактике гингивита / И.М. Макеева, А.Ю. Туркина, М.А. Полякова, К.С. Бабина // Стоматология. - 2013. - Т. 92, № 6. - С. 29-32.
74. Применение геля стоматологического с метронидазолом и хлоргекседином для лечения альвеолита / А.К. Иорданашвили, Н.В. Коровин, Н.В. Лысков, А.А. Пономарев // Пародонтология.-2017.-Т.1(82). С. 52-55.
75. Применение пробиотиков при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести / О.О. Биктимерова, Т.Л. Рединова, Т.В. Назарова [и др.] // «Консилиум», материалы XVIII научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию Великой победы и 35-летию стоматологического факультета ИГМА, «Современная стоматология: образование, наука и практика».- Ижевск, 2015.- №1- С. 27-28.
76. Применение фитопрепаратов для лечения патологии пародонта / В.Н. Балин, А.К. Иорданишвили, А.М. Ковалевский, А.Я. Аветисян // Пародонтология. - 2006.- Т.1. - С. 1- 4.
77. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко // М.: Наука, 2006. - 145 с.
78. Распространенность и интенсивность заболеваний пародонта у студенческой молодежи г. Уфы / С.В. Аверьянов, Г.Г. Акатьева, Е.В.

- Пупыкина, И.В. Ромейко // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2015. - Т. 3. - С. 51-54.
79. Разработка составов и технологии стоматологических и дерматологических карандашей / В.А. Лиходед, Е.А. Лазарева, Х.М. Насыров, Ю.В. Шикова // Здравоохранение Башкортостана. - 2002. - № 2. - С.59-61.
80. Результаты клинических исследований по оценке эффективности лечебно-профилактических программ с зубными пастами и стоматологическими гелями у пациентов с заболеваниями пародонта / Л.Ю. Орехова, Е.В. Косова, А.А. Луковенко, [и др.] // Пародонтология. - 2017. - Т.1(82). - С. 27-31.
81. Результаты клинического использования отечественного материала «Триоксидент» для закрытия перфораций корневых каналов зубов. / А.В. Кравцова, Л.Д. Вейсгейм, Т.Н. Гоменюк, Г.В. Сорокоумова //Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии. - Волгоград, 2009. - С. - 161-163.
82. Рисованная, О.Н. Антибактериальное воздействие фотодинамической терапии на патогенную микрофлору полости рта / О.Н. Рисованная, С.И. Рисованный, Д.А. Доменюк // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - № 6 (141). - С. 155-158.
83. Роль профилактики заболеваний полости рта / С.А. Куликова, М.В. Моисеева, О.В. Гончарова [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. - 2012. - № 1. - С. 16-18.
84. Ронь, Г.И. Экологическая система и иммунитет полости рта / Г.И. Ронь, Л.Н. Балян // Проблемы стоматологии. - 2012. - № 2. - С. 8-12.
85. Рунова, Г.С. Клинико-лабораторное обоснование применения 25% геля метронидазола для лечения пародонтита / Г.С. Рунова, О.В. Соловьева // Пародонтология. - 2008. - №1 (46). - С.15-18.
86. Руманова, А.И. Современные средства местной иммуномодулирующей фармакотерапии воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Руманова,

- А.В. Брагин // Медицинская наука и образование Урала. - 2015. - Т. 16, № 1 (81). - С. 162-165.
87. Рюмина, Т.Е. Высвобождение тримекаина и хлоргексидина из полимерных матриц / Т.Е. Рюмина, А.Л. Голованенко, Л.Н. Олешко // Фармация. -2004.- №1. - С.34-36.
88. Сабирзянова, Э.К. Оптимизация лечения заболеваний пародонта у лиц, подвергающихся хроническим стрессовым ситуациям [Текст] / Э.К. Сабирзянова, Л.П. Герасимова, Л.В. Фархутдинова // Внедрение новых технологий при лечении стоматологических заболеваний: материалы Всероссийского конгресса и Республиканской конференции стоматологов РБ, 23-24 октября 2007 г. - Уфа, 2007. - С. 30-32.
89. Самылина, И.А. Сравнительное изучение настоек календулы / И.А.Самылина, Н.С.Терешина // Фармация. - 2005.- № 6 . - С. 6-8.
90. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Л.А. Шестакова, О.В.Михайлова // Пародонтология. - 2009. - №3 (52). - С. 3-7.
91. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта [Текст] / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Л.А. Шестакова, О.В. Михайлова // Пародонтология. - 2009. - № 3 (52). - С. 3-7.
92. Семеникова, Н.В. Морфология периодонта при хроническом воспалении и лечении. Лабораторно-клинические показатели / Н.В. Семеникова, В.И. Семенников, С.В. Логвинов. - Саарбрюккен, 2011. - 165 с.
93. Сирак, А.Г. Профилактика кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта с использованием зубных эликсиров / А.Г. Сирак, С.В. Сирак // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 4. - С. 110.
94. Соловьева, С.А. Результаты сравнительной оценки лечения катарального и гипертрофического гингивита с использованием инфракрасного лазерного и модулированного светодиодного излучения / С.А. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 4. - С. 126.

95. Солдатова, Ю.О. Клиническая характеристика состояния полости рта у лиц с табакозависимостью / Ю.О. Солдатова, А.И. Булгакова, Г.Ш. Зубаирова // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2014.-№1. - С. 60-63.
96. Солдатова, Ю.О. Исследование влияния табакокурения на показатели стоматологического здоровья и взаимосвязи количества выделяемого угарного газа со стажем курения / Ю.О. Солдатова, А.И. Булгакова, Х.Х. Ганцева // Пародонтология. - 2016. - Т.ХII, №1(78). - С. 26-30.
97. Сочетанное поражение тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта: мониторинг инфекционно-воспалительного процесса / Л.Р. Мухамеджанова, Е.С. Леонтьева [и др.] // Институт стоматологии. - 2014. - № 2 (63). - С. 26-29.
98. Сравнительный анализ антимикробной активности пародонтальных антисептиков с использованием автоматизированной системы контроля роста микроорганизмов в режиме реального времени / В.Н. Царев, В.Г. Атрушкевич, Е.В. Ипполитов Е.В, М.С. Подпорин // Пародонтология. - 2017.- №1. - С. 4-7.
99. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний / Л.Ю. Орехова, В.Г. Атрушкевич, Д.М. Михальченко, И.А. Горбачева // Пародонтология. - 2017.-Т. 3(84).-С. 9-14.
100. Сычева, Ю.А. Применение метаболической терапии у полиморбидных больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гипертонической болезни / Ю.А. Сычева, И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова // Пародонтология. - 2016.-Т. 2(79). - С. 39-42.
101. Тарасова, Ю.Г. Оценка качества жизни у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в Удмуртской Республике / Ю.Г. Тарасова // Российский стоматологический журнал.- 2011. - №4. - С.50-53.
102. Тарасова, Ю.Г. Возрастные особенности влияния неблагоприятных факторов на развитие воспалительных заболеваний пародонта у жителей

- Удмуртской Республики / Ю.Г. Тарасова, Р.Р. Шакирова, М.В. Мосеева // Медицинский альманах.- 2011. - №5(18). - С. 262-266.
103. Тарасова, Ю.Г. Эффективность проведения профессиональной гигиены полости рта при первичном приёме пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в учреждениях разного уровня / Ю.Г. Тарасова, Г.Б. Любомирский // Стоматология для всех.-2012. - №1. - С. 50-53.
104. Тарасова, Ю.Г. Результаты внедрения в стоматологические учреждения критериев оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта / Ю.Г. Тарасова, В.Ю. Кузнецова // Тихоокеанский медицинский журнал. -2014. - №3(57). - С. 82-86.
105. Темкин, Э.С. Перспективы применения геля на основе минерала бишофита в комбинации с препаратом аквакомплеса титана глицеросольвата при лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Э.С. Темкин, Б.Б.Сысуев, Н.А. Крючкова // Пародонтология.- 2016. -Т. 3(80).- С.43-46.
106. Технология Plasmolifting - инъекционная форма тромбоцитарной аутоплазмы для лечения хронических катаральных гингивитов / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудий, М.В. Овечкина [и др.] // Пародонтология. - 2012. - Т. 17, № 4 (65). - С. 80-84.
107. Токмакова, С.И. Коррекция местного иммунитета у пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями полости рта / С.И. Токмакова, Ю.В. Луницына // Проблемы стоматологии. - 2013. - № 4. - С. 27-30.
108. Трунин, Д.А. Микробный фактор в лечении пародонтита / Д.А. Трунин, В.П. Кириллова, И.В. Бажутова // В сб. «Актуальные вопросы стоматологии» научных работ, посвящённых 45-летию стоматологического образования в СамГМУ – Самара: ООО «Офорт», 2011.- С. 345-347.

109. Ультраструктура эпителия десны при хроническом гингивите / Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих, Г.И. Оскольский, Н.В. Юркевич // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Т. 152, № 11. - С. 572-576.
110. Усманова, Ш.Р. Состояние системы гемостаза при хроническом генерализованном пародонтите у лиц с хронической ишемией мозга / Ш.Р. Усманова, А.А. Хожиметов // Пародонтология. - 2016. - Т.4(81). - С.44-46.
111. Усова, Н.Ф. Сравнительная характеристика двух новых подходов к лечению воспалительных заболеваний пародонта / Н.Ф. Усова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2014. - Т. 128, № 5. - С. 111-112.
112. Усманова, И.Н. Влияние микрофлоры полости рта на состояние микроциркуляции тканей пародонта/ И.Н. Усманова, М.А.М. Аль-Кофиш, М.М. Тайгунов //Уральский медицинский журнал - 2017.- Т.7(151). - С.31-35.
113. Фенотипические особенности показателей гуморального иммунитета больных хроническим генерализованным пародонтитом с различной группой крови/ Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, Э.М. Гильмияров и др. // Биомедицинская химия.- 2011. - Т. 57. № 6.- С. 650-656.
114. Фотофорез геля Метрогил Дента при комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом/ В. Ф. Прикулс, М. Ю. Герасименко, О. Н. Московец, С. Н. Сковородько // Стоматология.- 2008. - Т.87,№4. - С. 18-23.
115. Хайбуллина, Р.Р. Применение современных физиотерапевтических технологий в лечении пациентов с заболеваниями пародонта и бруксизмом / Р.Р. Хайбуллина, Л.П. Герасимова, Л.Т. Гильмутдинова // Уральский медицинский журнал. - 2015. - № 6. - С. 96-100.
116. Халиуллина, Г.Р. Совершенствование комплекса лечебных мероприятий у пациентов с хроническим катаральным гингивитом на этапах ортодонтического лечения несъёмной техникой / Г.Р. Халиуллина, С.Л.

- Блашкова, И.Г. Мустафин // Казанский медицинский журнал. - 2014. - Т. 95, № 2. - С. 250-253.
117. Царинский, М.М. Современные представления о механизмах поддержания иммунитета в полости рта / М.М. Царинский, Н.М. Царинская // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - № 2. - С. 183-186.
118. Цепов, Л.М. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза хронических воспалительных генерализованных заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, Л.Ю. Орехова, А.И. Николаев // Пародонтология. – 2005. - №2.-С.23-26.
119. Ширшова, Н.Е. Медико-социальные основы профилактики заболеваний пародонта у студенческой молодежи: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21. - Челябинск, 2007. - 122 с.
120. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий при патологии зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта у лиц, страдающих хронической болезнью почек / А.К. Иорданашвили, О.А.Бельских, М.И. Музыкин, Д.С. Тишков // Пародонтология. - 2016.- Т.1(78).- С. 48-52.
121. Эффективность пародонтологического лечения пациентов с недостаточностью витамина D / Ю.А. Македонова, Е.А. Федосеева, И.В. Фирсова, [и др.] // Пародонтология. - 2016.- Т. 1(78).- С. 60-62.
122. Эффективность применения линимента 5% циклоферона при пародонтитах: Пособие для врачей. - М.; СПб., 2004. - 48 с.
123. Янушевич, О.О. Реконструктивные методы лечения заболеваний пародонта / О. О. Янушевич.// Стомат. Форум.- 2003. - №1. - С.20-27.
124. Янушевич, О.О. Фотоактивируемая дезинфекция как альтернатива традиционным методам антисептического воздействия в эндодонтии, пародонтологии и гастроэнтерологии / О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова, Е.Ю. Соколова // Эндодонтия today. - 2014. - №3. - С. 3-8.
125. Яременко, А.И. Экспериментальное изучение фракционного лазерного воздействия на регенерацию костной ткани в зоне аугментации / А.И. Яременко, А.Ю. Зерницкий, Е.А. Зерницкая // Пародонтология.-2016.-Т. 1(78).-С.18-21.

126. Aghbali, A.A. Reactive hyperplasia of the oral cavity: a survey of 197 cases in Tabriz, Northwest Iran / AA.Aghbali, SV.Hosseini, B.Harasi, M.Janani // J Dent Res Dent Clin Dent Prospect. - 2010. - Vol.4. - №3. - P.87-89.
127. Antimicrobial host response therapy in periodontics: a modern way to manage disease / W.C. Tan, F.B. Tay, L.P. Lim [et al.] // Dentistry Today. - 2006. - Vol. 25, N 9. - P. 84-87.
128. Annand, P.S. Role of dental plaque, saliva and periodontal diseases in Helicobacter pylori infection/ P.S. Anand, K.P. Kamath, S.Anil// World J. Gastroenterol.- 2014. - Vol.20. - P.5639-5653.
129. Association of lip pigmentation with smoking and gingival melanin pigmentation / S. Haresaku, T. Hanioka, A. Tsutsui, T. Watanabe // Oral Diseases. - 2007. - Vol. 13. - P. 71-76.
130. Autolysis of Porphyromonas gingivalis is accompanied by an increase in several periodontal pathogenic factors in the supernatant [Text] / A. Kamaguchi, M. Nakano, M. Shoji [et al.] // Microbiol. Immunol. - 2004. - Vol. 48, N 7. - P. 541-545.
131. Analysis of expression and localization of TLR-2 by immunofluorescent technique in healthy and inflamed oral tissue/ R.S. D`Souza, K.G. Bhat, D. Sailaja [et al.] // J.Clin. Diagn.Res.- 2013. - Vol.12. - P.683-2780.
132. Association of periodontitis with the risk of oral leukoplakia / P. Meisel, B. Holtfreter, R. Biffar [et al.] // Oral Oncol. - 2012. - Vol. 48, № 9. - P. 859-63.
133. Bacterial profiles of oral streptococcal and periodontal bacterial species in saliva specimens from Japanese subjects/ E. Miyamoto, K. Nakano, K. Fujito [et al.] // Arch. Oral. Biol.- 2009. - Vol.54, № 4. - P.374-379.
134. Bacterial community development in experimental gingivitis / J.O. Kistler, V. Booth, D.J. Bradshaw, W.G. Wade // PLoS ONE. - 2013. - Vol. 8, № 8. - P. 71227.
135. Bacterial and salivary biomarkers predict the gingival inflammatory profile / A. Lee, C.B. Ghaname, T.M. Braun [et al.] // J. Periodontol. - 2012. - Vol. 83, № 1. - P. 79-89.

136. Bone-biomarkers in periodontal diseases: a review article / V.S. Ram, Parthiban, U.Sudhakar [et al.] // *J.Clin.Diagn.Res.*-2015.-Vol.9.-P.7-10.
137. Chronic gingivitis: the prevalence of periodontopathogens and therapy efficiency / M. Igetic, L. Kesic, V. Lekovic [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2012. - Vol. 31, № 8. - P. 1911-1915.
138. Clinical characteristics of patients with inflammatory periodontal diseases by prosthetic designs / A. Bulgakova, I. Shafeev, R. Galeev, O. Terefenko // *Clinical Periodontology.* - 2015. - Vol.42 - P.138-139 (Scopus Impact Factor – 4,01).
139. Clinical and microbiologic effect of non-surgical periodontal therapy on patients with chronic or aggressive periodontitis / J.Liu, J.Zhao, C.Li [et al.] // *Quintessence Int.*- 2013. - Vol.44. - P. 575-583.
140. Clinical results after nonsurgical therapy in aggressive and chronic periodontitis /S. Scharf, M. Wohlfeil, Y. Siegelin [et al.] // *Clin. Oral Investig.*- 2014. - Vol.18. - P.453-460.
141. Combined photo ablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial / M. Giannelli, L. Formigli, L. Lorenzini, D. Bani // *J. Clin. Periodontol.* - 2012. - Vol. 39, № 10. - P. 62-70.
142. Comparison of microbial changes in early redeveloping biofilms on natural teeth and dentures / F.R. Teles, R.P. Teles, A. Sachdeo [et al.] // *J.Periodontol.*- 2012. -Vol.83. - P.1136-1148.
143. Copping with stress its influence on periodontal disease / G. Wimmer [et al.] // *J. Periodontol.* - 2002. - Vol. 73. - P. 1343-1351.
144. Costalonga, M. The oral micro biome and the immunobiology of periodontal disease and caries / M. Costalonga, M.C. Herzberg // *Immunol. Lett.* - 2014. - Vol. 162, № 2: Pt. A. - P. 22-38.
145. Differential profiles of salivary proteins with affinity to *Streptococcus mutans* lipoteichoic acid in caries-free and caries-positive human subjects / S.W. Hong, D.G. Seo, J.E. Baik [et al.] // *Mol. Oral Microbiol.* - 2014. - Vol. 29, № 5. - P. 208-218.

146. Ellison, S.J. The role of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, metronidazole and clindamycin in the management of acute dentoalveolar abscesses [Text] / S.J. Ellison // *Br. Dent. J.* - 2009. - Vol. 206, N 7. - P. 357-362.
147. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study [Text] / S. Offenbacher, D. Lin, R. Strauss [et al.] // *J. Periodontology.* - 2006. - Vol. 77, N 12. - P. 2011-2024.
148. Effects of photodynamic therapy on clinical and gingival crevicular fluid inflammatory biomarkers in chronic periodontitis: a split-mouth randomized clinical trial / R. Pourabbas, A. Kashefimehr, N. Rahmanpour [et al.] // *J. Periodontol.* - 2014. - Vol. 85, № 9. - P. 1222-1229.
149. Fungal invasion of connective tissue in patients with gingivalperiodontal disease / N.A. Rubio, S. Puia, S. Toranzo, M.I. Brusca // *Rev. Iberoam. Micol.* - 2015. - Vol. 32, № 1. - P. 20-24.
150. Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in *Fusobacterium nucleatum*-infected periodontitis patients / B.W. Sigusch, M. Engelbrecht, A. Volpel [et al.] // *J. Periodontol.* - 2010. - Vol. 81, № 7. - P. 975-8.
151. Grbic, J.T. The future of periodontal diagnostic testing [Text] / J.T. Grbic, S.P. Engebretson // *Dentistry Today.* - 2003. - Vol. 22, N 5. - P. 103-111.
152. Identification of *Tannerella forsythia* antigens specifically expressed in patients with periodontal disease / J.Y. Yoo, H.C. Kim, W. Zhu [et al.] // *FEMS Microbiology Letters.* - 2007. - Vol. 275, N 2. - P. 344-352.
153. Immunologic and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects / B. Rescala, W. Rosalem Jr., R.P. Teles [et al.] // *J. Periodontol.* - 2010. - Vol. 81, № 9. - P. 1308-16.
154. Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immune histologic study / P.J. Ford, E. Gemmell, A. Chan [et al.] // *Oral Microbiol. Immunol.* - 2006. - Vol. 21, N 4. - P. 206-211.

155. In vivo antioxidant activity of propolis evaluated by the with vitamins C and E and level of lipid hydro peroxides in rats / F. Sun, S. Hayami, Y. Ogiritanaka [et al.] // *J. Agric Food Chem.* - 2000. - Vol. 48, N 5. - P. 1462-1464.
156. Interleukin-17-induced protein lipocalin 2 is dispensable for immunity to oral candidiasis / M.C. Ferreira, N. Whibley, A.J. Mamo [et al.] // *Infect. Immun.* - 2014. - Vol. 82, № 3. - P. 1030-1035.
157. Increased expression of genes after periodontal treatment with photodynamic therapy / E.J. Franco, R.E. Pogue, L.H. Sakamoto [et al.] // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* - 2014. - Vol. 11, № 1. - P. 41-47.
158. Jordan, L. Periodontal pathogens and reactivation of latent HIV infection: a review of the literature / L. Jordan // *J. Dent. Hyg.* - 2013. - Vol. 87, № 2. - P. 59-63.
159. Kaye, E.K. Bone health and oral health / E.K. Kaye // *J. Am. Dent. Assoc.* - 2007. - Vol. 138, N 5. - P. 616-619.
160. Lambert, H.R. New age periodontics: what's coming down the pike [Text] / H.R. Lambert // *Dentistry Today.* - 2007. - Vol. 26, N 7. - P. 70-72.
161. Levels of salivary IgA in patients with minor recurrent aphthous stomatitis: a matched case-control study / R. Mohammad, E. Halboub, A. Mashlah, H. Abou-Hamed // *Clin. Oral Invest.* - 2013. - Vol. 17, № 3. - P. 975-980.
162. Leukotoxicity of aggregate bacteria actinomycetem comitans in generalized aggressive periodontitis in Brazilians and their family members / V.R. Silveira, M.V. Nogueira, N.A. Nogueira [et al.] // *J. Appl. Oral Sci.* - 2013. - Vol. 21, № 5. - P. 430-436.
163. Location of proliferating gingival cells following tooth brushing stimulation [Text] / T. Tomofuji, T. Sakamoto, D. Ekuni [et al.] // *Oral Diseases.* - 2007. - Vol. 13. - P. 77-81.
164. Lui, J. Combined photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis / J. Lui, E.F. Corbet, L. Jin // *J. Periodont. Res.* - 2011. - Vol. 46, № 1. - P. 89-96.

165. Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic americans with type 2 diabetes / J.L. Ebersole, S.C. Holt, R. Hansard, M.J. Novak // *J. Periodontol.* - 2008. - Vol. 79, N 4. - P. 637-646.
166. Microbial flora in oral diseases / S. Patil, R.S. Rao, D.S. Sanketh, N. Amrutha // *J. Cont. Dent. Pract. [Electronic Resource]*. - 2013. - Vol. 14, № 6. - P. 1202-1208.
167. Morphologic and morphometric analysis of alternations in the oral cavity caused by *Candida albicans*--experimental work / L. Kesic, R. Delic, D. Mihailovic [et al.] // *Med. Pregl.* - 2014. - Vol. 67, № 5-6. - P. 149-153.
168. Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics. Three-month results of a randomized, prospective, controlled clinical study / N.B. Arweiler, M. Pietruska, A. Skurska [et al.] // *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* - 2013. - Bd. 123, № 6. - P. 532-544.
169. Opportunistic microorganisms in individuals with lesions of denture stomatitis / C.A. Pereira, B.C. Toledo, C.T. Santos [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* - 2013. - Vol. 76, № 4. - P. 419-424.
170. Oral microflora and their relation to risk factors in HIV+ patients with oropharyngeal candidiasis / A. Sharifzadeh, A.R. Khosravi, H. Shokri [et al.] // *J. Mycol. Med.* - 2013. - Vol. 23, № 2. - P. 105-112.
171. Oral tissues and orthodontic treatment: common side effects / G. Farronato, L. Giannini, G. Galbiati [et al.] // *Minerva Stomatol.* - 2013. - Vol. 62, № 11-12. - P. 431-446.
172. PDT in non-surgical treatment of periodontitis in HIV patients: a splitmouth, randomized clinical trial / G.A. Noro Filho, R.C. Casarin, M.Z. Casati, E.M. Giovani // *Las. Surg. Med.* - 2012. - Vol. 44, № 4. - P. 296-302.
173. Periodontopathogen profile of healthy and oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis / A.S. Ertugrul, U. Arslan, R. Dursun, S.S. Hakki // *Int. J. Oral Sci.* - 2013. - Vol. 5, № 2. - P. 92-97.
174. Periodontal health / S.A.M. Kelly, P.J. Moynihan // *Br. Dental J.* - 2008. - Vol. 205, N 4. - P. E9.

175. Periodontal disease as one possible explanation for the Mexican paradox [Text] / X. Xiong, P. Buekens, S. Vastardis, Wu T. // *Med. Hypotheses*. - 2006. - Vol. 67, N 6. - P. 1348-1354.
176. Periodontal disease at the biofilm-gingival interface [Text] / S. Offenbacher, S.P. Barros, R.E. Singer [et al.] // *J. Periodontol.* - 2007. - Vol. 78, N 10. - P. 1911-1925.
177. Photoactivated disinfection using light-emitting diode as an adjunct in the management of chronic periodontitis: a pilot double-blind split-mouth randomized clinical trial / S.H. Bassir, N. Moslemi, R. Jamali [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* - 2013. - Vol. 40, № 1. - P. 65-72.
178. Photodynamic therapy associated with full-mouth ultrasonic debridement in the treatment of severe chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial / M.L. Balata, L.P. Andrade, D.B. Santos [et al.] // *J. Appl. Oral Sci.* - 2013. - Vol. 21, № 2. - P. 208-214.
179. Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical, microbiologic, immune inflammatory, and patient-centered performance in a split mouth randomized clinical trial / M.F. Kolbe, F.V. Ribeiro, V.H. Luchesi [et al.] // *J. Periodontol.* - 2014. - Vol. 85, № 8. - P. 277-286.
180. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review / H. Gursoy, C. Ozcakir-Tomruk, J. Tanalp, S. Yilmaz // *Clin. Oral Invest.* - 2013. - Vol. 17, № 4. - P. 13-25.
181. Presence and antimicrobial profile of gram-negative facultative anaerobe rods in patients with chronic periodontitis and gingivitis / F. Gamboa, D.A. Garcia, A. Acosta [et al.] // *Acta Odontol. Latinoam.* - 2013. - Vol. 26, № 1. - P. 24-30.
182. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri* containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial / M. Iniesta, D. Herrera, E. Montero [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* - 2012. - Vol. 39, № 8. - P. 36-44.

183. Relationship oral health indicators and the CO content in the lungs of smokers from smoking duration / J. Soldatova, F. Khismatillina, A. Bulgacova, H. Ganzeva// *Clinical Periodontology*, 2015-Vol. 42 - p. 161. Im. Factor 4.01
184. Relationship between herpesviruses and periodontopathogens in patients with HIV and periodontitis / S.R. Grande, A.V. Imbronito, O.S. Okuda [et al.] // *J. Periodontol.* - 2011. - Vol. 82, № 10. - P. 42-52.
185. Romanos, G.E. Photodynamic therapy in periodontal therapy: microbiological observations from a private practice / G.E. Romanos, B. Brink // *Gen. Dent.* - 2010. - Vol. 58, № 2. - P. 68-73.
186. Saini, R. Photodynamic therapy: a review and its prospective role in the management of oral potentially malignant disorders / R. Saini, C.F. Poh // *Oral Dis.* - 2013. - Vol. 19, № 5. - P. 440-451.
187. Salivary biomarkers in a biofilm overgrowth model / T. Morelli, M. Stella, S.P. Barros [et al.] // *J. Periodontol.* - 2014. - Vol. 85, № 12. - P. 70-80.
188. Salivary infectious agents and periodontal disease status / I. Saygun, N. Nizam, I. Keskiner [et al.] // *J. Periodont. Res.* - 2011. - Vol. 46, № 2. - P. 235.
189. Seymour, R.A. Antibiotics in dentistry – an update / R.A.,Seymour// *Dent. Update.* - 2013. - Vol.40.- P.319-322.
190. Sharpe, G. Regenerating the periodontium [Text] / G. Sharpe, N. Paterson, R. Seymour // *Dental Update.* - 2008. – Vol. 35, N 5. – P. 304-306.
191. Souto, R. Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in subgingival biofilm and saliva of subjects with chronic periodontal infection / R. Souto, C.M. Silva-Boghossian, A.P. Colombo // *Braz. J. Microbiol.* - 2014. - Vol. 45, № 2. - P. 495-501.
192. Sokolova, E. Comparative analysis of photodynamic therapy in combination with SRP, ozono therapy in combination with SRP during the non-surgical periodontal treatment in patients with chronic periodontitis.// 8 th Conference of the European Federation of Periodontology: Final Programme.- B.: Quintessenz Verlags-GmbH, 2015.-P.103.

193. Subgingival plaque sampling after combined mechanical and antibiotic nonsurgical periodontal therapy. / T.Ramich, B. Schacher, S. Scharhf [et al.] // Clin.Oral Investing. - 2015. - Vol.19. - P.27-34.
194. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis / F. Brito, C. Zaltman, A.T. Carvalho [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2013. - Vol. 25, № 2. - P. 239-245.
195. Tabasum, S.T. Salivary blood group antigens and microbial flora / S.T. Tabasum, R.P. Nayak // Int. J. Dent. Hyg. - 2011. - Vol. 9, № 2. - P. 117-121.
196. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis / A. Azarpazhooh, P.S. Shah, H.C. Tenenbaum, M.B. Goldberg // J. Periodontol. - 2010. - Vol. 81, № 1. - P. 4-14.
197. The effect of water pipe smoking on periodontal health / A.R.Bibars, S.R. Obeidat, Y. Khader [et al.] // Oral health Prev. Dent.-2015.- Vol. 13. - P.253-259.
198. The clinical effect of scaling and root planning and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review / D. Zandbergen, D.E. Slot, C.M. Cobb [et al.] // J.Periodontol. -2013.- Vol.84.- P.332-351.
199. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation/ L. Abusleme, A.K. Dupuy, N.Dutsan [et al.] // Isme J.-2013.-Vol.7.-P.1016-1025.
200. Use of quantitative PCR to evaluate methods of bacteria sampling in periodontal patients / H. Masunaga, W. Tsutae, H. Oh [et al.] // J. Oral Sci. - 2010. - Vol. 52, № 4. - P. 615-621.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2605263

**МАЗЬ С НЕТИЛМИЦИНОМ И ЭКСТРАКТОМ
ПРОПОЛИСА ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА**

Патентообладатель(ли): *государственное автономное научное учреждение "Институт стратегических исследований Республики Башкортостан" (RU), федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015147649

Приоритет изобретения **05 ноября 2015 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **28 ноября 2016 г.**

Срок действия патента истекает **05 ноября 2035 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.Н. Ивлиев

