

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

На правах рукописи

Усманова Ирина Николаевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ РТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.01.14 – стоматология

**Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

**Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Герасимова Л.П.**

Уфа – 2016

СОДЕЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы).....	21
1.1. Иммуномикробиологические аспекты полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.....	21
1.2. Некоторые аспекты нарушений микробиоценоза полости рта у пациентов с заболеваниями пародонта и слизистой оболочки рта.....	29
1.3. Характеристика биохимического состава ротовой жидкости в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.....	42
1.4. Роль нарушения процессов свободнорадикального окисления ротовой жидкости в развитии воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста и методы его коррекции.....	44
1.4. Морфологические аспекты хронического воспалительного процесса тканей пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.....	51
1.5. Лечебно-профилактические мероприятия, направленные на стабилизацию распространенности и интенсивности воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.....	54

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений у лиц молодого возраста	58
2.2. Методы исследования.....	60
2.2.1. Клинические методы исследования	60
2.2.2. Рентгенологические методы исследования.....	65
2.2.3. Микробиологические методы исследования проб ротовой жидкости и мазков с полости рта.....	68
2.2.4. Хемилюминесценция ротовой жидкости.....	72
2.2.5. Иммунологические методы исследования ротовой жидкости.....	73
2.2.6. Морфологические и иммуногистохимические методы исследования.....	75
2.2.7. Биохимический метод исследования проб ротовой жидкости.....	77
2.3. Определение риска развития воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста по микроэлементному составу и концентрации лактобактерий в нестимулированной ротовой жидкости.....	78
2.4. Метод дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний пародонта по состоянию локальных факторов неспецифической защиты полости рта	79
2.5. Метод дифференциальной диагностики кератотических процессов слизистой оболочки рта относящихся к «белым проявлениям» у лиц молодого возраста.....	80
2.6. Методики лечения воспалительных заболеваний пародонта и заболеваний слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.....	82
2.6.1. Метод лечения биогелем ламифарэн хронических	

	воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста.....	82
2.6.2.	Метод лечения воспалительных заболеваний пародонта, обусловленных наличием дрожжеподобных грибов рода Candida (C.albicans), в зависимости от свободнорадикального окисления ротовой жидкости.....	85
2.6.3.	Метод лечения хронического воспаления тканей пародонта и слизистой оболочки с элементами гиперкератоза у лиц молодого возраста.....	87
2.7.	Статистические методы исследования.....	92
Глава 3.	ДАННЫЕ КОМПЛЕКСНОГО ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	93
3.1.	Результаты клинико - лабораторных методов исследования твердых тканей зубов, пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.....	93
3.1.1.	Состояние твердых тканей зубов у лиц молодого возраста.	94
3.1.2.	Состояние уровня гигиены полости рта и тканей пародонта у лиц молодого возраста.....	99
3.1.3.	Состояние слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.....	104
3.1.4.	Результаты рентгенологических методов исследований.....	114
Глава 4.	РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА...	117
4.1.	Результаты микробиологического исследования мазков со слизистой оболочки рта и проб ротовой жидкости у лиц молодого возраста.....	117
4.2.	Результаты биохимического исследования ротовой жидкости у лиц молодого возраста.....	126

4.2.1.	Анализ взаимосвязи между концентрацией лактобактерий и микроэлементным составом ротовой жидкости.....	126
4.2.2.	Результаты иммунологического исследования ротовой жидкости у лиц молодого возраста.....	133
4.2.3.	Анализ взаимосвязей гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта в зависимости от кандидоносительства и дисбиоза в сторону кандидоза полости рта у лиц молодого возраста.....	138
4.2.4.	Состояние свободнорадикального окисления ротовой жидкости у лиц молодого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта и слизистой оболочки рта.....	140
Глава 5.	РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА.....	144
5.1.	Морфогенез ранних стадий воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста.....	144
5.2.	Иммуногистохимические изменения барьерной функции слизистой оболочки десны при хроническом воспалительном процессе в пародонте у лиц молодого возраста.....	151
5.3.	Клинико-морфологические изменения тканей пародонта, обусловленные наличием дрожжеподобных грибов рода Candida (C.albicans) у лиц молодого возраста.....	156
Глава 6.	АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.....	161

6.1.	Анализ эффективности лечебно-профилактических мероприятий хронического гингивита у лиц молодого возраста.....	161
6.2.	Анализ эффективности лечебно-профилактических мероприятий гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.....	169
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	177
	ВЫВОДЫ	198
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	200
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	202
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	203
	ПРИЛОЖЕНИЯ	261

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) представляют собой одну из наиболее трудноразрешимых проблем стоматологии (Янушевич О.О. и др., 2009, 2010; Позднякова А.А. и др., 2013). Несмотря на возрастающий интерес исследователей, остаются спорными вопросы этиологии, пусковых механизмов патогенеза заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта (Грудянов А.И. и др., 2002, 2009, 2013; Гиниятуллин И.И., Муратова Л.Д., 2012; Булгакова А.И., 2013).

Распространенность ВЗП среди различных возрастных групп населения, а также лиц молодого возраста остается на высоком уровне. При этом клиническая картина как хронического гингивита (ХГ), а также заболеваний слизистой оболочки рта характеризуется латентным течением, что затрудняет их своевременную диагностику и, следовательно, отдаляет начало адекватных лечебных и реабилитационных мероприятий, и влечет увеличение частоты рецидивов (Кабирова М.Ф., 2010; Булкина Н.В., Мелешина О.В., Ломакина Д.О., 2011; Масеева М.В., Блашкова С.Л., Тарасова Ю.Г., 2011; Орехова Л.Ю. и др., 2013, 2014, 2015; Леонова Л.Е., Омарова Л.В., Кириченко Л.В., 2014; Макеева И.А., Полякова М.А., Хон Я.А., 2014; Волков Е.А. и др., 2014; Косюга С.Ю., Кленина В.Ю., 2014; Савичук А.В. и др., 2015).

Основная роль в защите слизистых оболочек рта от микроорганизмов и возникновения хронических заболеваний пародонта и гиперкератотических процессов принадлежит местному иммунитету полости рта и общей иммунореактивности организма (Вишнягова Н.А., 2010; Гажва С.И., Кокунова А.С., Горячева Т.П., 2010; Гайдарова Т.А., Попова Н.В., 2011; Гиниятуллин И.И., Блашкова С.Л., Макарова Н.А., 2010; Заболотный Т.В., Батиг В.М., 2011; Киселёва Е.А., Тё Е.А., 2011; Мосеева М.В., Блашкова С.Л., Тарасова Ю.Г., 2011; Новикова М.А., Городенко Э.А., 2011; Орехова Л.Ю. и др., 2012; Аванесов А.М., Калантаров Г.К., 2013; Мелехов С.В., Колесникова

Н.В., Овчаренко Е.С., 2013; Токмакова С.И., Луницына Ю.В., 2013). Кроме того, накопленные материалы не позволяют составить представление о первичной реакции тканей пародонта на наиболее распространенные воздействия, вызывающие хронический воспалительный процесс в тканях пародонта и слизистой оболочке рта (Грудянов А.И., 2009).

Хроническое воспаление является типовым патологическим процессом, клиническая картина которого в тканях пародонта и в слизистой оболочке рта с одной стороны носит типичные черты, с другой стороны обусловлена причиной возникновения и индивидуальных условий, на фоне которого этот типичный процесс протекает и предопределяет ряд характерных клинических особенностей (Маянский Д.Н., 1991; Серов В.В., Пауков В.С., 1995; Мосеева М.В., Белова Е.В., Вахрушев Я.М., 2010; Семеникова Н.В., Семенников В.И., Логвинов С.В., 2011; Андреева Ю.В., Булгакова А.И., Валеев И.В., 2012; Акмалова Г.М., Чернышева Н.Д., 2013; Базарный В.В. и др., 2013; Гуськова Н.К., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., 2013; Гализина О.А., 2014; Горбунова И.Л., Маршалок О.И., 2014; Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., Чернышева Н.Д., 2015; Tas D.A., Yakar T., Sakalli H., Serin E., 2013). Плохое гигиеническое состояние полости рта усиливает кариесогенную ситуацию и приводит к возникновению воспалительных заболеваний пародонта (Боровский Е.В., Леонтьев В.К., 1991; Сидельникова Л.Ф. и др., 2014).

Дрожжеподобные грибы рода *Candida*, являясь оппортунистическими условно-патогенными микроорганизмами, встречаются на слизистой полости рта более чем у половины всего населения, выделяются из содержимого десневой борозды и пародонтального кармана в 10%-90,5% случаев и могут быть толерантными к проводимой терапии (Хоулит Дж. и др., 1997; Иванов В.С., 2001; Зеленова Е.Г. и др., 2004; Гажва С.И., Воронина А.И., Ясин М., 2010; Чепуркова О.А., Чеснокова М.Г., 2011; Загородняя Е.Б. и др., 2012; Аванесов А.М., Калантаров Г.К., 2013; Гаража С.Н. и др., 2013; Зырянов Б.Н., Гамзатов Р.Г., Соколова Т.Ф., 2013; Кухаренко Ю.В., Попова Е.С., 2013; Александров Е.И., 2014; Медведева М.Б., 2014; Островская Л.Ю., Бейбулатов

Г.Д., Лепилин А.В., 2014; Сайгушева Л.А. и др., 2014; Дзех О.Ю., Лазарев А.И., 2015).

Сформулированные в исследованиях (Чепуркова О.А., Чеснокова М.Г., 2009; Семеникова Н.В., Семенников В.И., Логвинов С.В., 2011; Булкина Н.В., Поделинская В.Т., Бриль Г.Е., 2014) клинико-лабораторные и анамнестические признаки позволяют предполагать вероятность кандидассоциированной патологии тканей пародонта. Необходимость определения концентрации *Candida* обусловлена последующей клинической трактовкой заболевания и определяет тактику диагностики, профилактики и лечения хронического гингивита и гиперкератотических процессов слизистой оболочки у лиц молодого возраста.

При заболеваниях пародонта и слизистой оболочки рта воспалительной природы ведущая роль принадлежит нарушению состояния свободнорадикального окисления и избыточной генерации радикалов кислорода, что способствует серьезным функциональным нарушениям клеточного мембранного метаболизма, опосредованно увеличивает проницаемость сосудистой стенки и протеолитической активности, снижая эластичность коллагеновых волокон и их обновление. Метаболический ацидоз и снижение рН приводит к уменьшению интенсивности окисления углеводов. Десневая жидкость наиболее ярко отражает динамику состояния углеводного обмена и нарушения его звеньев при воспалении пародонта. (Сарафанова А.Б. и др., 2010; Кабирова М.Ф., 2011; Блашкова С.Л., Мустафин И.Г., Халиуллина Г.Р., 2014).

Роль водно-минерального обмена в развитии воспалительных заболеваний пародонта не вызывает сомнений. Цинк и железо при нормальных концентрациях в крови способствуют стимуляции иммунного ответа. Железо является мощным прооксидантом, активизирующим свободнорадикальное окисление, а его избыток способствует росту и жизнедеятельности микрофлоры. При заболеваниях пародонта в

минеральном составе ротовой жидкости наблюдается увеличение концентрации кальция, магния, цинка (Богданова В.О. и др., 2010).

Основой современного лечения пациентов с заболеваниями пародонта и гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта является комплексная терапия (Макеева И.М. и др., 2012, 2013; Макеева И.М., Арзуканян А.В., 2014; Макеева И.М., Туркина А.Ю., 2014).

Предлагаемые лечебные комплексы на практике представляют собой в основном применение различных средств паллиативной медикаментозной терапии, которые позволяют добиться лишь кратковременного эффекта и затрудняют применение монотерапии, что приводит к дисбиотическому сдвигу или усугубляет его (В.Н. Царев и соавт. 2002; Грудянов А.И. 2009; Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Вахрушина Е.В., 2010; Булкина Н.В. и др., 2012; Аванесов А.М., Калантаров Г.К., 2013; Баранников В.Г. и др., 2013; Журбенко В.А., Юдина С.М., 2013; Шаповаленко Е.С., Антонова А.А., Стрельникова Н.В., 2015).

Степень разработанности темы

Изучаемая в диссертационной работе научная проблема лежит в области одного из динамично развивающихся разделов терапевтической стоматологии – пародонтологии и заболеваний слизистой оболочки рта. Современная терапевтическая стоматология состоит из инновационных технологий, разработок новых методов диагностики и лечения основных стоматологических заболеваний.

Появление новых методик микробиологической диагностики, позволило идентифицировать ранее не изученные микроорганизмы в составе микробных сообществ, что обеспечивает более детальное изучение механизмов индуцирования воспалительного процесса в тканях пародонта (Боровский Е.В., Леонтьев В.К., 1991; Зеленова Е.Г. и др., 2004; Гажва С.И. и др., 2011; Михальченко В.Ф., Патрушева М.С., Яковлев А.Т., 2012; Симонова Н.И. и др., 2012).

В этой связи особую актуальность приобретает комплексное клинико-лабораторное обследование больных с хроническим гингивитом и гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта, разработка более эффективного подхода к их диагностике и лечению, связанного с индивидуальным подбором лечебных средств, которые оказывали бы влияние на основные патогенетические механизмы заболевания, с учетом нормализации функционирования иммунной системы - иммунокоррекции (Леонтьев В.К., Шестаков В.Т., Воронин В.Ф. 2003; Киселева Е.А. 2011; Миргазизов М.З., Блашкова С.Л., Макарова Н.А., 2010; Леонова Л.Е., Смелова Л.З., Павлова Г.А., 2012; Соболева Л.А. и др., 2012; Ахмеров Р.Р. и др., 2013; Баранников В.Г., Леонова Л.Е., Кириченко Л.В., 2013; Леонова Л.Е., Ковтун А.А., Павлова Г.А., 2013).

Резистентность хронического гингивита и гиперкератотических процессов слизистой оболочки у лиц молодого возраста с кандидоносительством и с кандидозным дисбиозом, к традиционным методам лечения требует поиска новых эффективных способов профилактики и адекватной терапии. Существующие схемы лечения хронического воспаления в тканях пародонта и слизистой оболочки рта включают использование системных антимикотических, антисептических и антибактериальных препаратов, однако их применение имеет множество побочных эффектов и результаты такого лечения во многом неоднозначны (Вирясова Н.А. и др., 2010; Усова Н.Ф., 2014). При этом планирование лечения необходимо проводить на основании комплексного анализа данных клинического исследования с учетом состояния гомеостаза полости рта и исходной концентрации дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

В настоящее время не существует комплексного подхода к ранней диагностике воспалительных заболеваний пародонта и гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта обусловленных кандидоносительством и дисбиозом в сторону кандидоза, их лечению и профилактике у лиц молодого возраста, что и предопределяет цель настоящего исследования.

Цель исследования - совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики воспалительных заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.

Задачи исследования:

1. Оценить стоматологический статус лиц молодого возраста.
2. Определить количество дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) в полости рта у лиц молодого возраста.
3. Выявить взаимосвязь между показателями гуморальных факторов местного иммунитета и концентрацией дрожжеподобных грибов р. *Candida* (*C. albicans*) у лиц молодого возраста.
4. Разработать способ ранней донозологической диагностики воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста по микроэлементному составу и концентрации лактобактерий в нестимулированной ротовой жидкости.
5. Исследовать морфологическую характеристику воспалительных заболеваний тканей пародонта и гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.
6. Изучить состояние свободнорадикального окисления ротовой жидкости в зависимости от кандидоносительства и дисбиоза в сторону кандидоза у лиц молодого возраста.
7. Разработать комплексы лечения воспалительных заболеваний пародонта и гиперкератозов слизистой оболочки рта ассоциированных с дрожжеподобными грибами *Candida* spp. в зависимости от состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости.
8. Разработать алгоритм диагностики, лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта и заболеваний слизистой рта с учетом микробиологических показателей в зависимости от кандидоносительства и дисбиоза в сторону кандидоза, и состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости у лиц молодого возраста и определить его эффективность.

Научная новизна исследования

Впервые при углубленном изучении иммуногистохимическими методами тканей десны клинически интактного пародонта с кандидоносительством выявлены ранние морфологические признаки воспалительного процесса. У лиц с хроническим гингивитом и дисбиозом в сторону кандидоза выявлены морфологические изменения, свойственные выраженному хроническому воспалительному процессу.

Впервые разработаны дифференциально-диагностические критерии развития воспалительных процессов пародонта по показателям гуморальных факторов местного иммунитета и состоянию свободнорадикального окисления ротовой жидкости (патент РФ на изобретение № 2390775) и обосновано их применение в клинике.

Впервые разработаны ранние диагностические критерии, влияющие на развитие и прогрессирование воспалительных процессов пародонта по микроэлементному составу и концентрации лактобактерий (патент РФ на изобретение № 2460076) и обосновано их применение в клинике.

Впервые предложен метод дифференциальной диагностики гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта с использованием морфологических и гистохимических методов у лиц молодого возраста (патент РФ на изобретение № 2544173) с обоснованием его применения в клинике.

Впервые предложен комплекс лечения хронического гингивита с дисбиозом в сторону кандидоза с использованием природного фотосенсибилизатора - геля из бурых водорослей (патент РФ на изобретение № 2539191) с обоснованием его применения в клинике.

Впервые предложен метод лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта, в зависимости от состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости с использованием электрофореза дезоксирибонуклеата натрия и магнитоинфракрасной лазерной терапии

(заявка рег. № 2015104598 с приоритетом от 09.02. 2015) с обоснованием его применения в клинике.

Впервые предложен комплекс лечения кандидоносительства при клинически интактном пародонте, хронического гингивита с дисбиозом в сторону кандидоза, и гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта, с использованием обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (плазмолифтинг) и препарата на основе гидролизата плаценты человека (заявка рег. № 2015111907 с приоритетом от 01.04. 2015) с обоснованием его применения в клинике.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты исследования расширяют представление о влиянии дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. и свободнорадикального окисления ротовой жидкости на состояние полости рта, вызывая нарушения в тканях пародонта и слизистой оболочке рта у лиц молодого возраста.

Применение предложенных диагностических критериев диагностики воспалительных заболеваний пародонта и гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста, позволяют улучшить качество диагностики, лечения и профилактики данных патологических состояний.

Уточнение значений свободнорадикального окисления и концентрации дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. в полости рта могут быть использованы для обоснования применения комплекса противомикробных, антиоксидантных и прооксидантных методов и средств для повышения эффективности лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.

Установлено, что у пациентов с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством, хроническим гингивитом, гиперкератотическими процессами слизистой оболочки с дисбиозом в сторону кандидоза имеется совокупность признаков, симптомов и факторов риска, характерных для различной концентрации *Candida* в ротовой жидкости и в различных

биотопах полости рта. Определена диагностическая ценность установленных симптомов, признаков и факторов риска при кандидоносительстве и дисбиозе полости рта в сторону кандидоза в низкой, средней и высокой концентрации дрожжеподобных грибов рода *Candida* у лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом, хроническим гингивитом и гиперкератозом слизистой оболочки рта.

Методологический подход в научном исследовании

В настоящее время у лиц молодого возраста имеется высокая распространённость заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта, изменение характера клинического течения этих заболеваний. Этим обуславливается поиск новых патогенетических механизмов развития данных заболеваний, разработка донозологических критериев их диагностики и лечения.

Предполагается повышение роли условно-патогенной микрофлоры, в том числе дрожжеподобных грибов рода *Candida* в развитии хронических воспалительных процессов в тканях пародонта и слизистой оболочке рта в подавлении локальных факторов гуморального иммунитета и состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости, а также усугублении имеющейся патологии, что приводит к неэффективности традиционных схем лечения.

Учитывая особенности патогенеза, возможности современных методов терапии, в том числе лазерных технологий, предполагается разработка алгоритмов лечения без применения противомикотических и антимикробных препаратов.

Диссертационная работа выполнена в контролируемом исследовании с использованием клинических и лабораторных методов исследования. Сбор и обработка данных о результатах исследования проводилось автором в соответствии с дизайном научной работы.

Использованы клинические, микробиологические, иммунологические, биохимические, морфологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом выявлена высокая частота кандидоносительства - 35,42%, а у лиц с хроническим гингивитом - дисбиоз в сторону кандидоза - 61,44%.

2. Морфогистохимические исследования тканей пародонта выявили у лиц с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством ранние признаки воспалительного процесса, а у лиц с хроническим гингивитом с дисбиозом в сторону кандидоза - явления выраженного хронического воспаления.

3. Выявленные взаимосвязи между концентрацией лактобактерий, микроэлементным составом, показателями хемилюминесценции и локальными факторами местного иммунитета в ротовой жидкости позволили выделить критерии диагностики и эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста.

4. Предложенный комплекс лечения хронического гингивита и гиперкератотических процессов в слизистой оболочке рта у лиц молодого возраста позволил устранить негативное воздействие дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), нормализовать состояние свободнорадикального окисления ротовой жидкости.

5. Доказана эффективность предложенных лечебно-профилактических комплексов у лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством, с хроническим гингивитом и дисбиозом в сторону кандидоза и у лиц с гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность проведенного исследования определяется формированием достаточного количества клинических наблюдений (n=660),

наличием групп сравнения, использованием современных методов диагностики - клинического, микробиологического, иммунологического, биохимического, рентгенологического, морфологического и иммуногистохимического методов исследований, обработки полученных результатов методами статистического анализа.

Диссертационное исследование выполнено в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России) на кафедре терапевтической стоматологии с курсом Института дополнительного профессионального образования (ИДПО), лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России и центральной научно исследовательской лаборатории (ЦНИИЛ), базе отдела морфологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России.

В результате поэтапного выполнения диссертационного исследования, автором получены сведения о распространенности воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта, обусловленных кандидоносительством и дисбиозом в сторону кандидоза, а также выраженных гистологических и иммуногистохимических изменений в тканях десны у лиц молодого возраста, что послужило выбором методов лечения и позволило внедрить их в учебный и лечебный процессы.

Апробация работы проведена на заседании кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России в 2016 году и проблемной комиссии - «Стоматология» ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России в 2016 году.

По теме диссертации опубликовано 63 печатные работы, из них 17 работ опубликованы в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ, в которых

должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, выполненных в соавторстве с Л.П. Герасимовой, М.Ф. Кабировой, М.М. Туйгуновым, Р.Р. Фархутдиновым, а также 4 монографии в соавторстве с Л.П. Герасимовой, М.Ф. Кабировой, Р.Р. Фархутдиновым, 5 учебных пособий с грифом УМО, 1 пособие - с грифом ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Получено 5 патентов на изобретения по теме диссертации и 2 приоритетные справки на изобретения: «Способ лечения воспалительных заболеваний пародонта, обусловленных наличием дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в зависимости от состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости» (приоритетная справка от 09.02.2015г. рег. №2015104598), «Способ лечения хронического воспаления тканей пародонта и слизистой оболочки с элементами гиперкератоза у лиц молодого возраста» (приоритетная справка от 01.04.2015г. рег. № 2015111907).

Общий объем публикаций, в том числе авторский вклад 30 у.п.л., опубликованные работы отражают основные результаты диссертации.

Результаты проведенного исследования обсуждались на научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», 2010 (Ижевск), на Республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы современной стоматологии», 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015 (Уфа), на III-й Российской научно-практической конференции «Профилактика стоматологических заболеваний и гигиена полости рта», 2010 (Казань), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 2011 (Казань), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии», посвященной 85 – летию со дня рождения профессора Г.Д. Овруцкого, 2013, 2014, 2015 (Казань), на научно-практической конференции «Прикладные методы диагностики и комплексное лечение в стоматологии», 2014 (Казань), на Всероссийском конгрессе «Стоматология большого Урала на рубеже веков», 2015 (Пермь), на секционном заседании «Актуальные вопросы

стоматологии» на неделе здравоохранения стран-участниц ШОС и БРИКС, 2015 (Уфа).

Личный вклад соискателя

Автором проанализирована научная литература и проведен патентно-информационный поиск по теме диссертации (100%). Определена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования (95%), самостоятельно проведены клинические и лабораторные методы исследования, статистическая обработка, анализ и обобщение результатов исследования, их систематизация и интерпретация (85%). Сформулированы выводы и практические рекомендации для практического и научного использования результатов обследования лиц молодого возраста (90%). Оформлена диссертация и опубликованы научные работы по всем разделам диссертации, неоднократно представляла результаты исследования на научных конференциях (90%).

Реализация результатов исследования

Материалы диссертационной работы легли в основу разработанных схем диагностики, лечения и диспансеризации лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством и хроническим гингивитом с дисбиозом в сторону кандидоза, гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта, обусловленных кандидоносительством и дисбиозом в сторону кандидоза. Предложенные схемы диагностики клинически интактного пародонта с кандидоносительством, хронического гингивита с дисбиозом в сторону кандидоза, гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта, современные методы лечения значительно увеличили медицинскую эффективность работы врача - стоматолога. Изданы учебные пособия с грифом УМО: «Кандидоз полости рта» (2011, 2013), «Поражение слизистой оболочки рта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта» (2011), «Морфология полости рта: норма и патология» (2011), с грифом ГБОУ ВПО БГМУ учебно-методическое пособие «Условно-патогенные грамотрицательные и грамположительные бактерии».

Практические рекомендации и материалы внедрены в работу государственных и частных учреждений г. Уфы, в том числе АУЗ «Республиканская стоматологическая поликлиника», Клиническая стоматологическая поликлиника ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 1», ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 2», ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 4», ООО «Дина Медсервис», ООО «Медсервис» г. Салават. Теоретические положения и результаты работы находят применение в учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, кафедре стоматологии общей практики и челюстно-лицевой хирургии ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, кафедре терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, кафедре стоматологии детского возраста, ортодонтии, профилактики стоматологических заболеваний ГБОУ ВПО ИжГМА Минздрава России, кафедре терапевтической стоматологии РУДН.

Объем и структура работы

Материалы диссертации изложены на 267 страницах машинописного текста, включают введение, обзор литературы, главы с описанием объекта и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографический список и приложения. Список литературы содержит 483 источника, из них 301 на русском языке, 182 на английском языке. Результаты исследования отражены в 65 рисунках и 18 таблицах.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)

1.1. Иммуномикробиологические аспекты полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста

Известные наблюдения об этиологии воспалительных заболеваний пародонта и заболеваний слизистой оболочки рта указывают на то, что основными возбудителями являются условно-патогенные грампозитивные и грамотрицательные бактерии [27, 302]. В то же время общепринятыми является мнение о том, что для их возникновения фоновыми явлениями выступают нарушения состояния слизистой оболочки рта и подавленные механизмы местного иммунитета полости рта [24, 152, 278, 359, 405].

Полость рта человека является уникальной экологической системой, в которой микроорганизмы формируют постоянную микробиоту, играющую важную роль в поддержании нормального гомеостаза полости рта, становлении и развитии иммунной системы, обеспечивает резистентность к колонизации аллохтонными или патогенными микроорганизмами. Нормальная микрофлора и адгезины бактерий входят в функциональное понятие «барьер колонизационной резистентности» слизистых оболочек. Постоянные микроорганизмы в полости рта часто ассоциированы с двумя главными заболеваниями – кариесом и воспалительными заболеваниями тканей пародонта.

Видовой состав микрофлоры полости рта в норме является постоянным. При этом количество микроорганизмов значительно колеблется.

На видовой и количественный процесс формирования микробиоты полости рта оказывают влияние различные факторы:

- анатомо-физиологическое состояние слизистой оболочки рта;
- pH, температура, уровень окислительно-восстановительных процессов в полости рта;
- секрция и состав ротовой жидкости;
- состояние зубов;
- уровень слюноотделения, функции жевания и глотания;
- уровень гигиены полости рта;
- состояние неспецифической резистентности организма.

Каждый из вышеперечисленных факторов оказывает влияние на качественный и количественный состав микрофлоры в различных биотопах полости рта и способствует поддержанию равновесия между микробными ассоциациями.

Различные аномалии и дефекты зубных рядов, кариозные поражения, патологические зубодесневые карманы, некачественно изготовленные протезы провоцируют увеличение количества микроорганизмов [161, 361, 373, 380, 396, 397, 399, 401].

В полости рта насчитывается около 400 штаммов различных микроорганизмов. Одними из основных ее обитателей являются анаэробные микроорганизмы (3/4 всех бактерий), остальные виды – факультативные анаэробы [15, 406].

Принято считать, что до 50% микробного пейзажа составляют различные грамположительные факультативные кокки (Spp. *Staphylococcus*: *epidermidis*, *aureus*; Spp. *Streptococcus*: *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. milleri*; *Peptococcus*), 20-25% грамотрицательные анаэробные кокки - Spp. *Veillonella*, Spp. *Neisseria*, 20-25% дифтероиды Spp. *Lactobacillus*, Spp. *Corynebacterium*, Spp. *Bacteroidaceae* (*P. Bacteroides*, *P. Porphyromonas*, *P. Prevotella*, *P. Fusobacterium*, *P. Leptotrichia*), Spp. *Actinomycetaceae*, Spp. *Spirochaetaceae*. При развитии патологических процессов могут выделяться

следующие представители этого семейства: *Escherichia*, *Aerobacter*, *Proteus*, *Klebsiella* [234, 315, 432, 433].

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* у соматически и стоматологически здоровых лиц или отсутствуют, или встречаются в очень незначительном количестве [324, 326, 327, 328, 338, 343, 346, 355].

К условно-патогенной микрофлоре ротовой полости также относятся микроорганизмы рода *Clostridium* [274]. Стрептококковая микрофлора, представленная *S. salivarius*, *S. sanguis* и *S. mitis*, а также вейлонеллы и дифтероиды оказывают стабилизирующее влияние на микрофлору ротовой полости, а *S. mutans*, лактобациллы, бактероиды и актиномицеты – агрессивное влияние [12, 347, 351, 377].

Количество бактерий в ротовой жидкости изменяется от 43 млн до 5,5 млрд в 1 мл (средний показатель - 750 млн в 1 мл), в бляшках и десневой борозде – 200 млрд клеток в 1 г пробы, в 1 мг вещества зубного налета находится 500 млрд клеток [200, 468].

В здоровой десневой борозде количество бактерий незначительно, с преобладанием факультативных грамположительных микроорганизмов. Могут не обнаруживаться, или обнаруживаться в очень малых количествах патогены пародонтита, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, спирохеты.

При развитии гингивита происходит увеличение числа бактерий в 10-20 раз. Преобладают представители факультативных грамположительных кокков с одновременным увеличением и количества облигатных грамотрицательных анаэробов и смена кокковой флоры палочковидными формами. Микрофлора становится более разнообразной. Фузобактерии, бактероиды, гемофильные палочки, кампилобактерии и др. составляют 45% всей культивируемой флоры. Грамположительные микроаэрофильные палочки, в основном, *Actinomyces naeslundii*, *A. viscus*, *A. israelii* обнаруживаются с частотой около 25%. В небольших количествах

выделяются пропионибактерии и эубактерии. Грамположительные факультативно-анаэробные стрептококки в 27% [59, 348, 415, 469].

При пародонтите микрофлора полости рта становится разнообразней и может состоять из представителей около 150 различных видов, среди которых есть спирохеты и бактериоды [164, 176, 365, 398, 422, 430, 434, 456, 457].

Ведущим этиологическим фактором воспалительных заболеваний пародонта, по данным отечественных и зарубежных исследователей, является микрофлора зубной бляшки, образующейся на пелликуле зуба в области зубодесневой борозды (грамположительные и грамотрицательные кокки, палочки и спирохеты, *Bacteroides melaninogenicus*, *Actinomucous viscosus*, *Actinomucous naeslundii*). В тканях пародонта воспалительный процесс возникает при колонизации поверхности десны и зубов факультативными анаэробными бактериями (*A. Viscosus*, *Str. Mutans*, *B. melaninogenicus*, *F. nucleatum*). Источником «зубной» бляшки является мягкий зубной налет, в котором пародонтопатогенные микроорганизмы пребывают в преморбидном состоянии. Микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности проходят через эпителий слизистой оболочки рта и внедряются в подлежащие ткани. Основным механизмом микробной инвазии в ткани пародонта и слизистой оболочки рта является их транслокация из «зубной» бляшки с инфицированием всего комплекса. При этом происходит преодоление пародонтопатогенными бактериями иммунобиологических барьеров ротовой полости. Альтерация тканей пародонта происходит в результате взаимодействия микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности и «хозяина» [21, 25, 49, 124, 164, 253, 382, 409]. Важнейшим компонентом «зубной» бляшки являются бактерии, которые находясь в сложных симбиотических связях, проявляются не только бактериальным компенсализмом, но и конкуренцией. От этого зависят ее состав и свойства. Состав «зубной» бляшки в зависимости от локализации (наддесневая и поддесневая) неодинаков. На бляшках зубов верхней челюсти чаще обитают

стрептококки и лактобациллы, на бляшках нижней челюсти – вейллонеллы и нитевидные бактерии. Актиномицеты выделяются из бляшек на обеих челюстях в одинаковом количестве [164, 352, 402, 403, 460].

С точки зрения этиологии болезней пародонта зубная бляшка более агрессивна, чем твердые зубные отложения не только за счет большого количества микрофлоры, а в основном из-за изменений её вирулентности. К этим микробным формам относятся: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*, *Selenomonas species*, *Eubacterium species*, *Streptococcus intermedius*, *Spirochaetes* и некоторые другие [164].

Микроорганизмы «зубной» бляшки делятся на две группы: первая, состоящая из *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophyllus*, *Str. Sobrinus* – кариесогенная. Вторая – пародонтопатогенные, к которой относятся *Streptococcus sanguis*, *Veillonella parvulla*, *Streptococcus uberis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea*, *Rothia dentacariosa*, *Actinomyces viscosus*, *Phopronibacterium aches*, *Praevotella intermedia*, *Fusobacteriae spirochetes*, *Veillonella alcalescens*, *Actinobacillus* и др. [164].

В микробиоценозе зубного налета соотношения между бактериями следующие: факультативные стрептококки – 27%, факультативные дифтероиды – 23%, анаэробные дифтероиды – 18%, пептострептококки – 13%, вейллонеллы – 6%, бактероиды – 4%, фузобактерии – 4%, нейссерии – 3%, вибрионы – 2%. В налете также может обнаруживаться шесть видов грибов [162].

В этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта принадлежит минерализованным зубным отложениям, формирование которых происходит в результате обызвествления мягкого зубного налета [33, 93, 164, 311].

Kaufman H. et al. (1984) в эксперименте установили, что окклюзионная травма изменяет качественный и количественный состав микрофлоры [202].

Установлена прямая связь между изменением экологии зубного налета, появлением агрессивной микрофлоры и иммунной защитой пародонта при нарушении системных механизмов иммунитета. Изменение белкового и минерального состава ротовой и десневой жидкостей, активности ферментов и содержание иммуноглобулинов приводят к снижению защитно-приспособительных механизмов тканей десны [10, 19, 388].

Таким образом, одним из наиболее информативных показателей - индикаторов состояния как организма в целом, так и полости рта является микрофлора, её взаимоотношения с эпителиоцитами, а также взаимодействие факторов местного иммунитета, неспецифической резистентности и специфического иммунитета [268].

Состояние местного иммунитета обеспечивает полноценную защиту организма от патогенных воздействий и является частью общего иммунитета [83, 230].

За счет содержащихся в ротовой жидкости антимикробных веществ, таких как лизоцим, лактоферрин, ферменты и иммуноглобулины, осуществляется ее защитная функция по предупреждению проникновения, развития и уничтожения, попадающих в полость рта бактерий и вирусов [460]. Слюнные иммуноглобулины, адсорбируясь на бактериях, действуют в границах антиген-антитело [181].

С тканями пародонта связаны преимущественно пять классов иммуноглобулинов (IgA, IgM IgG), антитела класса A, причем в секреторной форме (SIgA), и дефицит одного фактора может быть компенсирован активацией другого [240]. В результате взаимодействия IgM и IgG с антигенами образуются комплексы «антиген-антитело», которые в свою очередь активируют систему комплемента [193].

Имуноглобулин G активирует всю систему комплемента и связывается с антигенами, находящимися на поверхности клеток, приводя к тому, что данные клетки становятся более доступными для фагоцитоза. В свою очередь, IgM нейтрализует инородные частицы, вызывает процессы

агглютинации и лизиса клеток. Секреторный IgA связывает антигены и вызывает их лизис, замедляет прикрепление бактерий и вирусов к клеткам слизистой оболочки рта, что препятствует возникновению воспалительного процесса, а также их адгезию к зубной эмали. Препятствует проникновению аллергенов через слизистую [139].

Секреторный IgA формируется клетками эпителия из мономерных молекул, находящихся в крови, путем присоединения дополнительного «секреторного» компонента, соединяющего мономерные молекулы IgA в димеры и придающие им новые свойства, в частности, устойчивость к ферментам и повышенную активность. Неспецифические защитные факторы слюны - лизоцим и секреторный IgA входят в функциональное понятие «барьер колонизационной резистентности» слизистых, в формировании которого принимает участие, с одной стороны, нормальная микрофлора, с другой - эпителиоциты и их рецепторы, комплементарные адгезинам бактерий, которые формируют микробиоценоз конкретного биотопа [119, 210].

В настоящее время имеются убедительные данные о роли иммунных факторов в формировании резистентности к кариесу. При рассмотрении значения иммунологических нарушений в процессе возникновения и развития кариеса выявляется, с одной стороны, недостаточность защитных механизмов полости рта (местных), с другой – повреждение иммунологической системы целостного организма. У кариес - восприимчивых, а также у кариес резистентных лиц выявлено, что уровень IgA и IgG в ротовой жидкости изменяется, но в сыворотке крови остается неизменным. У кариесрезистентных лиц обнаружено высокое содержание SIgA. При недостаточной выработке SIgA в качестве компенсации происходит увеличение синтеза IgM. В случае отсутствия в слюне IgA и IgM или значительного снижения отмечается тенденция к увеличению интенсивности кариеса. Механизм влияния секреторного иммуноглобулина на восприимчивость зубов к кариесу объясняется его внедрением в зубную

бляшку и пелликулу, в результате чего уменьшается фиксация микроорганизмов на поверхность зуба, а также ускоряется их фагоцитоз нейтрофилами [18, 38, 303, 308, 395].

Известно, что нарушения местного иммунитета приводят к развитию кариеса, заболеваний тканей пародонта, слизистой оболочки рта и зависят от концентрации секреторного IgA. Снижение уровня SIgA приводит к развитию часто повторяющихся патологических процессов в полости рта [210, 304, 394]. Содержание SIgA в ротовой жидкости до лечения, на этапах и после санации полости рта позволяет характеризовать стоматологический уровень благосостояния полости рта [22, 26, 71, 138].

Концентрация SIgA, IgA, IgM, IgG в ротовой жидкости возрастает при развитии воспалительных процессов [245]. Так при гингивите, в ротовой жидкости происходит изменение содержания лизоцима, SIg A и IgG [13]. Титр IgA, IgG зависит от уровня гигиены полости рта [297].

Несмотря на то, что в ответ на антигены микроорганизмов, вызвавших пародонтит, формируются антитела, общий уровень IgG, IgA, SIgA, лизоцима в ротовой жидкости снижен при всех формах и стадиях воспалительных заболеваний пародонта [164].

Высокий уровень лизоцима, способен стимулировать синтез SIgA. В случаях, если лизоцим недостаточно активен, этот дефицит компенсируется высоким уровнем иммуноглобулинов, усиленной продукцией SIgA, т.е. происходит компенсация дефицита одного фактора другим, потенцируя неспецифическую защиту ротовой полости. При воспалительных заболеваниях пародонта такой компенсации не происходит. Местный дефицит иммунной защиты при гингивите связан не только с дефицитом отдельных факторов, сколько с неспособностью компенсации дефицита лизоцима иммуноглобулинами. Установлено, что высокий уровень лизоцима в крови практически не влияет на концентрацию его в ротовой жидкости. Это указывает на автономность секреторных систем, обеспечивающих поступление лизоцима в ротовую жидкость [205]. Активность лизоцима

значительно возрастает на фоне профессиональной и рациональной гигиены, санации полости рта [214].

1.2. Некоторые аспекты нарушений микробиоценоза полости рта у пациентов с заболеваниями пародонта и слизистой оболочки рта

Микробиоценоз - это эволюционно сложившаяся экологическая система, представляющая собой совокупность микроорганизмов, обитающих в определенном биотопе [162]. Качественный и количественный состав микроорганизмов относительно стабилен для конкретного биотопа. Такая относительная стабильность объясняется приспособлением микроорганизмов к определенным условиям жизни в биотопе, сложившаяся в ходе эволюции. Но при этом, видовой состав микроорганизмов подвержен влиянию факторов внешней среды, характера питания, возраста, времени года, уровня гигиены [231, 325]. Между отдельными сочленами биотопа в зависимости от видовой принадлежности складываются разные взаимоотношения: индифферентные, антагонистические или симбиотические [238]. В литературе такую экосистему часто называют микробиоценозом.

Среда ротовой полости представляет особую экологическую систему, в которой происходит формирование резидентной микрофлоры [238, 330]. Многие авторы рассматривают ротовую полость как биологическую систему, сбалансированную не только по уровню микрофлоры, но также по состоянию ротовой жидкости и слизистой оболочки [15, 164].

Ротовая полость содержит огромное количество самых разнообразных видов микробов, которые в норме находятся в сбалансированном с организмом состоянии и не причиняют ему вреда. Известно, что нормальная флора является для макроорганизма «биологическим барьером», препятствующим размножению патогенной флоры. Кроме того, доказано ее участие в процессах пищеварения, обмена веществ, синтеза витаминов [274]. От микроэкологического благополучия зависят не только развитие

воспалительных заболеваний полости рта, но и их течение, прогноз и исход [146, 220].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что различные представители анаэробной, аэробной кокковой флоры, непатогенные коринебактерии и лактобактерии являются постоянными обитателями полости рта. В целом, в полости рта выявлено до 300 – 400 видов микроорганизмов. Количественные показатели каждого вида микроорганизмов в норме колеблются в пределах 10^2 - 10^3 КОЕ/мл [277].

Одним из основных составляющих микробиоценоза ротовой полости является ротовая жидкость. Содержание в ней факторов неспецифической резистентности организма определяет ее антимикробные свойства [210]. Изучение взаимосвязи свойств ротовой жидкости от состояния организма выявило их изменения при некоторых соматических заболеваниях и вмешательствах [160, 203]. Отмечается, что воспалительные процессы пародонта сопровождаются качественными и количественными изменениями показателей неспецифической и секреторной защиты ротовой жидкости.

Известно, что основным этиологическим фактором развития пародонтита является микробный, которому многие исследователи отводят роль пускового механизма. При этом, считается, что повреждающий эффект микроорганизмов определяется состоянием местной и общей защиты макроорганизма [59].

Современный уровень знаний о патогенности бактерий позволил признать некоторые их виды в качестве специфических пародонтопатогенов и сформулировать так называемую специфическую теорию пародонтита [76]. Исследователями установлены 5 - 8 патогенов, чаще остальных высеваемых. К ним относятся *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, простейшие. Значительная обсемененность пародонтального кармана и зубного налета, по мнению авторов, предопределяет их активное участие в развитии воспалительно-деструктивного процесса. Но в то же время авторы не исключают наличие

пародонтопатогенных микроорганизмов в полости рта при интактном пародонте [88].

Исследования вирулентности пародонтопатогенных бактерий выявили их способность выделять вещества, которые интенсивно разрушают коллагеновые волокна. По данным Е.Г.Зеленовой и соавторов (2004), указанные микроорганизмы продуцируют некротизирующие ферменты и экзотоксины, в том числе коллагеназу, эластазу, фибринолизин, гиалуронидазу, оказывающие деструктивное действие на ткани пародонта. Изучая патогенные свойства микроорганизмов, заселяющих ротовую среду, выделили три основных фактора: выживаемость в среде биотопа, инвазивность и выработку литических ферментов. Авторы установили, что бактерии проникают через мембрану в клеточные вакуоли, затем в цитоплазму. Проникновение через клеточную мембрану микроорганизмы осуществляют за счет микрофиламентов и микротубул. Однако исследователи отмечают, что высокой активностью обладают не все пародонтопатогенные бактерии, некоторые из них образуют колонии, не проникая в ткани. При этом формируется многозвеньевая цепь причинно-следственных связей, вначале которой микроорганизмы с их патогенными свойствами, приводящие к деструкции пародонта.

В развитии воспалительных заболеваний пародонта большинство исследователей особое значение придают актиномицетам [103, 274]. Авторы указанных работ выделяют 5 серотипов этих бактерий и вариабельность их генотипа, которые имеют определяющее значение в этиологии воспаления пародонта. Основным фактором патогенности актиномицетов является их способность вырабатывать лейкотоксин, который вызывает лизис лейкоцитов, вследствие чего снижаются защитные функции тканей. Бактерии вырабатывают также вещества, значительно улучшающие адгезию микроорганизма к тканям и расщепляющие коллагеновые волокна.

Другим важным пародонтопатогеном является *Porphyromonas gingivalis* – грамотрицательный анаэроб, часто встречающийся в участках выраженной

деструкции пародонта. Исследования, проведенные Б.С.Макарян (2015) и J.K. Patra et al. (2014) показали, что эти бактерии способны вызывать эндотоксин – вещество, обладающее широким спектром патогенных свойств. Посредством выработки медиаторов воспаления бактерии индуцируют лизис костной ткани и одновременно ингибируют ее восстановление. Авторы цитируемых работ отмечают высокую протеолитическую активность микроба, имеющую важное значение в поддержании процесса колонизации и инвазии пародонта. В работах указывается наличие высокого уровня антител, специфичных к данному микробу в ротовой жидкости и сыворотке крови больных пародонтитом, что, по мнению авторов, является доказательством доминирующей роли данного пародонтопатогена в генезе деструктивных форм пародонтита.

Среди наиболее вероятных возбудителей воспалительных заболеваний пародонта является неподвижный, грамотрицательный анаэроб *Prevotella intermedia* [164, 353]. В отличие от других пародонтопатогенных бактерий *Prevotella intermedia* продуцируют гидролитические ферменты, расщепляющие белки пародонтальной ткани, которые могут служить питательным субстратом для других микроорганизмов. Авторы особенно подчеркивают роль этих бактерий в инициировании пародонтита. Основанием тому служит высокая частота выявления *Prevotella intermedia* у больных с острым и прогрессирующим течением пародонтита, которая в 5 – 10 раз больше, чем у больных с вялотекущим или хроническим пародонтитом.

Развитие воспалительно-деструктивных процессов многие исследователи связывают и с другими микроорганизмами, среди которых особо выделяют простейшие - *Treponema denticola* и *Treponema socranskii*. Эти микроорганизмы составляют до 30% от общего количества бактерий, заселяющих полость рта у больных пародонтитом, способны активизировать выработку интерлейкина - 1 и вырабатывать протеазу [164, 354]. Однако исследователи считают, что наличие их в полости рта не является

обязательным условием для развития заболевания.

Известно, что большая часть пародонтальных микробов сконцентрирована в зубном налете. Изучение структурной организации микробного состава налета Е.Г.Зеленовой и соавторов (2004) показало, что 70% в нем занимают стрептококки, 15% вейлонеллы и нейсерии, небольшую часть составляют дифтероиды, стафилококки, фузобактерии, актиномицеты и дрожжеподобные грибы. Однако в различных участках дентального налета встречаются разные группы бактерий. Так, согласно их исследованиям в той части налета, которая откладывается на поверхности зуба преимущественно, выделяются грамположительные кокки и палочки. В зоне, прилегающей к эпителию, развиваются в основном грамотрицательные кокки и палочки, волокнистые микроорганизмы, подвижные палочки и большое количество спирохет, и наконец, в апикальной части поддесневое налета заметно увеличение количества грамотрицательных анаэробных палочек и простейших.

Неорганическая часть дентального налета представлена кальцием и фосфором, источником этих веществ является ротовая и десневая жидкости [19]. По данным авторов, изучавших химический состав дентального налета нейтронно-активационным методом, микроэлементы представлены 17 наименованиями.

Механизм образования зубного налета до конца не изучен. Развитие налета происходит в три стадии. На первой стадии образуется дентальная кутикула, путем осаждения на эмали слюнных гликопротеинов, источником которых является также десневая жидкость. На второй стадии происходит усиленная адгезия на поверхности кутикулы грамположительных кокков, стрептококков. На третьей стадии происходит вторичная колонизация и созревание налета, который представляет собой уже полиморфное образование. Авторы подчеркивают, что образования, состав и скорость развития дентального налета зависят от индивидуальных особенностей каждого человека, поскольку зависят от состава ротовой жидкости,

активности иммунных механизмов, характера питания, климатических и экологических факторов. Данное положение согласуется с результатами аналогичных исследований [15, 97].

Большинство исследователей рассматривают пародонтальный карман как самостоятельное звено в патогенезе пародонтита [187]. В связи с этим, в литературе имеется множество сообщений о микробном составе кармана, который отличается разнообразием и включает факультативные кокки, лактобактерии, облигатные анаэробы, фузобактерии, простейшие и грибы рода *Candida* [154, 306, 319, 322, 334, 356]. Ключевую роль в развитии пародонтита авторы указанных работ, отводят грамотрицательной анаэробной микрофлоре содержимого кармана как специфическому фактору.

Отмечено, что при различной стадии и степени тяжести пародонтита состав микробной флоры пародонтального кармана подвержен значительным колебаниям. Так, микроскопия содержимого кармана, проведенная в работах Л.Ю.Ореховой (2013) показала, что число кокков и неподвижных палочек ведет себя относительно стабильно в период ремиссии заболевания, тогда как их количество уменьшается в 2 раза при резком увеличении числа подвижных и извитых форм при обострении воспалительно-деструктивного процесса. Однако результаты других исследований не выявили корреляцию данных микробиологических исследований с клиническим течением пародонтита. Авторы также отмечают отсутствие связи между видовым составом микрофлоры кармана и наличием у пациентов хронических соматических заболеваний [5, 46, 59, 103, 320, 330].

Интересные данные приводятся в исследованиях, касающихся корреляции между клиническими признаками воспаления и количеством грамотрицательной анаэробной флоры содержимого кармана [187, 313, 314]. При значительной кровоточивости десен преобладают *Porphyromonas gingivalis* и фузобактерии [107], а при гноетечении *Porphyromonas gingivalis* и актиномицеты [116]. Вместе с тем, имеются сообщения об отсутствии видовой зависимости от клинического проявления заболевания [164].

Исследования, проведенные И.В.Безруковой и А.И Грудяновым (2002), показали изменения в микробном составе пародонтального кармана в зависимости от его глубины. Согласно данным А.И. Грудянова (2009) в кармане глубиной более 6 мм уменьшается количество кокков и в 7 раз увеличивается количество извитых форм, т.е. возрастает число более агрессивных бактерий. Количество анаэробных микроорганизмов в пародонтальном кармане в 1000 раз больше количества аналогичных микробов в слюне. Эти данные еще раз свидетельствуют в пользу специфичности анаэробной микрофлоры в этиологии пародонтита.

Бактериальная колонизация занимает сложный, многозвеньевой механизм поражения пародонта, но эффект этого воздействия зависит от иммунной системы организма, которая может играть как протективную, так и деструктивную роль [274, 307].

В функциональном отношении различают клеточный и гуморальный компоненты иммунной системы. Клеточное звено опосредуется Т-лимфоцитами, отвечающими за образования цитокинов (лимфокины). Эти клетки предназначены для уничтожения антигенов и усиливают иммунный ответ. Гуморальный компонент иммунной системы опосредуется В-лимфоцитами, и несут поверхностный иммуноглобулин (антитело), который первым реагирует на антигены [464, 466, 467]. Ф.Ю. Гариб и Гариб В.Ф. (2000) особо подчеркивают, что иммунный дисбаланс имеет патогенетическое значение, поскольку иммунные механизмы, в норме предназначенные для отражения эндогенной и экзогенной агрессии, направляют свое действие против собственных тканей организма.

Анализ литературных данных свидетельствует о нарушениях обеих звеньев иммунитета при пародонтите.

Согласно исследованиям, проведенным Масыгутовой Л.М. (2013) и Маянским Д.Н. (1991), при микробной сенсibilизации происходит нарушение иммунного ответа, который реализуется клеточными и гуморальными факторами. Авторы считают, что при пародонтите

развивается дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов.

Происходит депрессия клеточного звена иммунитета, характерная для генерализованного пародонтита [479]. Некоторые исследования дают основание полагать, что соотношения хелперных и супрессорных популяций в крови больных ХГП является показателем активности заболевания [407, 408, 410, 411, 431].

При воспалительных заболеваниях пародонта происходит увеличение концентрации IgA, G, M в сыворотке крови [388]. Особенно высоким было содержание Ig G и IgA. При сравнительном анализе уровней IgG и IgA периферической и десневой крови у пациентов с хроническим воспалением, выявлено повышенное содержание антител в образцах крови, полученных из десны. Авторы, проводя сравнение показателей иммуноглобулинов, приходят к заключению, что около 19 % IgG и 22 % IgA, обнаруженного в десневой крови, образуются местно.

В доступных источниках отмечается большое разнообразие и противоречивость данных о состоянии иммунологической реактивности организма при пародонтите. Это можно объяснить выбором способов и методов оценки уровня иммунитета, а также его зависимостью тяжести заболевания, возраста пациента, наличия общесоматической патологии и генетической предрасположенности [333, 366].

В связи с этим некоторые исследователи признают, что системные сдвиги в иммунной системе не всегда достаточно точно отражают особенности местных иммунологических сдвигов, хотя естественно между ними имеется определенная связь.

Важным моментом, которое обосновывает необходимость изучения местного иммунного ответа при развитии воспаления в десне, является его автономность и доступность для изучения [143]. Поэтому в последние годы появилось большое количество исследований роли местного иммунитета в развитии гингивита.

Имеющиеся данные свидетельствуют о ведущей роли секреторного IgA

и лизоцима в системе слизисто-секреторной защиты, которая совместно с эпителием составляют первичный барьер для колонизации и инвазии микроорганизмов [235, 241, 267].

Одним из основных звеньев антимикробной защиты являются фагоциты. Исследования показали, что в фагоцитозе бактерий участвуют полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ). Активность ПЯЛ определяется способностью их к перемещению в сторону раздражителя (хемотаксис). Главная роль в активации данного процесса принадлежит хемокинам. Исследования показали, что при начальном пародонтите активность хемотаксиса снижена, а при более выраженном воспалении функция ПЯЛ будет повышена. Изучение данного вопроса выявило, что недостаточность фагоцитарной активности является одним из главных этиопатогенетических факторов в развитии деструкции в тканях пародонта. Также определенная роль в развитии деструктивных процессов принадлежит нейтрофилам, повышенному продуцированию интерлейкинов. Роль интерлейкинов в развитии деструктивных процессов в периодонте и кости альвеолы была доказана экспериментально [99, 113, 168, 332, 378].

В исследованиях S. Shinozaki, M. Moriyama, J.N. Hayashida (2012) были изучены механизмы уничтожения микроорганизмов, захваченными фагоцитами, которые осуществляются посредством дегрануляции. Результаты исследований подтверждают важность роли ПЯЛ в ликвидации пародонтопатогенных микроорганизмов.

Ряд исследователей полагают, что недостаточность функциональной активности ПЯЛ связана с внешними наследственными и генетическими факторами [334]. Согласно их данным врожденные или приобретенные функциональные нарушения процессов фагоцитоза встречаются у 83% больных пародонтитом. Вместе с тем, по мнению других исследователей функциональные нарушения в системе ПЯЛ не всегда могут служить показателем активности воспалительно-деструктивных процессов пародонта, поскольку аналогичные нарушения встречаются у лиц с интактным

пародонтом, поэтому активность ПЯЛ может характеризовать лишь снижение неспецифической защиты макроорганизма [334].

В последнее время получила признание цитокиновая концепция, подтверждающая иммунологический аспект развития воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта.

Цитокинам в развитии иммунного ответа принадлежит роль медиатора межклеточного взаимодействия. Обладая как провоспалительной, так и катаболической активностью, цитокины приводят к повреждению здоровой ткани [342].

При исследовании спектра цитокинов у больных с хроническим воспалением пародонта и слизистой оболочки было выявлено 4-х кратное увеличение ИЛ-1 (провоспалительный цитокин) в содержимом пародонтального кармана по сравнению со здоровыми донорами, тогда как уровень цитокина ИЛ-4 (противовоспалительный цитокин) у больных пародонтитом было значительно ниже, чем у здоровых. Авторы считают, что снижение ИЛ – 4 и повышение ИЛ – 1 в зубодесневой жидкости можно рассматривать как неблагоприятный признак в течение хронического воспаления пародонта [195, 282, 342].

Известно, что микробный состав биотопа подчинен общим законам функционирования экосистемы живой природы [59]. Изменение в сложившейся экосистеме могут происходить в зависимости от времени суток, сезонности, социальных и экологических факторов. При этом изменения касаются в основном только количественных характеристик, тогда как видовое представительство у конкретного индивидуума остается практически постоянным.

В последние годы значительно возрос интерес исследователей к проблеме дисбиотических состояний, обусловленных нарушением количественного и качественного состава нормальной микрофлоры открытых полостей организма человека [15]. Данная проблема вышла за рамки интересов микробиологов и превратилась в междисциплинарную

проблему [344]. Авторы объясняют повышенный интерес клиницистов к этой проблеме тем, что внедрение в медицинскую практику антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов широкого спектра действия способствует более частому формированию дисбиоза различных отделов пищеварительного тракта, нередко связанного с болезненными проявлениями.

Как показывают исследования Е.А.Александрова (2014), защитные функции нормальной микрофлоры объясняются их опосредованным антагонизмом по отношению к условно-патогенным и патогенным микроорганизмам, предотвращением колонизации и препятствием к инвазии микробов во внутреннюю среду. Кроме того, симбиотическая флора способствует местному антигенному раздражению поверхности слизистой оболочки, синтезу иммуноглобулинов, увеличению уровня комплемента.

Известно, что микрофлора может быть таковой только при физиологическом состоянии организма. Как только в организме развиваются патологические изменения, состав и свойства микрофлоры меняются, нарушаются ее функции. Нарушения нормального баланса между микроорганизмами именуется дисбиозом или дисбактериозом.

По мнению В.С.Иванова (2001) дисбиоз - это нарушения микробиоценозов различных биотопов организма, выражающиеся в изменении инфраструктурного отношения анаэробы/аэробы, популяционных изменениях численности и состава микробных видов различных биотопов, изменений их метаболической активности. Автор особо подчеркивает роль дисбиозов в этиологии и патогенезе многих патологических состояний.

Рассматривая нарушения нормального баланса микроорганизмов как важный этиологический фактор и патогенетическое звено большинства заболеваний воспалительного характера, исследователи отмечают необходимость всестороннего изучения данного аспекта [41].

Однако если раньше понятие дисбактериоз связывали только с заболеванием кишечника, то в настоящее время имеются убедительные

данные о дисбиотических изменениях сопутствующие различным патологиям других органов и систем.

Так, исследования Л.А.Соболевой и соавторов (2012) выявили изменения нормальной флоры кожи, ротовой полости и кишечника у больных с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей. Авторы утверждают, что у обследуемых больных формируется системное нарушение основных биоценозов с преимущественной персистенцией патогенных микроорганизмов.

Исследования О.А.Гаврилова и соавторов показали, что дисбиотические сдвиги в желудочно-кишечном тракте отмечаются у больных с язвенной болезнью желудка.

Имеются сообщения о связи дисбиоза половых путей и инфекционно - воспалительных заболеваний женских половых органов, дисбиоза микрофлоры зева с заболеваниями ЛОР органов.

Одним из основных звеньев в патогенезе ожоговой болезни у детей считается дисбиоз кишечной микрофлоры.

Эмбриологическое, анатомическое и функциональное единство пищеварительного тракта определяет интерес исследователей в изучении дисбиотического процесса биотопа полости рта.

В литературе имеются сведения о нарушении состава микрофлоры при заболеваниях слизистой оболочки рта [61]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что хронические заболевания СОР сопровождаются существенными изменениями качественного и количественного состава микрофлоры. Авторы цитируемых работ полагают, что дисбиотические изменения носят характер дисбактериозов, основанных на выделении и количественном определении основных видов микроорганизмов полости рта. Исследователи рекомендуют систематизацию больных по степени выраженности дисбиотических сдвигов. По мнению авторов, рекомендуемая классификация хотя и условна, однако позволяет более дифференцированно подходить к диагностике, лечению и

прогнозированию заболеваний слизистой оболочки рта.

Как показывают исследования, развитие дисбактериозов отягощает основное заболевание и ухудшает прогноз, в связи, с чем авторы подчеркивают актуальность разностороннего изучения дисбиоза.

Проблема дисбактериозов вызывает немало дискуссий с крайним диапазоном суждений. Автор, признавая возможность существования дисбактериоза как патологического состояния, тем не менее, утверждает, что такой нозологической единицы не существует. При этом подчеркивается важность изучения особенностей клинического проявления дисбактериоза, характеризующееся исключительно большим разнообразием и неспецифичностью [184].

В литературе также существуют различные точки зрения на механизмы развития дисбиозов. Ряд исследователей считают, что в патогенезе дисбиозов различных отделов желудочно-кишечного тракта ключевую роль играет общесоматическое заболевание, другие же, в развитии дисбиоза придают нерациональному медикаментозному лечению [177, 208, 209].

Многочисленные исследования убедительно показывают, что в процессе формирования воспалительно-деструктивных изменений у больных пародонтитом, различные звенья иммунной защиты и бактериальная колонизация находятся в сложных взаимодействиях. Вместе с тем, дальнейшее, более детальное изучение микрофлоры ротовой среды и закономерностей ее изменений на различных стадиях заболевания, а также исследования корреляции между клиническими, микробиологическими и иммунологическими параметрами позволит более точно определить роль микробного и иммунного факторов в развитии нарушений микробиоценоза полости рта при пародонтите.

1.3. Характеристика биохимического состава ротовой жидкости в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста

Регуляция кислотно-основного равновесия в полости рта контролирует и поддерживает состояние гомеостаза ротовой полости. Это обеспечивает такие биохимические процессы, как де- и реминерализация эмали, дентина и цемента, бляшко- и камнеобразование, способствует существованию сапрофитных и патогенных бактерий полости рта [291].

Минерализация ротовой жидкости поддерживает оптимальный химический состав твердых тканей. Из ротовой жидкости в эмаль зуба диффундируют ионы кальция, фосфора и др. В связывании кальция с поверхностными слоями эмали активно участвуют компоненты ротовой жидкости, за счет проницаемости эмали [71].

Минеральный состав ротовой жидкости определяет процессы образования минерализованных зубных отложений и развития гингивита [47, 136].

Важная роль иммунного ответа принадлежит кальцию. Иммунокомпетентные клетки активируются за счет Са-зависимого механизма. Так переход Т-клеток с экспрессией рецепторов для интерлейкина-2 происходит только в присутствие ионов кальция [32]. ПЯЛ переходят в состояние функциональной активности при наличии ионов кальция. При высоком содержании внутри- и внеклеточного кальция происходит усиление функции противовоспалительного интерлейкина-1.

Снижение концентрации ионов кальция в ротовой жидкости происходит при проведении профессиональной гигиены полости рта [297]. Ионы кальция, воздействуя на фазу экссудации, приводят к снижению проницаемости тканей слизистой оболочки рта. Кроме того, противовоспалительное действие ионов кальция проявляется торможением процессов окислительного фосфорилирования. При увеличении

концентраций кальция и фосфатов происходит снижение кариесогенных факторов зубного налета.

Деструкция тканей пародонта сопровождается нарушением распределения Ca и Mg в кости. Meyle J. с соавторами (1987) и Kyraner T. и соавторы (1991) выявили при развитии гингивита и пародонтита насыщение плазмы крови ионами кальция при дефиците магния, цинка и меди.

Ротовая жидкость перенасыщена ионами Ca^{2+} и HPO_4^{2-} и поддерживает постоянство тканей зубов и пародонта, регулируя pH слюны [15].

В патогенезе воспалительных процессов слизистой оболочки рта принадлежит цитотоксической активности естественных киллеров (СД 56 и СД 16), которые активируются ионами калия и поддерживаются состоятельностью калиевых каналов клеточных мембран [281].

Микродозы фтора стимулируют неспецифическую резистентность организма, за счет увеличения активности лизоцима, уровня SIgA и выработки противострептококковых антител [205].

Данные из литературных источников указывают на повышение восприимчивости тканей пародонта, слизистой оболочки рта и твердых тканей зубов к действию инфекционных агентов за счет дефицита и дисбаланса макро- и микроэлементов в полости рта. Это происходит за счет того, что деятельность иммунокомпетентных клеток, их участие в иммунобиологических процессах тесным образом связаны с обменом минеральных веществ в организме, определяется состоянием кальций-магниевых и натрий-калиевых каналов [258].

Концентрации основных ионов в ротовой жидкости являются диагностическими критериями, которые могут оценить, как текущее состояние пациента, так и качество лечебно-профилактических мероприятий.

1.4. Роль нарушения процессов свободнорадикального окисления ротовой жидкости в развитии воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста и методы его коррекции

Свободнорадикальное окисление (СРО) является одним из важнейших механизмов реализации большого числа физиологических и метаболических процессов в живых организмах. Нарушение СРО может явиться причиной развития различных заболеваний [122].

Различные виды свободных радикалов образуются в ходе множества окислительно-восстановительных процессов: микросомальное и митохондриальное окисление, фагоцитоз, ферментативные реакции с участием гидролаз, оксидаз, дегидрогеназ; реакции автоокисления; биосинтеза, окисления чужеродных соединений - ксенобиотиков, лекарственных препаратов, фотохимические процессы, перекисное окисление липидов [84, 338, 400, 418].

Свободные радикалы участвуют в аккумуляции и трансформации энергии, в регуляции сосудистого тонуса, выработке интерлейкинов, различных иммуномедиаторов. Доказано участие продуктов СРО в обеспечении и функционировании фагоцитарного звена иммунитета [271, 272, 470, 452].

Кроме того, АФК обладают микробицидным действием. Радикалы оксида азота контролируют тонус сосудов, а радикалы убихинона участвуют в транспорте электронов в дыхательной цепи и способствуют накоплению в клетках циклических нуклеотидов, депонированию ионов Ca^{2+} и стимулируют фосфорилирование белков в результате активации протеинкиназ, протеинтирозинкиназ и ингибирования протеинфосфатаз. В небольших концентрациях АФК и продукты ПОЛ определяют экспрессию генов и деление клеток [235].

При действии кислорода, облучения, активации фагоцитоза концентрация СРО в биологическом материале повышается, но снижается при подавлении обмена веществ. Избыточное содержание свободных радикалов, так и недостаточное вызывает структурные и функциональные повреждения биологических мембран, влияет на активность ферментов, нуклеиновых кислот, липидов и т.д. [436, 445].

Множество факторов влияет на скорость течения процессов СРО. По характеру влияния на процессы СРО вещества делятся на антиоксиданты – угнетающие образование свободных радикалов и прооксиданты, способствующие их образованию [317]. В организме человека СРО поддерживают специальные системы на определенном уровне [446]. Это ферменты, участвующие в связывании и утилизации перекисных продуктов (глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза), ферменты, отвечающие за образование и гибель активных форм кислорода (супероксиддисутаза, каталаза). Тканевые биоантиоксиданты, низкомолекулярные соединения, являющиеся катализаторами, или ингибиторами окисления участвуют в процессах регуляции СРО в организме [437, 447].

В ходе различных заболеваний, скорость СРО и содержание свободных радикалов в тканях и органах значительно варьирует. При этом нарушение СРО становится неспецифической причиной и основой патогенеза различных заболеваний. Ускорение СРО в сторону преобладания прооксидантов рассматривается как окислительный стресс, играющий ведущую роль в патогенезе большинства заболеваний [438, 450].

При воспалительных заболеваниях различной этиологии создаются условия для активации процессов СРО. Большую роль в этом процессе играет активация фагоцитирующих клеток, вырабатывающих в избыточном количестве активные формы кислорода. Это приводит к дальнейшему нарастанию патологического процесса. При воздействии неблагоприятных факторов, стрессе и при различных воспалительных заболеваниях количество свободных радикалов в тканях и органах значительно изменяется.

Эндотоксины микробной клетки и фрагменты разрушенных клеток стимулируют воспалительный процесс, активизируя полиморфноядерные лейкоциты с высвобождением свободных радикалов [439, 453].

На окислительный стресс оказывает существенное влияние состояние антиоксидантной защиты организма. Система антиоксидантной защиты складывается из целого ряда ферментных и неферментных компонентов [476, 480]. К числу ферментных факторов относятся супероксиддисмутаза, преобразующая токсичный супероксидный анион-радикал в перекись водорода, каталаза и пероксидаза, которые обезвреживают перекись водорода. В систему антиоксидантной защиты включаются ингибиторы ксантиноксидазы. Антиоксидантное действие оказывают витамины группы Е, А, В₆ и способствуют сохранению физиологических структурных белково-липидных взаимосвязей в клеточных мембранах. Имеется и не ферментативный путь обезвреживания супероксидных анионов. Это различные флавоноиды, маннитол, мочева кислота, глутатион, цистеин и унитиол. Вещества, образующие прочные комплексы с железом (АТФ), которые способствуют синтезу супероксидных анионов и обладают антиоксидантным действием [243].

При многих патологических процессах в организме изучена роль изменений свободнорадикального окисления [471]. Влияние активных форм кислорода на развитии воспалительного процесса является универсальной реакцией организма, хотя и имеются особенности течения воспаления в различных органах и тканях.

Нарушение свободнорадикального окисления является инициатором развития патологических процессов в полости рта согласно современным представлениям [451].

При воспалительном процессе в СОР активизируются процессы СРО. По мнению ряда исследователей это связано с патогенным действием ассоциации микроорганизмов зубной бляшки, которые выступают в роли экзогенного индуктора цепи радикального окисления и развитием гипоксии

смешанного типа, а это усугубляет течение воспаления [312]. Установлено, что в условиях гипоксии нарушается тканевое дыхание. Происходит аккумуляция продуктов перекисного окисления и свободных радикалов. А они в свою очередь, вступают в патологические реакции и приводят к развитию патологических состояний. На клеточном уровне негативные воздействия свободнорадикальных процессов приводят к нарушению структурных и барьерных свойств липидного слоя биомембран. Окислительный стресс в ротовой жидкости при заболеваниях пародонта изучен целым рядом авторов [440, 450].

Активация ПОЛ и ферментов антиоксидантной защиты в серии наблюдений экспериментального пародонтита доказана Р.Р.Фархутдиновым. Эти явления автор рассматривает как проявление компенсаторно-приспособительной реакции, которая направлена на ингибирование образования продуктов СРО в тканях пародонта. Это свидетельствует о мобилизации естественных антиоксидантов для сохранения метаболического гомеостаза [443].

Возможно, этот феномен объясняется способностью эндогенных продуктов ПОЛ циркулировать в крови и инициировать свободнорадикальные реакции в органах и тканях. При нехватке липидных антиоксидантов разного происхождения может иметь место активация СРО [418, 477, 482].

Нередкой причиной экспрессии этого механизма является прием лекарственных препаратов, которые обладают прооксидантным действием. По причине срыва системы ингибирования СРО и развития синдрома пероксидации отмечалось снижение содержания кальция и фосфора в костной ткани нижней челюсти. Это проявлялось в увеличении степени обнажения корней моляров, артериолосклерозе сосудов десны, деструктивных клеточно-инфильтративных и дистрофических процессов в тканях пародонта [465, 472].

Усиление неблагоприятных эффектов перекисей в тканях пародонта отмечено при недостаточности в организме витаминов с антиоксидантным действием. Некоторые авторы придают значение дефициту токоферола и аскорбата как факторам прогрессирования патологии пародонта. Так же доказана патогенетическая связь недостаточности поступления витамина С и симптома кровоточивости на ранней стадии гингивита. Недостаток филлохинона сопровождается превалированием в клинике пародонтита геморрагического диатеза. Ведущая роль при этом принадлежит, по мнению многих исследователей, токоферолу (витамину Е). Моделирование алиментарного Е-гиповитаминоза в течение 6 месяцев у крыс приводило к формированию клиники пародонтита, которая похожа по клинике на пародонтит у людей. При недостатке токоферола формирование различной глубины карманов сопровождалось отеком и десквамацией эпителия, лейкоцитарной инфильтрацией и деструкцией клеток соединительной ткани десны, резорбцией альвеолярного отростка [309, 320, 321].

Формирование концепции перекисных механизмов патогенеза стало предпосылкой для изучения роли патологии СРО в происхождении заболеваний пародонта [470]. Работы А.В. Борисенко, Н.Ф. Данилевского и других авторов (2000) показали, что при патологии пародонта в тканях десны отмечается повышение содержания сульфгидрильных групп, указывающее на наличие процессов распада белка и нарушение проницаемости мембран. Также выявлено повышение активности глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы и снижение активности антиоксидантных ферментов - цитохромоксидазы, глутатионпероксидазы, каталазы. При этом каталазная активность находилась в прямой зависимости от течения патологического процесса в тканях пародонта. При хроническом течении процесса снижение активности было более выраженным, чем при обострении [449].

Таким образом, доказано, что основными факторами срыва физиологической антиоксидантной системы является гиподинамия, стресс, антиоксидантная недостаточность и интоксикация прооксидантами. В

настоящее время сформулирована концепция участия свободнорадикального окисления в развитии пародонтита. Факторы риска общие для пародонтита и атеросклероза определяют исходный фон - относительную недостаточность физиологической антиоксидантной системы [260, 363, 376, 379, 421].

Lamster и Matarasso (1998) показали, что полиморфоядерные лейкоциты выделяют в ткани пародонта и десневую жидкость гидролазы и кинины, участвующие в генезе воспаления [448].

Некоторые исследователи показали, что патологический процесс в полости рта развивается при возникновении дисбаланса между интенсивностью свободнорадикальных процессов и активностью антиоксидантной защиты. Изменения активности супероксиддимутазы и каталазы при хроническом воспалении в тканях пародонта связаны с вовлечением в процесс защиты таких ферментов, как миелопероксидаза, лактопероксидаза и глутатионпероксидаза [371, 387]. Индуцирование деструкции коллагеновых волокон и резорбции альвеолярного отростка происходит при неферментативном свободнорадикальном окислении липидов костной ткани, атеросклерозе питающих ее сосудов и иммунологических расстройствах [367].

Активация выработки АФК, выделение супероксида во внеклеточную среду активирует хемотаксис. Поэтому ускоряется миграция лейкоцитов в места инфекции. АФК активируют коллагеназу и желатиназу и инактивируют 1-антипротеиназ, что косвенно усиливает действие матриксных металлопротеиназ, которые разрушают коллагеновые и неколлагеновые компоненты соединительной ткани.

Многократно доказана роль нарушения СРО в патогенезе заболеваний пародонта, что обуславливает применение в их лечении лекарственных средств, которые влияют на процессы образования свободных радикалов. Многочисленные работы посвящены изучению эффективности различных антиоксидантов и их комбинаций при экспериментальной патологии пародонта [16, 365].

Избежать развития изменений в ткани пародонта позволяло назначение токоферола ацетата и глутатиона на фоне приема прооксидантов. Хороший клинический эффект был изучен при назначении глутатиона под повязку у больных пародонтитом различных степеней тяжести [17]. Эти авторы отметили, что применение экстракта элеутерококка способствовало сравнительно быстрой ликвидации кровоточивости десен, восстановлению стойкости капилляров. Однако осложненное течение пародонтита с абсцедированием обуславливало существенно худшие результаты лечения экстрактом элеутерококка. При назначении аппликаций с линиментом дибунола наблюдали клиническое улучшение состояния больных пародонтитом [180].

Некоторые авторы обосновали целесообразность назначения и витаминов токоферола и аскорбиновой кислоты. При использовании паст в виде аппликаций, содержащих в своем составе витамин Е, теоникол и аскорутин отмечалось восстановление нарушенного метаболизма в тканях слизистой полости рта и пародонта [74, 75, 110].

Супероксиддисмутаза так же использовали в качестве антиоксиданта - это один из основных ферментов антиоксидантной защиты. Благодаря своей субстратной специфичности в отношении супероксидного радикала, является самым мощным природным антиоксидантом [243].

Некоторые авторы на основании собственного опыта предложили использовать ряд антиоксидантов в комплексной терапии пародонтита [34, 51].

Е.К. Кречиной и соавторами (2012) при использовании гипоксической стимуляции отмечалась нормализация функции дыхательных ферментов при возрастании мощности системы утилизации кислорода в клетках тканей пародонта [115].

Таким образом, разработка высокоэффективных методов коррекции СРО при заболеваниях пародонта и слизистой оболочки рта зависит от учета свободнорадикальных механизмов в организме и влияния их на патогенез

развития данных заболеваний. Вместе с тем, недостаточно изученным являются механизмы воспаления и возможность лечебного воздействия при ингибировании процессов свободнорадикального окисления, что имеет место в значительном числе случаев.

Большая распространенность заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта приводит к необходимости поиска оптимальных методов профилактики и с учетом патогенетических механизмов развития данных заболеваний.

1.5. Морфологические аспекты хронического воспалительного процесса тканей пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста

Изучение структурно-функциональных особенностей тканей слизистой оболочки рта и тканей пародонта необходимо для уточнения развития воспалительных процессов [360].

Десна является пограничной структурой, через которую происходит взаимодействие с внешней средой пародонтального комплекса [383, 385]. Она подвергается действию механических, физико-химических и микробных факторов благодаря своим анатомо-топографическим и физиологическим особенностям (наличию развитой сосудистой сети).

Исследования показали, что ороговение и паракератоз эпителия десны способствуют выполнению защитной функции в ответ на неблагоприятные воздействия [144].

Наибольший интерес для пародонтологии представляют исследования эпителиального покрова в области зубодесневого соединения, некоторые особенности которого еще не изучены. Как показывают исследования С.С.Тимошина и соавторов (2012), клетки эпителиального прикрепления обновляются быстрее остальных зон эпителиальной ткани, что указывает на их выраженную регенеративную способность. Авторы рассматривают эту

структуру пародонта как полупроницаемую мембрану эпителиального пласта, через которую в подлежащую соединительную ткань поступают продукты жизнедеятельности микроорганизмов, вегетирующих на поверхности слизистой оболочки рта и зубов.

Исследования последних лет позволили расшифровать белковую структуру, оказывающую бактериостатическое действие, расщепляя протеогликаны бактериальной мембраны [15]. Автор показал, что эта белковая структура представлена набором аминокислот и называется катионным белком.

В других исследованиях было отмечено, что наряду с катионным белком значительную роль в осуществлении тканевого барьера играют нейтральные гликопротеины, серосодержащие белки, а также клеточные кооперации, способные надежно защитить эпителиальные покровы слизистой оболочки [207]. Исследователи подчеркивают, что развитие пародонтита на ранних стадиях патологического процесса, связано с локальной потерей белков в поверхностном и шиповатом слоях эпителия. С утяжелением заболевания наблюдается перераспределение компонентов тканевого барьера и формирование в эпителиальном пласте участков, не содержащих его составляющих. Эти сдвиги, по мнению исследователей, позволяют микроорганизмам проникать в глублежащие слои эпителия десны.

Изучение морфогенеза воспалительных заболеваний пародонта очень важно с точки зрения участия эпителиальной ткани при воспалительном процессе [41, 267, 268].

Периодонт состоит из плотной соединительной ткани, важной функцией которой является барьерная, соединительнотканная строма определяет трофику эпителия и защитную функцию всей слизистой оболочки за счет специфических и неспецифических факторы защиты [316, 318, 332, 338].

Тучные клетки, фибробласты, лимфоциты и плазматические клетки являются типичными клеточными элементами соединительной ткани, а

высокое количество плазматических клеток играют важную роль в продуцировании иммуноглобулинов [263]. Основное вещество соединительной ткани десны состоит из гликопротеинов. В соединительной ткани встречаются коллагеновые волокна, выполняющие опорно-механическую функцию.

Десна и костная ткань альвеолярного отростка челюсти не чувствительны ко всем внешним и внутренним патогенным воздействиям за счет обширной сети кровеносных сосудов и защитных специфических и неспецифических факторов, которые препятствуют инвазии микроорганизмов в глублежащие слои [59].

Воспалительный процесс начинается с бороздкового эпителия и эпителиального прикрепления, в соединительной ткани происходит некроз эпителиальных клеток, а пролиферация эпителия является началом образования пародонтального кармана с образованием рыхлой грануляционной ткани [15].

Ряд авторов считает, что главную роль в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта играет расстройство микроциркуляции, которое усугубляется по мере прогрессирования заболевания [239].

При воспалительных заболеваниях пародонта в соединительнотканной строме выявляется склероз субэпителиальных отделов с плазморрагией, расширение сосудов с выходом фибриногена, лейкоцитарная инфильтрация стромы, дегрануляция тучных клеток. В костной ткани обнаруживаются остеокласты и плазматические клетки, инфильтрация лейкоцитов, формирование новых кровеносных сосудов и пролиферация фибробластов [15, 58, 59].

Изучение структуры пародонта диктует необходимость изучения воспалительно-деструктивных процессов в неразрывной связи с иммунными факторами, которые обеспечиваются ротовой жидкостью и сапрофитной микрофлорой, эпителиальной выстилкой слизистой оболочки и структурой соединительной ткани [30, 59]. Изучение микроорганизмов на поверхности

эпителия имеет более мощную основу, чем внутриротовые механизмы [273].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что для патоморфологических изменений в тканях пародонта, в основном, характерны признаки воспаления и деструкции. Большинство исследований посвящено изучению морфологической характеристики изменений отдельных структур и компонентов. При этом почти отсутствует комплексный подход в изучении функционирования многоуровневого барьерно-защитного комплекса тканевых систем пародонта. Остается неизученной роль условно-патогенной микрофлоры полости рта в формировании нарушений микробиоценоза полости рта и воспалительных процессов в тканях пародонта и слизистой оболочке. Между тем, изучение микроорганизмов, находящихся в морфологической связи со структурными компонентами пародонта и слизистой оболочки рта, закономерностей их взаимоотношений, в настоящее время, признано актуальной проблемой терапевтической стоматологии.

1.6. Лечебно-профилактические мероприятия, направленные на стабилизацию распространенности и интенсивности воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки у лиц молодого возраста

Разработка эффективных методов организации лечения и профилактики заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта направлено на сохранение общесоматического здоровья лиц молодого возраста и является одной из важнейших социальных проблем общества [40, 110, 111, 170, 172, 227, 350].

При проведении медико-социологических исследований лиц молодого возраста выявлено увеличение числа общей заболеваемости, увеличение количества обращений по поводу болезней органов дыхания и костно-мышечной системы [157].

За последние годы произошло изменение структуры стоматологической заболеваемости, которые тесно связаны с нарушением функции жевательного аппарата, изменением пищевых привычек, курением, употреблением алкоголя и наркотических средств. Поэтому на первом месте в сохранении здоровья у молодёжи стоит вопрос воспитания здорового образа жизни.

Распространенность и интенсивность стоматологических заболеваний в России остается высокой [117, 293]. Программы профилактики стоматологических заболеваний, базирующиеся на результатах эпидемиологических исследований, способствуют улучшению стоматологического здоровья [103, 104, 106, 117, 135, 136, 140, 141, 142, 230, 248].

Система планового лечения заболеваний зубов, пародонта и слизистой оболочки рта необходима для сохранения стоматологического здоровья и предотвращения развития осложнений. Санация полости рта включает в себя лечение кариеса зубов, его осложнений, заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки рта, при необходимости проведения ортодонтического и ортопедического лечения [160, 276, 416].

При планировании лечебно-профилактических мероприятий необходимо учитывать состояние стоматологического статуса, образа жизни и наличие различных факторов риска развития патологических процессов.

Стоматологическое здоровье по определению Максимовского Ю.М. (2005) обеспечивается наследственностью, уровнем гигиены и профилактики болезней полости рта, сбалансированным питанием, отсутствием вредных привычек и приемом минерально-витаминных комплексов. На уровень стоматологического здоровья оказывают большое влияние следующие факторы риска: морфологические и биологические особенности состояния твердых тканей зубов, слизистой оболочки рта и челюстей, нарушение питания, гигиены полости рта и самоочищения, наличие вредных привычек -

ротовой тип дыхания, сосание пальцев и др., неблагоприятные факторы окружающей среды [87, 369, 391, 429, 355, 473].

По мнению Л.М. Лукиных (2003) основным этапом профилактических мероприятий является проведение профессиональной гигиены, что служит мотивацией к индивидуальной гигиене полости рта. Профессиональная гигиена полости рта сочетается с контролируемой чисткой зубов, проводится для снижения степени микробной инвазии. Обучение или коррекция методов очистки зубов проводится врачом-стоматологом или стоматологическим гигиенистом. При профессиональной гигиене полости рта удаляется мягкий зубной налет, минерализованные зубные отложения с обязательным шлифованием и полированием зубов.

Профилактика заболеваний тканей пародонта и СОР направлена на ликвидацию или снижению влияния этиологических факторов. Действие травмирующих факторов незначительной силы в течение длительного времени на слизистую оболочку рта приводит к развитию воспалительной реакции и усилению явлений гиперкератоза. В связи с этим пристальное внимание уделяется профилактике предраковых заболеваний СОР и красной каймы губ. В работах П.А. Леуса, Э.М. Кузьминой, Л.Ю. Ореховой рассматриваются вопросы профилактики заболеваний слизистой оболочки рта [117, 135, 136, 188, 240].

Э.М. Кузьмина предложила принципы планирования и оценки эффективности профилактических программ вне зависимости от возраста: определение основных проблем, формулирование целей и задач, выбор методов и средств профилактики, обучение персонала, внедрение программы, оценка эффективности программы. Программы профилактики могут быть внедрены на государственном, региональном и местном уровнях. Выбор программы зависит от потребностей региона, составленных целей и имеющихся ресурсов. Перед окончательным выбором программы профилактики необходимо определить стоматологическую заболеваемость населения определенного возраста данного региона. Оценку эффективности

программ профилактики автор рекомендует с включением экономической и медицинских составляющих, и разделяет оценку на предварительную, промежуточную и окончательную [112].

Лукиных Л.М. (2013) пишет о необходимости разделения полномочий врачей-стоматологов и гигиенистов. Считается, что даже экономически развитые страны нуждаются в 3-8 кратном увеличении объема стоматологической помощи [142].

При планировании лечебно-профилактических мероприятий необходимо учитывать, что при определенных ситуациях органы полости рта могут перейти в состояние болезни вследствие общесоматических заболеваний или заболевания полости рта могут привести к развитию заболеваний других органов и систем организма человека.

Оценить медицинскую эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий можно путем сравнения достигнутого уровня стоматологического здоровья и поставленных задач.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений у лиц молодого возраста

Проведено контролируемое обследование 1500 лиц молодого возраста. В дальнейшем путем целенаправленной выборки было отобрано 660 лиц в возрасте от 15 до 23 лет (средний возраст $22,9 \pm 0,17$).

На 1-ом этапе изучали стоматологический статус у лиц молодого возраста (комплексное стоматологическое исследование - первичный осмотр). В соответствии с поставленными задачами нами изучались особенности анамнеза, клиническое состояние полости рта, тканей пародонта и слизистой оболочки рта, был проведен комплекс клинико-лабораторных исследований, направленных на оценку состояния полости рта и разработку лечебно-профилактических мероприятий при стоматологических заболеваниях у лиц молодого возраста. Проводили анкетирование лиц молодого возраста для выявления факторов, влияющих на стоматологическую заболеваемость у данной категории лиц. Полученные данные позволили сделать выводы об осведомленности лиц молодого возраста о состоянии полости рта, наличии вредных привычек и соматической заболеваемости, а также необходимости своевременного обращения за стоматологической помощью к специалистам. Определили кратность и объем лечебно-профилактических мероприятий для каждой диспансерной группы, учитывая факторы риска, влияющие на повышение распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний - заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки рта.

На 2-ом этапе проводили лечебно-профилактические мероприятия у всех клинических групп и подгрупп в плановом порядке.

На 3-ем этапе оценивали эффективность лечебно-профилактических мероприятий и диспансеризации лиц молодого возраста с воспалительными заболеваниями тканей пародонта и слизистой оболочки рта.

Критерии включения в исследуемые клинические группы: лица молодого возраста, подписавшие информированное согласие на предполагаемое комплексное исследование.

Критерии включения в исследуемые клинические группы:

1. Лица мужского и женского пола в возрасте от 15 до 25 лет, коренные жители г. Уфы.
2. Отсутствие качественных лечебно-профилактических мероприятий проводимых в полости рта в течение последних 6 месяцев.

Критерии исключения в исследуемые клинические группы:

1. Лица мужского и женского пола в возрасте старше 25 лет, коренные жители г. Уфы.
2. На момент исследования у данной категории лиц проведена профессиональная гигиена полости рта.

Всем лицам молодого возраста проведение лечебных мероприятий производилось с письменного информированного согласия в соответствии со ст. 43. о «Правах пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения» Федерального закона № 429-ФЗ (ред. 22.12.2014) «О применении лекарственных средств».

Для лечения хронического воспаления в тканях пародонта и гиперкератотических процессов в полости рта использовали традиционную схему лечения и также разработанные и запатентованные методики лечения.

2.2 . Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Клинические исследования и лечение пациентов проводили на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России и в клинической стоматологической поликлинике при ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России в период с 2010 по 2015 гг. Обследование и динамическое наблюдение во всех группах проводились в одинаковые сроки. В диагностике основных заболеваний, оценке их тяжести и распространенности использовали общепринятые классификации.

Обследование состояния полости рта проводили на основе рекомендаций ВОЗ (1991). Каждому пациенту проводились текущие стоматологические осмотры 2-3 раза в год в зависимости от стоматологического статуса (всего 3576 осмотров).

С целью получения эпидемиологических сведений для оценки распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний, унификации методов стоматологического обследования у лиц молодого возраста и получения сопоставимых результатов мы использовали комбинированную карту, рекомендуемую ВОЗ. При характеристике местного статуса в зубной формуле отражали: наличие кариеса зубов и его осложнений, некачественных пломб, нарушение межзубных контактных пунктов, определяли индекс КПУ, некариозные поражения (клиновидные дефекты, гипоплазию эмали). Карта эпидемиологического обследования также включала: заболевания СОР, зубочелюстные аномалии, наличие суперконтактов, травматической окклюзии, степень истирания эмалевых бугров, вид окклюзии, наличие трем, диастем, аномалии положения отдельных зубов и зубных рядов. Клиническое обследование состояния тканей пародонта предполагало определение нескольких параметров: индекса кровоточивости по Мюллеману (1971) в модификации Коул (1975),

индекса гигиенического состояния полости рта - ОНI-S (индекс Грин-Вермильона, 1964), РМА (Парма С., 1960), СРITN (ВОЗ, 1982). При осмотре тканей пародонта оценивали цвет, влажность, отечность, распространенность признаков воспаления, наличие над- и поддесневых зубных отложений.

При осмотре слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста обращали внимания на цвет, влажность, блеск, наличие различных морфологических элементов, нарушение целостности, очагов гиперкератоза.

При обследовании лиц молодого возраста с заболеваниями слизистой рта использовали люминесцентную диагностику, которая основана на способности тканей и их клеточных элементов под воздействием ультрафиолетовых лучей (Вуда) изменять свой естественный цвет. При этом исследовании здоровая слизистая дает бледное синевато-фиолетовое свечение, кератоз – тусклый светлый оттенок, гиперкератоз – фиолетовое свечение, воспаление – синюшно-фиолетовое свечение. Люминесцентное исследование слизистой оболочки широко используется при диагностике гиперкератозов, поскольку обладает высокой степенью надежности.

Учитывали жалобы пациентов: на кровоточивость десен (в том числе – давность её появления и причины - при чистке зубов, во время приема пищи или спонтанную кровоточивость), наличие неприятного запаха изо рта. Выясняли наличие воспалительных заболеваний у ближайших родственников. Уточняли характер и результаты проводимого ранее пародонтологического лечения.

В целях характеристики состояния соматического статуса учитывали наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей.

Для определения индивидуального уровня интенсивности кариеса зубов, индекс КПУ делили на возраст обследуемого. Формула определения индивидуального уровня интенсивности кариеса (УИК) зубов взрослого населения следующая:

$$\text{УИК} = \frac{\text{КПУ}}{n}$$

- КПУ- кариес, пломба, удаленные зубы

- n – возраст обследуемого в годах

Числовые значения индекса УИК	Значение УИК
<u>0,15 <</u>	<u>Низкий</u>
<u>0,15- 0,30</u>	<u>Средний</u>
<u>0,30- 0,60</u>	<u>Высокий</u>

Определение стоматологического уровня здоровья (СУЗ)

Интегральный показатель стоматологического уровня здоровья (СУЗ), предложенный П.А. Леус, С.А. Васиной (1990) на основании комплексного изучения стоматологического статуса лиц молодого возраста позволяет определить его уровень в процентах.

Все основные стоматологические заболевания и состояния твердых тканей зубов, требующие проведения качественных лечебно-профилактических мероприятий, классифицированы на 9 групп.

СУЗ определяют по следующим критериям:

100% - отсутствие признаков болезни;

90% - факторы риска и начальная стадия заболевания;

80% - некариозные поражения и легкие степени кариеса и болезней пародонта;

70% - средняя интенсивность кариеса, болезней пародонта;

50% - высокая интенсивность кариеса;

40% - осложнение кариеса зубов;

30% - тяжелые степени болезней пародонта, частичная вторичная адентия;

20% - очень высокая интенсивность кариеса, вторичная адентия;

10% - заболевания, которые угрожают жизни, последствия травм.

Исходя из этих критериев, перед стоматологической службой страны поставлены задачи по достижению в перспективе следующих уровней индекса СУЗ: среди лиц в возрасте 15-18 лет – 75%, 19-44 года – 70%, 45-64 года – 60%, старше 64 лет – 50%.

1. Общие - сведения. В этот раздел вносили паспортные данные (фамилия и инициалы, возраст, пол, дата и место обследования).
2. Жалобы. В эту графу вносили жалобы, полученные в результате опроса лиц молодого возраста.
3. Последствия травм и операций, требующих реабилитации.

При осмотре и пальпации челюстно-лицевой области обращали внимание на асимметрию, признаки воспалительных заболеваний, уровень здоровья оценивали в 10%.

4. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области - уровень здоровья оценивался в 30%.

Заболевания слизистой оболочки рта. Рак слизистой оболочки полости рта и проявления общих заболеваний, угрожающих жизни обследуемого, оценивали в 10% здоровья. Остальные заболевания слизистой оболочки рта разделили на две подгруппы:

а) поддающиеся лечению (язвенно-некротический гингивостоматит, хроническая механическая травма слизистой оболочки рта, гиперкератоз, плоская лейкоплакия и др.).

б) плохо поддающиеся лечению (рецидивирующий афтозный стоматит, многоформная экссудативная эритема и др.).

Уровень стоматологического здоровья определяли как 80% для группы “а” и 60% для группы “б”. Предраковые состояния слизистой оболочки рта оценивали в 30%.

5. Аномалии положения зубов и челюстей. Все виды аномалий прикуса условно разделили на три группы.

а) не требующие лечения (скученность зубов, не нарушающая прикус и функцию жевания), которые не влияли на оценку уровня здоровья.

б) требующие хирургического лечения (уровень здоровья 20%).

в) требующие ортодонтического лечения - 70%.

6. Некариозные поражения твердых тканей зуба и кариес в стадии пятна. В эту группу отнесены: деминерализация эмали (кариес в стадии белого пятна) и все виды некариозных поражений (гипоплазия эмали, клиновидный дефект и флюороз, патологическое истирание твердых тканей зубов). Все случаи, требующие лечения, определяли уровень здоровья от 70% до 90%.

7. Болезни пародонта. Интенсивность болезней пародонта определяли с помощью индекса КПИ (комплексного периодонтального индекса) специальным пуговчатым зондом. Определив его уровень (риск легкий, средний, тяжелый), стоматологический уровень здоровья оценивали соответственно 90%, 80%, 70%, 30%.

8. Кариес зубов и осложнения. Общепринятой методикой определяли интенсивность кариеса (КПУ) зубов. В зависимости от ее уровня (низкий, средний, высокий, очень высокий) устанавливали уровень здоровья: от 90% до 20%. Не леченый кариес одного, двух, трех, четырех и более зубов определял уровень здоровья соответственно 70%, 60%, 50%. При выявлении периодонтита или пульпита уровень здоровья был 40% и 50%.

9. Адентия вторичная. В случае полной вторичной адентии и отсутствии протезов уровень здоровья составлял 10%. Если протезы имелись при полной вторичной адентии, то уровень здоровья повышался до 20%. В зависимости от количества удаленных зубов, невосстановленных протезами, уровень здоровья распределялся от 40% до 20%. Третьи моляры при этом не учитывались.

10. Зубные протезы, требующие переделки. В случае обнаружения дефектов зубных протезов, в зависимости от их видов (полные съемные,

мостовидные протезы, искусственные коронки) уровень стоматологического здоровья определялся как 70%, 30%, 10%.

Эффективность проведенных лечебно-профилактических мероприятий оценивали по изменению показателей уровня стоматологического здоровья (СУЗ). При увеличении СУЗа стоматологические мероприятия оказывались эффективными, а при уменьшении – наоборот (табл.1).

Таблица 1

Европейские цели стоматологического здоровья до 2015 г. (ВОЗ EURO, проект ORATEL, 1994г.)

Возрастная группа	Цели ВОЗ EURO
15 лет	1. Среднее интенсивность кариеса не будет превышать КПУ 2,3, с которого компонент К будет не менее 0,5. 2. Не будет удаленных зубов по причине кариеса. 3. Среднее количество секстантов со здоровым периодонтом будет не менее 5,0.
18 лет	1. Не будет удаленных зубов по причине кариеса или болезней периодонта. 2. Среднее количество секстантов со здоровым периодонтом будет не менее 4,0.

2.2.2. Рентгенологические методы исследования

Рентгенологический метод исследования является основным методом оценки состояния костной ткани челюстей, который способствует ранней диагностике заболеваний пародонта, позволяет установить степень изменений в костной ткани и тяжесть патологического процесса, провести дифференциальную диагностику. Данные рентгенологического метода исследования важны для планирования рационального лечения и контроля эффективности лечения.

В настоящее время наиболее объективную информацию о состоянии альвеолярной кости дают следующие методы исследования: цифровая ортопантомография зубочелюстной системы, дентальная конусная компьютерная томография, определение оптической плотности костной ткани по данным дентальной компьютерной томографии, с помощью

которых можно составить представление о состоянии пародонта на протяжении всего зубного ряда верхней и нижней челюстей.

Ортопантомография зубочелюстной системы

Ортопантомография выполнялась на аппарате «Planmeca ProMax S2 2D» (Финляндия) в цифровом формате.

Было сделано 590 ортопантомограмм, из них 27 лицам с клинически интактным пародонтом и 563 с хроническим гингивитом.

Дентальная конусная компьютерная томография

Основной особенностью использования дентальной компьютерной томографии является возможность получения трехмерного изображения зубов и отдельных участков челюсти. Интересующий объект можно изучить под любым углом, во всех плоскостях и на любой глубине.

Существуют разновидности компьютерной томографии: спиральная и конусная (объемная). Использование в рентгенологической диагностике конического луча, приводит к значительному снижению лучевой нагрузки на пациента (составляет в среднем 40 мкЗв), что в 4 – 5 раз ниже, чем при аналогичных исследованиях на спиральном компьютерном томографе, что является важным фактором (рис. 1).

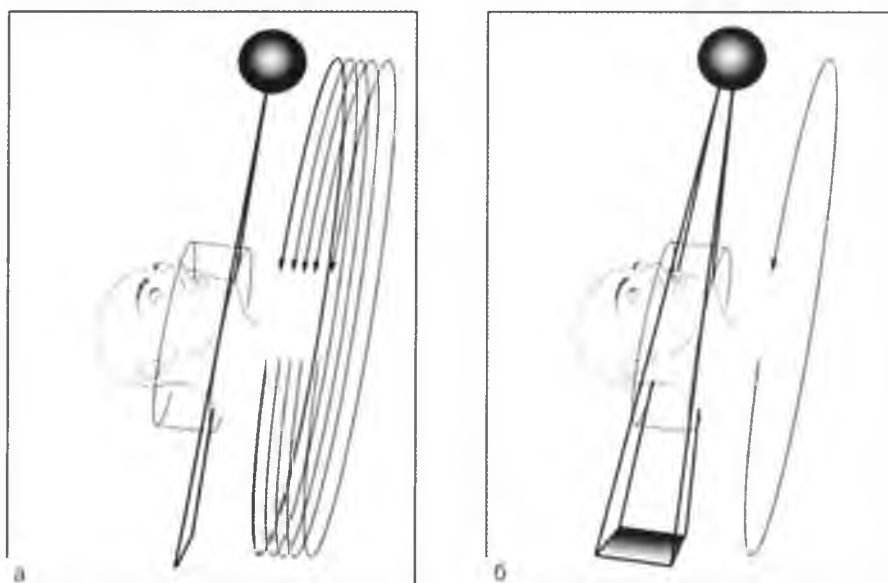


Рис. 1. Спиральная (а) и коническая (б) методика сканирования

Применение дентального компьютерного томографа позволило с большей достоверностью выявить изменения периапикальной области, наиболее точно определить локализацию костных деструкций и соответственно выбрать оптимальную тактику лечения.

Дентальная компьютерная томография в наших исследованиях выполнялась на аппарате Galileos- «Sirona» (Германия) и «Planmeca ProMax 3D Ciassic» (Финляндия) (рис. 2).



Рис.2. Проведение дентальной компьютерной томографии на аппарате Galileos- «Sirona» (Германия) и «Planmeca ProMax 3D Ciassic» Финляндия

Компьютерная томография назначалась пациентам при несоответствии клинической картины данным радиовизиографии. В общей сложности диагностические исследования на компьютерном томографе были выполнены у 70 пациентов, из них 21, лицам с клинически интактным пародонтом и 49 - с хроническим гингивитом.

Для количественной оценки состояния тканей пародонта у лиц молодого возраста применяли динамическую компьютерную денситометрию (в условных единицах), выполненную на аппарате «Planmeca ProMax 3D Ciassic» Финляндия. Денситометрия способствует улучшению методов ранней диагностики заболеваний пародонта.

2.2.3. Микробиологические методы исследования проб ротовой жидкости и мазков с полости рта

Все исследования проводились на базе лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., профессор Туйгунов М.М.).

Микробиологическое исследование проведено у 660 лиц молодого возраста, включало микроскопическое исследование (слизистой оболочки зева, языка, щеки, десны, ротовой жидкости) и культуральное исследование (выявление условно-патогенных микроорганизмов с идентификацией дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*)). Микробиологические исследования проводились в динамике до комплекса лечебных мероприятий и спустя 14 дней, 3, 6, 12 и 18 месяцев.

Микроскопическое исследование

Микроскопическое исследование проводилось со слизистой десны, зева, языка, щеки. Соскоб материала осуществляли на предметное стекло. Мазок-отпечаток помещали на стерильное обезжиренное стекло, высушивали на воздухе, и окрашивали по Грамму. Бактериоскопический метод позволяет выявить состав микрофлоры, её количественную и качественную оценку по морфологическим и тинкториальным свойствам.

При проведении микроскопии отмечали присутствие морфотипов микроорганизмов, выявляли наличие псевдомицелиальных или дрожжевых форм грибов рода *Candida* (*C. albicans*). При кандидозном поражении в патологическом материале наблюдаются 10 и более дрожжевых клеток во многих полях зрения микроскопа.

Культуральное исследование

Материал для исследования забирали натошак: пациент тщательно полоскал полость рта стерильным физиологическим раствором (10 мл). Пробирки с жидкой транспортной тиогликолевой средой хранились в

холодильнике и перед использованием согревались до комнатной температуры.

Места забора материала (слизистая щёк, язык, десна) высушивали воздухом и изолировали от ротовой жидкости с помощью ватваликов. Исследуемый материал отбирали с помощью стерильных тампонов, которые после забора материала опускались в жидкую транспортную среду, горлышко пробирки проводилось над огнём горелки и быстро закрывалось.

Жидкая транспортная тиогликолевая среда обеспечивала максимальный посев большинства факультативно-анаэробных микроорганизмов. Не позднее, чем через два часа после забора материал доставлялся в баклабораторию при кафедре микробиологии, вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ для посева на соответствующие питательные среды. Готовили серию двухкратных разведений исходного материала 10^3 10^{12} для дальнейшего выделения микроорганизмов:

- 1) для выделения стафилококков, микрококков – на желточно-солевой агар;
- 2) для выделения энтеробактерий – среда Эндо;
- 3) при выделении патогенных и факультативных бактерий использовали 5% кровяной и шоколадный агары;
- 4) для выделения стрептококков – стрептококковый бульон;
- 5) для выделения грибов – питательная среда Сабуро;
- 6) для выделения грамотрицательных и грампозитивных бактерий – трипсозо-соевый агар.

Чашки Петри с посевами инкубировали в термостате в течение 24–48 часов при температуре 37^0 С. Предварительную идентификацию выделенных культур осуществляли на основании культуральных свойств теста, каталазной активности и морфологии организмов при окраске по Граму. Дальнейшую идентификацию осуществляли с применением ПБДС и ПБДЭ (Н.Новгород), NEFERM-test, Strepto-test (Lachema, Чехия), тестов для

идентификации применительно к микроанализатору АТВ «Expression» фирмы «Био-Мерье» (Франция):

1. ID 332 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.

Всего проведено 2916 исследований, выделено 3490 штаммов микроорганизмов, относящихся к 15 родам и 26 видам.

Метод определения и идентификации видов стрептококков- *Str. mutans* и налета с использованием Dentocult® SM Slrin Mutans (Дентокульт СМ кат. №67647). (in vitro)

После инкубации, о присутствии *Str. mutans* свидетельствует темно синие или голубые возвышающиеся колонии на шершавой поверхности полоски пропорционально их плотности, путем сравнения плотности колонии на полоске с типовой схемой (рис.3).



Рис. 3. Типовая схема для сравнения плотности колоний *Str. mutans* в КОЕ (колониеобразующие единицы)

Метод выявления аэробных ацидофильных бактерий (лактобактерий), резидентных микроорганизмов – дрожжеподобных грибов, стрептококков в нестимулированной ротовой жидкости (слюне)

с применением их культивирования на погружных слайдах Dentocult® LB. in vitro в диагностических целях

Погружной слайд Dentocult LB с обеих сторон покрыт модифицированной средой Рогозы для культивирования лактобактерий. Селективность данной среды обеспечивают ее химический состав и низкий pH. На этой среде также могут расти другие ацидофильные микроорганизмы полости рта, например дрожжеподобные грибы и стрептококки. Присутствие ацидофильных бактерий определяется по наличию белых колоний на поверхности модифицированной агаровой среды Рогозы. Колонии дрожжевых грибов отличаются от колоний лактобактерий большими размерами и отсутствием блеска. Стрептококки на погружном слайде Dentocult LB обычно растут в виде маленьких бесцветных колоний. Бактериальные колонии могут иметь как маленькие, так и большие размеры. Вне зависимости от размера колоний их плотность необходимо сравнить с эталонной картой (рис.4).

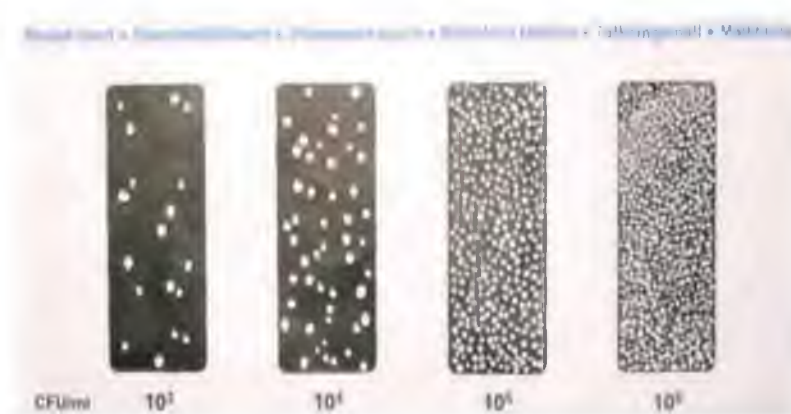


Рисунок 4. Эталонная карта для выявления плотности колоний лактобактерий, дрожжеподобных грибов и стрептококков

Наличие большого количества лактобактерий (10^5 КОЕ или больше) является признаком того, что среда полости рта предрасполагает к высокому риску развития кариеса. Количество колоний, превышающее 10000 КОЕ/мл,

считается высоким, а количество менее 1000 КОЕ/мл – низким.

2.2.4. Хемилюминесценция ротовой жидкости

Хемилюминесценцию ротовой жидкости проводили на приборе «Хемилюминомер–003» (Межвузовская лаборатория технических систем медико-биологических исследований Башкирского государственного медицинского и Уфимского государственного авиационного технического университетов). Аппарат имеет отраслевой регистр «Медицинская промышленность России и стран СНГ». Прибор позволяет регистрировать сверхслабое свечение длиной волны 0,3 - 0,6 мкм; чувствительность составляет 104-107 фотон/с [272].

Перед исследованием проводили ополаскивание полости рта 0,9 % раствором хлорида натрия в течение 30 секунд, через 1 минуту производили повторное орошение полости рта 2 мл физиологического раствора. Собранную нестимулированную ротовую жидкость в объеме 0,1 мл смешивали с раствором люминола (10^{-5} М), помещали в мерный стаканчик и регистрировали хемилюминесценцию. Раствор люминола в присутствии активных форм кислорода окисляется и дает электрон – возбужденные карбонильные хромофоры с высоким квантовым выходом. Это резко повышает интенсивность свечения, связанного с образованием АФК. Время регистрации – 3 минуты. Процесс измерения ХЛ и обработка результатов проводятся в автоматическом режиме с помощью специальной программы.

У лиц молодого возраста изучали следующие показатели хемилюминесценции:

- максимальная амплитуда ($A_{\max}$) медленной вспышки
- светосумма свечения (S) прямо пропорциональны содержанию перекисных продуктов и характеризуют способность биологического материала подвергаться окислению [270, 271, 272].

Всего проведено исследований ХЛ ротовой жидкости до и после проведенного лечения воспалительных заболеваний пародонта и гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта - 2916 исследований.

2.2.5. Иммунологические методы исследования ротовой жидкости

Все исследования проводились на базе лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н. профессор Туйгунов М.М.).

Для получения нестимулированной ротовой жидкости с целью последующих исследований проводилась предварительная обработка полости рта теплым физиологическим раствором. Далее в течение последующих 10-15 минут собирали 10 мл ротовой жидкости и центрифугировали для удаления слизи.

Состояние гуморальных факторов местного иммунитета у лиц молодого возраста изучалось по показателям уровня секреторного иммуноглобулина А, и лизоцима в ротовой жидкости. Также в ротовой жидкости исследовали содержание иммуноглобулинов А, М, G.

Исследования проводили по методикам, предложенным Центральным научно-исследовательским рентгенорадиологическим институтом, ООО «Полигност». Определение содержания иммуноглобулинов в слюне проводилось иммуноферментным методом с помощью наборов «SIgA-ИФА-БЕСТ-стрип», «IgM-ИФА-БЕСТ-стрип» и «IgG-ИФА-БЕСТ-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для анализа и учета результатов использовался ридер «Униплан» (ЗАО «Пикон», г. Москва). Проведено 2916 исследований.

Активность лизоцима смешанной ротовой жидкости изучалась спектрофотометрическим методом О. В. Бухарина (1975) с живой культурой. При этом использовали суточную культуру *Micrococcus lysodeycticus*, которая

смывалась насыщенным раствором фосфатного буфера и доводилась на фотоэлектроколориметре до показания оптической плотности 0,66 (кювета диаметром 3,0 см; в качестве контроля – физиологический раствор). Сыворотка дезактивировалась 30 минут при температуре 56⁰ С. Затем пробу с культурой на 30 минут ставили в термостат при температуре 37⁰ С. Оптическая плотность замерялась на фотоэлектроколориметре с защитным светлым фильтром в кювете диаметром 3,0 см, в качестве контроля – физиологический раствор. Проведено 2916 исследований.

Для количественной оценки состояния местного иммунитета использовали коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета ($K_{сб}$). Расчет проводился по формуле (по методике Н.И. Толмачевой, 1987, в модификации Л.М. Лукиных, 2001):

$K_{сб} = 40 / (sIgA \times Liz)$, где 40 – условная норма активности лизоцима, sIgA - содержание секреторного иммуноглобулина А (г/л), Liz – процент активности лизоцима.

$K_{сб}$ в пределах 0,1-1,0 указывает на отсутствии дисбаланса в содержании указанных факторов; 1,1 – 2,0 – на пограничное состояние, 2,1 и выше – на снижение защитной функции ротовой жидкости вследствие уменьшения содержания и/или активности факторов местной защиты.

Определение буферной емкости ротовой жидкости - Dentobuff strip (Дентобуферный стрип (полоски) кат. №67670)

Буферную емкость ротовой жидкости, уровень стимулированной секреции ротовой жидкости (in vitro) определяли с помощью дентобуферных стрип полосок (рис.5).

А. Цвет pH подушечки

В. конечный pH ротовой жидкости

С. Количество водородных ионов в слюне (буферная емкость)



Рисунок 5. Цветовая схема для определения буферной емкости ротовой жидкости

Всего проведено 1320 исследований ротовой жидкости для определения буферной емкости ротовой жидкости.

2.2.6. Морфологические и иммуногистохимические методы исследования

Морфологическая часть работы выполнена на базе отдела морфологии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России (зав. отделом д. м. н., профессор Муслимов С. А.).

Для гистологического исследования биопсийные кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине и после обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы окрашивали по методу Ван-Гизон, гематоксилином и эозином. Для выявления эластических волокон в тканях применяли окрашивание резорцин - фуксином Вейгерта с докраской ядер в клетках литиевым кармином.

Иммуногистохимические исследования проводили с помощью непрямого стрептовидин – биотинового метода на серийных парафиновых срезах толщиной 5 мкм с минимальной площадью 1 см². Использовались моноклональные антитела к TGF- β 1 - transforming growth factor beta (трансформирующий фактор роста- β 1), PCNA – Proliferative Cells Nuclear Antigen (ядерный антиген пролиферирующих клеток) (фирмы Santa Cruz Biotechnology, Inc., 1999-2002).

Микроскопические исследования проводились с использованием лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM 5 PASCAL фирмы “CARL ZEISS” (Германия).

Для электронномикроскопического исследования биоптаты фиксировали в 2,5% глутаральдегиде, приготовленном на какодилатном буфере (pH 7,2-7,4) с последующей дофиксацией в 1% растворе OsO₄. Материал обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике. Предварительно изготавливали полутонкие срезы толщиной 1 мкм и окрашивали их толуидиновым синим на 2,5%-ном растворе безводной соды. На данных срезах выбирали участки для электронно-микроскопического исследования. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKB-III 8800 (Швеция). Ультратонкие срезы контрастировали 2% водным раствором уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали в трансмиссионном микроскопе JEM-100 CX II фирмы “JEOL” (Япония) при увеличениях 5200 – 29000 раз.

Для иммуногистохимических исследований парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первичного антитела применяли: vimentin и CD68 в разведении 1:300 (Santa Cruz Biotechnology, США). Для окрашивания использовали непрямую стрептавидин-биотиную систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первичных антител. Подсчет клеток производили в 20-и полях зрения каждого образца (n=6) при увеличении ×630 с иммерсией. Исследование и визуализацию препаратов проводили с использованием светового микроскопа AxioImager Z1, оснащенного фотонасадкой ProgRes C3 и программой анализа изображений Axiovision (C. Zeiss, Германия).

Для идентификации макрофагов и фибробластов применяли виментин – маркер клеток мезенхимного происхождения - фибробластов и CD-68 – маркер макрофагов.

Проведено 110 гистологических и иммуногистохимических исследований.

2.2.7. Биохимический метод исследования проб ротовой жидкости

Количественное определение микроэлементов в нестимулированной ротовой жидкости (слюне) производилось фотометрическим методом с помощью набора «Кальций-Ново» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), проведено 660 исследований.

В таблице 2 представлены данные о количестве проведенных клинико-лабораторных методов исследований у лиц молодого возраста.

Таблица 2

Количество проведенных клинико-лабораторных методов исследований

№№ п/п	Методы исследования	Количество исследований
1.	Проведенно контролируемое исследование	1500
2.	Комплексное стоматологическое обследование	660
3.	Определение стоматологического уровня здоровья	660
4.	Ортопантомография зубочелюстной системы	590
5.	Дентальная конусная компьютерная томография	70
4.	Определение содержания секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости	2916
5.	Определение содержания иммуноглобулина М в ротовой жидкости	1320
6.	Определение содержания иммуноглобулина G в ротовой жидкости	1320
7.	Определение содержания лизоцима в ротовой жидкости	2916
8.	Микробиологическое исследование проб ротовой жидкости и	2916
9.	Микробиологическое исследование мазков с полости рта (слизистая оболочка десны, с языка, с щеки, зева)	2916
10.	Определение ХЛ в ротовой жидкости	2916
11.	Гистологическое и иммуногистохимическое исследование	110
Итого исследований		22 130

2.3. Определение риска развития воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста по микроэлементному составу и концентрации лактобактерий в нестимулированной ротовой жидкости

После проведенного комплексного стоматологического обследования лиц молодого возраста нами установлены наиболее значимые показатели ротовой жидкости, влияющие на развитие и прогрессирование основных стоматологических заболеваний кариеса и воспалительных заболеваний пародонта. В результате разработаны донологические критерии прогнозирования данных заболеваний.

Способ ранней диагностики риска развития воспалительных заболеваний тканей пародонта, включает определение в нестимулированной ротовой жидкости концентрации натрия, калия, кальция и фосфора, с расчетом соотношения Ca/P и Na/K, а также количества лактобактерий с использованием погружных слайдов Dentocult® LB. in vitro.

При средних значениях соотношения Ca/P к Na/K 0,63:1,2 и количестве лактобактерий 10^3 - 10^4 КОЕ/мл определяют отсутствие риска развития воспалительных заболеваний тканей пародонта.

При средних значениях соотношения Ca/P к Na/K 1,3:0,99 и количестве лактобактерий 10^5 - 10^6 КОЕ/мл диагностируют риск развития и прогрессирования кариеса, без риска возникновения воспалительных заболеваний тканей пародонта.

При средних значениях соотношения Ca/P к Na/K - 1,1:1,2 и количестве лактобактерий 10^5 - 10^6 КОЕ/мл диагностируют риск развития кариеса и воспалительных заболеваний тканей пародонта.

2.4. Метод дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний пародонта по состоянию локальных факторов неспецифической защиты полости рта

После проведения клинических и лабораторных методов исследования у лиц молодого возраста нами были определены критерии для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний пародонта (ВПЗ), с выводением коэффициента, указывающего на соотношение локальных факторов неспецифической защиты полости рта.

В результате проведенного комплексного исследования выявлено изменение факторов местного иммунитета полости рта.

При значении SIgA $0,248 \pm 0,024$ г/л, лизоцима $0,24 \pm 0,036$ мкг/мл, S – $0,45 \pm 0,07$ у.е. определяют отсутствие патологии пародонта - клинически интактный пародонт.

При значении SIgA $0,167 \pm 0,023$ г/л, лизоцима $3,19 \pm 0,69$ мкг/мл, S – $0,64 \pm 0,07$ у.е. диагностируют хронический гингивит.

Применение предлагаемого способа дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний пародонта по состоянию локальных факторов неспецифической защиты организма позволяет:

- оценить состояние локальных факторов защиты в полости рта;
- снизить частоту заболеваемости за счёт своевременного проведения качественных профилактических мероприятий у лиц молодого возраста.

Предлагаемый способ дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний пародонта по состоянию локальных факторов неспецифической защиты полости рта у лиц молодого возраста упрощает и повышает точность диагностики в условиях массового обследования, легко воспроизводим в условиях клинической лаборатории и при его использовании достигается высокое качество профессионального отбора.

2.5. Метод дифференциальной диагностики кератотических процессов слизистой оболочки рта относящихся к «белым проявлениям» у лиц молодого возраста

После проведения клинических и лабораторных методов исследования у лиц молодого возраста нами были определены дифференциально диагностические критерии гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта, обусловленных кандидоносительством и дисбиотическим состоянием в сторону кандидоза, путем клинического определения состояния слизистой оболочки полости рта и исследования проб нестимулированной ротовой жидкости.

Проводили люминесцентное исследование слизистой маргинальной части десны и вершин десневых сосочков, слизистой щек в области смыкания зубов, дорсальной поверхности языка в области нитевидных сосочков в лучах Вуда.

Проводили морфогистохимическое исследование многослойного плоского ороговевающего эпителия маргинальной части десны и вершин десневых сосочков, слизистой оболочки щек по линии смыкания зубов, дорсальной поверхности языка в области нитевидных сосочков.

В ротовой жидкости определяли концентрацию секреторного иммуноглобулина А (SIgA) и лизоцима, наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), а также проводили хемилюминесценцию.

У лиц молодого возраста при содержании дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) - 10^3 - 10^4 КОЕ/мл или КОЕ/тампон в дрожжевой форме, концентрации SIgA $0,43 \pm 0,017$ г/л, лизоцима $3,7 \pm 1,95$ мкг/мл, значении S $24,12 \pm 2,4$ у.е., и $5,21 \pm 0,4$ у.е. синюшно-фиолетовом свечении в лучах Вуда слизистой маргинальной части десны и вершин десневых сосочков, наличии клинически определяемых белесоватых тяжелой помутнения, которые располагаются точечно на отежной гиперемизированной слизистой, легко снимаются при поскабливании, морфологически

определяемого нарушения десквамации клеток рогового слоя эпителия с наличием в клетках зернистого слоя отека и гидропической дистрофии, отека клеток шиповатого слоя диагностируют кандидоносительство в дрожжевой форме и нарушение процесса ороговения слизистой оболочки маргинальной части десны и вершин десневых сосочков по типу паракератоза.

При содержании дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) - 10^4 - 10^5 КОЕ/мл или КОЕ/тампон в дрожжевой и псевдомицелиальной форме, концентрации SIgA $0,7 \pm 0,02$ г/л, лизоцима $7,01 \pm 0,84$ мкг/мл, S $29,74 \pm 2,6$ у.е., $4,25 \pm 1,2$ у.е. тускло - желтом свечении в лучах Вуда слизистой маргинальной части десны и вершин десневых сосочков, слизистой оболочки щек по линии смыкания зубов, наличии клинически определяемых белесовато-серых пленчатых тяжей легко снимающихся при поскабливании, напоминающих вид «бархатной бумаги», на фоне гиперемированной или отечной бледно-розовой слизистой, морфологически определяемой усиленной десквамации рогового слоя и перинуклеарного отека зернистого слоя, утолщения эпителиального слоя за счет пролиферации клеток базального и шиповатого слоев, гидропической дистрофии эпителиального пласта эпителия диагностируют хронический кандидоз полости рта в псевдомицелиальной или дрожжевой форме, и нарушение процесса ороговения слизистой оболочки маргинальной части десны, вершин десневых сосочков, щеки по линии смыкания зубов по типу кератоза.

При содержании дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) - 10^4 - 10^5 КОЕ/мл или КОЕ/тампон, концентрации SIgA $0,97 \pm 0,08$ г/л, лизоцима $12,4 \pm 0,29$ мкг/мл, значениях S $35,15 \pm 2,14$ у.е., и $3,34 \pm 0,52$ у.е. голубовато-фиолетовом свечении в лучах Вуда слизистой оболочки щек по линии смыкания зубов и дорсальной поверхности языка в области нитевидных сосочков, наличии клинически определяемого участка помутнения слизистой белесовато-серой окраски, мягко-чешуйчатого вида, шероховатого на ощупь, возвышающегося над уровнем здоровой слизистой, напоминающего вид «чешуйчатой бархатной бумаги», трудноснимающегося при поскабливании,

морфологически определяемого усиления десквамации рогового слоя, отека зернистого и шиповатого слоев диагностируют хронический кандидоз полости рта в псевдомицелиальной или дрожжевой форме, нарушение процесса ороговения слизистой оболочки щеки по линии смыкания зубов и дорсальной поверхности языка в области нитевидных сосочков по типу гиперкератоза.

2.6. Методики лечения воспалительных заболеваний пародонта и заболеваний слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста

2.6.1. Метод лечения биогелем Ламифарэн хронических воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста

Местную терапию хронического гингивита проводили диодным лазером с излучением красного диапазона спектра, с использованием природного фотосенсибилизатора – препарата бурых водорослей.

Препарат бурых водорослей «Ламифарэн» содержит полисахариды альгинат, ламинарин, фукоидан, витамины- А, С, D, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, Е, К, РР, полиненасыщенные жирные кислоты – Омега-3, микро и макроэлементы - йод, натрий, фосфор, магний, кальций, калий, железо, марганец, сера, кобальт, бром, молибден, кремний, бор, алюминий, титан, селен, хром и другие (более 37) (рис.6). Является природным энтеросорбентом, обладающим мощной противовирусной и иммуномодулирующей активностью, регулирует водно-солевой баланс.

Может применяться местно как фотосенсибилизатор при проведении фотодинамической терапии и перорально для поддержания здоровья в любом возрасте, для повышения резистентности организма, профилактики многих заболеваний, лицам с иммунодефицитом, для профилактики дефицита йода, в детоксикационной терапии, жителям экологически неблагоприятных районов.



Рис. 6. Препарат бурых водорослей – Ламифарэн
(СПК РК «Простор», г. Хабаровск, Россия)

Препарат бурых водорослей наносится на десневую поверхность, десневую борозду и апроксимальные поверхности зубов верхней или нижней челюсти, (по квадрантам) в среднем в течение 10-20 минут и смывается дистиллированной водой. Проводится облучение диодным лазером десневых сосочков с помощью диодного лазера «Alod - 01» в течение 1 или 2 минут (в области не более чем 7-8 зубов). Использовали следующие настройки лазера: длина волны 660 ± 5 нм, мощность излучения - 0,2 Вт, режим - непрерывный, общее время процедуры - до 20-30 мин. (рис. 7).



Рис.7. Диодный лазер АЛОД-1

Алгоритм применения препарата «Ламирафэн» (ламинарий содержащий гель) местно и перорально представлен в таблице 3.

Таблица 3

Алгоритм лечения хронического катарального гингивита

Посещение	Область проводимого лечения
1 посещение	Микробиологическое исследование микрофлоры полости рта. Профессиональная гигиена полости рта. Препарат бурых водорослей (ламинария содержащий гель) наносится на десневую поверхность, десневую борозду и апроксимальные поверхности зубов верхней челюсти, (квадрант 1,2) в среднем в течение 10-20 минут, и смывается дистиллированной водой. Диодным лазером проводят обработку десневых сосочков с помощью диодного лазера «Alod - 01» в течение 1 или 2 минут (в области не более чем 7-8 зубов). Аппликации ламинария содержащего геля на слизистую десны под защитную повязку на 1-2 час для закрепления эффекта воздействия препарата.
2 – посещение	Контроль гигиены полости рта. ламинария содержащий гель наносится на десневую поверхность, десневую борозду и апроксимальные поверхности зубов нижней челюсти, (квадрант 3,4) в среднем в течение 10-20 минут, и смывается дистиллированной водой. Диодным лазером проводят обработку десневых сосочков с помощью диодного лазера «Alod - 01» в течение 1 или 2 минут (в области не более чем 7-8 зубов). Аппликации ламинария содержащего геля на слизистую десны под защитную повязку на 1-2 час для закрепления эффекта воздействия препарата.
3 посещения	Контроль гигиены полости рта. Аппликации ламинария содержащий гель на слизистую десны верхней и нижней челюсти под защитную повязку на 1-2 час для закрепления эффекта воздействия препарата. Кроме того, назначают ламинария содержащий гель перорально 1 раз в сутки, за 30 минут до еды, в количестве 20 г в течение 14 дней при хроническом гингивите
После окончания лечения через 14 дней	Повторное микробиологическое исследование
Через 6 - 12 месяцев	Динамическое наблюдение с контролем микрофлоры

Аппликации препарата бурых водорослей на слизистую десны под защитную повязку на 1-2 час для закрепления эффекта воздействия

препарата. Курс местного лечения хронического гингивита рассчитан на 2 процедуры в течение 14 дней.

Общее воздействие препарата бурых водорослей на организм по схеме - 1 раз в сутки, за 30 минут до еды, в количестве 20 г в течение 14 дней при хроническом гингивите.

2.6.2. Метод лечения воспалительных заболеваний пародонта, обусловленных наличием дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C.albicans*), в зависимости от состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости

Местное лечение воспалительных заболеваний пародонта, обусловленных кандидоносительством, и выраженным дисбиозом в сторону кандидоза в зависимости от выявленного состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости, проводили с использованием методики электрофореза 0,25% дезоксирибонуклеата натрия и МИЛ терапии (заявка рег. № 2015104598 с приоритетом от 09.02. 2015).

Преимущества проведения электрофореза 0,25% дезоксирибонуклеата натрия методом электрофореза - медленное введение небольшого количества препарата с длительным терапевтическим действием (создание депо действующего препарата) и введение лекарственного вещества производится в наиболее активной (ионной) форме. Дезоксирибонуклеата натрия (деринат, панаген) – иммуностимулирующий препарат, активизирующий процессы клеточного и гуморального иммунитета. Стимулирует регенерацию тканей, нормализует репаративные процессы и регулирует специфические реакции организма в отношении бактериальной, вирусной и грибковой инфекции, ускоряет процессы эпителизации, способствует заживлению язвенных поражений слизистых оболочек без образования рубца.

Лечение хронического воспаления в тканях пародонта лазерным аппаратом «Оптодан» способствовало выраженному

противовоспалительному действию, нормализации обменных процессов с повышением уровня кислорода в тканях, значительном ускорении регенерации тканей.

Предлагаемый способ местного лечения кандидоносительства при клинически интактном пародонте и хронического воспаления с дисбиозом в сторону кандидоза проводилось согласно разработанному методу:

- при высоких показателях свободнорадикального окисления в ротовой жидкости проводят электрофорез 0,25% раствора дезоксирибонуклеата натрия (деринат, панаген) на слизистую десны с помощью челюстных электродов в капле, при силе тока 0,5-1 мА, меняя полярность, начиная с положительного полюса, в течение 8-10 минут. Курс лечения - 4 процедуры через день. В домашних условиях - ротовые ванночки водного раствора дезоксирибонуклеата натрия в виде ротовых полосканий 4-6 раз в день, и использованием зубной пасты и ополаскивателя – «Mexidol dent» в течение 12 дней. В результате применения метода ингибируется антиоксидантное и антиокислительное действия дезоксирибонуклеата натрия, стабилизируются процессы перекисного окисления липидов, стимулируется фагоцитарное звено местного иммунитета с качественным и количественным изменением микробиоценоза полости рта с элиминацией кандидофлоры.

- при низких показателях свободнорадикального окисления в ротовой жидкости проводят поперечную методику электрофореза с использованием 0,25% раствора дерината на слизистую десны с помощью челюстных электродов в капле, при силе тока 0,5-1 мА, меняют полярность, начиная с положительного полюса, в течение 8-10 минут. Курс лечения - 4 процедуры через день, затем МИЛ-терапию в зоне проекции десен пародонтальной насадкой, частотный режим I (80-100 Гц) посегментарно, по 2 минуты на сегмент, не более 12 минут на 1 посещение. Количество процедур – 4 процедуры через день. В домашних условиях - ротовые ванночки водного раствора дезоксирибонуклеата натрия (деринат, панаген), в стакане воды растворить 1 мл 0,25% дезоксирибонуклеата натрия) и использование зубной

пасты и ополаскивателя – «Пародонтакс» в течение 12 дней. В результате применения метода стимулируется прооксидантное действие данного комплекса на ротовую жидкость, регулируется метаболизм, микроциркуляторная система, повышается неспецифическая резистентность пародонта, что приводит к качественным и количественным изменениям микрофлоры полости с элиминацией кандидофлоры.

Для проведения электрофореза лекарственная прокладка смачивается 0,25% раствором дезоксирибонуклеата натрия (дерината, панаген), затем помещается на слизистую десны. Поверх нее располагается такой же размеров смоченная водой гидрофильная прокладка, а затем - токонесущий электрод. Лекарственная прокладка готовится из 1-2 слоев фильтровальной бумаги или 2-4 слоев марли, по форме и по площади она должна полностью соответствовать гидрофильной прокладке. Ее помещают под активным электродом.

Предлагаемый способ местного лечения хронического воспаления в тканях пародонта с кандидоносительством, и с дисбиозом в сторону кандидоза, в зависимости от выявленного повышенного или сниженного состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости обеспечивает устранение хронического воспаления, усиление антиоксидантного или прооксидантного действия, стабилизация микробиоценоза в сторону нормофлоры и нормализация состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости.

2.6.3. Метод лечения хронического воспаления тканей пародонта и слизистой оболочки с элементами гиперкератоза у лиц молодого возраста

Методика, предназначенная для лечения хронического воспаления в тканях пародонта (хронический гингивит) и слизистой оболочки рта с элементами гиперкератоза (красный плоский лишай эрозивно-язвенной

формы, лейкоплакия плоской формы) у лиц молодого возраста, позволяет снять воспаление, стимулировать ткани к регенерации, нормализовать свободнорадикальное окисление, микробную обсемененность и гуморальный иммунитет полости рта (заявка рег. № 2015111907 с приоритетом от 01.04.2015).

Комплекс местного воздействия включает процедуру плазмолифтинга, т.е. введения обогащенной тромбоцитами плазмы (тромбоцитарная аутоплазма) как высокоэффективного биологического стимулятора процессов регенерации, содержащего в себе факторы роста в высокой концентрации, гормоны, белки и витамины в естественной комбинации, обладающего регенерирующим, противовоспалительным, иммуностропным и микробицидными действиями, а так же гидролизата плаценты человека «Лаеннек» (зарегистрирован в РФ как гепатопротектор и иммуномодулятор, регистрационное удостоверение № 013851/01 от 24.10.2008г.), содержащего цитокины (интерлейкины 1 - 6,8, 10,12), эритропоэтин, интерферон, аминокислоты (18), аминокликозиды (гиалуроновая кислота), витамин В₁, В₂, В₆, С, Д, РР), факторы роста, обладающего иммуномодулирующими свойствами за счет способности стимулировать гуморальный иммунитет и повышать функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров, также увеличивает бактерицидную активность лейкоцитов периферической крови, проявляющуюся в их способности уничтожать захваченный возбудитель. Цитокины, входящие в состав препарата, активизируют метаболическую и надзорную функции клеток, биологически активные вещества, содержащиеся в гидролизате, стимулируют регенерацию, проявляют дезинтоксикационные свойства, повышают активность тканевого дыхания, активизируют обмен веществ [256].

Предлагаемая методика лечения хронического воспаления в тканях пародонта и слизистой оболочке рта осуществляется следующим образом:

- проводится комплексное стоматологическое обследование с оценкой клинического состояния тканей пародонта и слизистой оболочки рта по методике ВОЗ;

- индексная оценка состояния тканей пародонта;

- оценка морфологических элементов на слизистой оболочке рта и оценка размера поражения;

- люминесцентная диагностика очага поражения слизистой оболочки рта;

- микробиологическое исследование микрофлоры полости рта на наличие дрожжеподобного гриба рода *Candida* (*C. albicans*) в дрожжевой или псевдомицелиальной форме (ротовая жидкость, мазки с полости рта);

- исследование ротовой жидкости – с оценкой состояния основных факторов местного иммунитета полости рта - секреторного иммуноглобулина А, лизоцима, свободнорадикального окисления.

При хроническом гингивите местное лечение состоит из комплекса инъекционного введения в зубодесневой сосочек, маргинальную часть десны и область переходной складки обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (плазмолифтинг) по 0,1-0,5 мл на мм², 1 процедура в неделю, на курс 2-3 процедуры в течение 2-3 недель, а также препарата плацентарного препарата «Лаеннек» по 1 процедуре с интервалом в 2 дня, по 0,1-0,2 мл на мм², на курс 5 процедур в течение 3 недель. Пациенту через 14-21 день проводят повторное лабораторное исследование ротовой жидкости на наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), местного иммунитета и свободнорадикального окисления ротовой жидкости, общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и мочи, иммунологический анализ крови.

При диагностированном хроническом воспалении слизистой оболочки рта с элементами гиперкератоза - лейкоплакии плоской формы и красном плоском лишае эрозивно-язвенной формы местное лечение состоит из комплекса процедур, включающего инъекционное введение под морфологические элементы слизистой оболочки рта обогащенной

тромбоцитами плазмы по 0,1-0,5 мл на мм² - 1 процедура в неделю, на курс 3 процедуры, а также препарата «Лаеннек» по 0,1-0,2 мл на мм² - 1 процедура с интервалом в 2 дня, на курс 5-10 процедур. Курс местного лечения составляет 4 недели. Кроме того, плацентарный препарат «Лаеннек» вводят в/в капельно: 4 мл (224 мг гидролизата плаценты человека) - 2 ампулы растворяют в 250-500 мл 5% физиологического раствора и вводят через локтевую вену в течение 1,5-2 ч. Внутривенные инъекции проводят 3 раза в неделю, курс лечения 10 сеансов течение 2-3 недель.

Предлагаемая методика позволяет повысить эффективность местного и общего лечения хронического воспаления в тканях пародонта и слизистой оболочке с элементами гиперкератоза у лиц молодого возраста, удлинить ремиссию за счет комплексного воздействия на все звенья патогенеза данных заболеваний.

Дизайн исследования представлен на рисунке 8.



Рисунок 1. Дизайн исследования клинических групп

2.7. Статистические методы исследования

Все полученные данные подвергали математической обработке – вычисляли средние арифметические рядов, ошибки средних арифметических, стандартные отклонения, определяли коэффициент достоверности по Стьюденту.

Статистическая обработка данных осуществляли с использованием стандартных пакетов программ прикладной статистики Excel-2000.

При описании количественных признаков использовали среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m), при описании качественных признаков вычислялись относительные доли и стандартная ошибка доли, достоверность полученных данных оценивали с помощью критерия достоверности – t (критерий Стьюдента). Проверка статистических гипотез заключалась в сравнении полученного уровня значимости (p) с пороговым уровнем 0,001; 0,01; 0,05. При $p \leq 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий между показателями отвергалась и принималась альтернативная гипотеза [123].

ГЛАВА 3. ДАННЫЕ КОМПЛЕКСНОГО ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

3.1. Результаты клинико-лабораторных методов исследования твердых тканей зубов, пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста

Проведено комплексное стоматологическое обследование 660 лиц молодого возраста (средний возраст $22,9 \pm 0,17$). Среди всех обследованных было 248 (37,57%) мужчин и 412 (62,42%) женщин, лиц в возрасте 15-17 лет – 215 (32,57%) человек, из них мужчин – 82 (38,14%), женщин 133 (61,86%), в возрасте 18-20 лет – 220 (33,33%), соответственно лиц мужского и женского пола составило – 82 (37,27%) и 138 (62,72%) человек, среди возрастной группы 21-23 лет – 225 (34,09%) распределение по полу составило соответственно 84 (37,33%) и 141 (62,66%).

Всем лицам молодого возраста, участвующим в исследовании, было проведено комплексное стоматологическое обследование, которое позволило получить исходную информацию удобную для дальнейшей статистической обработки. Для этого стоматологический статус был формализован с помощью набора стоматологических индексов.

Аллергологический анамнез у всех пациентов не отягощен.

При объективном обследовании кожные покровы у всех пациентов были физиологической окраски.

Соотношение трети лица было пропорциональным, носогубные и подбородочные складки умеренно выражены. Гипертонус жевательных мышц не определялся, пальпация моторных точек мышц в состоянии покоя и при стиснутых зубах патологий не выявило.

Регионарные лимфоузлы у всех пациентов не пальпировались.

У $65,5 \pm 2,55\%$ обследуемых лиц наблюдался симптом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, обусловленный патологией прикуса.

Данная категория лиц предъявляла жалобы на хруст - $8,6 \pm 1,13\%$, щелканье в суставе - $18,7 \pm 1,66\%$, у 38,2% наблюдалось зигзагообразное открывание рта при осмотре.

Слизистая оболочка преддверия полости рта бледно-розового цвета, влажная, блестящая. Средняя глубина (8-10мм) преддверия полости рта определена у 205 человек, у 230 человек - глубокое ($>10\text{мм}$) и у 225 - мелкое ($< 8\text{мм}$). У 219 человек отмечалось низкое прикрепление уздечки верхней губы и у 211 человек - высокое прикрепление уздечки нижней губы, среднее прикрепление у 205 человек, слабое прикрепление – у 25 человек.

При изучении состояния прикуса глубокая резцовая окклюзия наблюдалась у 211 ($31,97 \pm 2,75\%$) обследованных пациентов, перекрестная окклюзия – у 75 ($11,36 \pm 1,13\%$), мезиальная окклюзия – у 116 ($17,57 \pm 1,12\%$), прямая резцовая окклюзия – у 110 ($16,67 \pm 1,12\%$) и дистальная окклюзия у 148 пациентов ($22,42 \pm 1,66\%$).

Аномалии положения отдельных зубов и зубных рядов диагностировано соответственно в 82% случаев.

3.1.1. Состояние твердых тканей зубов у лиц молодого возраста

В результате исследования установлена высокая распространенность кариеса ($98 \pm 0,001\%$), интенсивность кариозного процесса составила в среднем $12,29 \pm 0,97$.

В возрастной группе 15-17 лет средняя интенсивность кариозного процесса по индексу КПУ составила $8,44 \pm 0,39$, при этом компонент «К» $2,97 \pm 0,27$, «П»- $4,3 \pm 0,29$, «У»- $0,47 \pm 0,44$.

В возрастной группе 18-20 лет интенсивность кариеса по индексной оценке КПУ в среднем составила – $12,94 \pm 0,55$, при этом компонент «К» составила $4,84 \pm 0,48$, «П»- $6,32 \pm 0,26$, «У»- $0,81 \pm 0,09$.

В исследуемой возрастной группе 21-23 лет соответственно – КПУ - $15,5 \pm 0,05$, «К»- $6,41 \pm 0,05$, «П»- $8,08 \pm 0,23$, «У»- $1,04 \pm 0,12$ ($p < 0,05$).

Результаты изучения отдельных составляющих индекса КПУ представлены на рисунке 9.

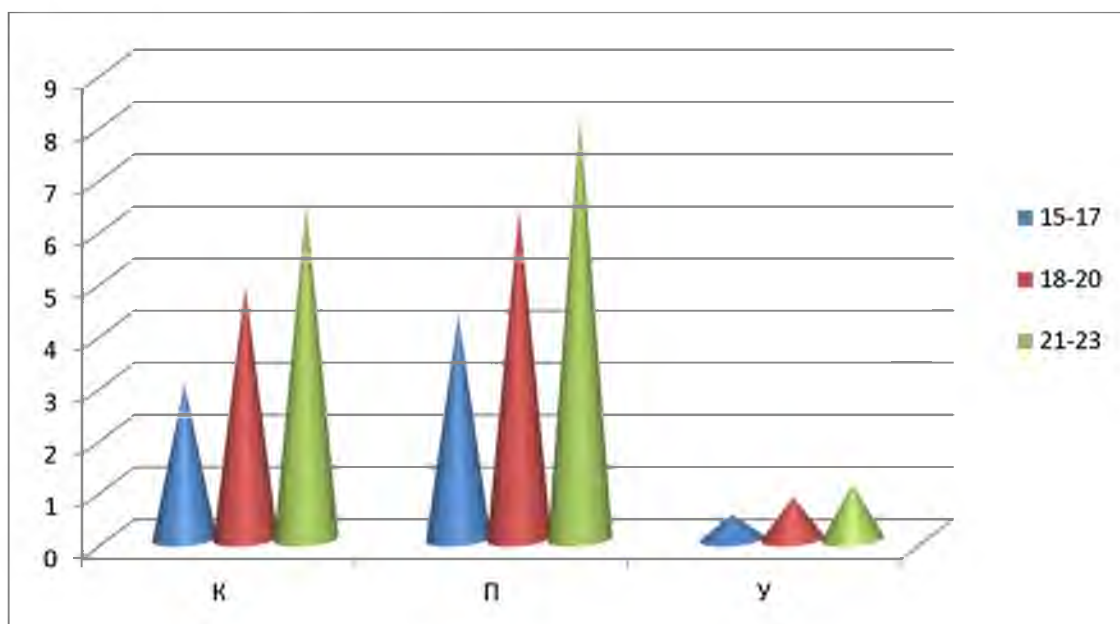


Рис. 9. Интенсивность кариеса зубов (индекс КПУ) в зависимости от возраста

При изучении структуры индекса КПУ в зависимости от возраста отмечалось увеличение всех его компонентов. Наибольшее значение в группе 20-23 года выявлено у компонента «П» ($8,31 \pm 0,23$), на втором месте находился компонент «К» ($6,46 \pm 0,05$). Величина компонента «У» также имела устойчивую тенденцию к росту, его среднее значение возрастало более чем в 2 раза (от $0,03 \pm 0,44$ в возрасте 15-17 лет до $1,16 \pm 0,12$ в 20-23 лет). Указанная закономерность свидетельствует об относительно низкой эффективности стоматологической профилактики в данной возрастной группе.

У обследованных лиц в зависимости от возраста отмечается выраженный прирост интенсивности кариозного процесса. При этом уровень интенсивности кариозного процесса в среднем в возрастной группе 15-17 лет является высоким, у лиц от 18 до 23 лет - очень высоким. Наибольший уровень интенсивности кариозного процесса отмечался в возрастной группе 21-23 лет. Прирост интенсивности по сравнению с возрастной группой 15-17

лет составил $1,8 \pm 0,13\%$, с возрастной группой 18-20 лет – $1,19 \pm 0,09\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, у данной категории лиц отмечается выраженный прирост интенсивности кариозного процесса от возраста ($p < 0,05$).

В ходе комплексного стоматологического обследования лиц молодого возраста установлена высокая распространенность патологии твердых тканей зубов некариозного происхождения (рис 10).

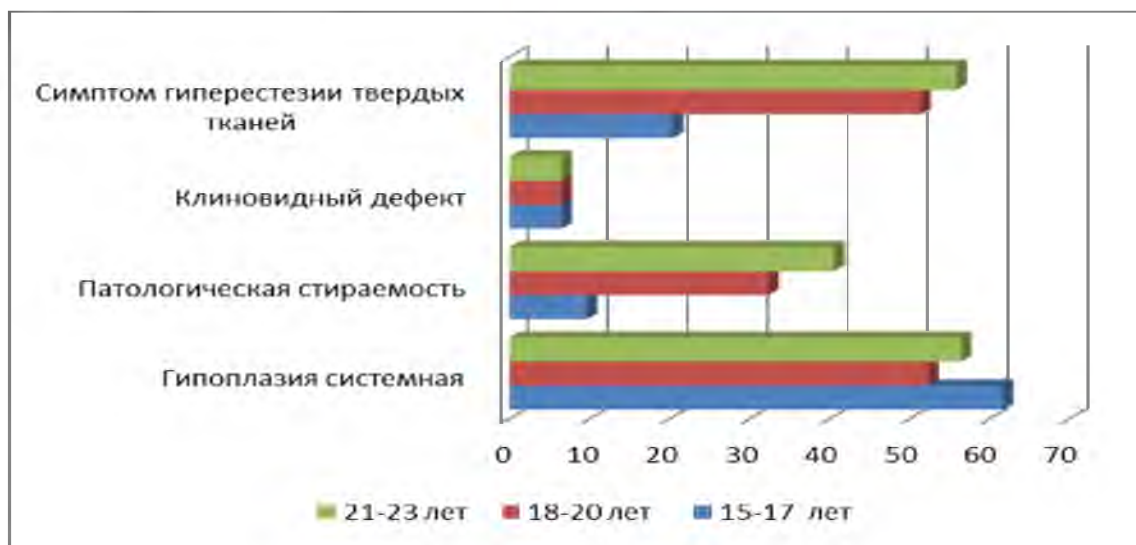


Рис.10. Распространенность некариозных поражений зубов у лиц молодого возраста в зависимости от возраста

Чаще диагностировалась пятнистая и бороздчатая формы системной гипоплазии: в возрастной группе 15-17 лет – $61,7 \pm 3,5\%$, в возрастной группе 18-20 лет – $52,4 \pm 3,4\%$, в группе 21-23 лет – $56,5 \pm 4,4\%$ ($p < 0,05$).

Патологическая стираемость смешанного типа чаще определялась на фронтальных зубах ($82,7 \pm 4,6\%$), в возрастной группе 15-17 лет – $9,7 \pm 3,5\%$, в возрастной группе 18-20 лет – $32,4 \pm 3,4\%$, в группе 21-23 лет – $40,6 \pm 4,4\%$ ($p < 0,05$).

Клиновидный дефект выявлялся в среднем в одинаковом количестве – $6,5 \pm 1,6\%$ во всех возрастных группах ($p < 0,05$). Симптом гиперестезии твердых тканей зубов в зависимости от возраста определялся соответственно в $20,4 \pm 4,6\%$, $51,4 \pm 3,2\%$, $55,9 \pm 5,3\%$ случаев ($p < 0,05$).

Нами изучены интегральные показатели уровня стоматологической помощи (УЗП) в ключевой (по ВОЗ) возрастной группе 15 лет (70 человек) и группе 18 лет (75 человек).

Уровень оказания стоматологической помощи (УСП) составил в среднем в возрастной группе 15 лет – 43,5%, в группе 17 лет – 37,6%. Это позволяет говорить о том, что нами выявлен плохой уровень оказания стоматологической помощи лицам ключевых по ВОЗ возрастных групп.

Согласно полученным нами данным анкетирования, только 45% лиц в возрасте 15 лет и 61% лиц в возрасте 18 лет практикуют ежедневную 2-разовую чистку зубов в течение 5 минут. Соответственно лишь 33% и 53% из числа анкетированных лиц молодого возраста возрастных групп 15 и 18 лет используют для чистки зубов пасты, содержащие фториды. Более 60 % анкетированных лиц не информированы о правильном выборе средств гигиены рта для профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта.

Анализируя полученные данные, относящиеся к процессу оказания стоматологической помощи лицам молодого возраста и результату, можно отметить сравнительно большой процент анкетированных, обратившихся в течение 12 месяцев к стоматологу по поводу зубной боли – 19–68 % (индикаторы В6 и D2). Это может указывать на недостаточно эффективную ежегодную стоматологическую санацию лиц в возрасте 15 и 18 лет (табл. 4).

Таблица 4

Субъективные индикаторы уровня стоматологического здоровья в
возрастной группе 15 летних лиц и лиц в возрасте 18 лет (ВОЗ) (%)

Индикаторы	Основные данные анкетирования 15 летних	Основные данные анкетирования 18 летних
Детерминанты		
1.1. Чистка зубов (A1)	Регулярно чистят зубы 2 раза в день 45% от числа опрошенных	Регулярно чистят зубы 2 раза в день 61% от числа опрошенных
1.2. Использование фторидов (A2)	Используют для чистки зубов фторсодержащие зубные пасты 33 %	Используют для чистки зубов фторсодержащие зубные пасты 53 %
1.3. Курение (B2)	Курят изредка, или постоянно 16 %	Курят изредка, или постоянно 66 %
1.4. Питание (B1)	Часто употребляют сладкие продукты 49 %	Часто употребляют сладкие продукты 75 %
Процесс		
2.1. Обращение к врачу- стоматологу (B5)	В течение года обратились к стоматологу самостоятельно или по вызову для осмотра 58 %	В течение года обратились к стоматологу самостоятельно или по вызову для осмотра 65 %
2.2. Повод для обращения к врачу (B6)	Обратились по поводу зубной боли 19 %	Обратились по поводу зубной боли 49 %
Результат		
3.1. Самооценка состояния зубов (D5)	Оценили состояние своих зубов как «отличное» или «хорошее» 61 %. Довольны видом своих зубов 59 %. Избегают улыбаться из-за вида своих зубов 7 %	Оценили состояние своих зубов как «отличное» или «хорошее» 68 %. Довольны видом своих зубов 79 %. Избегают улыбаться из-за вида своих зубов 27 %
3.2. Физическая боль зубов (D2)	В течение года испытали зубную боль 68%. Пропускали занятия из-за зубной боли 4 %	В течение года испытали зубную боль 51 %. Пропускали занятия из-за зубной боли 7 %

Данные об уровне стоматологического здоровья в возрастной группе 15
и 18 лет представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Уровень стоматологического здоровья в возрастной группе 15 и 18 лет
(ВОЗ) (%)**

Показатели УСП (%)	Количество обследованных лиц в возрасте 15 лет с данными показателями (%)	Количество обследованных лиц в возрасте 18 лет с данными показателями (%)
0-9 (плохой)	7,8*	3,0
10-49 (недостаточный)	9,5	9,7
50-79 (неудовлетворительный)	82,7	87,3

* отличие достоверно ($p \leq 0,05$)

Стоматологическое здоровье лиц молодого возраста характеризуется высокой распространенностью (98%) кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта (92,7%). Уровень интенсивности по ВОЗ высокий в возрасте 15 лет и очень высокий в возрастной группе 18 лет, соответственно прирост интенсивности $1,46 \pm 0,13\%$. Количество кариозных зубов чаще всего (67,4% случаев) варьирует от 1 до 4. Наибольшее число пломбированных зубов отмечено в возрастной группе 18 лет (6), наименьшее в 15 лет (4). Количество удаленных зубов (восстановленных и не восстановленных протезами) больше у лиц 18 лет (1) ($p < 0,05$).

3.1.2. Состояние уровня гигиены полости рта и тканей пародонта у лиц молодого возраста

На момент профилактического осмотра только $40,5 \pm 2,55\%$ лиц молодого возраста вне зависимости от пола и возраста не предъявляли никаких жалоб, у $59,5 \pm 2,75\%$ обследуемого контингента были жалобы на кровоточивость десен при чистке зубов, наличие зубных отложений и неприятный запах изо рта, и на периодически появляющееся чувство дискомфорта в деснах.

Из анамнеза выяснено, что начальные признаки заболевания у $59,5 \pm 0,05\%$ появились три-пять лет назад, кровоточивость постепенно

увеличивалась. При объективном обследовании пациентов определялась пастозность и отечность слизистой оболочки десневого края, кровоточивость при зондировании и наличие краевой рецессии. Глубина пародонтального кармана составляла до 4 мм, преимущественно с серозным выделяемым. У всех пациентов выявлялись над- и поддесневые зубные отложения. Имелись окклюзионные нарушения состояния зубных рядов, тремы, диастемы.

У 7,27% обследованных лиц среднее значение индекса гигиены составил $1,09 \pm 0,08$ за счет компонента мягкого зубного налета. Уровень гигиены полости рта у 92,73% обследованных оценен как неудовлетворительный и составил в среднем $2,42 \pm 0,33$ ($p < 0,05$). Компонент зубного налета у этих лиц составил $0,82 \pm 0,08$, компонент зубного камня – $1,60 \pm 0,14$ ($p < 0,05$).

Уровень гигиены полости рта оценен в возрастной группе лиц 15-17 лет как неудовлетворительный, а в группах 18-20 и 21-23 как плохой. Имеется корреляционная связь между уровнем гигиены и возрастом ($r = +0,192$).

При оценке воспаления по индексу РМА легкая степень воспаления нами определена у $35,76 \pm 0,05\%$, средняя степень – $40,30 \pm 0,05\%$, тяжелая – $16,67 \pm 0,05\%$. У $7,27 \pm 0,04\%$ обследованных лиц молодого возраста воспаление не выявлялось. При изучении степени воспаления в зависимости от возраста у пациентов 15-17 лет в $7,27 \pm 0,04\%$ случаев индекс РМА составил 0, легкая степень воспаления определена у $22,10 \pm 0,05\%$, средняя степень – $30,6 \pm 0,05\%$, тяжелая – $40,03 \pm 0,05\%$, в возрастной группе 18-20 лет соответственно – $20,1 \pm 0,02\%$, $32,6 \pm 0,35\%$, $47,2 \pm 0,55\%$, группе лиц 21-23 года $8,4 \pm 0,25\%$, $41,4 \pm 0,40\%$, $50,2 \pm 0,45\%$ ($p < 0,05$). С увеличением возраста отмечается увеличение степени тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта (рис. 11).

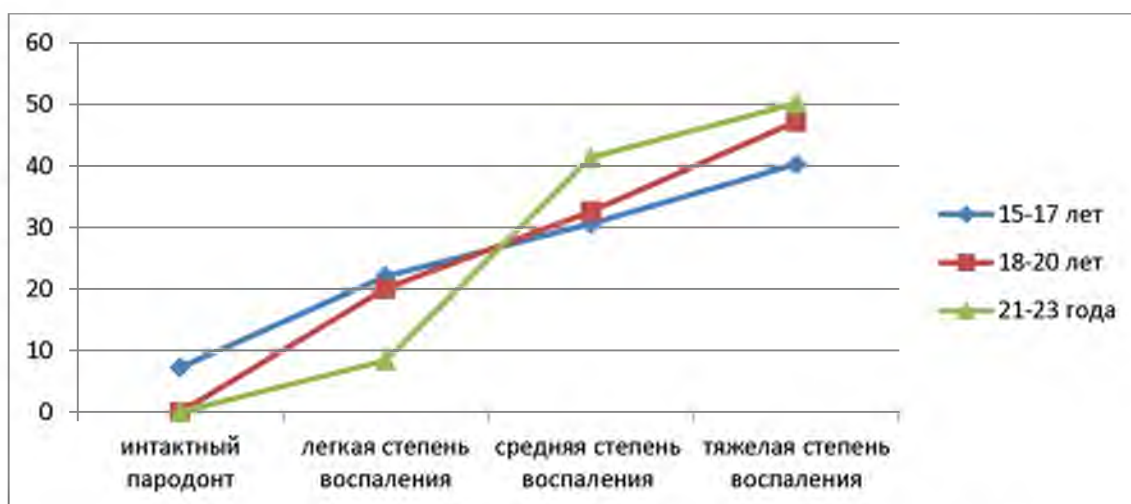


Рис. 11. Распространенность воспалительного процесса по индексу РМА в различных возрастных группах

Результаты изучения индекса CPITN показывают, что осмотренные лица молодого возраста в $92,73 \pm 1,12\%$ случаев нуждаются в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Среди всех обследованных секстантов у лиц молодого возраста код «интактный пародонт» определен у $21,00 \pm 0,51\%$ обследованных секстантов, код «десневая кровоточивость после зондирования» у $53,7 \pm 1,21\%$ обследованных секстантов, код «наличие над- и поддесневого «зубного камня»» у $25,10 \pm 0,22\%$ обследованных секстантов (рис.12).

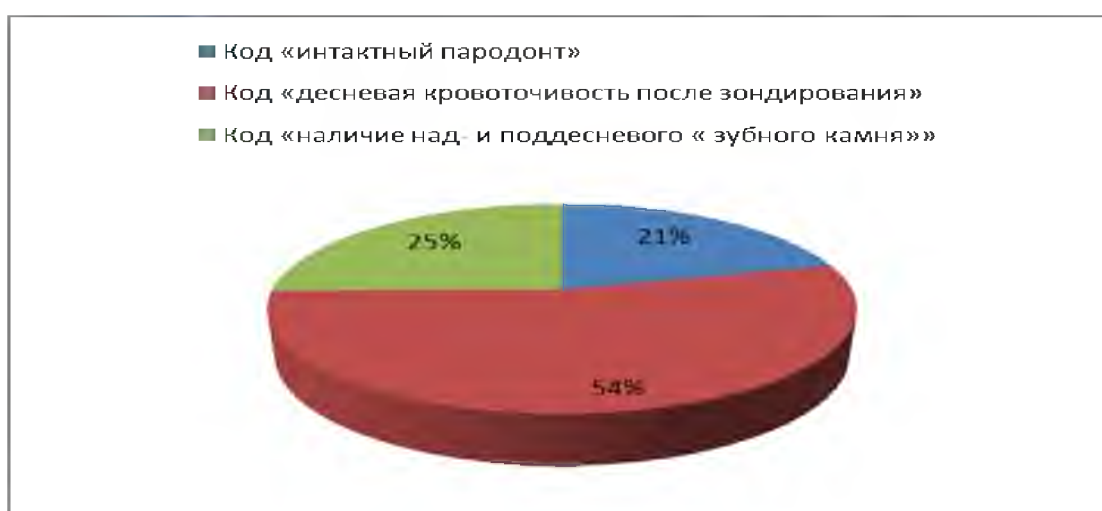


Рис. 12. Распространенность кодов индекса CPITN среди лиц молодого возраста

В зависимости от возраста выявлен достоверно низкий уровень здоровых секстантов, повышение кровоточивости десен и наличия зубных отложений.

При этом код «интактный пародонт» в возрастной группе 15-17 лет составил в среднем $31,91 \pm 1,33\%$ обследованных секстантов, в 18-20 лет – $30,11 \pm 0,55\%$, в 21-23 года – $15,72 \pm 0,45\%$ ($p < 0,05$) (рис. 13).

В возрастной группе 15-17 лет код «десневая кровоточивость после зондирования» составил в среднем $59,20 \pm 0,25\%$ обследованных секстантов, в группе 18-20 лет – $45,74 \pm 0,33\%$, в 21-23 года – $23,44 \pm 1,33\%$ ($p < 0,05$).

Код «наличие над- и поддесневого «зубного камня»» в возрастной группе 15-17 лет составил в среднем $8,92 \pm 1,32\%$ обследованных секстантов, в 18-20 лет – $24,23 \pm 3,61\%$, в 21-23 года – $60,92 \pm 1,65\%$ ($p < 0,05$).

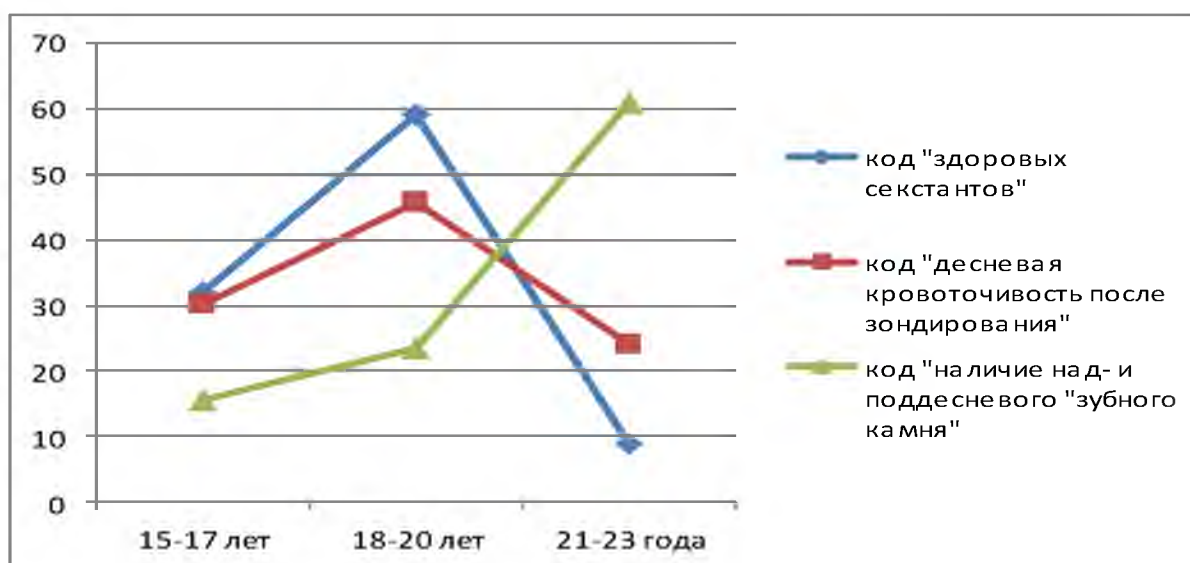


Рис. 13. Распространенность кодов индекса CRITN среди лиц молодого возраста в зависимости от возраста

Результаты наблюдения, свидетельствуют о том, что у лиц молодого возраста, интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта в зависимости от возраста на одного обследованного постоянно нарастает. При этом признак интактных секстантов на одного обследованного был

минимальным в возрастной группе лиц 20-23 лет, а признак наличия над- и поддесневых зубных отложений был максимальным в этой же возрастной группе, признак кровоточивости десен был максимальным в возрастной группе 15-17 лет.

Число интактных секстантов из расчета на одного обследованного составило, в возрастной группе лиц 15-17 лет – $1,9 \pm 0,02$, в группе 18-20 лет – $1,8 \pm 0,05$, в группе 21-23 лет – $0,9 \pm 0,01$.

Число секстантов с кодом «десневая кровоточивость после зондирования» из расчета на одного обследованного составило в возрастной группе лиц 15-17 лет – $3,6 \pm 0,04$, в группе 18-20 лет – $2,7 \pm 0,03$, в группе 21-23 лет – $1,4 \pm 0,04$.

Число секстантов с кодом «наличие над- и поддесневого «зубного камня»» из расчета на одного обследованного составило, в возрастной группе лиц 15-17 лет – $0,5 \pm 0,01$, в группе 18-20 лет – $1,5 \pm 0,04$, в группе 21-23 лет – $3,7 \pm 0,06$ (рис. 14).

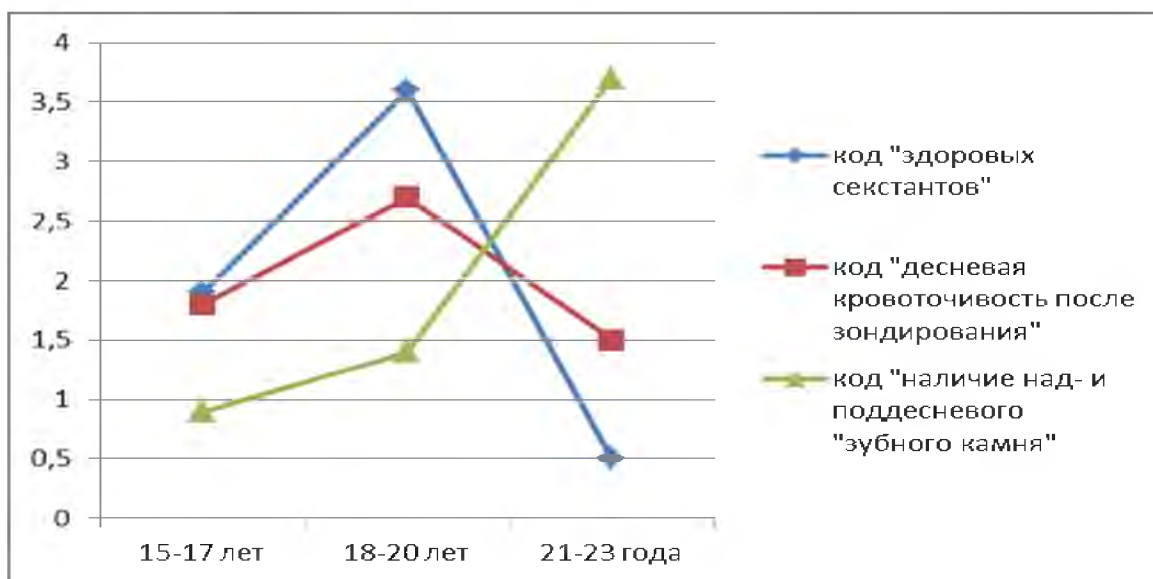


Рис. 14. Число секстантов с различными кодами из расчета на одного обследованного, в зависимости от возраста

В результате клинического стоматологического обследования сформированы две клинические группы:

I группа - 48 (7,27%) пациентов с клинически интактным пародонтом (КИП);

II группа – 612 (92,73%) пациентов с хроническим гингивитом (ХГ).

3.1.3. Состояние слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста

При осмотре органов полости рта изучали состояние красной каймы губ и углов рта. Обращали внимание на их цвет, величину, наличие элементов поражения. Чаще всего данная категория лиц предъявляла жалобы на сухость и не эстетический вид.

У $57,7 \pm 2,33\%$ обследованных диагностирован метеорологический хейлит (сухость красной каймы губ, чешуйки и трещинки), у $28,7 \pm 1,66\%$ эксфолиативный хейлит (сухая форма) - чешуйки сероватого цвета, плотно прикрепленные в центре к красной кайме и отстающие по краям, легко снимающиеся, с обнажением ярко - красной поверхности.

Только у $13,6 \pm 0,15\%$ лиц при клиническом осмотре красная кайма губ была без патологических изменений.

Анализируя состояние слизистой красной каймы губ в зависимости от возраста, метеорологический хейлит в возрастной группе 15-17 лет нами выявлен у $25,8 \pm 0,05\%$, и 18-20 лет - $31,6 \pm 0,05\%$, в группе лиц 21-23 года $43,3 \pm 0,05\%$ случаев ($p < 0,05$). Эксфолиативный хейлит (сухая форма) в возрастной группе 15-17 лет нами выявлен у $17,8 \pm 0,04\%$ и 18-20 лет – $39,3 \pm 0,04\%$, в группе лиц 21-23 года - $42,9 \pm 0,05\%$ случаев (рис.15).

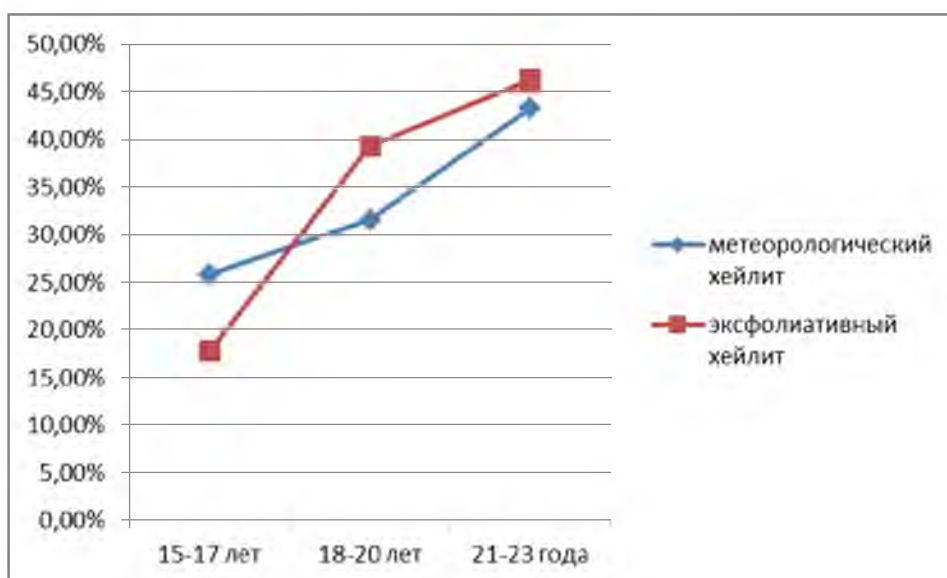


Рис. 15. Распространенность метеорологического и сухой формы эксфолиативного хейлитов в зависимости от возраста

Метеорологический и эксфолиативный хейлиты в зависимости от пола чаще встречались у мужчин соответственно в $56,3 \pm 0,05\%$ и $58,6 \pm 0,04\%$ случаев, у лиц женского пола соответственно - в $43,7 \pm 0,05\%$ и в $41,4 \pm 0,05\%$ случаев ($p < 0,05$) (рис. 16).



Рис. 16. Пациент А.К., 1992 г.р., диагноз - метеорологический хейлит (сухая форма), хроническая трещина верхней губы

Рецидивирующий герпес у лиц молодого возраста выявлен в возрастной группе 15-17 лет у $7,8 \pm 0,05\%$, и 18-20 лет - $41,6 \pm 0,05\%$, в группе лиц 21-23 года $50,6 \pm 0,05\%$ случаев (рис. 17).

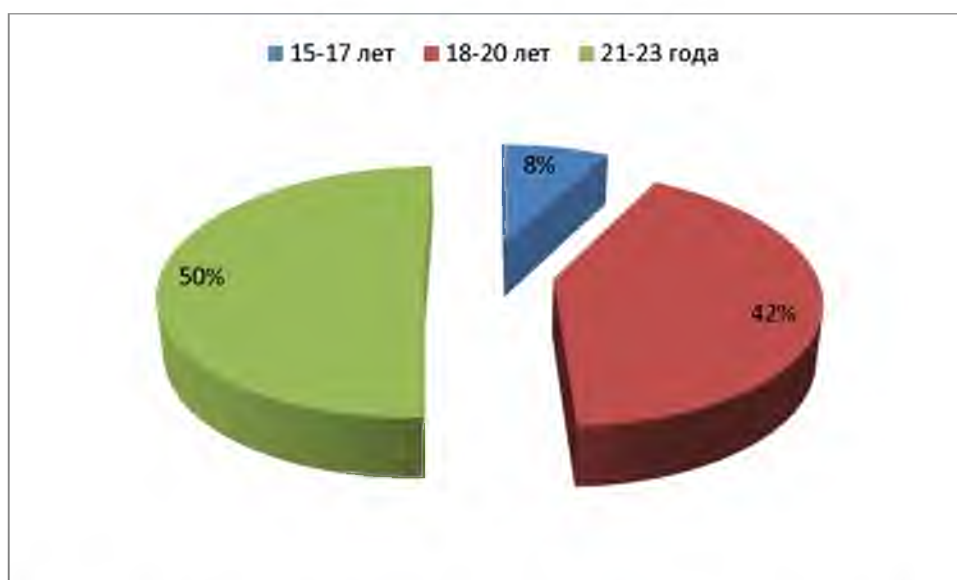


Рис. 17. Распространенность рецидивирующего герпеса среди лиц молодого возраста

Как показали результаты исследования, с увеличением возраста происходит достоверное увеличение распространенности этого заболевания ($p < 0,05$).

Во всех случаях очаги поражения вирусом простого герпеса локализовались на красной кайме губ, в $72,5 \pm 4,37\%$ случаях на верхней губе, в $27,5 \pm 3,52\%$ - на нижней губе.

Анализируя распространенность рецидивирующего герпеса в зависимости от пола, мы получили наибольшую распространенность у лиц женского пола - в $51,6 \pm 6,82\%$ случаев, а у мужчин - $48,4 \pm 4,66\%$ случаев.

Слизистая оболочка собственно полости рта у всех обследованных пациентов молодого возраста - бледно-розового цвета, умеренной влажности, блестящая. При объективном осмотре слизистой оболочки выявлены очаги гиперкератоза в области жевательной группы зубов по линии смыкания зубов у $16,67 \pm 2,44\%$ обследованных (рис. 18).



Рис.18. Пациент М.Н., 16 лет, диагноз - хроническая механическая травма слизистой оболочки щек по линии смыкания зубов

В возрастных группах гиперкератоз слизистой оболочки в области жевательной группы зубов диагностировался в среднем примерно с одинаковой частотой - в группе 15-17 лет у $11,8 \pm 0,05\%$, в 18-20 лет - $15,6 \pm 0,05\%$, 21-23 года $22,6 \pm 0,05\%$ случаев (рис.19).



Рис. 19. Пациент А.А., 18 лет, диагноз - гиперкератоз слизистой оболочки щек по линии смыкания зубов

У $16,66 \pm 1,63\%$ случаев у лиц молодого возраста на слизистой оболочке щек выявлены очаги гиперкератоза, относящиеся к «белым проявлениям».

При объективном осмотре выявлена отечность слизистой оболочки щек, участок помутнения белесовато-серой окраски, мягко-чешуйчатого вида, шероховатый на ощупь, возвышается над уровнем здоровой слизистой, напоминает вид «чешуйчатой бархатной бумаги». Тяжи плотно спаяны со слизистой оболочкой, трудно удаляются – данные признаки определяют нарушение процесса ороговения слизистой оболочки щек по линии смыкания зубов по типу гиперкератоза.

При проведении люминесцентной диагностики слизистой оболочки рта в лучах Вуда определено голубовато-фиолетовое свечение, характерное для гиперкератоза у $18,7 \pm 0,78\%$ случаев у лиц в возрасте 15-17 лет, среди лиц 18-20 лет у $35,8 \pm 0,54\%$, у лиц 21-23 лет в $45,5 \pm 1,66\%$ случаев ($p < 0,05$) (рис.20).



Рис. 20. Пациент К.А., 21 год, диагноз - гиперкератоз слизистой оболочки щек по линии смыкания зубов

У женщин доклинические признаки лейкоплакии выявлены в $42,8 \pm 1,68\%$, у мужчин $57,2 \pm 2,25\%$ случаев ($p < 0,05$).

У $2,14 \pm 0,12\%$ лиц диагностирован гиперкератоз боковой поверхности языка в виде белесовато-серого тяжа с довольно четкими краями и плотно спаянный с ней (рис.21).



Рис. 21. Пациент М.Н., 20 лет, диагноз - гиперкератоз слизистой оболочки боковой поверхности языка справа и слева

В зависимости от возраста гиперкератоз боковой поверхности языка диагностировался среди лиц в возрасте 18-20 лет у $45,8 \pm 0,54\%$ случаев, у лиц 20-23 лет в $54,2 \pm 0,66\%$ ($p < 0,05$) (рис.22).

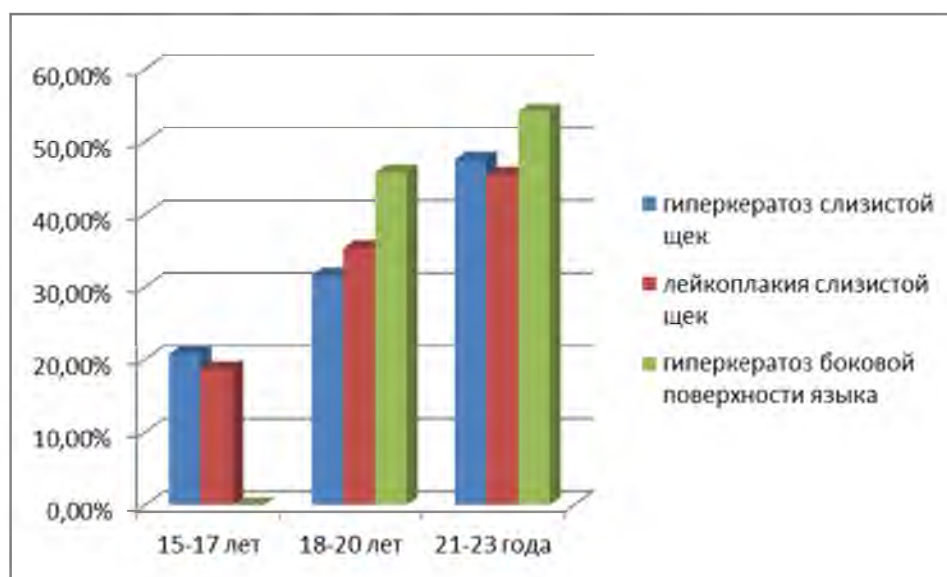


Рис. 22. Распространенность гиперкератоза слизистой оболочки щек и боковой поверхности языка в зависимости от возраста

Аутоиммунный процесс - рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) в среднем среди лиц молодого возраста диагностирован в 21,2% случаев. В зависимости от возраста встречался соответственно $14,1 \pm 0,04\%$, $37,5 \pm 0,05\%$, и $48,4 \pm 0,05\%$ случаев ($p < 0,05$) (рис. 23).

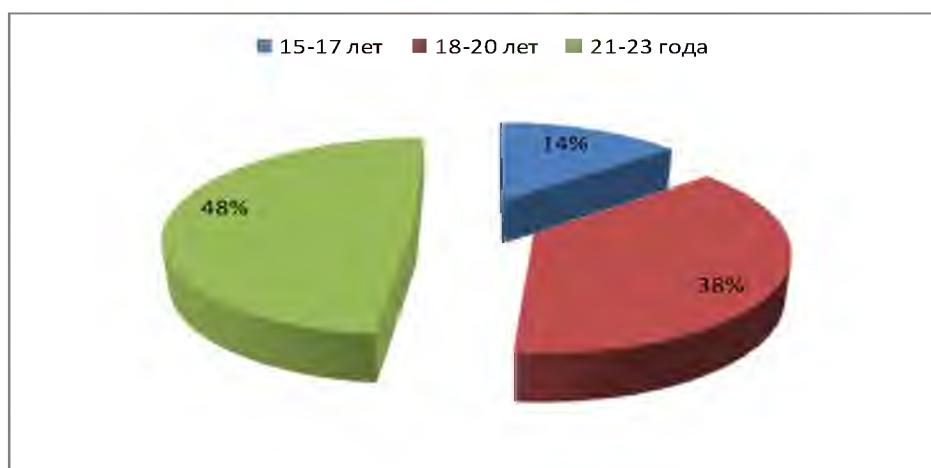


Рис. 23. Распространенность рецидивирующего афтозного стоматита в зависимости от возраста

Болезненные афты с венчиком гиперемии и покрытые плотным фибринозным налетом серовато-белого цвета, неснимающимися при поскабливании, чаще располагались на слизистой оболочке губ, переходной складке преддверия полости рта и боковой поверхности языка (рис.24).



Рис.24. Пациентка В.С, 20 лет, диагноз - рецидивирующий афтозный стоматит

Десквамативный глоссит диагностирован в зависимости от возраста в $23,4 \pm 1,34\%$, в $32,1 \pm 0,46\%$ и в $44,5 \pm 0,88\%$ случаев ($p < 0,05$).

При этом чаще на дорсальной поверхности языка встречались неправильные пятна красноватого цвета, отграниченные друг от друга и от

окружающей слизистой оболочки белесоватыми валиками, обложенность языка белым налетом, отечность боковой поверхности языка с выраженными отпечатками зубов по боковой поверхности (рис.25).



Рис.25. Пациентка Ф.В., 1995 г.р., диагноз - десквамативный глоссит

Ромбовидный глоссит диагностирован у $2,1 \pm 0,02\%$ лиц молодого возраста, при этом в группе 15-17 лет выявлялся в $22,4 \pm 1,34\%$ случаев, в группе 18-20 лет - $32,5 \pm 0,46\%$, и в группе 21-23 лет в $45,3 \pm 0,88\%$ случаев осмотренных лиц ($p < 0,05$) (рис. 26).

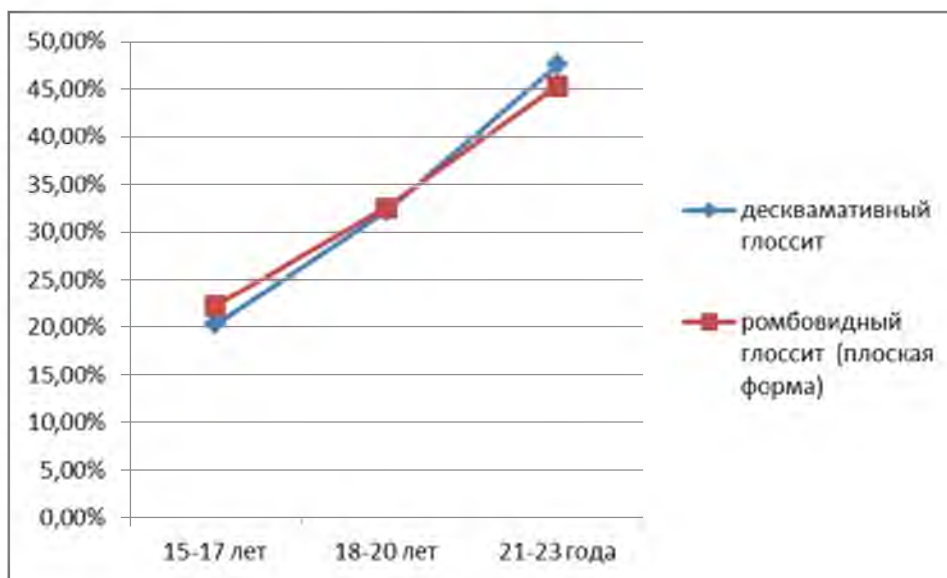


Рис. 26. Распространенность десквамативного и ромбовидного глоссита в зависимости от возраста

Частота встречаемости типичной и эрозивно-язвенной форм красного плоского лишая у лиц молодого возраста в возрастной категории 21-23 лет составили в среднем 3,3% случаев.

Клинически красный плоский лишай у данной категории лиц характеризуется появлением узелков, сопровождающихся зудом. Преобладают папулы полигональной формы, круглые и овальные. Величина элементов - 1-2 мм в диаметре, поверхность плоская, с круто обрывающимися краями. Цвет высыпаний синюшно-красный, при слиянии их образовывались бляшки (сетка Уикхема). Поражения чаще локализовались на слизистой оболочке щек, и на латеральной и дорсальной поверхностях языка (рис. 27).

При типичной форме КПЛ течение было бессимптомным, пациенты не предъявляли жалоб, ими отмечалась неприятная шероховатость, чаще на слизистой оболочке щек, языка. Папулы расположены в виде слившихся белых бляшек.



Рис. 27. Пациентка М.Я., 1992 г.р., диагноз - красный плоский лишай языка, типичная форма

При эрозивно-язвенной форме пациенты предъявляли жалобы на значительную болезненность при приеме пищи и чувство жжения в полости рта. Клинически на слизистой оболочке щек и в ретромолярной области диагностировались экссудативные и гиперемические очаги, сочетающиеся с

типичными папулезными высыпаниями, и наблюдалось эрозирование (рис. 28).



Рис. 28. Пациент А.В., 1992 г.р., диагноз - красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма

Распространенность заболеваний СОР среди лиц молодого возраста представлена на рис. 29.

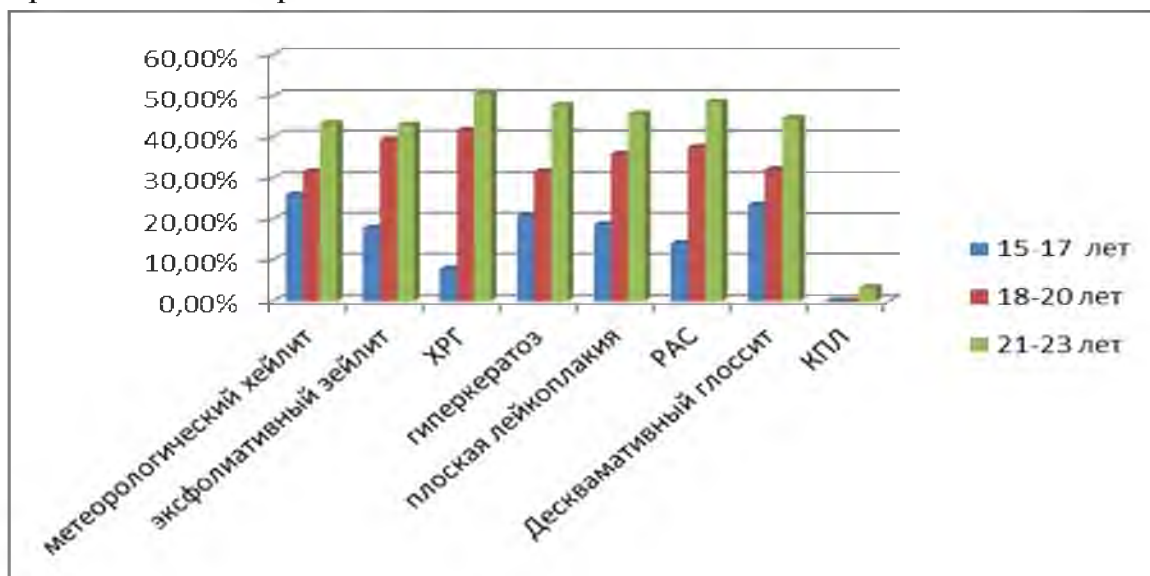


Рис. 29. Распространенность заболеваний СОР среди лиц молодого возраста (%)

У обследованных лиц происходит увеличение распространенности заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ в зависимости от

возраста. Наиболее достоверно возросло количество рецидивирующего герпеса, рецидивирующего афтозного стоматита и гиперкератоза.

Таким образом, результаты комплексного стоматологического исследования свидетельствуют о том, что высокая распространенность заболеваний слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста находится в прямой зависимости, как от возраста, так и от пола.

3.1.4. Результаты рентгенологических методов исследований

Всем обследованным пациентам для уточнения диагноза и оценки состояния костной ткани применяли панорамное рентгенологическое исследование (ОПТГ) или дентальную компьютерную томографию (3Д КТ).

При анализе ОПТГ у лиц молодого возраста в $61,44 \pm 1,12\%$ случаев рентгенологических изменений в костной ткани не определялось, компактная пластинка межзубных перегородок на всем протяжении была сохранена.

У $38,56 \pm 3,2\%$ обследованных лиц молодого возраста на ОПТГ выявлен остеопороз кортикальной пластинки вершин межзубных перегородок в области отдельных зубов.

При анализе дентальной компьютерной томографии у $35,42 \pm 1,75\%$ лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом выявлены изменения наружной и внутренней кортикальной пластинки в виде ее истончения в области отдельных зубов, мелкие очаги остеопороза у вершин альвеолярных гребней, что соответствует начальным рентгенологическим признакам хронического воспаления (рис.30).

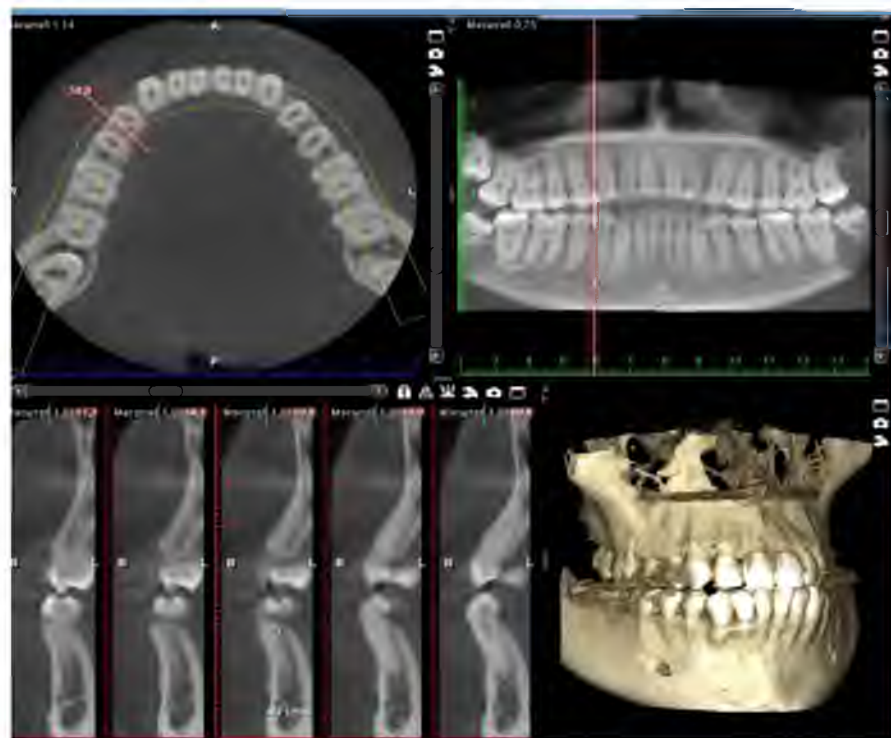


Рис. 30. Дентальная компьютерная томография пациента Ш.Н., 1998 г.р. с клинически интактным пародонтом

Проведенные денситометрические исследования у лиц с интактным пародонтом показали, что в области середины вершин межзубных перегородок у центральных зубов нижней челюсти плотность костной ткани в среднем составила $1398 \pm 53,42$ у.е., в области жевательной группы зубов нижней челюсти - $1567 \pm 49,64$ у.е., на верхней челюсти в области центральных зубов - $1166 \pm 46,58$ у.е., в области жевательной группы зубов - $1585 \pm 51,31$ у.е.

У $76,06 \pm 2,75\%$ пациентов с хроническим гингивитом выявлено расширение периодонтальной щели и истончение зубных перегородок в области отдельных зубов.

Денситометрия у лиц с хроническим гингивитом в области середины вершин межзубных перегородок у центральных зубов нижней челюсти составила в среднем $1458 \pm 46,35$ у.е., в области жевательной группы зубов нижней челюсти - $1597 \pm 51,22$ у.е., на верхней челюсти в области

центральных зубов - $1256 \pm 33,54$ у.е., в области жевательной группы зубов - $1599 \pm 47,34$ у.е. (рис.31).

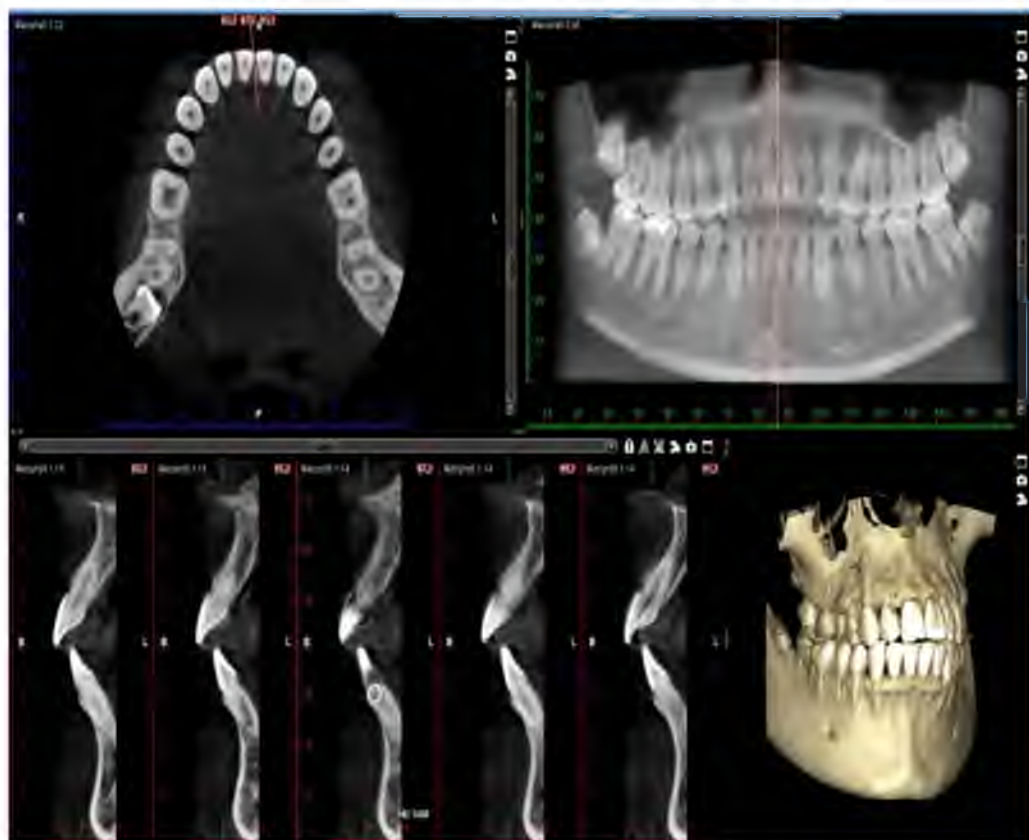


Рис. 31. Дентальная компьютерная томография пациента С.А., 1995г.р.,
диагноз - хронический гингивит

Проведенные рентгенологические исследования показали, что дентальная компьютерная томография является более чувствительным методом, чем ортопантомография. Дентальная компьютерная томография позволяет выявить более детально изменения в тканях пародонта.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

4.1. Результаты микробиологического исследования мазков со слизистой оболочки рта и проб ротовой жидкости у лиц молодого возраста

Проведено изучение состояния микробиоценоза полости рта у 660 лиц молодого возраста с хроническим гингивитом – 92,73% и с клинически интактным пародонтом – 7,27%, в результате которых выделено 3490 штаммов микроорганизмов, относящихся к 15 родам и 26 видам.

В результате проведенных комплексных микробиологических исследований мазков со слизистой оболочки и проб ротовой жидкости были выявлены представители резидентной микрофлоры полости рта: условно-патогенные микроорганизмы, дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C.albicans*), лактобактерии, а также представители патогенной микрофлоры. Общее содержание указанных микроорганизмов колебалось в среднем в пределах от 10^3 – 10^{12} КОЕ/мл.

В группе лиц с клинически интактным пародонтом (КИП) выявлены следующие микроорганизмы: *p. Staphylococcus* в количестве 10^3 - 10^4 КОЕ/мл у 30% пациентов, в том числе и *S. aureus* в 10^3 КОЕ/мл у 2% обследованных, *p. Streptococcus* в количестве 10^5 КОЕ/мл у 25% лиц, в том числе *Str.pneumoniae* у 25% обследованных, *p. Neisseria* до 10^5 - 10^7 КОЕ/мл у 83%, *Leptotrichia buccalis* в 10^3 - 10^4 КОЕ/мл в 94% и лактобациллы в 10^3 - 10^4 КОЕ/мл в 59% случаев, в 35,4% случаев содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) составило 10^3 КОЕ/мл.

При хроническом гингивите (ХГ) наблюдалось количественное увеличение условно-патогенной микрофлоры, в том числе дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) в 61,44% до 10^5 КОЕ/мл, факультативных аэробов, доля которых в среднем составила $82,5 \pm 6,4\%$ штаммов.

Обнаружено значительное увеличение количества представителей рода стафилококков, что составило 10^9 КОЕ/мл у 85,9% обследованных, в том числе и *S. aureus* до 10^5 КОЕ/мл у 52% лиц ($p < 0,001$), представителей рода стрептококков - до 10^9 КОЕ/мл в 92,2% случаев, сапрофитных нейссерий и *Leptotrichia buccalis* до 10^{12} КОЕ/мл, соответственно у 54,7% и 51,5% случаев, лактобацилл до $10^5 - 10^6$ КОЕ/мл в 89% случаев, *Borrelia* и *Fusobacterium* в 10^5 КОЕ/мл у 9,75% случаев, простейших в $\leq 10^3$ КОЕ/мл у 3,25% случаев.

Частота обнаружения микроорганизмов, потенциально участвующих в развитии хронических воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста, представлена в таблице 6.

Таблица 6

Частота выделения отдельных видов микроорганизмов у лиц молодого возраста в зависимости от клинического состояния пародонта

Микроорганизмы	Пациенты с клиническим диагнозом (абс.число/%)			
	КИП, n=48		ХГ, n=612	
p. <i>Staphylococcus</i>				
<i>S. aureus</i>	7	35,0*	10	22,7
<i>S. epidermidis</i>	9	45,0*	13	29,5
<i>S. haemolyticus</i>	2	10,0	5	11,4
<i>S. hyicus</i>	2	10,0	8	18,2*
<i>S. simulans</i>	—	—	3	6,8*
<i>S. intermedius</i>	1	5,0	2	4,5
p. <i>Streptococcus</i>				
<i>Str. pyogenes</i>	4	20,0	9	20,5
<i>Str. mutans</i>	5	25,0	13	29,5*
<i>Str. salivarius</i>	7	35,0	23	52,3*
<i>Str. mitis</i>	3	15,0	10	22,7*
<i>Str. sangius</i>	1	5,0	7	15,9*
<i>Str. pneumoniae</i>	2	10,0	10	22,7*
p. <i>Enterococcus</i> (<i>E. faecalis</i>)	9	45,0	13	29,5
p. <i>Neisseria</i>	10	50,0	13	29,5
p. <i>Moraxella</i> (<i>M. catarrhalis</i>)	2	10,0	10	22,7*

Сем. Enterobacteriaceae	1	5,0	4	9,1*
p. Escherichia (E.coli)	2	10,0	3	6,8
p. Klebsiella (Kl.pneumoniae)	—	—	2	4,5*
p. Proteus (Pr.mirabilis)	—	—	1	2,3*
p. Enterobacter (E.agglomerans)	—	—	3	6,8*
p. Pseudomonas (Ps.aerogenes)	4	—	7	15,9
p. Corynebacterium:	4	20,0	10	22,7
p. Candida (C. albicans)	2	20,0	3	6,8
p. Saccharomyces	—	10,0	13	27,3*
p. Actinomyces	17	35,4	376	61,43*
p. Peptostreptococcus				

* $p \leq 0,05$ статистически достоверные различия по сравнению с группой с клинически интактным пародонтом

Качественные и количественные вариации стрептококков в области маргинального пародонта проявлялись также в повышении частоты выделения анаэробных стрептококков (пептострептококков).

У лиц молодого возраста с КИП отмечались повышение частоты выделения E.faecalis в 1,5, а Neisseria spp. в 1,7 раза, понижение частоты выделения M. catarrhalis в 2,2, E.coli в 1,8 раза по сравнению с пациентами с ХГ.

Анализ результатов исследования показал высокую частоту выделения дрожжеподобных грибов рода Candida (C. albicans) у обследованных лиц молодого возраста (рис. 32).

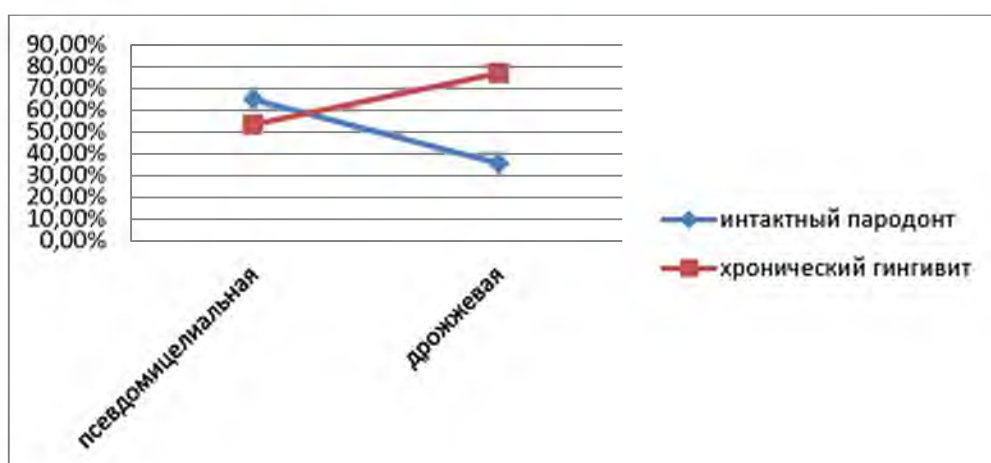


Рис. 32. Показатели микроскопического исследования проб ротовой жидкости (распространенность псевдомицелиальной и дрожжеподобной форм)

У 17 (35,42±0,05%) пациентов с КИП в ротовой жидкости обнаружены дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*). При этом *C. albicans* определялась в количестве 10^2 - 10^3 КОЕ/мл в 64,7% случаев, в 10^3 - 10^4 КОЕ/мл в 35,41% случаев, что определило состояние кандидоносительства ($p \leq 0,05$).

При ХГ распространенность дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) в пробах ротовой жидкости выявлена у 376 (61,44±0,05%) обследованных лиц, в том числе псевдомицелиальные формы обнаружены у 124 пациентов (32,98±0,03%), дрожжевая форма у 252 (67,02±0,05%), что свидетельствовало о дисбиотическом сдвиге в сторону кандидоза. При этом происходит значительное возрастание доли дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) до 10^4 – 10^5 КОЕ/мл ($p \leq 0,05$).

Микроскопическое исследование проб ротовой жидкости у 61,44±0,05% лиц молодого возраста с ХГ обнаружены дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*), в виде псевдомицелия у 67,1±0,03%, дрожжевая форма у 32,9±0,05% обследованных. У 17,97±0,04% лиц с хроническим гингивитом обнаружены псевдомицелиальные формы у 86,6 %, дрожжевая форма у 13,3%, случаев. Наблюдается и значительное возрастание доли дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) не только при хроническом гингивите, но и при КИП от 10^2 до 10^3 КОЕ/мл.

При микроскопическом исследовании мазков с различных отделов полости рта (десны, языка, щеки и зева) у пациентов с КИП дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*) обнаружены в соскобе с языка и десны соответственно в 32,5% и 12,2% случаев, со слизистой зева в 26,2% случаев, со слизистой щеки 14,1% случаев.

У пациентов с ХГ дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*) выявлены при микроскопии мазков с языка, со слизистой десны, зева и щеки соответственно в 72,1%, 50,5%, 52,6% и 24,1% случаев.

Количество дрожжеподобных грибов в полости рта среди обследованных нами лиц молодого возраста с КИП и ХГ колебалось от 2,0 КОЕ/мл до 5,0 КОЕ/мл.

При клинически интактном пародонте встречается в основном низкая и умеренная обсемененность (2,0-3,0 КОЕ/мл) в 64,85 % случаев и в 35,4% случаев средняя обсемененность (3,0-4,0 КОЕ/мл). Средняя и высокая обсемененность (4,0-5,0 КОЕ/мл) в полости рта встречалась у пациентов с ХГ в 61,43% случаев.

Данные проведенных исследований показали, что у лиц молодого возраста с КИП и ХГ наблюдается нарушение естественного микробиоценоза полости рта с появлением представителей условно-патогенной микрофлоры - дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) (табл. 7).

Таблица 7

Характер микробиоценоза полости рта в клинически интактном пародонте и при хроническом гингивите

Микрофлора	Клинически интактный пародонт (n=48)		Хронический гингивит (n=612)	
	Частота выделения	Титр	Частота выделения	Титр
Лактобациллы	94%	$10^3 - 10^4$	89%	$10^5 - 10^{6*}$
Стрептококки spp.	25%	$10^5 - 10^7$	92,2%	10^{9*}
Стафилококки spp.	30%	$10^3 - 10^4$	85,9%	10^{9*}
<i>Staph. aureus</i>	2%	10^3	52%	10^{5*}
Фузобактерии	30 – 40%	$10^3 - 10^5$	9,75%	$10^5 - 10^{7*}$
<i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i>)	35,4%	$10^3 - 10^4$	61,43%	$10^4 - 10^{5*}$
Нейссерии spp.	83%	$10^3 - 10^7$	54,7%	$10^5 - 10^{12}$
Лептотрихии (семейство бактероидов)	94%	$10^3 - 10^4$	51,5%	10^{12*}
Бифидобактерии	85%	$10^2 - 10^5$	87%	$10^4 - 10^{7*}$

Статистически достоверные различия при уровне значимости $p \leq 0,05$

У 267 обследованных лиц (40,45%) на слизистой десны обнаруживалась преимущественно кокковая флора, доля которых в среднем составила $82,5 \pm 6,4\%$ штаммов, у 259 человек (39,24%) были обнаружены *Streptococcus* spp., у 55 (85,9%) – *Staphylococcus* spp., у 54 (84,4%) – *Peptostreptococcus* spp., у 22 (34,3%) – *Enterococcus* spp. У 35 человек в 54,7%

случаев были выделены грамотрицательные кокки сем. Neisseriaceae, у 16 человек в 25,0% случаев – грамотрицательные палочки: сем. Enterobacteriaceae – у 13 человек (20,3%), Pseudomonas spp. – у 3 человек (4,7%), Actinomyces spp. – у 12 (18,7%), Corynebacterium spp. – у 11 человек (17,2%).

У 59,54% лиц молодого возраста микробиологическими методами выявлено увеличения представителей кокковой флоры - рода стрептококков - 4-х кратное, 3-х кратное – рода стафилококков, в том числе 26-ти кратное Staph. aureus, при этом незначительно уменьшаются представители грамотрицательных диплококков - рода нейссерий, грамотрицательных облигатных анаэробов: в 4-х кратное фузобактерий, 2-х кратное представителей семейства бактероидов, что способствовало достоверному 2-х кратному увеличению титра и частоты выделения дрожжеподобных грибов рода Candida (C. albicans).

В целом, полученные результаты комплексного микробиологического исследования свидетельствуют, что у 59,54% лиц молодого возраста с КИП и ХГ наблюдаются выраженные качественные и количественные изменения биотопы полости рта в сторону выявления представителей условно-патогенной микрофлоры - дрожжеподобных грибов рода Candida (C. albicans). Эти данные свидетельствуют о кандидоносительстве, и выраженном дисбиозе в сторону кандидоза.

У лиц молодого возраста с ХГ в 61,44% в биотопе полости рта частота встречаемости дрожжеподобных грибов рода Candida (C. albicans) увеличивается в среднем 1,7 раза по сравнению с группой лиц с КИП ($p \leq 0,05$).

Анализ результатов комплексного обследования лиц молодого возраста позволил распределить клинические группы на подгруппы:

I группа - 48 пациентов с клинически интактным пародонтом (7,27%), из них только у 64,58% выявлен интактный пародонт (Ia подгруппа), а у 35,4% случаев интактный пародонт с кандидоносительством (Iб подгруппа);

II группа – 512 (77,57%) пациентов с хроническим гингивитом, в 47,01% случаев гингивит обусловлен пародонтопатогенной микрофлорой (IIa подгруппа), в 52,98% случаев хронический гингивит с дисбиозом в сторону кандидоза (IIб подгруппа);

III группа – 110 (17,97%) пациентов с хроническим гингивитом с дисбиозом в сторону кандидоза и гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта.

Нами установлено, что все указанные микроорганизмы на слизистой десны как при клинически интактном пародонте, так и при хроническом гингивите обнаруживались преимущественно в виде 3-, 4-, 5-компонентных ассоциаций, соответственно в 25,0%, 40,8%, 26,5% случаев. Доля 6-компонентных ассоциаций составляла 4,7%, а 2- и 7-компонентных – по 1,6% случаев. Усложнение микробных ассоциаций, обнаруживаемых в области десневого края, способствовало прогрессированию и усугублению хронических заболеваний пародонта.

Наблюдалось усложнение микробного пейзажа краевого пародонта в зависимости от характера проявления воспалительного процесса в пародонте. Так, удельный вес микроорганизмов, приходящихся на одного пациента с КИП, составил в среднем 4,6 штамма, а при диагнозе ХГ – 5,3 штамма.

При КИП микроорганизмы в 57,1% случаев в основном были представлены ассоциациями из трех видов, в 14,3% – ассоциациями из двух, а в 28,6% – из четырех видов.

Изменение характера ассоциативных связей в популяциях микроорганизмов на слизистой оболочке десны у лиц молодого возраста при клинически интактном пародонте в зависимости от подгрупп показано на рис. 33.



Рис. 33. Структура ассоциаций микроорганизмов на десне при клинически интактном пародонте (подгруппа Ia, подгруппа Ib)

*Примечание: 1- компонентные ассоциации; 2-компонентные ассоциации; 3-компонентные ассоциации, 4- компонентные

В клинических подгруппах лиц молодого возраста с диагностированным хроническим гингивитом при анализе микробиологических исследований мазков со слизистой оболочки рта были выделены 1-2 компонентные ассоциации в 21,3%, 2-3 и 3-4 компонентные – 46,1% случаев, 4- 5- компонентные в 32,6% случаев (рис. 34).



Рис. 34. Структура ассоциаций микроорганизмов на десне при хроническом катаральном гингивите (IIa подгруппа, IIb подгруппа)

*Примечание: 1–2-компонентные ассоциации; 2–3-компонентные ассоциации; 3–4-компонентные ассоциации; 4–5-компонентные ассоциации; 5–6-компонентные ассоциации

У лиц молодого возраста III клинической группы частота

встречаемости 3-4-компонентных ассоциаций – 46,1%, 1-2 в 14,5%, 2-3 в 33,4% и 5-6 компонентных в 6% случаев (рис. 35.).



Рис. 35. Структура ассоциаций микроорганизмов на десне (III группа)

*Примечание: 1–2-компонентные ассоциации; 2–3-компонентные ассоциации; 3–4-компонентные ассоциации; 4–5-компонентные ассоциации; 5–6-компонентные ассоциации; 6–7-компонентные ассоциации

Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что биоценоз полости рта у лиц молодого возраста характеризуется большим наполнением условно-патогенными микроорганизмами, в том числе дрожжеподобными грибами рода *Candida* (*C. albicans*), что имеет прогностический характер в воспалительном процессе в тканях пародонта на фоне снижения общей резистентности макроорганизма.

При планировании лечебно-профилактических мероприятий в полости рта у лиц молодого возраста, необходимо учитывать выявленные изменения микрофлоры полости рта в отношении условно-патогенной микрофлоры и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*).

4.2. Результаты биохимического исследования ротовой жидкости у лиц молодого возраста

4.2.1. Анализ взаимосвязи между концентрацией лактобактерий и микроэлементным составом ротовой жидкости

В группе лиц с клинически интактным пародонтом (подгруппа Ia) только у $64,58 \pm 0,05\%$ обследованных лиц диагностировано отсутствие риска развития воспалительных заболеваний пародонта и кариеса.

В результате проведенных комплексных микробиологических исследований установлено, что преобладающими видами являются представители резидентной микрофлоры полости рта – аэробы и факультативные анаэробы.

Общее содержание указанных микроорганизмов находилось в пределах нормы: *p. Staphylococcus* (*Staphylococcus epidermidis*) в количестве $10^3 - 10^4$ КОЕ/мл в 30% случаев, в том числе и золотистый (*Staphylococcus aureus*) в 10^3 КОЕ/мл у 2%, *p. Streptococcus* (*S.salivarius*, *S.mitis*) в количестве $10^5 - 10^7$ КОЕ/мл у 100%, *p. Neisseria* до $10^5 - 10^7$ КОЕ/мл у 100%, *p. Veillonella* до $10^6 - 10^8$ КОЕ/мл в 100%, лактобактерии $10^3 - 10^4$ КОЕ/мл в 100% случаев ($p \leq 0,05$).

В клинической подгруппе лиц молодого возраста - подгруппа Ia отсутствие риска развития кариеса и воспалительных заболеваний пародонта обусловлено нормальным соотношением макроэлементов Ca/P к Na/K (0,63:1,2) в ротовой жидкости и количественном выделении молочно-кислых бактерий - лактобактерий в пределах нормы - $10^3 - 10^4$ КОЕ/мл (рис. 36).

Частота выделения в среднем других представителей резидентной микрофлоры полости рта - аэробов и анаэробов тоже в пределах нормы. В результате образования большого количества молочной кислоты в процессе жизнедеятельности лактобактерий, они задерживают рост стафилококков.



Рис. 36. Культивирование лактобактерий на погружном слайде Dentocult® LB(Финляндия) в пределах нормы $10^3 - 10^4$ КОЕ/мл

Оральные стрептококки, вегетирующие в полости рта - *S.salivarius*, *S.mitis*, обладая значительной ферментативной активностью – сбраживают углеводы с образованием молочной кислоты, вызывая молочнокислое брожение с подавлением ряда патогенных микробов, часто встречающихся при развитии и прогрессировании кариеса и воспалительных заболеваний пародонта. Катаболизм образованной стрептококками молочной кислоты также используют вейллонеллы для оказания противокариозного действия.

Таким образом, наблюдающееся отсутствие риска развития кариеса и воспалительных заболеваний пародонта в группе лиц с клинически интактным пародонтом можно трактовать нормальной буферной способностью и макроэлементным составом ротовой жидкости, наличием лактатметаболирующих и щелочеобразующих видов, которые являются антагонистами кариесогенных и пародонтопатогенных бактерий.

У 35,41% лиц с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством - подгруппа Ib в нестимулированной ротовой жидкости диагностирован риск развития и прогрессирования кариеса, и воспалительных заболеваний пародонта.

Оценка микробиоценоза ротовой жидкости у данной категории лиц показала, что состав микрофлоры имеет широкий количественный диапазон с появлением условно-патогенных дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), изменением содержания представителей постоянной резидентной микрофлоры полости рта, а именно лактобактерий, вейллонелл, появлением пептострептококков по сравнению с другими видами микроорганизмов, выделенных при посеве: р. *Staphylococcus* (*Staphylococcus epidermidis*) в количестве $10^3 - 10^4$ КОЕ/мл у 30% случаев, в том числе и золотистый (*Staphylococcus aureus*) в 10^3 КОЕ/мл у 2%, р. *Streptococcus* (*S. salivarius*, *S. mitis*, *S. oralis*), в том числе и пептострептококки в количестве $10^5 - 10^7$ КОЕ/мл у 25%, р. *Neisseria* $10^5 - 10^7$ КОЕ/мл у 83%, дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*) 10^3 КОЕ/мл 35,4%, р. *Veillonella* до 10^8 КОЕ/мл в 85%%, лактобактерии $10^5 - 10^6$ КОЕ/мл в 94% случаев ($p \leq 0,05$) (рис. 37).



Рис. 37. Культивирование дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) в пределах 10^3 КОЕ/мл, лактобактерий в пределах $10^5 - 10^6$ КОЕ/мл, стрептококков $10^5 - 10^7$ КОЕ/мл, на погружном слайде Dentocult® LB(Финляндия)

У лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством (подгруппа Ib) и хроническим гингивитом с

дисбиозом в сторону кандидоза (подгруппа IIb) обнаружен дисбаланс соотношения в ротовой жидкости макроэлементов Ca/P к Na/K, увеличение количества и частоты выделения условно-патогенных дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), факультативных анаэробов: лактобактерий, стрептококков, в том числе и *S.mutans*, появлением актиномицетов по сравнению с группой лиц с клинически интактным пародонтом (Ia и IIa подгруппы) ($p \leq 0,05$).

Средние значения соотношения концентрации Ca/P к Na/K составили соответственно 1,3:0,99, рост колоний лактобактерий при культивировании на погружных слайдах Dentocult® LB составил $10^5 - 10^6$ КОЕ/мл (рис. 38). Статистический анализ полученных результатов свидетельствует о достоверном ($p \leq 0,05$) дисбалансе как концентрации макроэлементов, так и повышением титра выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), лактобактерий, стрептококков и, вейллонелл в ротовой жидкости, по сравнению с Ia и IIa подгруппой ($p \leq 0,05$). В данном случае доминирующая бактериальная флора подвергается как количественным, так и качественным изменениям.



Рис. 38. Культивирование дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) 10^3 - 10^4 КОЕ/МЛ, лактобактерий в пределах 10^5 - 10^6 КОЕ/мл, стрептококков в пределах 10^9 КОЕ/мл, на погружном слайде Dentocult® LB (Финляндия)

При хроническом гингивите с дисбиозом в сторону кандидоза и ранними признаками пародонтита в 16,6% случаев происходит еще более выраженное количественное и качественное увеличение условно-патогенной микрофлоры в виде дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), резидентной микрофлоры полости рта в виде аэробов, факультативных анаэробов, а также появлением представителей облигатных анаэробов. Наблюдается количественное увеличение факультативных анаэробов, доля которых в среднем составила $82,5 \pm 6,4\%$ штаммов, увеличивается количество стафилококков до 10^9 КОЕ/мл в 85,9%, в том числе и золотистого до 10^5 КОЕ/мл у 52% ($p < 0,05$).

Обнаружено значительное увеличение количества представителей р. *Streptococcus* (*S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. oralis*) до 10^9 КОЕ/мл в 92,2% случаев, сапрофитных нейссерий до 10^{12} КОЕ/мл в 54,7% случаев, *Leptotrichia buccalis* у 51,5 % пациентов в 10^{12} КОЕ/мл, *Borrelia* и *Fusobacterium* у 9,75 % в 10^5 КОЕ/мл, простейшие у 3,25 % лиц в большом, умеренном и незначительном количестве, р. *Veillonella* до 10^8 КОЕ/мл в 54,7%, лактобактерий $10^5 - 10^6$ КОЕ/мл в 89% случаев. Наблюдается и значительное возрастание доли дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) от 10^4 до 10^5 КОЕ/мл (рис.39).

Сложность бактериального сообщества в ротовой жидкости делает трудным определение единственного бактериального агента кариеса. Однако есть много данных, что лактобактерии и стрептококки, особенно *S. mutans* включаются в возникновение и развитие кариеса первыми. Эти две группы бактерий особенно толерантны к низким pH среды. Большое число и частота выделения данных микроорганизмов достоверно коррелирует с развитием и прогрессированием кариеса у лиц молодого возраста ($p < 0,05$).



Рис. 39. Культивирование дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) 10^4 - 10^5 КОЕ/МЛ лактобактерий в пределах 10^5 - 10^6 КОЕ/мл, стрептококков в пределах 10^9 КОЕ/мл, на погружном слайде Dentocult® LB (Финляндия)

В результате ферментативной деятельности оральных стрептококков и лактобактерий происходит расщепление сахарозы, что приводит к интенсивной продукции кислоты, что снижает pH ротовой жидкости. При кариесе происходит размножение бактерий, вырабатывающих гиалуронидазу, которая, как известно, может влиять на проницаемость эмали. Кариесогенные бактерии способны синтезировать ферменты, расщепляющие гликопротеины.

При исследовании ротовой жидкости у лиц молодого возраста нами было выделено увеличение количества дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) до 10^5 КОЕ/мл, лактобактерий до 10^6 КОЕ/мл, стрептококков до 10^9 , КОЕ/мл.

При pH ниже 6,2 ротовая жидкость из перенасыщенной гидроксиапатитом становится ненасыщенной и, следовательно, среда превращается из минерализующей в деминерализующую. Критическое значение pH, при котором возникает опасность развития и прогрессирования

кариеса колеблется между 5,0 и 5,5. Дальнейшее разложение образовавшейся молочной кислоты вейллонеллами, нейссериями и другими микроорганизмами приводит к накоплению уксусной, пропионовой, муравьиной и других органических кислот, которые участвуют в образовании пародонтопатогенного налета при ВЗП.

Увеличение условно-патогенных микроорганизмов, а также дисбаланса концентрации макроэлементов ведут к началу деминерализации эмали зуба с последующим развитием кариозного процесса. Растет количество таких микроорганизмов как дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*), лактобактерии, *S.mutans*, , что связано с понижением pH (до 5,0-4,5), указывает на образование как кариесогенного, так и пародонтопатогенного налета. Также наблюдается увеличение содержания золотистого стафилококка, стрептококков, нейссерий, лептотрихий, актиномицетов.

В группе лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом (подгруппа Ia) в ротовой жидкости у 64,58% лиц отсутствие риска развития кариеса и воспалительных заболеваний пародонта обусловлено нормальным соотношением макроэлементов Ca/P к Na/K (0,63:1,2) и количественном выделении лактобактерий в пределах нормы - 10^3 - 10^4 КОЕ/мл.

У 35,41% лиц с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством (подгруппа Ib) в ротовой жидкости диагностирован риск развития и прогрессирования кариеса, и воспалительных заболеваний пародонта при средних значениях соотношения макроэлементов Ca/P к Na/K (1,3:0,99) и количественном росте колоний лактобактерий 10^5 – 10^6 КОЕ/мл.

В 67,1% случаев у лиц с хроническим гингивитом и дисбиозом в сторону кандидоза подгруппа IIb и группа III выявлено соотношение Ca/P к Na/K как 1,1:1,2 ($p < 0,05$), отмечался количественный рост колоний лактобактерий до 10^5 - 10^6 КОЕ/мл. Эти данные свидетельствовали о прогрессировании, как кариеса, так и усугублении течения воспалительных заболеваний пародонта.

Анализ микробиологического исследования проб ротовой жидкости показал, что доминирующая бактериальная флора подвергается изменениям, демонстрируя феномен, известный как "микробиологическая последовательность".

Полученные данные о дисбалансе макроэлементов и повышенному титру дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), лактобактерий, стрептококков в ротовой жидкости объясняют восприимчивость не только твердых тканей зубов к развитию и прогрессированию кариеса, но и тканей пародонта к микробной инфекции с выраженными структурными и метаболическими изменениями. Это обусловлено тем, что жизнедеятельность и активность микроорганизмов ротовой жидкости тесным образом связаны с минеральным обменом макроэлементов, которые в свою очередь при сниженном pH и активности ферментов, вырабатываемых бактериями, обуславливают развитие и прогрессирование данных заболеваний.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости разработки алгоритмов диагностики, профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у лиц молодого возраста.

4.2.2. Результаты иммунологического исследования ротовой жидкости у лиц молодого возраста

В ходе исследования было установлено, что возникновению и развитию хронического воспаления в тканях пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста, сопутствуют серьезные нарушения содержания в ротовой жидкости исследованных гуморальных факторов местного иммунитета. Наиболее существенные различия у лиц молодого возраста как с клинически интактным пародонтом, так и с хроническим гингивитом, а также гиперкератотических процессов в слизистой оболочке рта касались содержания в ротовой жидкости гуморальных факторов местной

защиты - основных классов иммуноглобулинов SIgA, IgG, IgM и лизоцима в зависимости от нормы.

Среди всех обследованных лиц молодого возраста как с клинически интактным пародонтом, так и с хроническим гингивитом и гиперкератотическими процессами в слизистой оболочке выделялись достаточно большие группы лиц, как с повышенным, так и со сниженным содержанием по сравнению с нормой в ротовой жидкости SIgA. При этом недостаточность содержания в ротовой жидкости одного фактора нивелировалась активностью другого (рис.40).

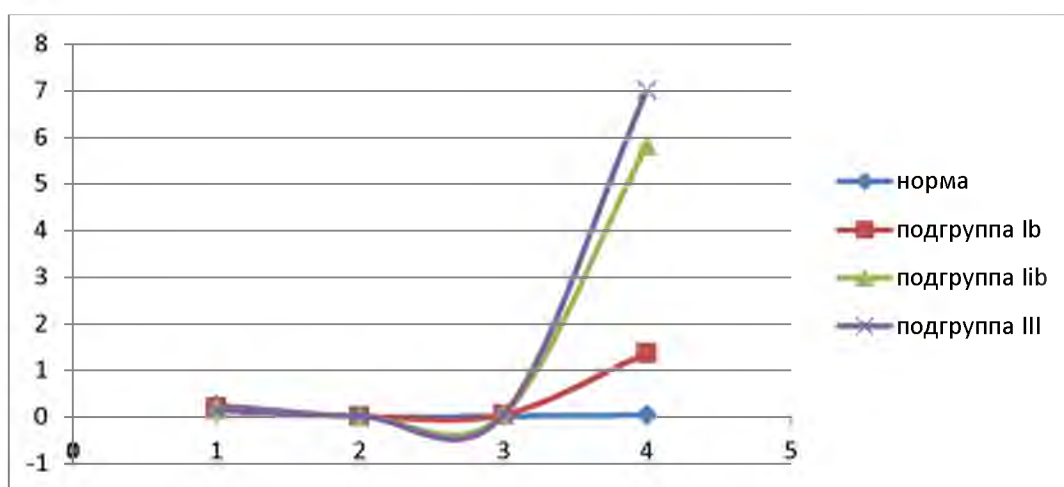


Рис. 40. Показатели гуморального иммунитета полости рта у лиц молодого возраста в зависимости от клинического состояния тканей пародонта

Содержание SIgA в ротовой жидкости снижалось по мере увеличения тяжести хронического воспалительного процесса в полости рта и составило в среднем для лиц молодого возраста подгруппы Ib $0,197 \pm 0,017$ г/л, подгруппы lib – $0,167 \pm 0,023$ г/л и группы III – $0,153 \pm 0,002$ г/л ($p < 0,05$).

Независимо от клинического состояния тканей пародонта, концентрация SIgA снижена от нормы при КИП в 1,25 раза, при ХГ 1,54 раза ($p < 0,05$).

Содержание IgM по сравнению с нормой (0,007-0,011 г/л) у лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом и хроническим гингивитом был повышен от нормы у всех клинических групп.

В клинической подгруппе лиц Ib (1,75 раза), в подгруппе IIb в 1,4 раза, в группе III в 1,5 раза. При этом концентрация IgM у лиц с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством составило в среднем $0,017 \pm 0,005$ г/л, с хроническим катаральным гингивитом с дисбиозом в сторону кандидоза – $0,015 \pm 0,006$ г/л, и $0,013 \pm 0,005$ г/л ($p < 0,05$).

Содержание IgG в ротовой жидкости выше нормы (0,015-0,030 г/л) у лиц молодого возраста как с клинически интактным пародонтом $0,047 \pm 0,01$ г/л, так и с хроническим гингивитом $0,052 \pm 0,001$ г/л, и с хроническим пародонтитом легкой степени $0,043 \pm 0,001$ г/л ($p > 0,05$).

У всех лиц молодого возраста независимо от клинического состояния тканей пародонта концентрация лизоцима в ротовой жидкости выше нормы ($0,240 \pm 0,036$ мкг/мл).

В клинической подгруппе лиц Ib КИП с кандидоносительством, концентрация лизоцима в ротовой жидкости составила $0,19 \pm 0,95$ мкг/мл, в клинической подгруппе IIb ХГ с дисбиозом в сторону кандидоза – $1,82 \pm 0,69$ мкг/мл, в клинической группе III – $3,01 \pm 0,84$ мкг/мл ($p < 0,05$).

Уровень секреторного иммуноглобулина А снижался в разной степени у всех обследованных лиц молодого возраста, а количественные показатели иммуноглобулина G и M были различными – в отдельных случаях наблюдалось их повышение, в других – понижение.

Показатели гуморальных факторов местной защиты в ротовой жидкости в зависимости от клинического состояния тканей пародонта у лиц молодого возраста представлены в таблице 8.

Таблица 8

Показатели гуморальных факторов местной защиты в ротовой жидкости в зависимости от клинического состояния тканей пародонта у лиц молодого возраста

Значение	Клиническое состояние тканей пародонта		
	I группа (КИП) (n=48)	II группа ХГ (n=502)	III Группа ХГ (n=110)
С исходно сниженным SIgA, повышенным IgM, IgG и лизоцимом	7,3%*	52,98%***	16,69%**
С исходно сниженным SIgA, IgG и повышенным IgM и лизоцимом	64,58%*	47,01%	0%

Статистически достоверные различия при уровне значимости $p \leq 0,05$

У лиц молодого возраста подгруппы Ib в 35,41% случаев уровень SIgA составил в среднем $0,125 \pm 0,001$ г/л, что в 0,77 раз ниже, чем у подгруппы Ia ($0,162 \pm 0,002$ г/л), и в 1,7 раза ниже нормы ($p < 0,05$). У подгруппы Ib концентрация составила в среднем $0,115 \pm 0,001$ г/л, что ниже подгруппы IIa ($0,143 \pm 0,001$ г/л) в 1,2 раза, а у лиц III группы $0,101 \pm 0,004$ г/л, что ниже подгруппы Ib в 1,1 раза ($p < 0,05$) (рис. 41).

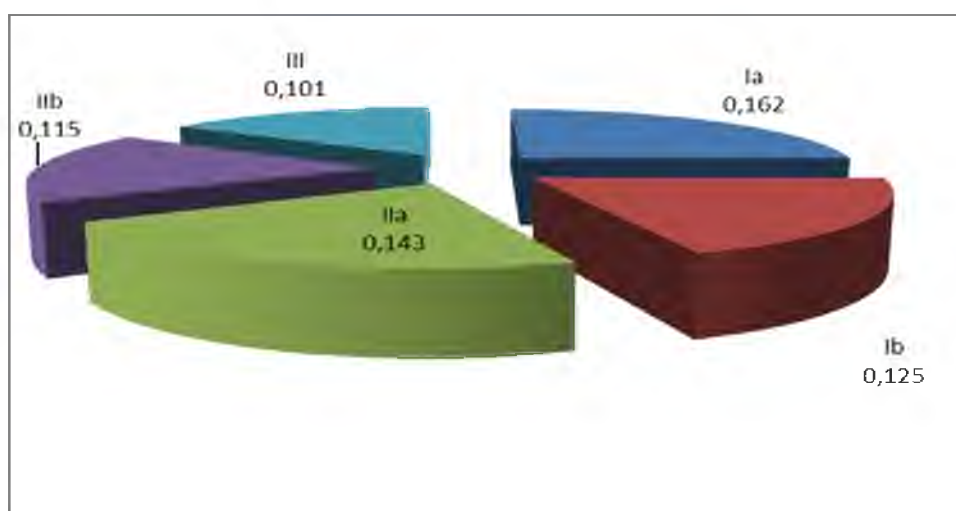


Рис. 41. Содержание SIgA в ротовой жидкости у лиц молодого возраста в зависимости от клинического состояния тканей пародонта и выявленного кандидоносительства и дисбиоза в сторону кандидоза

Анализ состояния гуморальных факторов местного иммунитета в ротовой жидкости у лиц молодого возраста с гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта позволил выявить значительное снижение активности показателей местного иммунитета в 85,7% случаев. Установлено достоверное снижение в ротовой жидкости уровня SIgA в 2,7 раза, лизоцимной активности в среднем в 1,9 раза.

В зависимости от клинического состояния тканей полости рта показатели коэффициента сбалансированности местного иммунитета полости рта ($K_{сб}$) составили в среднем: для клинической подгруппы Ib - $0,018 \pm 0,001$, для клинической подгруппы IIb - $0,024 \pm 0,005$, для клинической группы III - $0,026 \pm 0,005$ ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц молодого возраста как с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством, так и с хроническим гингивитом с дисбиозом в сторону кандидоза в полости рта происходит снижение активности секреторного иммуноглобулина A в ротовой жидкости, усиление факторов местного иммунитета, за счет напряжения и увеличения концентрации лизоцима и IgG и IgM.

Таким образом, можно заключить, что у лиц молодого возраста как с клинически интактным пародонтом, так и с хроническим воспалением в тканях пародонта и слизистой оболочки рта обусловленных кандидоносительством и кандидозом, защитная функция секреторного SIgA заметно снижена. При этом компенсаторно в условиях ранних проявлений воспаления и хронического воспаления у данной категории лиц возрастает содержание IgG и IgM, лизоцима, очевидно, как результат нарастания экссудации плазмы в ротовую жидкость при повышении тяжести воспалительных явлений в пародонте и обсемененности микроорганизмами. В зависимости от клинического состояния тканей пародонта и слизистой оболочки рта средние показатели коэффициента сбалансированности местного иммунитета полости рта ($K_{сб}$) также характеризовались неблагоприятными показателями.

4.2.3. Анализ взаимосвязей гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта в зависимости от кандидоносительства и степени дисбиоза в сторону кандидоза у лиц молодого возраста

Диагностику гиперкератотических процессов в слизистой оболочке рта проводили при комплексном стоматологическом обследовании по методике ВОЗ, оценивали морфологические элементы и размер поражения. Для окончательной постановки диагноза проводили люминесцентную диагностику очага поражения слизистой оболочки рта, микробиологическое исследование микрофлоры на наличие условно-патогенного гриба рода *Candida* в дрожжевой или псевдомицелиальной форме (мазки с полости рта, ротовая жидкость), исследование гуморальных факторов местного иммунитета полости рта - секреторного иммуноглобулина А, лизоцима, а также оксидативного стресса (свободнорадикального окисления) в ротовой жидкости.

У лиц молодого возраста с КИП в ротовой жидкости выявлено содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) - 10^3 - 10^4 КОЕ/мл или КОЕ/тампон в дрожжевой форме, концентрация SIgA $0,43 \pm 0,017$ г/л, лизоцима $3,7 \pm 1,95$ мкг/мл, значения S светосуммы свечения были $24,12 \pm 2,4$ у.е. и $5,21 \pm 0,4$ у.е. В лучах Вуда слизистая десневых сосочков дает синюшно-фиолетовое свечение при клиническом обследовании на отечной гиперемизированной слизистой выявляются белесоватые тяжи помутнения, при поскабливании легко снимающиеся. При изучении биоптатов выявляются нарушения десквамации клеток рогового слоя эпителия с наличием в клетках зернистого слоя отека и гидропической дистрофии, отека клеток шиповатого слоев диагностируют кандидоносительство в дрожжевой форме и нарушение процесса ороговения слизистой оболочки маргинальной части десны, и вершин десневых сосочков по типу паракератоза.

У пациентов с ХГ и дисбиозом в сторону кандидоза выявлены следующие характерные изменения: концентрация дрожжеподобных грибов

рода *Candida* (*C. albicans*) - 10^4 - 10^5 КОЕ/мл или КОЕ/тампон в дрожжевой и псевдомицелиальной форме, SIgA $0,7 \pm 0,02$ г/л, лизоцима $7,01 \pm 0,84$ мкг/мл, S $29,74 \pm 2,6$ и $4,25 \pm 1,2$ у.е. В лучах Вуда слизистая маргинальной части десны и вершин десневых сосочков дает тускло - желтое свечение. На фоне гиперемизированной или отечной бледно-розовой слизистой оболочки щек по линии смыкания зубов, выявлено наличие клинически определяемых белесовато-серых пленчатых тяжей легко снимающихся при поскабливании, напоминающих вид «бархатной бумаги». Морфологически определялась усиленная десквамация рогового слоя и перинуклеарный отек зернистого слоя, утолщение эпителиального слоя за счет пролиферации клеток базального и шиповатого слоев, гидропическая дистрофия эпителиального пласта эпителия. При этих показателях диагностируют дисбиоз в сторону кандидоза (в псевдомицелиальной или дрожжевой форме), и нарушение процесса ороговения слизистой оболочки маргинальной части десны, вершин десневых сосочков, щеки по линии смыкания зубов по типу кератоза.

У лиц с ХГ и гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта выявлено содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) - 10^4 - 10^5 КОЕ/мл или КОЕ/тампон, концентрации SIgA $0,97 \pm 0,08$ г/л, лизоцима $12,4 \pm 0,29$ мкг/мл, значений S $35,15 \pm 2,4$ и $3,34 \pm 2,5$ у.е. Люминесцентная диагностика в лучах Вуда голубовато-фиолетовое свечение. На слизистой оболочке щек по линии смыкания зубов и дорсальной поверхности языка в области нитевидных сосочков определено наличие клинически определяемого участка помутнения слизистой белесовато-серой окраски, мягко-чешуйчатого вида, шероховатого на ощупь, возвышающегося над уровнем здоровой слизистой, напоминающего вид «чешуйчатой бархатной бумаги», трудно снимающегося при поскабливании. Морфологически определяется усиление десквамации рогового слоя, отека зернистого и шиповатого слоев и диагностируют дисбиоз в сторону кандидоза (в псевдомицелиальной или дрожжевой форме), нарушение процесса ороговения слизистой оболочки щеки по линии смыкания зубов и

дорсальной поверхности языка в области нитевидных сосочков по типу гиперкератоза.

Анализируя изменение как количественного, так и качественного состава микрофлоры полости рта у лиц молодого возраста происходит появление многокомпонентных ассоциаций микроорганизмов и увеличение доли условно-патогенной микрофлоры - дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), повышается агрессивность микробной среды в полости рта, увеличивается поражение слизистой оболочки гиперкератотическими процессами.

Таким образом, наличие условно-патогенной микрофлоры играет важную роль в развитии не только воспалительных поражений тканей пародонта, но и заболеваний слизистой оболочки рта, влияя на их частоту и интенсивность, а также определяют тяжесть их течения.

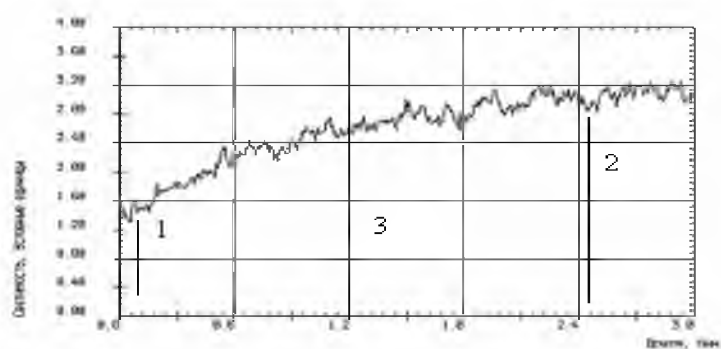
4.2.4. Состояние свободнорадикального окисления ротовой жидкости у лиц молодого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта и слизистой оболочки рта

При изучении состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости у лиц молодого возраста была оценена неспецифическая реакция защиты полости рта при клинически интактном пародонте и хроническом гингивите и клинически интактном пародонте с кандидоносительством, а также при хроническом гингивите с дисбиозом в сторону кандидоза.

В полости рта существует определенный сбалансированный уровень СРО и АФК. С повышением уровня АФК и продуктов окисления закономерно увеличивается уровень защитных систем, в частности активности антиоксидантов, которые полностью компенсируют повышенный уровень АФК. Так достигается новый баланс между про- и антиоксидантами клетками. При возникновении дисбаланса между интенсивностью свободно-

радикальных процессов в ротовой жидкости и активностью антиоксидантной защиты развивается выраженный патологический процесс в полости рта.

При проведении хемилюминесценции ротовой жидкости в группе лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом (группа Ia) были получены следующие показатели: светосумма свечения - S - составила $7,80 \pm 3,1$ усл.ед., максимальная амплитуда свечения – $3,10 \pm 0,6$ усл.ед. Эти данные были приняты нами за показатели нормы (рис. 42)



1- спонтанное свечение, 2- максимальная интенсивность свечения, 3- светосумма свечения за время измерения (соответствует площади под кривой записи ХЛ)

Рис. 42. Типичный пример записи хемилюминесценции ротовой жидкости с клинически интактным пародонтом

Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости у пациентов в группах Ib, IIb и III имели разнонаправленный характер. У 48,78% лиц молодого возраста отмечались повышенные показатели, а у 51,21% – пониженные показатели ХЛ РЖ. Имелись достоверные отличия от показателей нормы во всех представленных группах. При повышенных значениях ХЛ РЖ в группе Ib показатели светосуммы и максимальной амплитуды были выше нормы в среднем в 3 раза, в группе 2 б – в 4 раза, в третьей группе – 3,4-4,4 раза.

Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости клинических групп у лиц молодого возраста (средние значения в группах исследования) представлены в таблице 9.

Таблица 9

Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости клинических групп у лиц молодого возраста (средние значения в группах исследования)

Показатели ХЛ РЖ	Показатели нормы Ia (n = 31)	группа Ib (n = 17)		группа IIb (n = 266)		группа III (n = 110)	
		Повышенные показатели ХЛ РЖ	Пониженная ХЛ РЖ	Повышенная ХЛ РЖ	Пониженная ХЛ РЖ	Повышенная ХЛ РЖ	Пониженная ХЛ РЖ
S - Светосумма (отн.ед.)	7,80±3,1 усл.ед	24,12±2,4*	5,21±0,4*	29,74±2,6*	4,25±1,2*	35,15±2,4*	3,34±2,4*
I _{max} - Максимальная амплитуда	3,10±0,6 усл.ед.	9,66±0,4*	1,74±0,04*	12,29±0,16*	1,23±0,41*	16,42±0,15*	0,90±0,05*

*достоверность показателей ХЛ РЖ по отношению к норме ($p \leq 0,001$)

Исследования ХЛ ротовой жидкости пациентов с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством выявили отклонения в показателях от нормы. В группе Ib отмечались как повышенные, так и пониженные показатели свободно-радикального окисления ротовой жидкости (СРО РЖ) (рис. 43).

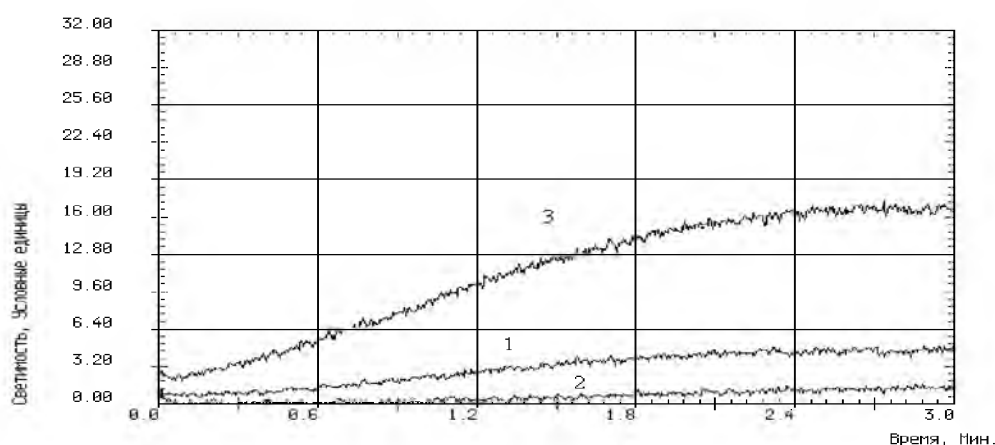


Рис. 43. Типичная запись хемилюминесценции ротовой жидкости пациентов с клинически интактным пародонтом: 1- подгруппа Ia с клинически интактным пародонтом с нормальными показателями СРО, 2- подгруппа Ib - клинически интактный пародонт с кандидоносительством и пониженным состоянием СРО, 3- подгруппа Ib – клинически интактный пародонт с кандидоносительством и повышенным состоянием СРО

Представленные данные свидетельствуют о напряжении и срыве адаптационных механизмов защиты полости рта, и о необходимости проведения качественных лечебно-профилактических мероприятий. Кроме этого, следует обратить внимание на повышенные показатели ХЛ ротовой жидкости и необходимости назначения препаратов и профилактических средств, обладающих выраженным антиоксидантным действием, а также на пониженные значения ХЛ и назначения препаратов с прооксидантным действием.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

5.1. Морфогенез ранних стадий воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста

Эпителий десны является основным барьером на пути проникновения патогенных факторов и первичным звеном, участвующим в патогенезе заболевания, поэтому, его морфологическое исследование является наиболее значимым для ранней диагностики воспалительных заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста.

Применение гистохимических методов исследования позволяет охарактеризовать особенности изменений метаболизма клеток и тканей органов уже на ранних стадиях патологического процесса при отсутствии выраженных клинических проявлений.

В биоптатах ткани десен с клинически интактным пародонтом в сосочковом слое собственной пластинки слизистой оболочки обнаруживалась сосудистая реакция в виде дилатации сосудов и периваскулярная лимфоидная инфильтрация, отек стромы и разволокнение пучков коллагеновых волокон в 35,42% случаев.

В эпителиальном слое выявлялись признаки гидропической дистрофии эпителиоцитов, проявляющиеся в вакуолизации цитоплазмы и интерцеллюлярного матрикса (рис. 44). Такие изменения говорят в пользу начального деструктивного влияния микробных агентов на ткани.

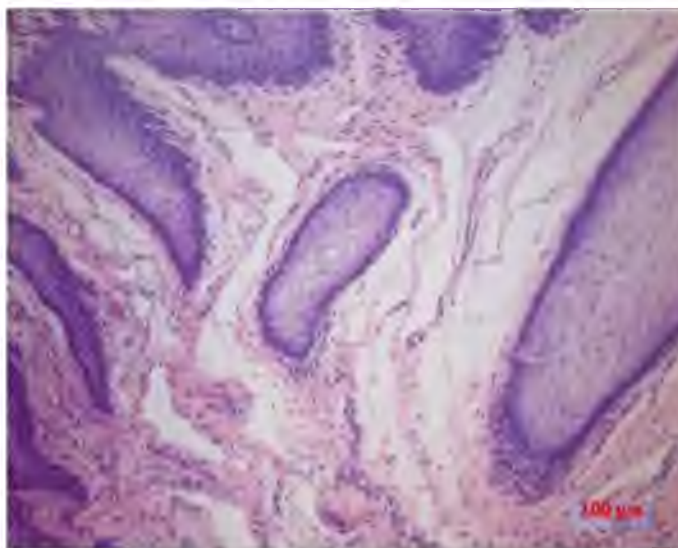


Рис 44. Клинически интактный пародонт. Разволоknение коллагеновых волокон. Накопление аморфного вещества. Акантоз. Отек клеток эпителия.

Окраска гематоксилином и эозином

При гистологическом исследовании биоптатов десен у пациентов с клинически интактным пародонтом и ранними проявлениями хронического воспаления обусловленным кандидоносительством гистологическими методами были обнаружены воспалительно-деструктивные изменения в слизистой десны.

Наряду с усиленной десквамацией клеток рогового слоя и гидропической дистрофией клеток зернистого и шиповатого слоев эпителия наблюдалась инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами и лимфоцитами.

Эпителиоциты базального слоя были PCNA- положительные, а их ультраструктура сохранена (рис. 45). Известно, что PCNA экспрессируется клетками, находящимися в S-фазе клеточного цикла и свидетельствует об интенсивном размножении.

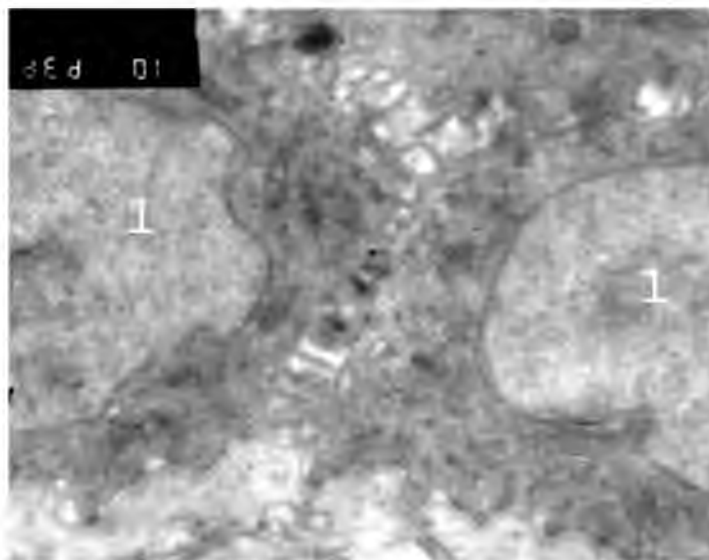


Рис. 45. Клинически интактный пародонт с ранними признаками хронического воспаления (подгруппа Ib). Клетки базального слоя эпителия (1). Электронная микрофотография. Увеличение x 10000

Наличие антигена пролиферирующих клеток только в базалиоцитах указывает о сохранении адекватной физиологической функции эпителия (рис. 46). Тем не менее, базальная мембрана выглядела набухшей. Следовательно, происходило нарушение барьерной функции эпителиального пласта.

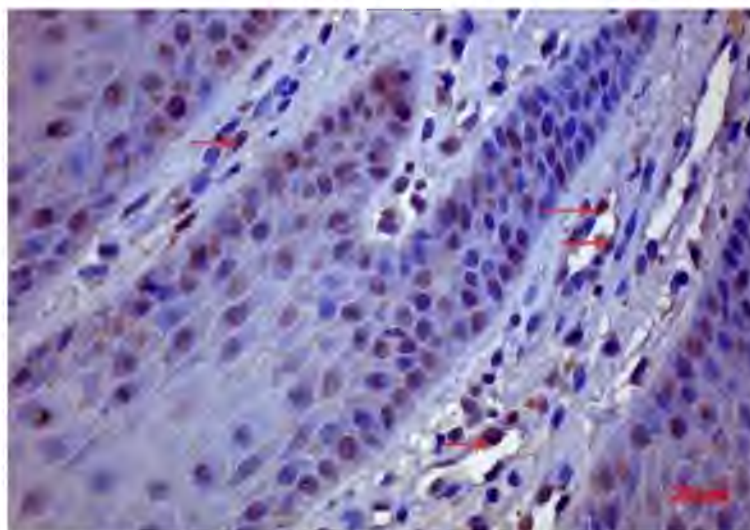


Рис. 46. Клинически интактный пародонт с ранними проявлениями хронического воспаления (подгруппа Ib). Экспрессия PCNA клетками базального слоя эпителия и эндотелиальными клетками капилляров сосочкового слоя собственной пластинки десны (↑). Иммуногистохимическая реакция на PCNA. Докраска гематоксилином

Собственная пластинка десны была инфильтрирована воспалительными и иммунокомпетентными клетками: полиморфоядерными лейкоцитами, макрофагами, лимфоцитами и плазмócитами. Данный клеточный состав способствует развитию реакций гиперчувствительности замедленного типа и хронизации воспалительного процесса. Помимо воспалительных клеток в строме обнаруживались фибробласты, фиброциты и малодифференцированные мезенхимальные клетки.

Коллагеновые волокна собственной пластинки при окраске по Ван-Гизон сохраняли свои фуксинофильные свойства. Но при этом выявлялись очаги, где волокна подвергались разволокнению, фрагментации и набуханию.

Аморфное вещество обнаруживалось в большом количестве, особенно в сосочковом слое, что свидетельствовало о развившемся интерстициальном отеке (рис. 47).

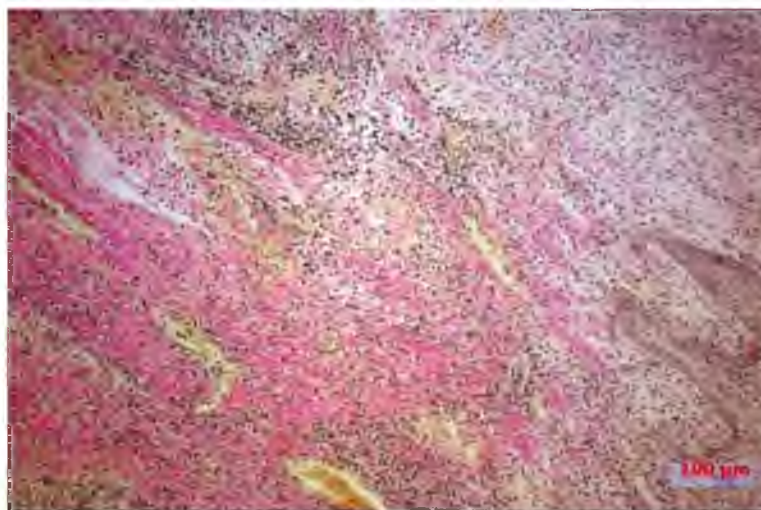


Рис. 47. Клинически интактный пародонт с ранними проявлениями хронического воспаления (подгруппа Ib). Разрежение и разволокнение коллагеновых волокон. Накопление аморфного вещества между волокнами.

Круглоклеточная инфильтрация. Окраска по Ван-Гизон

Немаловажная роль в поддержании механической прочности десны и ее прикреплению к альвеолярной кости отводится эластическим волокнам.

Наши исследования показали, что эластин сосочкового слоя собственной пластинки десны фрагментировался и определялся в виде точек, крючков и палочек (рис. 48). А в сетчатом слое глубокие разрушения эластических волокон не выявлялись. Подобные деструктивные изменения могли способствовать разрушению зубодесневого соединения и формированию в дальнейшем ложного и/или пародонтального кармана.

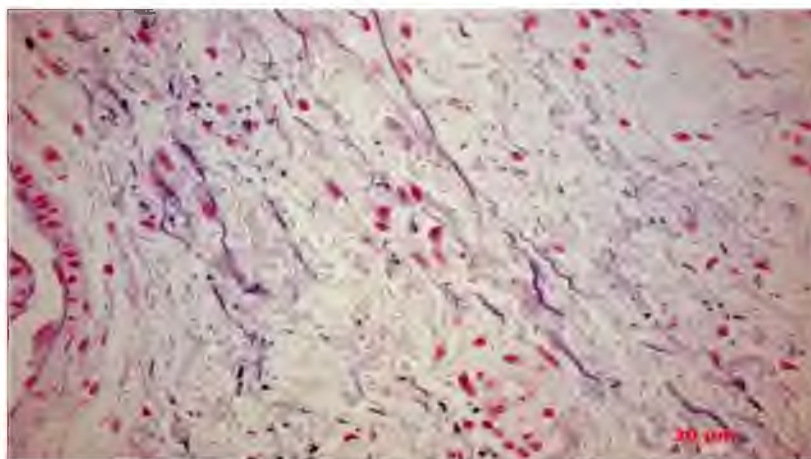


Рис. 48. Клинически интактный пародонт с ранними проявлениями хронического воспаления (подгруппа Ib). Разрушение эластических волокон в сосочковом слое в собственной пластинке десны. Окраска резорцин – фуксином

В сетчатом слое соединительнотканной пластинки десны обнаруживались признаки облитерации просвета сосудов и спазмирования. Наблюдались очаги кровоизлияния. Часто в сосудах выявлялось полнокровие и стаз форменных элементов крови, вследствие чего можно было судить о снижении гемоциркуляции в тканях десен.

Известно, что гипоксия и нарушение окислительно-восстановительных процессов в клетках тканей пародонта способствует привлечению медиаторов воспаления. В мелких артериолах, капиллярах и венах повышается гидродинамическое давление, причем приток крови превышает ее отток в силу развившегося микротромбоза сосудов. Спазм и ригидность кровеносного русла в дальнейшем приводят к органическим изменениям,

выражающимся в гиалинозе и склерозе сосудов. Все это способствует развитию гидропической дистрофии клеток и тканей, а также разрыву стенок капилляров с появлением микрокровоизлияний.

В эндотелиальных клетках капилляров сосочкового слоя слизистой десны экспрессировался PCNA (см. рис. 46). Следовательно, повышение пролиферативной активности клеток внутренней оболочки сосудов свидетельствовало об их новообразовании, и являлась признаком компенсаторной реакции при развившейся гипоксии, вызванной микробной агрессией – кандидоносительством.

Противовоспалительный цитокин TGF-b1 экспрессировался клетками соединительной ткани. Причем, интенсивность выделения напрямую зависела от стадии воспаления. Так, наименьшее его количество экспрессировалось клетками макрофагального ряда в начальной экссудативной стадии заболевания. А наиболее интенсивно TGF-b1 секретиrowался макрофагами, плазмócитами, фибробластами и мезенхимальными клетками в пролиферативной стадии воспаления. Причем, данный цитокин выявлялся как эндогенно, так и экзогенно (рис. 49).

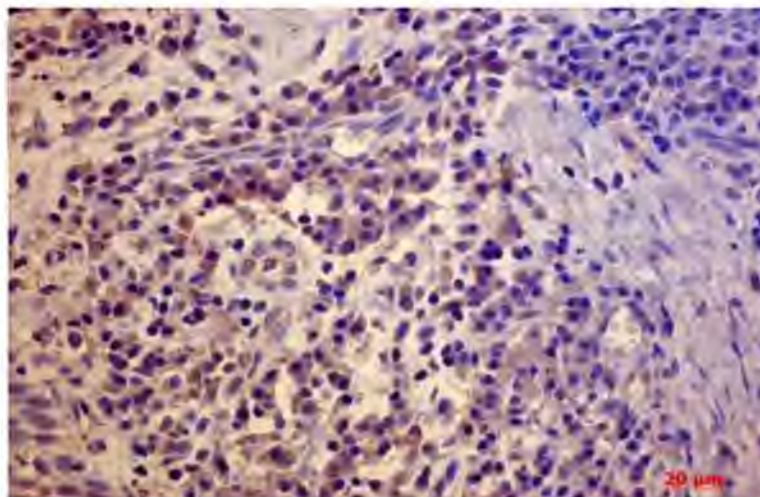


Рис. 49. Клинически интактный пародонт с ранними проявлениями хронического воспаления (подгруппа Ib). Стадия пролиферации. Экспрессия TGF-b1 в строме собственной пластинки десны. Иммуногистохимическая реакция на TGF-b1. Докраска гематоксилином

TGF- β 1 экспрессируется многими клетками соединительной ткани и играет ведущую роль в ее восстановлении. Экспрессия клетками этого цитокина инициирует миграцию нейтрофилов, макрофагов, моноцитов, фибробластов, индуцирует ангиогенез.

TGF- β 1 стимулирует экспрессию генов и стимуляцию белков внеклеточного матрикса. Одновременно блокирует процесс деградации экстрацеллюлярного матрикса и увеличивает уровень ингибиторов протеиназ. Следовательно, является одним из основных факторов, участвовавших в развитии поствоспалительного фиброза. Также, он способствует локальной иммунодепрессии в ткани и дезактивирует антимикробную функцию макрофагов, ингибируя продукцию цитотоксических монокинов.

Результаты гистологических и иммуногистохимических исследований показали наличие в той или иной степени хронического воспалительного процесса в клинически интактном пародонте в 35,42% случаях.

В исследуемых биоптатах наблюдается отек клеток и межклеточных пространств зернистого и шиповатого слоев эпителиального слоя и сосудистая реакция в собственной пластинке.

При развившемся хроническом гингивите у лиц молодого возраста помимо явлений гидропической дистрофии эпителия, заметно снижающих его барьерные свойства, присоединяется воспалительная инфильтрация. Но сохраняется способность к адекватной физиологической регенерации эпителия. Выявляются изменения в сосудах микроциркуляторного русла – микротромбозы, микрокровотечения, что позволяет судить о выраженности трофических нарушений. Наблюдается определенная динамика в составе клеточного инфильтрата: полиморфноядерные лейкоциты-макрофаги-лимфоциты-плазматические клетки. Приведенные данные указывают на иммунный характер воспаления тканей десны у лиц молодого возраста.

5.2. Иммуногистохимические изменения барьерной функции слизистой оболочки десны при хроническом воспалительном процессе в пародонте у лиц молодого возраста

С использованием иммуногистологического метода были изучены морфофункциональные изменения тканей десны у лиц молодого возраста с хроническим гингивитом. Установлено, что при хроническом гингивите в 61,44% случаев выявлены выраженные морфологические изменения в эндотелиальных клетках капилляров сосочкового слоя собственной пластинки эпителия, вследствие гипоксии, вызванной обсемененностью полости рта дрожжеподобными грибами рода *Candida* (*C.albicans*). Слизистая оболочка является объектом агрессии патогенной бактериальной флоры и условно-патогенной - дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C.albicans*), поэтому исследование состояния ее барьерной функции является перспективной задачей стоматологии.

По данным иммуногистохимических исследований биоптатов десны с хроническим гингивитом только эпителиоциты базального слоя были PCNA – положительные (рис. 50).

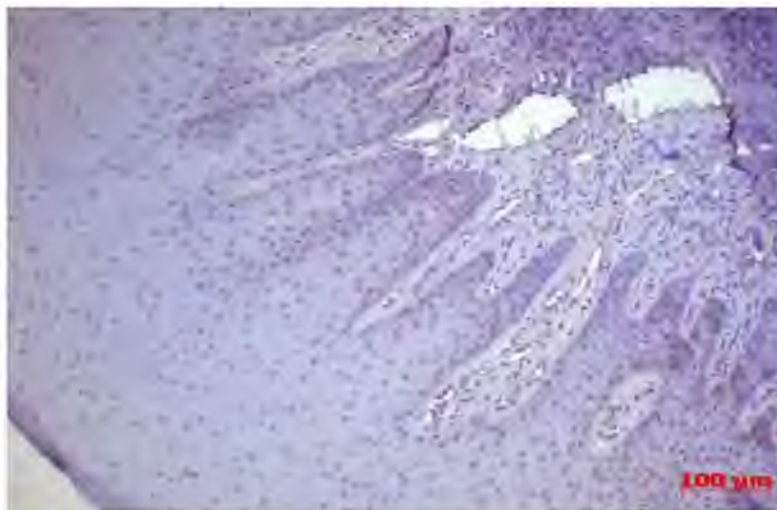


Рис. 50. Хронический гингивит - подгруппа IIb. Экспрессия PCNA клетками базального слоя. Иммуногистохимическая реакция на PCNA. Докраска гематоксилином

При иммуногистохимическом исследовании PCNA данный антиген в строме экспрессировался в основном эндотелиальными клетками сосудов, пронизывающих сосочковый слой собственной пластинки (рис. 51).

Следовательно, пролиферативная активность клеток внутренней оболочки сосудов свидетельствовало об их новообразовании, и являлась признаком компенсаторной реакции при развившейся гипоксии, вызванной микробными агентами.

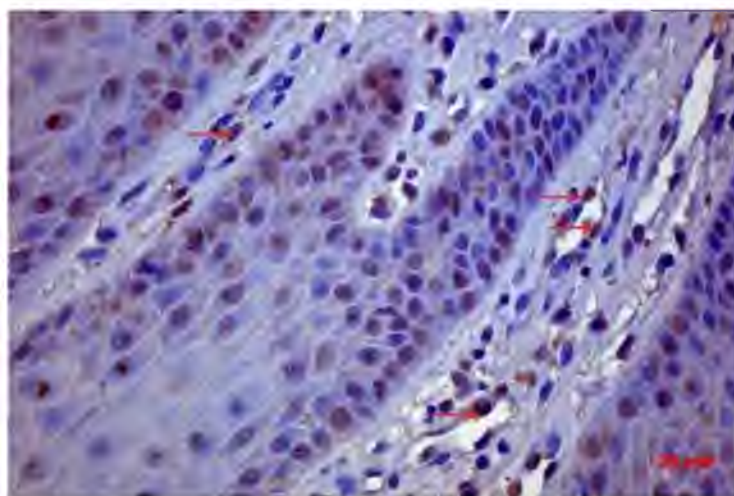


Рис. 51. Хронический гингивит - подгруппа IIb. Экспрессия PCNA эндотелиальными клетками капилляров сосочкового слоя собственной пластинки десны (↑). Иммуногистохимическая реакция на PCNA. Докраска гематоксилином

При иммуногистохимическом исследовании тканей десны с хроническим гингивитом в 16,67% случаях выявлялась усиленная пролиферативная активность клеток эпителия. Данный антиген обнаруживался в ядрах клеток не только базального, но и шиповатого слоев (рис. 52).

Следовательно, повышение синтетической активности данных клеток в биоптатах больных являлась проявлением компенсаторно-приспособительных механизмов эпителиальной ткани.

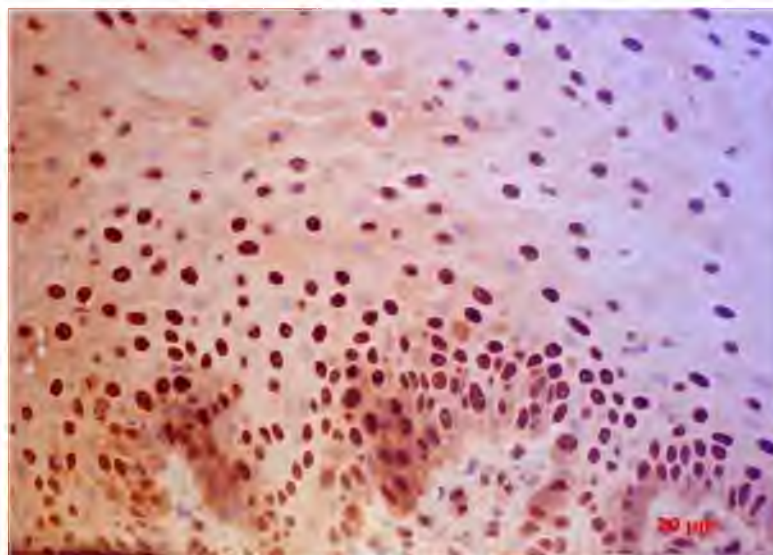


Рис. 52. Хронический гингивит клиническая группа III. Экспрессия PCNA клетками базального и шиповатого слоев эпителия десны. Иммуногистохимическая реакция на PCNA. Докраска гематоксилином

Противовоспалительный цитокин TGF-b1 экспрессировался клетками соединительной ткани. Причем, интенсивность выделения напрямую зависела от степени повреждения и от стадии воспаления. Так, наименьшее его количество выявлялось при хроническом гингивите (клиническая подгруппа IIb) в начальной стадии заболевания в экссудативную стадию воспаления и в основном клетками макрофагального ряда (рис. 53).

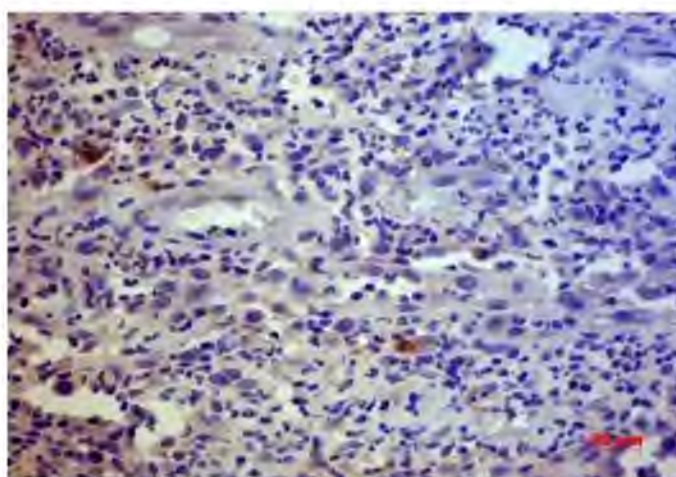


Рис. 53. Хронический гингивит - клиническая подгруппа IIb. Стадия экссудации. Экспрессия TGF-b1 макрофагами в строме собственной пластинки десны. Иммуногистохимическая реакция на TGF-b1. Докраска гематоксилином

А наиболее интенсивно трансформирующий фактор роста - b1 секретируется в пролиферативной стадии воспаления следующими клетками: макрофагами, плазмócитами, фибробластами и мезенхимальными клетками. Причем, данный цитокин выявлялся как эндогенно, так и экзогенно (рис. 54).

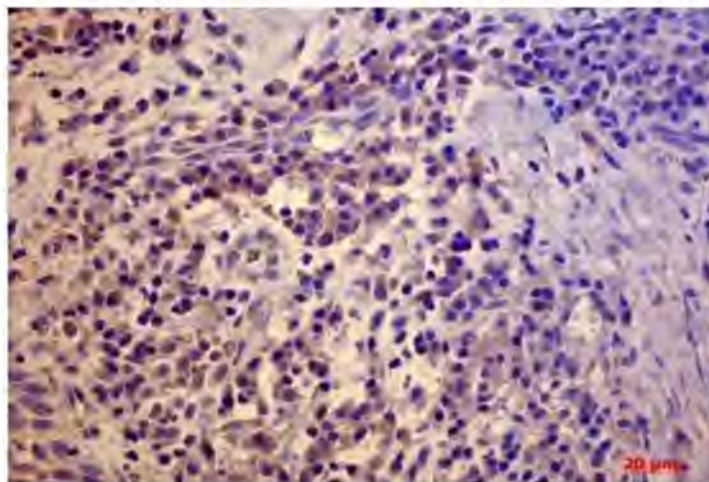


Рис. 54. Хронический гингивит – подгруппа IIb. Стадия пролиферации.
Экспрессия TGF-b1 в строме собственной пластинки десны.
Иммуногистохимическая реакция на TGF-b1. Докраска гематоксилином

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов слизистой десны взятых у пациентов клинической группы III с применением TGF-b1 было выявлено, что данный цитокин выявлялся в меньшей степени и только макрофагами, а его количество значительно увеличивалось соответственно тяжести повреждения за счет инфильтрирующих клеток (рис. 55).

В круговой связке зуба выраженность экспрессии прямо пропорционально коррелировала с тяжестью заболевания.

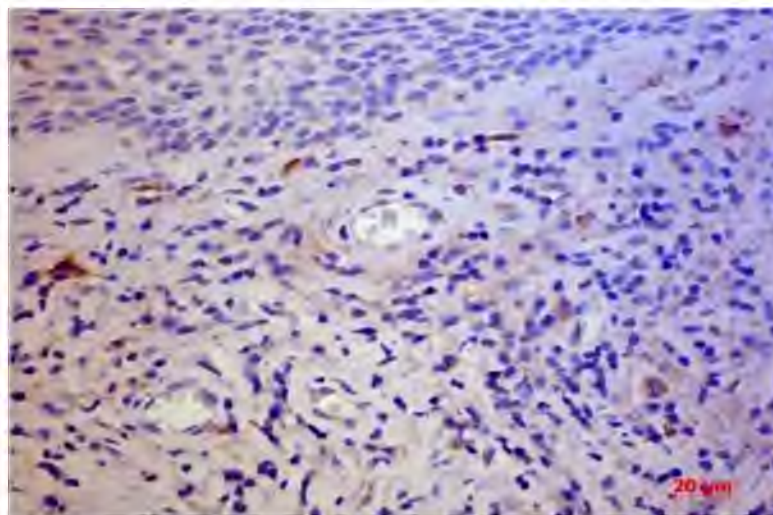


Рис. 55. Хронический гингивит - III клиническая группа. Экспрессия TGF-b1 макрофагами в собственной пластинке десны
Иммуногистохимическая реакция на TGF-b1. Докраска гематоксилином

Как известно, TGF-b1 экспрессируется многими клетками соединительной ткани и играет ведущую роль в ее восстановлении. Экспрессия клетками этого цитокина инициирует миграцию нейтрофилов, макрофагов, моноцитов, фибробластов, индуцирует ангиогенез. TGF-b1 стимулирует экспрессию генов и стимуляцию белков внеклеточного матрикса, одновременно блокирует процесс деградации экстрацеллюлярного матрикса и увеличивает уровень ингибиторов протеиназ, является одним из основных факторов, участвовавших в развитии поствоспалительного фиброза, и способствует локальной иммунодепрессии в ткани и дезактивирует антимикробную функцию макрофагов, ингибируя продукцию цитотоксических монокинов. Несмотря на то, что эти процессы способствуют репарации соединительной ткани в зоне повреждения, часто происходит трансформация нормальной приспособительной реакции в патологическую: фиброз и склероз ткани, что мы и наблюдали при изучении биоптатов мягких тканей десны, взятых у лиц III клинической группы

При изучении биоптатов мягких тканей десны лиц молодого возраста II клинической группы интенсивность противовоспалительного цитокина TGF-b1 зависела от стадии и степени воспаления. При хроническом гингивите,

обусловленном наличием дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C.albicans*) (подгруппа IIb) трансформирующий фактор роста секретировался в пролиферативной стадии воспаления следующими клетками: макрофагами, плазмócитами, фибробластами и мезенхимными клетками, как эндогенно, так и экзогенно. При хроническом гингивите (клиническая группа – III) данный цитокин выявлялся в меньшей степени.

Таким образом, при выявленном хроническом гингивите (клиническая группа – III) в отличие от подгруппы IIb происходят более глубокие нарушения эпителия с атрофией собственно соединительной ткани круговой связки зуба.

5.3. Клинико-морфологические изменения тканей пародонта, обусловленные наличием дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C.albicans*) у лиц молодого возраста

Для выявления изменений в тканях пародонта и слизистой оболочки рта, происходящих под влиянием дрожжеподобных грибов рода *Candida*(*C.albicans*), было проведено комплексное клинико-морфологическое исследование.

При наступлении фазы раннего воспаления (доклиническая стадия) в 35,42% случаев у пациентов Iб подгруппы морфологически в сосочковом слое слизистой оболочки определялись клетки фибробластического ряда (рис. 56).

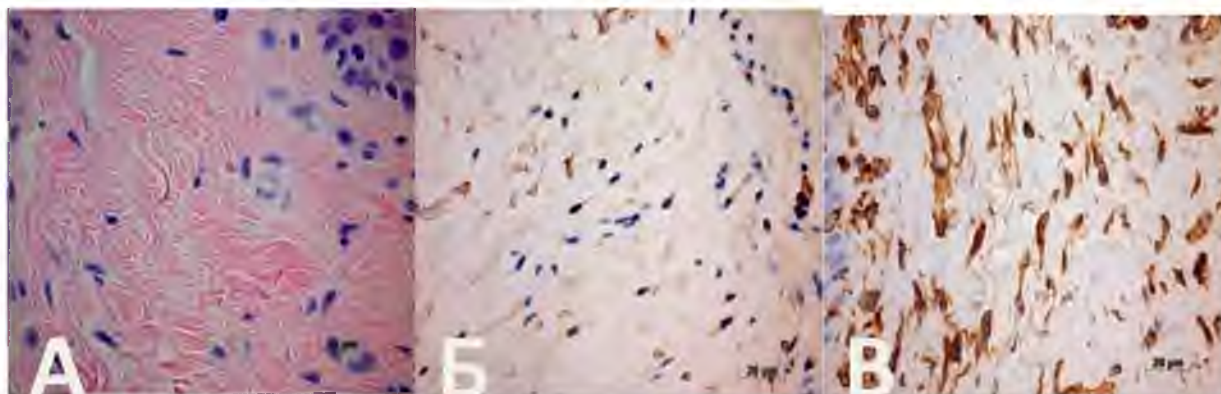


Рис. 56. Структура ткани пародонта клинически интактного пародонта с кандидоносительством и ранними признаками хронического гингивита (подгруппа Iб). А - сосочковый слой слизистой оболочки десны. Окраска гематоксилином и эозином. Б - Исследование $CD68^{+}$ клеток в сосочковом слое десны. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления $CD68^{+}$ клеток с докраской гематоксилином. В - Исследование $vimentin^{+}$ клеток в сосочковом слое десны. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления $vimentin^{+}$ клеток с докраской гематоксилином

При прогрессировании воспалительного процесса у лиц IIб подгруппы и III клинической группы с хроническим гингивитом и дисбиозом в сторону кандидоза объективно в слизистой десны определялась воспалительная реакция с отеком, гиперемией или синюшностью.

Морфологически в сосочковом слое слизистой оболочки определялась высокая клеточная плотность, представленная преимущественно клетками соединительной ткани (рис. 57,58).



Рис. 57. Структура ткани десны пораженной хроническим гингивитом и дисбиозом в сторону кандидоза (подгруппа IIб).

А- сосочковый слой слизистой оболочки десны. Окраска гематоксилином и эозином. Б- Исследование $CD68^{+}$ клеток в сосочковом слое десны. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления $CD68^{+}$ клеток с докраской гематоксилином. В-Исследование $vimentin^{+}$ клеток в сосочковом слое десны. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления $vimentin^{+}$ клеток с докраской гематоксилином

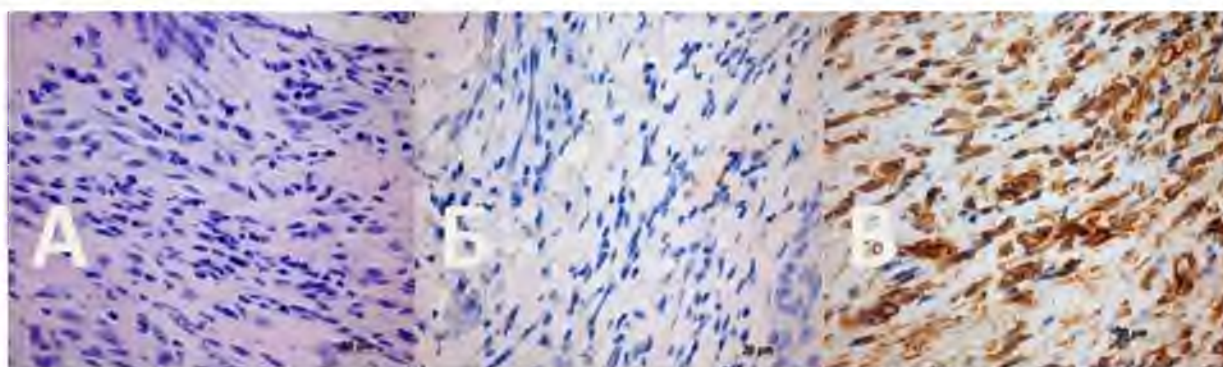


Рис. 58. Структура ткани десны, с хроническим гингивитом с признаками пародонтита и дисбиозом в сторону кандидоза (клиническая группа III).

А- сосочковый слой слизистой оболочки десны. Окраска гематоксилином и эозином. Б- Исследование $CD68^{+}$ клеток в сосочковом слое десны. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления $CD68^{+}$ клеток с докраской гематоксилином. В-Исследование $vimentin^{+}$ клеток в сосочковом слое десны. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления $vimentin^{+}$ клеток с докраской гематоксилином

При детальном исследовании клеточного состава IIб подгруппы и III группы обнаружено, что количество фибробластов практически в 4 раза превышает численность клеток Iб подгруппы (табл. 10).

Таблица 10.

Клеточный состав сосочкового слоя десны (M±m)

клеточный состав сосочкового слоя десны	Iб подгруппа (n=17 человек)	IIб подгруппа (266 человек)	III группа (n=110 человек)
фибробласты	32,5±8,8*	144,4±34,8**	134±22,2***
макрофаги	8,8±2,4	22,3±8,6*	
тучные клетки	0,2±0,4		2,5±0,7*
лимфоциты		1,6±0,8	24,7±3,8*
плазмоциты			2,0±0,6

Статистически достоверные различия при уровне значимости * $p \leq 0,05$ и ** $\leq 0,05$,

*** $\leq 0,05$

Выраженная реакция макрофагов наблюдается в биоптатах, с хроническим воспалением и дисбиозом в сторону кандидоза (IIб подгруппа) в 2,5 раза. При хроническом гингивите (группа III) макрофаги не выявляются, при этом обнаруживались клетки воспалительного ряда - лейкоциты, а также иммунокомпетентные клетки - лимфоциты и плазмоциты, которые отражают развитие выраженного иммунного ответа на повреждение.

По данным клинико-морфологического исследования биоптатов десны у лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом и ранними проявлениями хронического гингивита с кандидоносительством (подгруппа Iб) и хроническом гингивите с дисбиозом в сторону кандидоза - подгруппа IIб и III клиническая группа, нами установлено отсутствие прямого соответствия выраженных клинических признаков и тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта от гистологической картины.

При наступлении фазы раннего воспаления в подгруппе Iб в 35,42% случаев клинически выявлен ранний признак воспаления - кровоточивость, очаги гиперемии на фоне пастозной слизистой, обнаружено кандидоносительство, а морфологически в тканях десны наблюдается

усиление фибробластической инфильтрации. При этом сложившаяся доклиническая бессимптомная стадия переходит в выраженное хроническое воспаление, что может служить маркером изменения, как гомеостаза полости рта, так и морфологических изменений. Известно, что *Candida spp.* (*C. albicans*) сами обладают способностью тормозить развитие иммунных реакций, обладает относительно невысокими иммуногенными свойствами, поэтому активность гуморальной иммунной реакции к ним не столь значительна, как к вирусам и многим бактериям. Клеточная стенка *Candida spp.* (*C. albicans*) имеет прочную структуру, и устойчива к воздействию активация системы комплемента.

При хроническом гингивите в 43,46% случаев (подгруппа IIб), обусловленном выраженным дисбиозом в сторону кандидоза происходит усугубление хронического воспаления в клиническом, микробиологическом и морфологическом плане с более выраженной фибробластической реакцией в сосочковом слое, и появлением иммунокомпетентных клеток - лимфоцитов, что ведет к развитию реакций гиперчувствительности замедленного типа.

В собственной пластинке десны в 17,97% случаев лиц с хроническим гингивитом и дисбиозом в сторону кандидоза (III клиническая группа) на фоне усиленной фибробластической реакции происходит миграция клеток воспалительного и иммунокомпетентного ряда: тучных клеток, лимфоцитов и плазмоцитов, что свидетельствует о появлении в тканях антител.

Таким образом, у лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством, хроническим гингивитом с дисбиотическим сдвигом в сторону кандидоза морфологически в сосочковом слое десны на фоне локального иммунодефицита клетки фибробластического дифферона выступают в роли компенсаторных источников инициации выраженного хронического воспаления, что в дальнейшем приводит к рубцеванию собственной пластинки слизистой оболочки десны и нарушению её архитектоники.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ГИНГИВИТА И ГИПЕРКЕРАТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

6.1. Анализ эффективности лечебно-профилактических мероприятий хронического гингивита у лиц молодого возраста

Для определения эффективности предлагаемого комплекса лечения, методом случайной выборки все пациенты с хроническим гингивитом и с дисбиозом в сторону кандидоза, были разделены на две группы: с традиционным (Пб1) и с предложенным (Пб2) комплексом лечения.

Сразу после проведенного лечения, у всех пациентов вне зависимости от метода лечения отмечалось прекращение кровоточивости, отсутствие отека и гиперемии маргинальной десны. Десна приобрела бледно-розовую окраску, плотно прилегала к шейкам зубов. Через 6 месяцев в группе Пб1 предъявляли жалобы на боль и кровоточивость десен при чистке зубов $27,7 \pm 2,4\%$ пациентов. Здесь отмечались единичные случаи наличия мягких зубных отложений, когда десна была отечна, застойно-гиперемированного цвета, индекс РМА в среднем составил $24,46\% \pm 0,24$, индекс кровоточивости $1,02 \pm 0,22$ балла. У остальных пациентов этой группы жалоб не было, ткани десны сохраняли бледно-розовую окраску, плотно прилегали к шейкам зубов; индекс гигиены - хороший.

В группе Пб1 2 пациента (9,1%) предъявляли жалобы на незначительную кровоточивость десен при чистке зубов, которая возникала периодически. У всех пациентов данной группы индекс гигиены был хорошим ($0,21 \pm 0,15$), РМА у 2 больных с рецидивом воспаления в среднем составил $11,4 \pm 2,11$, у остальных $8,25 \pm 0,43$ в среднем, что достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с первой группой. Индекс кровоточивости в среднем был в пределах $0,19 \pm 0,83$ балла.

Через 12 месяцев после лечения в группе 46,5% пациентов предъявляли жалобы на болезненность и кровоточивость десен при чистке зубов, РМА составил $29,65 \pm 0,33\%$, индекс кровоточивости $1,57 \pm 0,54^*$. При осмотре полости рта отмечены признаки рецидива воспаления при удовлетворительной гигиене полости рта ($1,54 \pm 0,24$). Данные показатели соответствовали средней степени воспаления десны.

В группе Пб2 154 пациента не предъявляли жалоб на состояние полости рта. У 46 пациентов был отмечен неудовлетворительный уровень гигиены $1,67 \pm 0,34$ балла, при осмотре десна была умеренно гиперемирована, отечна в маргинальном отделе, отмечалось незначительное количество мягкого зубного налета, у 9 пациентов – наддесневые минерализованные зубные отложения. Индексы воспаления (РМА) и кровоточивости в среднем по группе соответствовали легкой степени воспаления и составили соответственно $11,62 \pm 0,16\%$ и $0,35 \pm 0,08$ балла. Данные показатели были достоверно ниже в сравнении с показателями группы с традиционным лечением ($p < 0,001$)

В группе Пб1 через 18 месяцев после проведенного лечения показатели основных стоматологических индексов не имели достоверного отличия от показателей до лечения. Так индекс ИГР-у составил $2,23 \pm 0,13$, а индексы РМА ($39,6 \pm 1,65\%$) и индекс кровоточивости ($2,3 \pm 0,05$) свидетельствовали о выраженном воспалении. В группе Пб2 в этот же период наблюдения все изучаемые индексы были достоверно ниже показателей до лечения и в сравнении с данными группы Пб1. Так индекс гигиены ИГР-у составил $0,31 \pm 0,33$, что говорит о хорошей гигиене полости рта, индексы РМА ($15,74 \pm 1,08\%$) и индекс кровоточивости ($0,48 \pm 0,11$ балла) свидетельствовали о легкой степени воспаления.

Данные показатели были достоверно ниже в сравнении с показателями группы с традиционным лечением ($p < 0,001$)

Динамика изменений стоматологических индексов в зависимости от проведенного лечения представлены в таблице 11 и рисунках 59, 60, 61.

Таблица 11

Динамика изменений стоматологических индексов у лиц с хроническим гингивитом в зависимости от проведенного лечения

Изучаемые показатели	Группа Пб1 (n=176)						Группа Пб2 (n=200)					
	До лечения	Сразу после лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев	До лечения	Сразу после лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Показатели индексов												
ИГР-у	2,47±0,45	0,17±0,03*	0,28±0,04*	0,95±0,07*	1,54±0,24*	2,23±0,13	2,45±0,45	0,15±0,03*	0,16±0,004***	0,21±0,15***	0,25±0,23**	0,31±0,33**
РМА, %	39,92±1,65	10,63±0,04*	16,84±0,15*	24,46±0,24*	29,65±0,33*	36,67±0,64	39,6±1,65	5,45±0,08**	7,68±0,27**	8,25±0,43***	11,62±0,16***	15,74±1,08***
Индекс кровоточивости	2,33±0,05	0,11±0,03*	0,44±0,01*	1,02±0,22*	1,57±0,54*	2,12±0,13	2,3±0,05	0,09±0,05*	0,11±0,04**	0,19±0,83***	0,35±0,08**	0,48±0,11**

* - отличие достоверное в равнении с показателями до лечения ($p<0,001$);

** - отличие достоверное в равнении с показателями группы с традиционным лечением ($p<0,001$)

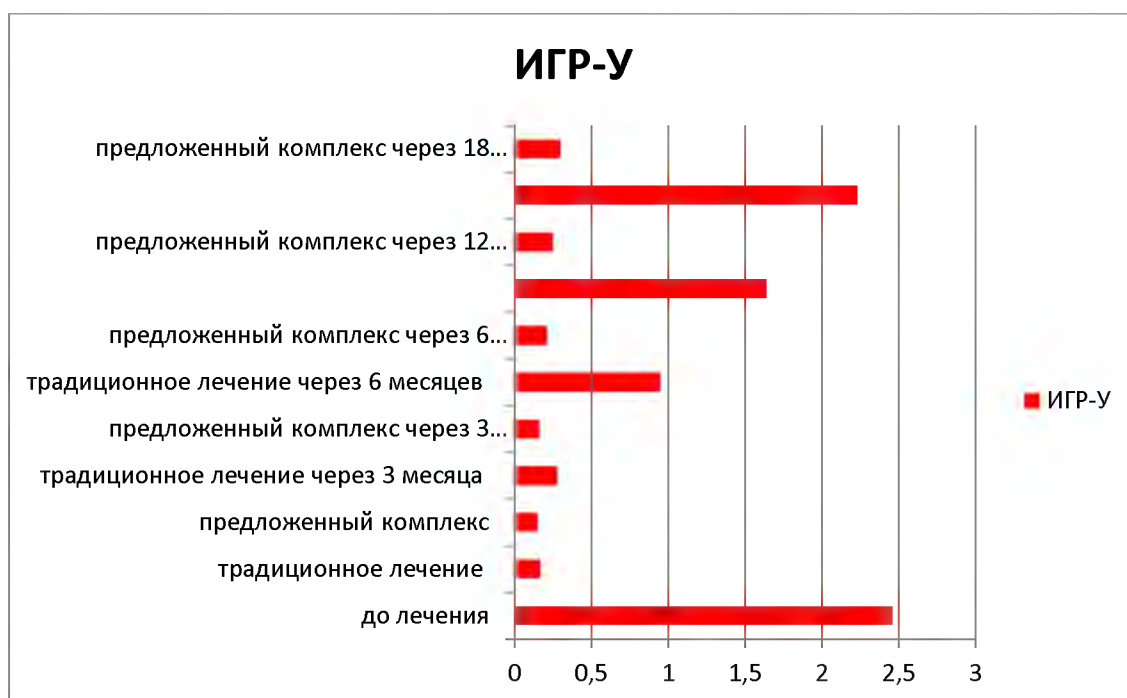


Рис. 59. Динамика изменений показателей индекса ИГР-У у лиц с хроническим гингивитом в зависимости от метода лечения

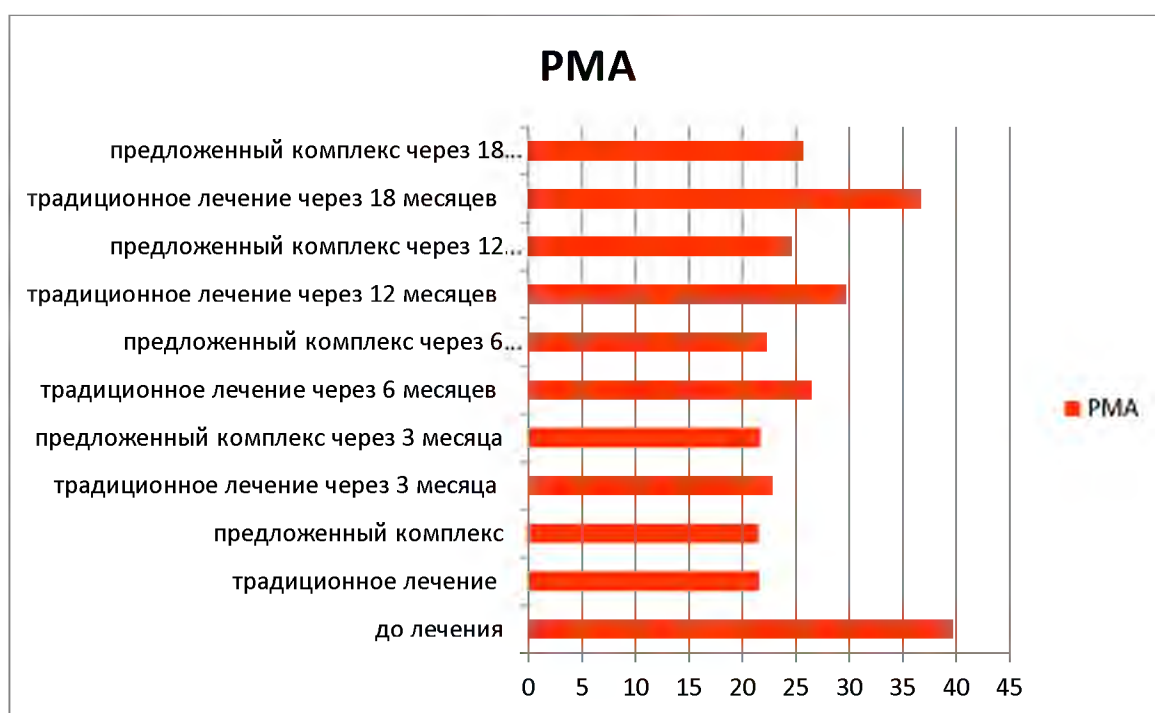


Рис. 60. Динамика изменений показателей индекса РМА у лиц с хроническим гингивитом в зависимости от метода лечения



Рис. 61. Динамика изменений показателей индекса кровоточивости у лиц с хроническим гингивитом в зависимости от метода лечения

При оценке эффективности проведенного лечения было изучено состояние микрофлоры полости рта. Динамика этих изменений представлена в таблице 12.

Проведенное лечение оказало положительный эффект на уровень лактобактерий и *C. albicans*. Однако динамическое наблюдение показало, что стабильность полученных результатов была в группе Пб2. Так в данной группе в течение всего периода наблюдений не произошло изменений в концентрации вышеназванных микроорганизмов, в группе Пб1 уже через три месяца отмечалось увеличение количества *Candida albicans* и через 6 месяцев – увеличение содержания лактобактерий. Через 18 месяцев показатели микробиоты полости рта в этой группе вернулись к исходным показателям.

Влияние традиционного и предложенного комплекса лечения на показатели местного иммунитета: концентрации SIgA и лизоцима ротовой жидкости представлены в таблице 13.

После проведенного лечения произошло достоверное изменение концентрации SIgA и лизоцима в ротовой жидкости в сторону их

нормализации, которое более выражено изменялось во второй группе, и сохранялось в течение всего периода наблюдений.

Динамика изменений показателей хемилюминесценции ротовой жидкости представлена в таблице 14.

Изучение показателей ХЛ РЖ после лечения показало, что обе схемы лечения эффективны. Однако в группе с традиционным лечением уже через 6 месяцев произошли изменения в состоянии СРО РЖ: если после лечения и через 3 месяца все показатели были в пределах нормальных величин, через полгода они приобрели разнонаправленный характер, т.е. у части пациентов были повышенные и у другой части - пониженные. Применение предложенного комплекса позволило сохранить стабильность уровня СРО РЖ в течение 18 месяцев.

Таким образом, по данным клинического обследования и сопоставления результатов лечения клинических групп, выявлен достоверно более высокий терапевтический эффект в группе с предлагаемым комплексом, по сравнению с традиционной схемой лечения.

Таблица 12

Динамика изменений показателей микрофлоры полости рта (лактобактерий и *Candida spp.*) у лиц с хроническим гингивитом в зависимости от метода лечения

Показатели микрофлоры	Группа II61 (n=176)						Группа II62 (n=200)					
	До лечения	Сразу после лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев	До лечения	Сразу после лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Показатели микрофлоры полости рта												
Лактобактерии (КОЕ/мл)	$10^5 - 10^6$	$10^3 - 10^4 *$	$10^3 - 10^4 *$	$10^4 - 10^5 *$	$10^4 - 10^6 *$	$10^5 - 10^6 *$	$10^5 - 10^6$	$10^3 - 10^4 *$	$10^3 - 10^4 *$	$10^3 - 10^4 ***$	$10^3 - 10^4 ***$	$10^3 - 10^4 ***$
<i>Candida spp.</i> (КОЕ/мл)	10^5	$10^3 - 10^4 *$	$10^3 - 10^4 *$	$10^3 - 10^4 *$	$10^4 - 10^5 *$	$10^5 *$	10^5	$10^2 - 10^3 *$	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3 ***$	$10^2 - 10^3 ***$	$10^2 - 10^3 ***$

* - отличие достоверное в равнении с показателями до лечения ($p < 0,001$);

** - отличие достоверное в равнении с показателями группы с традиционным лечением ($p < 0,001$)

Таблица 13

Динамика изменений показателей местного иммунитета у лиц с хроническим гингивитом в зависимости от метода лечения

Показатели местного иммунитета	Группа II61 (n=176)						Группа II62 (n=200)					
	До лечения	Сразу после лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев	До лечения	Сразу после лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
SIgA	$0,56 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,05 *$	$0,34 \pm 0,06 *$	$0,42 \pm 0,02 *$	$0,51 \pm 0,03 *$	$0,56 \pm 0,04$	$0,20 \pm 0,03 *$	$0,22 \pm 0,02 *$	$0,24 \pm 0,04 **$	$0,26 \pm 0,04 **$	$0,27 \pm 0,03 **$
Лизоцим	$0,31 \pm 0,09$	$1,42 \pm 0,09$	$1,38 \pm 0,04 *$	$1,25 \pm 0,06 *$	$0,98 \pm 0,02 *$	$0,65 \pm 0,05 *$	$0,31 \pm 0,09$	$1,41 \pm 0,08 *$	$1,40 \pm 0,04 **$	$1,38 \pm 0,02 **$	$1,37 \pm 0,03 **$	$1,34 \pm 0,05 **$

* - отличие достоверное в равнении с показателями до лечения ($p < 0,001$);

** - отличие достоверное в равнении с показателями группы с традиционным лечением ($p < 0,001$)

Таблица 14

Динамика изменений состояния свободнорадикального окисления у лиц с хроническим гингивитом в зависимости от проведенного лечения

Показатели СРО РЖ																
Группа Пб1 (n=176)										Группа Пб2 (n=200)						
Изучаемые показатели ХЛ	До лечения		Сразу после лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев		Через 18 месяцев		До лечения		Сразу после лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
	Пов. ХЛ	Пон. ХЛ				Пов. ХЛ	Пон. ХЛ	Пов. ХЛ	Пон. ХЛ	Пов. ХЛ	Пон. ХЛ					
Светосумма (отн.ед.)	17,85±1,22	6,22±0,84	7,76±0,54*	7,06±0,28*	6,94±0,34*	10,87±1,14*	5,01±0,22*	16,24±1,32*	4,96±0,44*	29,74±2,61	4,25±0,22	7,62±0,33*	7,64±0,67*	7,07±0,54*	6,96±0,66***	5,56±0,62***
Максимальная амплитуда	6,05±0,16	1,63±0,04	3,06±0,08*	2,94±0,05*	2,87±0,07*	4,55±0,04*	2,14±0,03*	5,34±0,07*	1,51±0,02*	12,29±0,55	1,23±0,41	3,11±0,07*	3,02±0,08*	2,79±0,04*	2,14±0,05***	1,82±0,06***

* - отличие достоверное в равнении с показателями до лечения ($p<0,001$);

** - отличие достоверное в равнении с показателями группы с традиционным лечением ($p<0,001$)

6.2. Анализ эффективности лечебно-профилактических мероприятий гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста

Для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий у лиц молодого возраста с гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта было проведено клиническое обследование, люминесцентная диагностика, изучено состояние микрофлоры полости рта и СРО РЖ.

В зависимости от метода лечения 110 пациентов III группы были разделены на 2 подгруппы: III1 (50 человек) – получали традиционную схему лечения, III2 (60 человек) – предложенный комплекс. Сроки наблюдения составили 6 и 12 месяцев после проведенного лечения.

Через 6 месяцев после проведенного курса лечения 28 пациентов группы III1 предъявляли жалобы на чувство стянутости и изменений цвета слизистой оболочки рта. При осмотре выявлялись очаги помутнения эпителия и пятна беловато-серого цвета, неснимающиеся при поскабливании. При проведении люминесцентной диагностики у данных пациентов отмечалось гашение свечения, единичные очаги тускло-желтого свечения. Через 12 месяцев после проведения традиционной схемы достоверных изменений не выявлено.

Через 6 месяцев после проведенного курса лечения у всех пациентов группы III2 не предъявляли жалобы на состояние слизистой оболочки рта. При проведении люминесцентной диагностики отмечалось синевато-фиолетовой свечение.

В результате проведенного лечебно-профилактического комплекса удалось достичь положительных клинических результатов, отмечено отсутствие отека и гиперемии и уменьшения морфологических элементов (рис. 62).



Рис. 62. Пациент А.В., 1992 г.р., красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма до и после применения комплекса лечения

Динамика изменений показателей микрофлоры полости рта, в зависимости от традиционной схемы лечения и предложенного лечебно-профилактического комплекса представлены в таблице 15.

Таблица 15

Динамика изменений показателей микрофлоры полости рта
(лактобактерий и *Candida* spp.) у лиц с гиперкератотическими процессами
СОР в зависимости от метода лечения

Показатели микрофлоры	Группа III1 (n=50)				Группа III2 (n=60)			
	До лечения	Сразу после лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	До лечения	Сразу после лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Лактобактерии (КОЕ/мл)	$10^6 - 10^7$	$10^3 - 10^4$ *	$10^5 - 10^6$ *	$10^6 - 10^7$ *	$10^6 - 10^7$	$10^3 - 10^4$ *	$10^3 - 10^4$ ***	$10^3 - 10^4$ ***
<i>Candida</i> spp. (КОЕ/мл)	10^7	$10^1 - 10^4$ *	$10^5 - 10^6$ *	$10^6 - 10^7$ *	10^7	$10^2 - 10^3$ *	$10^2 - 10^3$ ***	$10^2 - 10^3$ **

* - отличие достоверное в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,001$);

** - отличие достоверное в сравнении с показателями группы с традиционным лечением ($p < 0,001$)

Сразу после лечения произошло достоверное снижение в показателях микрофлоры полости рта, но при динамическом наблюдении в группе III2 отмечалась стабильность полученных результатов в течение года, а в группе III1 – через полгода произошло увеличение содержания лактобактерий и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), а через год они были идентичны показателям до лечения.

Динамика изменений гуморальных факторов местного иммунитета у лиц с гиперкератотическими процессами СОР в зависимости от метода традиционной схемы лечения и предложенного лечебно-профилактического комплекса представлены в таблице 16.

Таблица 16

Динамика изменений показателей гуморальных факторов местного иммунитета в зависимости от метода лечения

Показатели местного иммунитета	Группа III1 (n=50)				Группа III2 (n=60)			
	До лечения	Сразу после лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	До лечения	Сразу после лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
SIgA	0,97±0,12	0,25±0,05	0,54±0,06*	0,42±0,02*	0,56±0,04	0,20±0,03*	0,24±0,04***	0,27±0,03***
Лизоцим	12,4±0,29	1,89±0,08	5,38±0,06*	9,94±0,05*	11,8±0,24	1,45±0,05*	2,28±0,12***	2,74±0,14***

* - отличие достоверное в равнении с показателями до лечения ($p<0,001$);

** - отличие достоверное в равнении с показателями группы с традиционным лечением ($p<0,001$)

Проведенное лечение оказало положительный эффект на состояние гуморальных факторов местного иммунитета полости рта, но предложенный лечебно-профилактический комплекс позволил добиться стабилизации в показателях SIgA и лизоцима в течение всего периода наблюдений.

Динамика изменений состояния свободнорадикального окисления у лиц с гиперкератотическими процессами СОР в зависимости от проведенного лечения представлена в таблице 17.

Таблица 17

Динамика изменений состояния свободнорадикального окисления у лиц с гиперкератотическими процессами СОР в зависимости от проведенного лечения

Группа III1 (n=50)								Группа III2 (n=60)				
Изучаемые показатели ХЛ	До лечения		Сразу после лечения	Через 6 месяцев		Через 18 месяцев		До лечения		Сразу после лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
	Пов. ХЛ	Пон. ХЛ		Пов. ХЛ	Пон. ХЛ	Пов. ХЛ	Пон. ХЛ	Пов. ХЛ	Пон. ХЛ			
Свето сумма (отн.ед.)	36,75±1,54	2,52±0,24	6,32±0,44*	18,42±1,68*	4,24±0,32*	35,66±1,28*	2,84±0,68*	18,35±1,57	3,27±0,22	5,41±0,48*	5,57±0,54*	5,56±0,62***
Максимальная амплитуда	7,25±0,25	1,23±0,06	1,66±0,04*	5,34±0,07*	1,51±0,02*	7,08±0,23*	1,33±0,04*	6,11±0,55	1,54±0,07	1,76±0,06*	1,79±0,04*	1,82±0,06***

* - отличие достоверное в равнении с показателями до лечения ($p<0,001$);

** - отличие достоверное в равнении с показателями группы с традиционным лечением ($p<0,001$)

Изучение показателей ХЛ РЖ после лечения показало, что проведенное лечение оказало положительный эффект на состояние СРО РЖ. Но при динамическом наблюдении в группе III2 стабильность полученных результатов была выше. В группе III1 уже через полгода показатели ХЛ РЖ имели разнонаправленный характер, т.е. у 38 пациентов были повышенные и у 12 - пониженные.

Таким образом, по данным клинического обследования и сопоставления результатов лечения лиц молодого возраста с гиперкератотическими процессами, предложенный лечебно-профилактический комплекс позволил добиться достоверно более высокий клинический эффект и ремиссию в течение всего периода наблюдений.

Предлагаемые комплексы лечения и профилактики пациентов с хроническим гингивитом и с дисбиозом в сторону кандидоза и гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта позволили устранить хроническое воспаление, нормализовать состояние свободнорадикального окисления, стабилизировать микробиоценоз полости рта (рис. 63, 64, 65).

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С КЛИНИЧЕСКИ ИНТАКТНЫМ ПАРОДОНТОМ

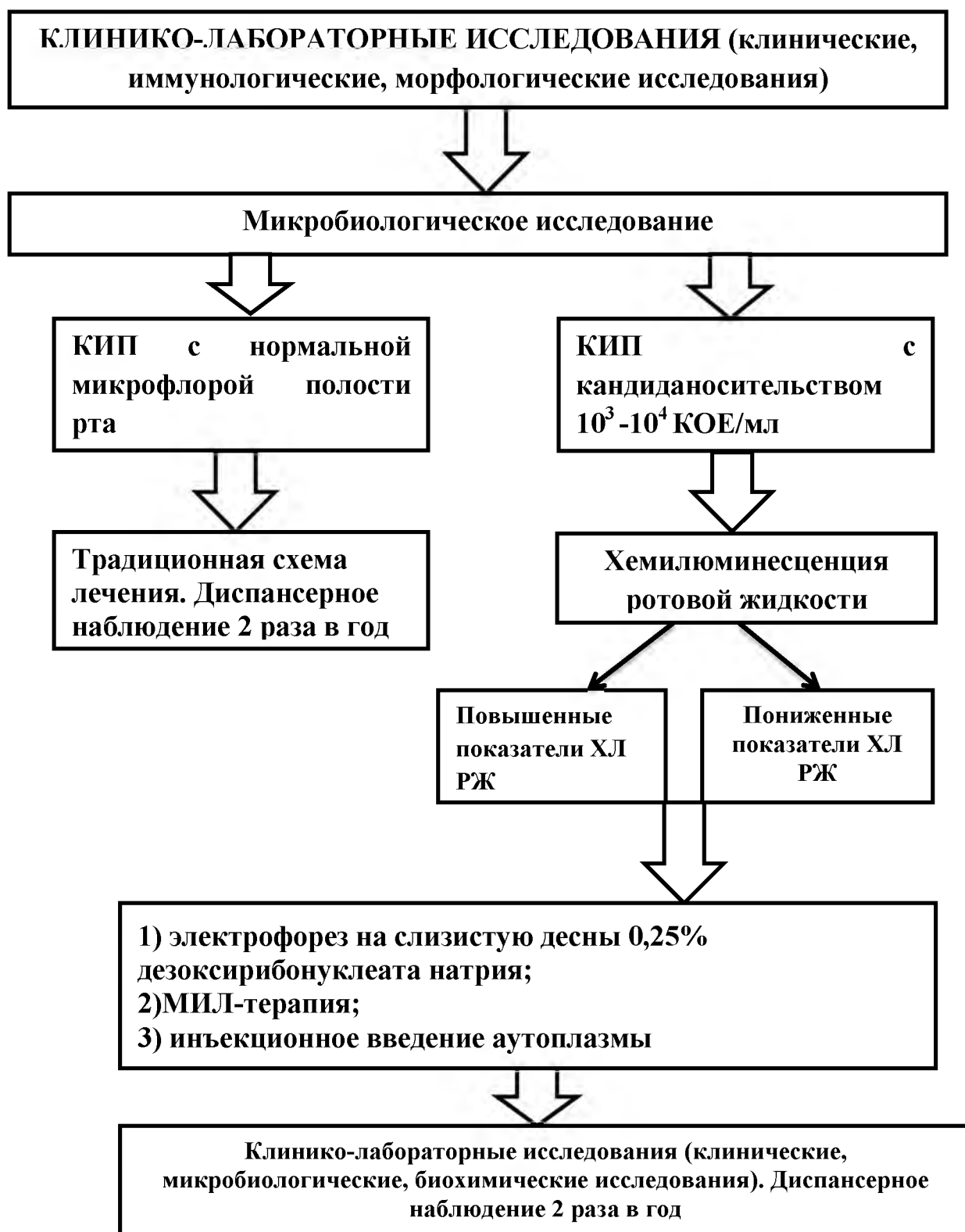


Рис. 63. Алгоритм диагностики и лечебно-профилактических мероприятий у лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГИНГИВИТОМ



Рис. 64. Алгоритм диагностики и лечебно-профилактических мероприятий у лиц молодого возраста с хроническим гингивитом

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
МЕРОПРИЯТИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ
ГИНГИВИТОМ И ГИПЕРКЕРАТОТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**



Рис. 65. Алгоритм диагностики и лечебно-профилактических мероприятий у лиц молодого возраста с хроническим гингивитом и гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, посвященные вопросам этиологии воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта, указывают на то, что основная роль в их возникновении принадлежит условно-патогенным, в том числе условно-патогенным грибам рода *Candida* (*C. albicans*) и патогенным микроорганизмам на фоне нарушения механизмов местного иммунитета полости рта, и свободнорадикального окисления. Однако требуется уточнение общих закономерностей и механизмов токсического воздействия дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*).

Проведение данного исследования обусловлено необходимостью выяснения механизмов токсического воздействия *C. albicans* на развитие патологических процессов в пародонте и слизистой оболочке рта, их усугубление и снижение эффективности проведенных лечебно-профилактических мероприятий. Выработка алгоритма диагностики и лечебно-профилактических мероприятий позволит выявлять нарушения микробиоценоза полости рта, состояния свободнорадикального окисления, что позволит обеспечить восстановление биотопа полости рта и нормализовать уровень свободных радикалов. Клиническая картина хронического гингивита с дисбиозом в сторону кандидоза не имеет выраженных симптомов, указывающих на наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*), и в дальнейшем приводит к неэффективности лечебно-профилактических мероприятий. Вышеуказанное определило актуальность и цель исследования.

Исследования выполнены на базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО (зав. кафедрой д.м.н., проф. Герасимова Л.П.), на кафедры микробиологии, вирусологии Башкирского государственного медицинского университета (зав. кафедрой д.м.н., проф. М.М. Туйгунов) и в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России (зав. отделом д. м. н., профессор Муслимов С. А.).

Проведено комплексное стоматологическое обследование 660 лиц молодого возраста (средний возраст $22,9 \pm 0,17$), учащихся средних и высших учебных заведений, не имеющих тяжелую соматическую патологию, о чем свидетельствовали данные диспансеризации.

Среди всех обследованных было 248 (37,57%) мужчин и 412 (62,42%) женщин. Группа в возрасте 15-17 лет состояла из 82 (38,14%) мужчин и 133 (61,86%) женщин, группа в возрасте 18-20 лет соответственно – 82 (37,27%) и 138 (62,72%) человек, в возрасте 21-23 лет соответственно 84 (37,33%) и 141 (62,66%).

В результате исследования установлена высокая распространенность кариеса ($98 \pm 0,001\%$), интенсивность кариозного процесса составила в среднем $12,29 \pm 0,97$.

На момент профилактического осмотра только $40,5 \pm 2,55\%$ лиц молодого возраста вне зависимости от пола и возраста не предъявляли никаких жалоб, у $59,5 \pm 2,75\%$ обследуемого контингента были жалобы на кровоточивость десен при чистке зубов, наличие зубных отложений и неприятный запах изо рта, и на периодически появляющееся чувство дискомфорта в деснах.

В результате исследования установлена высокая распространенность кариеса ($98 \pm 0,001\%$), интенсивность кариозного процесса составила в среднем $12,29 \pm 0,97$.

У обследованных лиц в зависимости от возраста отмечается выраженный прирост интенсивности кариозного процесса. При этом уровень интенсивности кариозного процесса в среднем в возрастной группе 15-17 лет является высоким, у лиц от 18 до 23 лет - очень высоким. Наибольший уровень интенсивности кариозного процесса отмечался в возрастной группе 21-23 лет. Прирост интенсивности по сравнению с возрастной группой 15-17 лет составил $1,8 \pm 0,13\%$, с возрастной группой 18-20 лет – $1,19 \pm 0,09\%$ ($p < 0,05$).

Согласно рекомендациям ВОЗ, важнейшим компонентом оценки стоматологического здоровья населения вне зависимости от возраста является его мониторинг по общепринятым международным критериям (WHO, 1980). Это позволяет максимально объективно оценивать качество лечебно-профилактической стоматологической помощи и проводить коррекцию стоматологических программ. В Республике Башкортостан имеется многолетний опыт внедрения массовых комплексных программ профилактики стоматологических заболеваний. С 2000 года каждые 5 лет в РБ проводятся эпидемиологические исследования по стоматологии среди населения и анализ ситуации по индексам и критериям ВОЗ. Однако при этом достаточно сложно определить возможные причины наблюдаемой тенденции и дать обоснованные рекомендации по устранению негативных факторов, способствующих ухудшению стоматологического здоровья лиц молодого возраста, особенно ключевой группы 15 лет по ВОЗ.

Кариес зубов и воспалительные заболевания пародонта и слизистой оболочки рта считаются самой распространенной стоматологической патологией выявляющейся в среднем в России с частотой от 60 до 98% случаев. В данной ситуации особую роль приобретает первичная профилактика основных стоматологических заболеваний, однако отсутствие единой, экономически и реально доступно для всех слоев населения концепции первичной профилактики наиболее распространенных стоматологических заболеваний препятствует созданию эффективной системы. Согласно концепции возникновения кариеса зубов, воспалительных заболеваний пародонта и поражений слизистой оболочки, возраст 15-22 лет является критическим в связи с интенсивным режимом жизни, высокими учебными нагрузками, нерегулярным питанием, перегрузкой углеводами инсулярного аппарата, нарушениями слюноотделения и обмена микроэлементов.

Следовательно, на коммунальном уровне, т.е. среди всех, или большинства лиц этих возрастных групп явно существует проблема

несоблюдения рекомендованного режима гигиены рта, что определенно может способствовать возникновению стоматологических заболеваний.

Стоматологическое здоровье лиц молодого возраста характеризуется высокой распространенностью кариеса зубов (98%) и воспалительных заболеваний пародонта (92,7%). Уровень интенсивности по ВОЗ высокий в возрасте 15 лет и очень высокий в возрастной группе 18 лет, соответственно прирост интенсивности $1,46 \pm 0,13\%$. Количество кариозных зубов чаще всего (67,4% случаев) варьирует от 1 до 4. Наибольшее число пломбированных зубов отмечено в возрастной группе 18 лет (6), наименьшее в 15 лет (4). Количество удаленных зубов (восстановленных и не восстановленных протезами) больше у лиц 18 лет (1) ($p < 0,05$).

У 7,27% обследованных лиц среднее значение индекса гигиены составил $1,09 \pm 0,08$ за счет компонента мягкого зубного налета. Уровень гигиены полости рта у 92,73% обследованных оценен как неудовлетворительный и составил в среднем $2,42 \pm 0,33$ ($p < 0,05$). Компонент зубного налета у этих лиц составил $0,82 \pm 0,08$, компонент зубного камня – $1,60 \pm 0,14$ ($p < 0,05$).

При оценке воспаления по индексу РМА легкая степень воспаления нами определена у $35,76 \pm 0,05\%$, средняя степень – $40,30 \pm 0,05\%$, тяжелая – $16,67 \pm 0,05$. У $7,27 \pm 0,04\%$ обследованных воспаление не выявлялось.

При исследовании компонента индекса CPITN – TN (treatment need – указывает необходимые лечебные процедуры), нами выявлено, что во всех клинических группах, кроме обучения индивидуальной гигиене полости рта, требуется проведение комплексного лечения, с привлечением смежных специалистов.

У пациентов I клинической группы величина индекса CPITN составила по признаку кровоточивости $0,24 \pm 0,01$, по признаку зубного камня – $0,34 \pm 0,03$, пародонтальных карманов – $2,02 \pm 0,02$ секстанта на пациента.

У лиц II клинической группы величины индекса CPITN составили по признаку кровоточивости $0,38 \pm 0,03$, по признаку зубного камня – $0,49 \pm 0,08$, по признаку пародонтальных карманов – не выявлено, в III клинической

группе соответственно по признаку кровоточивости – $1,24 \pm 0,15$ секстанта на пациента, по признаку зубного камня – $0,87 \pm 0,1$, по признаку пародонтальных карманов – $0,46 \pm 0,09$ секстанта на пациента.

Заболевания слизистой оболочки рта в настоящее время являются важной проблемой стоматологии, так как их ранняя диагностика и дальнейшее лечение составляет значительные трудности, при правильности постановки клинического диагноза только в 35% случаев, что особенно важно у лиц молодого возраста.

Метеорологический хейлит диагностирован у $57,7 \pm 2,33\%$ обследованных, сухая форма эксфолиативного хейлита - в $28,7 \pm 1,66\%$ случаев. Только у $13,6 \pm 0,15\%$ лиц при клиническом осмотре красная кайма губ была без патологических изменений.

Очаги рецидивирующего герпетического стоматита локализовались на красной кайме губ, при этом в $72,5 \pm 4,37\%$ случаях на верхней губе, в $27,5 \pm 3,52\%$ - на нижней.

У $16,67 \pm 2,44\%$ обследованных выявлены очаги гиперкератоза на слизистой оболочке щек по линии смыкания зубов, у $16,66 \pm 1,63\%$ - очаги гиперкератоза, относящиеся к «белым проявлениям». При проведении люминесцентной диагностики слизистой оболочки рта в лучах Вуда определено голубовато-фиолетовое свечение, характерное для гиперкератоза у $18,7 \pm 0,78\%$ случаев у лиц в возрасте 15-17 лет, среди лиц 18-20 лет у $35,8 \pm 0,54\%$, у лиц 21-23 лет в $45,5 \pm 1,66\%$ случаев. Рецидивирующий афтозный стоматит диагностирован у $21,22\%$ осмотренных.

Типичная и эрозивно-язвенная формы красного плоского лишая определялась у $3,3\%$ лиц в возрасте 21-23 лет.

При анализе ОПТГ у лиц молодого возраста в $61,44 \pm 1,12\%$ случаев рентгенологических изменений в костной ткани не определялось, компактная пластинка межзубных перегородок на всем протяжении была сохранена. У $38,56 \pm 3,2\%$ обследованных лиц молодого возраста на ОПТГ выявлен

остеопороз кортикальной пластинки вершин межзубных перегородок в области отдельных зубов. При анализе дентальной компьютерной томографии у $35,42 \pm 1,75\%$ лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом выявлены изменения наружной и внутренней кортикальной пластинки в виде ее истончения в области отдельных зубов, мелкие очаги остеопороза у вершин альвеолярных гребней, что соответствует начальным рентгенологическим признакам хронического воспаления. У $76,06 \pm 2,75\%$ пациентов с хроническим гингивитом выявлено расширение периодонтальной щели и истончение зубных перегородок в области отдельных зубов.

Микрофлора полости рта является своеобразным и чувствительным индикатором изменения воздействия факторов внешней среды, с которой она находится в постоянном и динамическом взаимодействии. В последние 20 лет трансформация ряда экологических факторов привела к изменениям традиционной клиники моноинфекций и увеличению удельного веса ассоциированной микробно-вирусной, микробно-грибковой и вирусно-грибковой патологии. По данным литературного обзора неблагоприятные факторы окружающей среды, экологическая обстановка обуславливают определенный состав и распространенность микроорганизмов полости рта. Учитывая данные о роли дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) в патогенезе хронических воспалительных процессов в тканях пародонта и слизистой оболочке рта, целесообразно установить состав микробиоценоза полости рта, выявить ранние морфологические изменения тканей пародонта, оценить состояние местного иммунитета и свободнорадикального окисления ротовой жидкости, а также разработать диагностические критерии и комплекс лечебно-профилактических мероприятий у лиц молодого возраста.

Количество основных представителей микрофлоры полости рта и ротовой жидкости у лиц молодого возраста, проживающих в регионе с неблагоприятными факторами окружающей среды, несколько отличалось от литературных данных (табл. 18).

Показатели микробиоценоза полости рта лиц молодого возраста

Микрофлора	Содержание микроорганизмов, КОЕ/мл	
	Литературные данные (Е.Г. Зеленова и соавт., 2004)	По данным наших лабораторных исследований КОЕ/мл
Лактобациллы	$10^2 - 10^3$	$10^3 - 10^6$
Стрептококки spp.	$10^5 - 10^9$	$10^5 - 10^9$
Str. Pyogenes	0	$10^3 - 10^{4*}$
Стафилококки spp.	$10^3 - 10^4$	$10^3 - 10^{9*}$
Staph. Aureus	0	$10^3 - 10^{5*}$
Candida spp.	$10^2 - 10^3$	$10^3 - 10^{7*}$
Условно-патогенные энтеробактерии	$10 - 10^2$	$10 - 10^2$
Пептококки	$10^2 - 10^4$	$10^3 - 10^{7*}$
Пептострептококки	$10^2 - 10^4$	$10^3 - 10^{7*}$
Коринебактерии	$\leq 10^2$	$\leq 10^2$
Бактероиды	$\leq 10^2$	$\leq 10^{3*}$
Вейлонеллы	$10^6 - 10^8$	$10^3 - 10^8$
Фузобактерии	$10^2 - 10^3$	$10^3 - 10^{5*}$
Лептотрихии	$10^2 - 10^4$	$\leq 10^3$
Нейссерии spp.	$10^5 - 10^7$	$10^5 - 10^{12*}$

* $p \leq 0,05$ статистически достоверные различия в сравнении с литературными данными

Анализ результатов исследования показал высокую частоту выделения дрожжеподобных грибов *C. albicans* у обследованных лиц молодого возраста. У 17 ($35,42 \pm 0,05\%$) пациентов с клинически интактным пародонтом в ротовой жидкости обнаружены дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*). При этом *C. albicans* определялась в количестве $10^2 - 10^3$ КОЕ/мл в 64,7% случаев, в $10^3 - 10^4$ КОЕ/мл в 35,41% случаев, что определило состояние кандиданосительства ($p \leq 0,05$).

При хроническом гингивите распространенность дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) выявлена у 376 обследованных ($61,44 \pm 0,05\%$), в том числе псевдомицелиальные формы обнаружены у 124 пациентов ($32,98 \pm 0,03\%$), дрожжевая форма у 252 ($67,02 \pm 0,05\%$), что свидетельствовало о дисбиотическом сдвиге в сторону кандидоза. Наблюдается и значительное возрастание доли дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) $10^4 - 10^5$ КОЕ/мл ($p \leq 0,05$).

Микроскопическое исследование проб ротовой жидкости у 61,44±0,05% лиц молодого возраста с хроническим гингивитом обнаружены дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*), в виде псевдомицелия у 67,1±0,03%, дрожжевая форма у 32,9±0,05% обследованных. У 17,97±0,04% лиц с хроническим гингивитом обнаружены псевдомицелиальные формы у 86,6 %, дрожжевая форма у 13,3%,случаев. Наблюдается и значительное возрастание доли дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) не только при хроническом гингивите, но в клинически интактном пародонте от 10^2 до 10^3 КОЕ/мл.

При микроскопическом исследовании мазков с различных отделов полости рта (десны, языка, щеки, зева) у пациентов с клинически интактным пародонтом дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*) обнаружены в соскобе с языка и с десны соответственно в 32,5% и 12,2% случаев, со слизистой зева в 26,2% случаев, со слизистой щеки 14,1% случаев.

У пациентов с хроническим гингивитом дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*) выявлены при микроскопии мазков с языка, со слизистой десны, зева и щеки соответственно в 72,1%, 50,5%, 52,6% и 24,1% случаев.

Количество дрожжеподобных грибов в полости рта среди обследованных лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом и хроническим гингивитом колебалось от 2,0 КОЕ/мл до 6 КОЕ/мл.

При клинически интактном пародонте встречается в основном низкая и умеренная обсемененность (2,0- 3,0 КОЕ/мл) в 64,85 % случаев и в 35,4% случаев средняя обсемененность (3,0-4,0 КОЕ/мл). Средняя и высокая обсемененность (4,0-5,0 КОЕ/мл) в полости рта встречалась у пациентов с хроническим гингивитом в 61,43% случаев.

Данные наших исследований показало, что у лиц молодого возраста, с клинически интактным пародонтом и с хроническим гингивитом наблюдается нарушение естественного микробиоценоза полости рта с появлением представителей условно-патогенной микрофлоры

дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Установлено, что биоценоз полости рта у лиц молодого возраста характеризуется большим наполнением условно-патогенными микроорганизмами, особая роль в развитии и хронизации процесса принадлежит дрожжеподобным грибам рода *Candida* (*C. albicans*), имеющим прогностический характер, что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания на фоне снижения общей резистентности макроорганизма.

Иммунологические процессы являются первоначальными звеньями патогенеза болезней тканей пародонта и слизистой оболочке. Для оценки естественной резистентности и специфической иммунной защиты полости рта проводили определение уровня лизоцима, а также содержания в ротовой жидкости секреторного иммуноглобулина класса А.

У лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом с кандидоносительством уровень SIgA был в 1,8 раз ниже, чем у лиц без кандиданосительства, а концентрация лизоцима - в 1,2 раза выше. При хроническом гингивите с дисбиозом в сторону кандидоза уровень SIgA был в 1,6 раз ниже, чем у лиц без кандиданосительства, а концентрация лизоцима - в 1,9 раза выше.

По данным нашего исследования в группах обследуемых пациентов имела место недостаточная функция местного иммунитета полости рта, проявляющаяся сниженным содержанием SIgA и повышением лизоцима в ротовой жидкости, с более выраженными изменениями у лиц с кандидоносительством и дисбиозом в сторону кандидоза. Как результат компенсации недостаточности SIgA в ротовой жидкости возрастало содержание в ней лизоцима.

По данным клинико-морфологического исследования биоптатов десны у лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом и ранними проявлениями хронического гингивита, хроническом гингивите с дисбиозом в сторону кандидоза и пациентов с хроническим гингивитом с дисбиозом в сторону кандидоза и гиперкератотическими процессами слизистой оболочки

рта, нами установлено отсутствие прямого соответствия выраженных клинических признаков и тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта от гистологической картины.

При наступлении фазы раннего воспаления у пациентов с клинически интактным пародонтом в 35,42% случаев клинически выявлен ранний признак воспаления - кровоточивость, очаги гиперемии на фоне пастозной слизистой, обнаружено кандидоносительство, а морфологически в тканях десны наблюдается усиление фибробластической инфильтрации. При этом сложившаяся доклиническая бессимптомная стадия переходит в выраженное хроническое воспаление, что может служить маркером изменения, как гомеостаза полости рта, так и морфологических изменений. Известно, что *Candida spp.* (*C. albicans*) сами обладают способностью тормозить развитие иммунных реакций, обладают относительно невысокими иммуногенными свойствами, поэтому активность гуморальной иммунной реакции к ним не столь значительна, как к вирусам и многим бактериям. Клеточная стенка *Candida spp.* имеет прочную структуру, и устойчива к воздействию активация системы комплемента.

При хроническом гингивите в 43,46% случаев, обусловленном выраженным дисбиозом в сторону кандидоза происходит усугубление хронического воспаления в клиническом, микробиологическом и морфологическом плане с более выраженной фибробластической реакцией в сосочковом слое, и появлением иммунокомпетентных клеток - лимфоцитов, что ведет к развитию реакций гиперчувствительности замедленного типа.

В собственной пластинке десны в 17,97% случаев лиц с хроническим гингивитом с дисбиозом в сторону кандидоза и гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта на фоне усиленной фибробластической реакции происходит миграция клеток воспалительного и иммунокомпетентного ряда: тучных клеток, лимфоцитов и плазмоцитов, что свидетельствует о появлении в тканях антител.

В тканях пародонта у лиц молодого возраста решающая роль в ответе на инвазию дрожжеподобных грибов рода *Candida* в сосочковом слое десны принадлежит клеткам фибробластического ряда. Это позволило сделать следующие выводы: у пациентов с клинически интактным пародонтом и кандидоносительством при проведении индексной оценки состояния тканей пародонта выявлен скрытый характер раннего воспаления, и преобладание в сосочковом слое десны фибробластической инфильтрации. В группе с хроническим гингивитом с дисбиозом в сторону кандидоза клинически происходит усугубление признаков воспаления. Морфологически, на фоне выраженной фибробластической реакции в сосочковом слое десны, присоединяются лимфоциты, что свидетельствует о хронизации воспалительного процесса. У пациентов с хроническим гингивитом с дисбиозом в сторону кандидоза и гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта происходит еще более выраженное проявление хронического воспаления, как в клиническом, так и в микробиологическом и морфологическом аспектах, при этом в сосочковом слое десны наряду с усиленной фибробластической реакцией происходит увеличение воспалительных и иммунокомпетентных клеток.

Высокая распространенность заболеваний СОР у лиц молодого возраста, обусловлена наличием условно-патогенной микрофлоры - дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) в сравнении с подгруппами без кандидоносительства и дисбиоза в сторону кандидоза в выше в среднем 2,8 раза ($p < 0,05$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что высокая распространенность заболеваний слизистой оболочки рта находится в прямой зависимости не только от состояния тканей пародонта, но и от кандидоносительства и дисбиоза в сторону кандидоза.

В зависимости от выявленного кандидоносительства и дисбиоза в сторону кандидоза уровень SIgA в ротовой жидкости у лиц молодого возраста как с клинически интактным пародонтом, так и с хроническим

гингивитом был достоверно снижен от нормы. Изучение содержания иммуноглобулинов в смешанной слюне показало, что у лиц молодого возраста уровень защитного SIgA ниже нормы, при этом в ответ на наличие кандидоносительства и дисбиоза в сторону кандидоза повышается уровень IgG и IgM, лизоцима, а соотношение IgG/SIgA превышало норму, что свидетельствует о преобладании воспалительных (IgG) механизмов над защитными (SIgA).

Следует также отметить, что иммунная система направляет иммунный ответ в локализованное место, сигнализируя о начальной атаке микроорганизмов в клинически интактном пародонте, или их длительном воздействии при хроническом гингивите, гиперкератотических процессах в слизистой оболочке рта. Сниженная секреция иммуноглобулинов, в частности, секреторного (SIgA), который связывается с бактериями и другими антигенами, не препятствуя адгезии дрожжеподобных грибов. Повышенный рост условно-патогенных микроорганизмов, в частности *C. albicans* вызывает супрессию клеточного иммунитета и способствует ранним изменениям в клинически интактном пародонте, усугублению хронического воспаления при хроническом гингивите и гиперкератотических процессах в слизистой оболочке.

Клинические проявления хронического гингивита и выявление ранних стадий заболевания на доклиническом уровне характеризуется маломанифестным и латентным течением, что затрудняет их своевременную диагностику и отдаляет планирование и проведение качественных лечебно-профилактических мероприятий. Это обуславливает значимость данной проблемы у лиц молодого возраста.

Прогнозирование и ранняя диагностика хронических воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста часто основаны на видимых клинических симптомах и данных визуального осмотра. Однако, клинические проявления воспалительных процессов в тканях пародонта, не всегда коррелируют с выраженностью патоморфологических изменений

слизистой оболочки десны. Отсутствие сведений о характере и особенностях воспалительного процесса не позволяют подбирать адекватные методы местного и общего лечения и планирования реабилитации. Для их разработки большое значение имеет анализ спектра взаимосвязи клинических, микробиологических и морфологических изменений слизистой оболочки десны с выделением структурных маркеров повреждения и регенерации.

Данные, полученные в результате исследования СРО ротовой жидкости методом хемилюминесценции, позволяют оценить неспецифические реакции защиты организма и полости рта при ранних изменениях в клинически интактном пародонте и хроническом воспалении в тканях пародонта и СОР, что особенно важно при кандидоносительстве и дисбиозе в сторону кандидоза. Также нужно оценивать выраженность механизмов адаптации от удовлетворительной (повышение спонтанного свечения, светосуммы ХЛ и периода индукции, характеризующий антиокислительные свойства слюны, нормализация их до фоновых величин, снижение периода индукции до минимума, сопровождающееся постепенным увеличением антиокислительных свойств до максимума) до срыва (резкое увеличение спонтанного свечения и светосуммы ХЛ слюны на фоне повышения периода индукции). Использование данного метода позволит снизить частоту заболеваемости за счёт своевременного проведения качественных лечебно-профилактических мероприятий у лиц молодого возраста.

Исследования свободнорадикального окисления РЖ выявлены значительные отклонения в показателях. При этом они зависели не только от клинического состояния тканей пародонта, но и от степени обсемененности ротовой жидкости дрожжеподобными грибами рода *Candida* (*C. albicans*).

В группе лиц с клинически интактным пародонтом в зависимости от выявленной микрофлоры отмечались как повышенные, так и пониженные показатели свободнорадикального окисления ротовой жидкости.

Так у 48,78% лиц молодого возраста отмечались повышенные показатели, а у 51,21% – пониженные показатели ХЛ РЖ.

В начальных этапах патологического развития гиперкератоза СОР светосумма хемилюминесценции ротовой жидкости у лиц с повышенным СРО составила $31,55 \pm 2,24$ отн.ед, при развитии хронического воспаления светосумма нарастала до $35,15 \pm 2,14$ отн.ед. Данные показатели свидетельствуют об активации процессов свободнорадикального окисления у пациентов с гиперкератотическими изменениями слизистой оболочки рта, обусловленных влиянием дрожжеподобных грибов рода *Candida* и необходимости коррекции антиоксидантного статуса.

У лиц с начальными проявлениями кератозов СОР и с пониженными показателями ХЛ РЖ S составила $4,01 \pm 0,09$ отн. ед., в группе с выраженными гиперкератотическими изменениями (лейкоплакия и КПЛ) – $3,33 \pm 0,55$ отн. ед.

Представленные данные свидетельствуют о напряжении и срыве адаптационных механизмов защиты полости рта и организма в целом, и о необходимости проведения качественных лечебно-профилактических мероприятий у лиц молодого возраста. Кроме этого, следует обратить внимание на повышенные показатели ХЛ ротовой жидкости и необходимости назначения препаратов и профилактических средств, обладающих выраженным антиоксидантным действием, а также на пониженные значения ХЛ и назначения препаратов с прооксидантным действием.

Лечение воспалительных заболеваний пародонта проводится с помощью терапевтических, хирургических и физиотерапевтических методов (Леонова Л.Е. 2012; Макеева И.М. 2012, 2013, 2014). Одним из новых методов лечения воспалительных заболеваний пародонта является фотодинамическая терапия (Караков К.Г. и соавт., 2013, Орехова Л.Ю., 2004, 2014, Schrenzel, 2010). В качестве фотосенсибилизатора нами использовался препарат бурых водорослей «Ламифарэн», который содержит в своем составе полисахариды, альгинат, ламинарин, фукоидан, витамины - А, С, D, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, Е, К, РР, полиненасыщенные жирные кислоты – Омега-3, микро-

и макроэлементы - йод, натрий, фосфор, магний, кальций, калий, железо, марганец, сера, кобальт, бром, молибден, кремний, бор, алюминий, титан, селен, хром и другие (более 37). «Ламифарэн» является природным энтеросорбентом, обладающим мощной противовирусной и иммуномодулирующей активностью, регулирует водно-солевой баланс. Может применяться местно как фотосенсибилизатор при проведении фотодинамической терапии и перорально для поддержания здоровья здорового человека в любом возрасте, для повышения резистентности организма, профилактики многих заболеваний, лицам с иммунодефицитом, для профилактики дефицита йода, в детоксикационной терапии, жителям экологически неблагоприятных районов.

При лечении и профилактике различных болезней все шире начинают использоваться препараты, обладающие как антиоксидантным, так и прооксидантным действиями. Они замедляют или полностью ингибируют процессы СРО, действуя на стадии образования свободных радикалов, их связывания и разрушения, а так же утилизации продуктов окисления, из которых образуются новые радикалы.

Применение электрофореза с использованием 0,25% раствора дезоксирибонуклеата на слизистую десны, обладающего как прооксидантным, так и антиоксидантным действиями, стабилизирует гомеостаз полости рта. Курс лечения составил 4 процедуры через день. Для снижения степени воспаления в тканях пародонта применяли МИЛ-терапию в зоне проекции десен пародонтальной насадкой, частотный режим I (80-100 Гц) посегментарно, по 2 минуты на сегмент, не более 12 минут на 1 посещение. Количество процедур – 4 через день.

Для усиления антиоксидантного действия проводимой местной терапии в домашних условиях рекомендовали проводить ротовые ванночки водного раствора дезоксирибонуклеата натрия (в стакане воды растворить 1 мл 0,25% дезоксирибонуклеата натрия), индивидуальную гигиену полости

рта с использованием зубной пасты и ополаскивателя – «Mexidol dent» в течение 8-12 дней.

При выявленном сниженном состоянии СРО для усиления прооксидантного действия проводимой местной терапии в домашних условиях рекомендуют проводить ротовые ванночки водного раствора дезоксирибонуклеата натрия (дерината, панаген) (в стакане воды растворить 1 мл 0,25% дезоксирибонуклеата натрия), индивидуальную гигиену полости рта с использованием зубной пасты и ополаскивателя – «Пародонтакс» в течение 8-12 дней. Повторные курсы лечебно-профилактических мероприятий через 6 месяцев.

Проведение методики электрофореза 0,25% дезоксирибонуклеата натрия способствовало стимуляции регенерации тканей пародонта и слизистой оболочки рта, регуляции специфических реакций организма в отношении бактериальной, вирусной и грибковой инфекций, ускорении процессов эпителизации. Лечение хронического воспаления в тканях пародонта лазерным аппаратом «Оптодан» способствовало выраженному противовоспалительному действию, нормализации обменных процессов с повышением уровня кислорода в тканях, значительном ускорении регенерации тканей.

Наши исследования показали, что 0,25% раствор дезоксирибонуклеата натрия (дерината, панаген) оказывал нормализующее действие на генерацию активных форм кислорода в ротовой жидкости, стимулируя образование фагоцитирующих клеток при недостаточной их активности, и повышая исходно низкую интенсивность хемилюминесценции ротовой жидкости, и наоборот, снижая избыточную генерацию радикалов кислорода в ротовой жидкости, подавляя её хемилюминесценцию.

С целью повышения эффективности лечения гиперкератотических процессов в слизистой оболочке рта применяли инъекционную методику введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (плазмолифтинг), как высокоэффективного биологического стимулятора процессов регенерации, а

так же гидролизата плаценты человека «Лаеннек» (зарегистрирован в РФ как гепатопротектор и иммуномодулятор, регистрационное удостоверение № 013851/01 от 24.10.2008г.). Цитокины, входящие в состав препарата, активизируют метаболическую и надзорную функции клеток, биологически активные вещества, содержащиеся в гидролизате, стимулируют регенерацию, проявляют дезинтоксикационные свойства, повышают активность тканевого дыхания, активизируют обмен веществ.

При диагностированном хроническом воспалении слизистой оболочки рта с элементами гиперкератоза - лейкоплакии плоской формы и красном плоском лишая эрозивно-язвенной формы местное лечение состоит из комплекса процедур, включающего инъекционное введение под морфологические элементы слизистой оболочки рта обогащенной тромбоцитами плазмы по 0,1-0,5 мл на мм² - 1 процедура в неделю, на курс 3 процедуры, а также препарата «Лаеннек» по 0,1-0,2 мл на мм² - 1 процедура с интервалом в 2 дня, на курс 5-10 процедур. Курс местного лечения составляет 4 недели. Кроме того, плацентарный препарат «Лаеннек» вводят в/в капельно: 4 мл (224 мг гидролизата плаценты человека) - 2 ампулы растворяют в 250-500 мл 5% физиологического раствора и вводят через локтевую вену в течение 1.5-2 ч. Внутривенные инъекции проводят 3 раза в неделю, курс лечения 10 сеансов течение 2-3 недель. Повторные курсы лечебно-профилактических мероприятий через 6 месяцев.

Для определения эффективности предлагаемого комплекса лечения, методом случайной выборки все пациенты с хроническим гингивитом и с дисбиозом в сторону кандидоза, были разделены на две группы: с традиционным (Пб1) и с предложенным (Пб2) комплексом лечения.

Сразу после проведенного лечения, у всех пациентов вне зависимости от метода лечения отмечалось прекращение кровоточивости, отсутствие отека и гиперемии маргинальной десны. Десна приобрела бледно-розовую окраску, плотно прилегала к шейкам зубов. Однако уже через 6 месяцев в группе Пб1 жалобы на боль и кровоточивость десен при чистке зубов

предъявляли $27,7 \pm 2,4\%$ пациентов, индекс РМА в среднем составил $24,46\% \pm 0,24$, индекс кровоточивости $1,02 \pm 0,22$ балла. В группе Пб1 2 пациента (9,1%) предъявляли жалобы на незначительную кровоточивость десен при чистке зубов, которая возникала периодически. У всех пациентов данной группы индекс гигиены был хорошим ($0,21 \pm 0,15$); РМА у 2 больных с рецидивом воспаления в среднем составил $11,4\% \pm 2,11$, у остальных $8,25 \pm 0,43$ в среднем, что достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с первой группой. Индекс кровоточивости в среднем был в пределах $0,19 \pm 0,83$ балла.

Через один год после лечения в группе Пб1 46,5% пациентов предъявляли жалобы на болезненность и кровоточивость десен при чистке зубов; РМА составил $29,65 \pm 0,33\%$, индекс кровоточивости $1,57 \pm 0,54^*$. При осмотре полости рта отмечены признаки рецидива воспаления при удовлетворительной гигиене полости рта ($1,54 \pm 0,24$). Данные показатели соответствовали средней степени воспаления десны. В группе Пб2 154 пациента не предъявляли жалоб на состояние полости рта. Индексы воспаления (РМА) и кровоточивости в среднем по группе соответствовали легкой степени воспаления и составили соответственно $11,62 \pm 0,16\%$ и $0,35 \pm 0,08$ балла. Данные показатели были достоверно ниже в сравнении с показателями группы с традиционным лечением ($p < 0,001$).

В группе Пб1 через 18 месяцев после проведенного лечения показатели основных стоматологических индексов не имели достоверного отличия от показателей до лечения. В группе Пб2 в этот же период наблюдения все изучаемые индексы были достоверно ниже показателей до лечения и в сравнении с данными группы Пб1.

В группе с традиционной схемой лечения уже через 3 месяца отмечалось увеличение количества дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) и через 6 месяцев – увеличение содержания лактобактерий. Через 18 месяцев показатели микробиоты полости рта в этой группе вернулись к исходным показателям. В группе с предложенной схемой лечения полученные результаты были стабильны. Так в данной группе в течение

всего периода наблюдений не произошло изменений в концентрации вышеназванных микроорганизмов.

После проведенного лечения произошло достоверное изменение концентрации SIgA и лизоцима в ротовой жидкости в сторону их нормализации, которое более выражено изменялось во второй группе, и сохранялось в течение всего периода наблюдений.

Изучение показателей ХЛ РЖ после лечения показало, что обе схемы лечения эффективны, однако в группе с традиционным лечением уже через 6 месяцев произошли изменения в состоянии СРО РЖ: если после лечения и через 3 месяца все показатели были в пределах нормальных величин, через полгода они приобрели разнонаправленный характер, т.е. у части пациентов были повышенные и у другой части - пониженные. Применение предложенного комплекса позволило сохранить стабильность уровня СРО ротовой жидкости в течение 18 месяцев.

Для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий у лиц молодого возраста с гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта было проведено клиническое обследование, люминесцентная диагностика, изучено состояние микрофлоры полости рта и СРО РЖ.

В зависимости от метода лечения 110 пациентов III группы были разделены на 2 подгруппы: III1 (50 человек) – получали традиционную схему лечения, III2 (60 человек) – предложенный комплекс. Сроки наблюдения составили 6 и 12 месяцев после проведенного лечения.

Через 6 месяцев после проведенного курса традиционного лечения у 28 пациентов группы III1 сохранялись клинические и люминесцентные признаки явлений гиперкератоза. Через 12 месяцев после проведения традиционной схемы достоверных изменений не выявлено.

Клиническая картина состояния СОР у всех пациентов группы III2 после проведенного лечения была в пределах нормы.

Сразу после лечения произошло достоверное снижение в показателях микрофлоры полости рта, но при динамическом наблюдении в группе III2

отмечалась стабильность полученных результатов в течение года, а в группе III1 – через полгода произошло увеличение содержания лактобактерий и *Candida* (*C. albicans*), а через год они были идентичны показателям до лечения.

Проведенное лечение оказало положительный эффект на состояние местного иммунитета полости рта, но предложенный комплекс позволил добиться стабилизации в показателях SIgA и лизоцима в течение всего периода наблюдений.

Изучение показателей ХЛ РЖ после лечения показало, что проведенное лечение оказало положительный эффект на состояние СРО РЖ. Но при динамическом наблюдении в группе III2 стабильность полученных результатов была выше. В группе III1 уже через полгода показатели ХЛ РЖ имели разнонаправленный характер, т.е. у 38 пациентов были повышенные и у 12 - пониженные.

Таким образом, по данным клинического обследования и сопоставления результатов лечения лиц молодого возраста с гиперкератотическими процессами, предложенный комплекс позволил добиться достоверно более высокий клинический эффект и ремиссию в течение всего периода наблюдений.

Предлагаемые комплексы лечения и профилактики пациентов с хроническим гингивитом и с дисбиозом в сторону кандидоза и гиперкератотическими процессами слизистой оболочки рта позволили устранить хроническое воспаление, нормализовать состояние свободно-радикального окисления, стабилизировать микробиоценоз полости рта.

Подводя итог проведенному исследованию, можно сделать следующее заключение: у лиц молодого возраста для повышения эффективности лечения хронического гингивита и гиперкератотических процессов на слизистой оболочке полости рта необходимо уточнять состав микробиоты, уровень свободнорадикального окисления ротовой жидкости и включать в

схему лечения, предложенные нами препараты и методы, которые доказали свою высокую эффективность.

ВЫВОДЫ

1. При клиническом стоматологическом обследовании 660 лиц молодого возраста у 7,27% выявлен клинически интактный пародонт, у 92,73% - хронический гингивит, у 29,31% выявлены гиперкератотические процессы на слизистой оболочки рта.

2. Микробиологическими исследованиями ротовой жидкости у лиц молодого возраста выявлено, что у 64,58% лиц с клинически интактным пародонтом содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) было в пределах нормы, а у 35,42% обследованных лиц в пределах 10^3 - 10^4 КОЕ/мл, что соответствует кандиданосительству. У 38,56% обследованных лиц с хроническим гингивитом содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) было в пределах нормы, а у 61,44% лиц - 10^4 - 10^5 КОЕ/мл, что соответствует дисбиозу в сторону кандидоза.

3. Выявлена корреляционная зависимость между показателями местного иммунитета и содержанием дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*) в полости рта: у пациентов с клинически интактным пародонтом с кандиданосительством уровень SIgA был в 1,8 раз ниже чем у лиц без кандиданосительства, а концентрация лизоцима - в 1,2 раза выше. При хроническом гингивите с дисбиозом в сторону кандидоза уровень SIgA был в 1,6 раз ниже, чем у лиц без кандиданосительства, а концентрация лизоцима - в 1,9 раза выше.

4. При клинически интактном пародонте с кандиданосительством и соотношении в ротовой жидкости макроэлементов Ca/P к Na/K 1,3:0,99 и концентрации колоний лактобактерий 10^5 – 10^6 КОЕ/мл. выявлен риск развития воспалительных заболеваний пародонта. При хроническом гингивите с дисбиозом в сторону кандидоза и соотношении в ротовой жидкости макроэлементов Ca/P к Na/K 1,1:1,2 и концентрации колоний лактобактерий до 10^5 - 10^6 КОЕ/мл выявлен высокий риск прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта.

5. У лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом с кандиданосительством при морфогистохимическом исследовании выявлена усиленная десквамация клеток рогового слоя, гидропическая дистрофия клеток зернистого и шиповатого слоев эпителия, инфильтрация собственной пластики десны воспалительными и иммунокомпетентными клетками, что свидетельствовало о наличии в тканях десны ранних признаков воспалительного процесса. У лиц молодого возраста с хроническим гингивитом и дисбиозом в сторону кандидоза выявлена выраженная фибробластическая реакция в сосочковом слое десны, увеличение количества воспалительных и иммунокомпетентных клеток, что свидетельствовало о наличии в тканях десны признаков выраженного хронического воспаления. У всех лиц с хроническим гингивитом и дисбиозом полости рта в сторону кандидоза выявлены гиперкератотические процессы слизистой оболочки в виде повышенного ороговения.

6. У лиц молодого возраста с клинически интактным пародонтом с кандиданосительством и хроническим гингивитом с дисбиозом в сторону кандидоза показатели хемилюминесценции отличались от показателей нормы: у 48,78% лиц отмечались повышенные показатели, а у 51,21% – пониженные показатели хемилюминесценции ротовой жидкости.

7. Разработанные комплексы лечебно-профилактических мероприятий при клинически интактном пародонте с кандиданосительством, хроническом гингивите с дисбиозом в сторону кандидоза и гиперкератозов слизистой оболочки рта являются патогенетически обоснованными, заменяют применение противомикробных, противомикотических и антибактериальных препаратов и повышают эффективность лечения в 3 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании лиц молодого возраста необходимо проводить микробиологическое исследование ротовой жидкости на наличие условно-патогенных дрожжеподобных грибов рода *Candida*. При этом содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* в пределах 10^3 - 10^4 КОЕ/мл соответствует кандидоносительству, 10^4 - 10^5 КОЕ/мл соответствует дисбиозу в сторону кандидоза.

2. При диагностике воспалительных заболеваний пародонта также необходимо учитывать дифференциально-диагностические критерии по показателям гуморальных факторов местного иммунитета – (SIgA и лизоцима) и показателей хемилюминесценции ротовой жидкости (S и I_{max}). Также рекомендуется использовать ранние диагностические критерии, влияющие на развитие и прогрессирование воспалительных заболеваний пародонта по микроэлементному составу и концентрации лактобактерий в ротовой жидкости.

3. В алгоритм лечения кандидоносительства у пациентов с клинически интактным пародонтом рекомендуется использовать электрофорез на слизистую десны 0,25% дезоксирибонуклеата натрия, 4 процедуры через день, затем МИЛ – терапию в зоне проекции десен пародонтальной насадкой, 4 процедуры через день.

4. В алгоритм лечения хронического гингивита с дисбиозом в сторону кандидоза рекомендуется включать электрофорез на слизистую десны 0,25% дезоксирибонуклеата натрия, 4 процедуры через день; фотодинамическую терапию с применением препарата бурых водорослей «Ламифарэн», 4 процедуры; перорально препарат бурых водорослей «Ламифарэн» по схеме - 1 раз в сутки, за 30 минут до еды, в количестве 20 г в течение 14 дней; инъекционное введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (плазмолифтинг), на курс 2-3 процедуры, гидролизата плаценты человека «Лаеннек», на курс 5 процедур в зубодесневой сосочек, маргинальную часть десны и в область переходной складки.

5. В алгоритм лечения гиперкератотических процессов слизистой оболочки рта при хроническом гингивите с дисбиозом в сторону кандидоза рекомендуется включать электрофорез на слизистую оболочку 0,25% дезоксирибонуклеата натрия, 4 процедуры, фотодинамическую терапию с использованием препарат бурых водорослей «Ламифарэн» 4 процедуры, инъекционное введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (плазмолифтинг) 2-3 процедуры, и гидролизата плаценты человека «Лаеннек», 5-10 процедур под морфологические элементы слизистой оболочки рта. Кроме того, плацентарный препарат вводят в/в капельно на курс лечения 10 сеансов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
СОР	- слизистая оболочка рта
КПУ	- индекс распространенности и интенсивности кариозного процесса (кариес, пломба, удаленные)
ИГР –У	- упрощенный индекс гигиены по Грину-Вермильону
СРITN	- индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта
PMA	- папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
SIgA	- секреторный иммуноглобулин А
K _{сб}	- коэффициент сбалансированности местного иммунитета
НРО	- неспецифическая резистентность организма
ХГ	- хронический гингивит
КОЕ	- колониеобразующие единицы
СРО	- свободнорадикальное окисление
ХЛ	- хемилюминесценция
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
РЖ	- ротовая жидкость
КИП	- клинически интактный пародонт
МИЛ	- магнитоинфракрасная лазерная терапия
ПЯЛ	- полиморфно-ядерные лейкоциты
ОПТГ	- ортопантомография
КПЛ	- красный плоский лишай
IgG	- иммуноглобулин G
IgM	- иммуноглобулин M
TGF-b	- трансформирующий фактор роста-b
PCNA	- ядерный антиген пролиферирующих клеток

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесов, А.М. Иммунитет полости рта при хроническом генерализованном катаральном гингивите / А.М. Аванесов, Г.К. Калантаров // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2013. - № 3. - С. 68-72.
2. Аванесов, А.М. Сравнительная оценка иммунологической эффективности препаратов мирамистин и хлоргексидин у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести / А.М. Аванесов, Г.К. Калантаров // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 4. - С. 104.
3. Акмалова, Г.М. К вопросу об атипичной форме красного плоского лишая на слизистой оболочке рта / Г.М. Акмалова // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 5 (110). - С. 30-31.
4. Акмалова, Г.М. Роль герпесвирусов в этиопатогенезе красного плоского лишая и хронического рецидивирующего афтозного стоматита с локализацией на слизистой оболочке рта / Г.М. Акмалова, Н.Д. Чернышева // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 5 (110). - С. 27-29.
5. Александров, Е.И. Микрофлора и иммунологическая резистентность при кариесе зубов и заболеваниях пародонта на фоне сахарного диабета / Е.И. Александров // Медико-социальные проблемы семьи. - 2014. - Т. 19, № 1. - С. 109-114.
6. Анализ микрофлоры и показателей крови жителей в условиях разного уровня промышленного пресса / А.А. Троценко, Н.Г. Журавлева, А.Т. Терёхин [и др.] // Вестник Южного научного центра РАН. - 2010. - Т. 6, № 2. - С. 70-80.
7. Анализ предикторов эффективности применения фотофореза пантовегина у больных с хроническим катаральным гингивитом / В.К. Фролков, Д.А. Хасанова, Т.В. Кончугова [и др.] // Физиотерапевт. - 2014. - № 2. - С. 15-22.

8. Андреева, Ю.В. Инфицированность вирусом простого герпеса как фактор риска прогрессирования кариеса зубов / Ю.В. Андреева, А.И. Булгакова, И.В. Валеев // Казанский медицинский журнал. - 2012. - Т. 93, № 6. - С. 896-899.
9. Бабиченко, И.И. Экспрессия кератина 8 при гиперкератозе и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта / И.И. Бабиченко, А.С. Григорьян, А.А. Катушкина // Архив патологии. - 2011. - Т. 73, № 6. - С. 18-21.
10. Базарный, В.В. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент / В.В. Базарный, Л.Г. Полушина, Е.А. Ваневская // Российский иммунологический журнал. - 2014. - Т. 8, № 3 (17). - С. 769-771.
11. Баранников, В.Г. Применение сальвинитовых сооружений в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / В.Г. Баранников, Л.Е. Леонова, Л.В. Кириченко // Пермский медицинский журнал. - 2013. - Т. 30, № 3. - С. 66-71.
12. Безрукова, И.В. Агрессивные формы пародонтита: руководство для врачей / И.В. Безрукова, А.И. Грудянов. – М.: МИА, 2002. - 127 с.
13. Бирсан, Ю.А. Клиническая эффективность лечения хронического катарального гингивита у лиц молодого возраста с применением препаратов vivax dent / Ю.А. Бирсан // Вестник проблем биологии и медицины. - 2015. - Т. 1, № 2. - С. 325-331.
14. Блашкова, С.Л. Роль эндогенных антимикробных пептидов в развитии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении / С.Л. Блашкова, И.Г. Мустафин, Г.Р. Халиуллина // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 4-3. - С. 461-465.
15. Боровский, Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: «Медицина», 1991. - 301 с.

16. Булавко, Р.А. Стратегия и тактика комплексного лечения периодонтита в нестандартной клинической ситуации / Р.А. Булавко // Эндодонтия Today. - 2011. - № 3. - С. 23-30.

17. Булгакова, А.И. Клинико-иммунобиологическая оценка результатов применения комплекса стоматологических мази и карандаша у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Булгакова, Ю.В. Шикова, А.В. Лиходед // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 1. - С. 36-39.

18. Булгакова, А.И. Оценка индивидуального риска возникновения кариеса у лиц, инфицированных вирусом герпеса / А.И. Булгакова, Ю.В. Андреева // Стоматология для всех. - 2012. - № 4. - С. 18-20.

19. Булкина, Н.В. Кристаллографическая картина десневой жидкости в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, В.Т. Поделинская // Стоматология. - 2012. - Т. 91, № 4. - С. 16-19.

20. Булкина, Н.В. Кристаллографическое исследование в ранней диагностике воспалительных заболеваний пародонта / Н.В. Булкина, В.Т. Поделинская, Г.Е. Бриль // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10-5. - С. 831-836.

21. Булкина, Н.В. Оценка отдаленных результатов комплексного лечения больных кандидозом полости рта с применением иммунокорректирующей терапии / Н.В. Булкина, А.Д. Панченко, Н.В. Ягудина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2013. - № 1 (25). - С. 50-57.

22. Булкина, Н.В. Оценка эффективности комплексного лечения больных генерализованным пародонтитом с применением иммуногистохимических методов / Н.В. Булкина, Е.А. Голомазова, Е.В. Токмакова // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 6. - С. 605.

23. Булкина, Н.В. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит: особенности клинического течения и комплексного лечения / Н.В. Булкина,

О.В. Мелешина, Д.О. Ломакина // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, № 1. - С. 281-282.

24. Бурягина, Н.В. Состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом апикальном периодонтите / Н.В. Бурягина, К.И. Прощаев, В.И. Бессарабов // Российский стоматологический журнал. - 2014. - № 2. - С. 30-31.

25. Быков, В.Л. Повреждение и репаративная регенерация эпителия слизистой оболочки полости рта при воздействии цитостатиков (тканевые, клеточные и молекулярные механизмы) / В.Л. Быков, И.В. Леонтьева // Морфология. - 2011. - Т. 139, № 2. - С. 7-17.

26. Ваневская, Е.А. Клинико-лабораторное исследование состояния секреторного иммунитета и стоматологического статуса при герпетическом поражении полости рта / Е.А. Ваневская, Ю.В. Мандра, В.В. Базарный // Проблемы стоматологии. - 2013. - № 2. - С. 26-28.

27. Васильева, Е.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения хронического афтозного стоматита / Е.А. Васильева // Врач-аспирант. - 2013. - Т. 61, № 6. - С. 84-91.

28. Веррукозная форма лейкоплакии слизистой оболочки рта. клиническое наблюдение / Л.Л. Александрова, А.С. Рутковская, О.А. Ромейко, О.О. Якушевич // Стоматолог. - 2013. - № 4 (11). - С. 72-74.

29. Вишнягова, Н.А. О взаимосвязи полиморфизма некоторых генов кандидатов с показателями местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном пародонтите / Н.А. Вишнягова // Уральский медицинский журнал. - 2010. - № 1. - С. 30-33.

30. Влияние гормональной регуляции на состояние тканей пародонта / Л.С. Катханова, Э.В. Акулова, А.В. Лысов, А.П. Могила // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2014. - Т. 4, № 12. - С. 1342.

31. Влияние диодного света красного спектра действия на факторы местной защиты слизистой оболочки рта при комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Е.С. Калинина, К.Э.

Арутюнян, О.А. Кумирова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Т. 18, № 2. - С. 192-194.

32. Влияние иммуномодулирующей терапии на синтез интерлейкинов ротовой жидкости больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя, О.А. Лебедько [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2011. - № 2. - С. 64-66.

33. Влияние курсового применения фотофореза пантовегина на микроциркуляцию при проведении комплексного лечения больных хроническим катаральным гингивитом / С.Н. Нагорнев, Д.А. Хасанова, Т.В. Кончугова [и др.] // Физиотерапевт. - 2013. - № 6. - С. 16-24.

34. Влияние лазерного излучения на состояние местного иммунитета в полости рта у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Б.Р. Хурхуров, З.И. Савченко, И.В. Тарасенко [и др.] // Лазерная медицина. - 2013. - Т. 17, № 2. - С. 11-15.

35. Влияние лечения пародонтита иммобилизованными противовоспалительными препаратами на гемодинамику в тканях пародонта / С.Н. Гаража, Е.Н. Гришилова, Т.М. Хацаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 5. - С. 281.

36. Влияние неблагоприятных факторов производственной среды на стоматологическое здоровье рабочих стекольного производства / Н.И. Симонова, А.Ш. Галикеева, Е.Г. Степанов [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2012. - № 6. - С. 31-33.

37. Влияние препарата «Калия йодид 200» на состояние системы «Переокисное окисление липидов-антиоксидантная защита» у лиц с хроническим катаральным гингивитом в сочетании с диффузным эндемическим зобом / А.Б. Сарафанова, Ю.Л. Писаревский, М.В. Максименя, П.П. Терешков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2010. - № 3. - С. 137-140.

38. Влияние фотодинамической и лазерной терапии на цитохимические показатели активности нейтрофильных гранулоцитов при лечении хронического гингивита / С.Н. Гаража, Е.Н. Гришилова, К.Ю. Демина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - № 1 (150). - С. 34-37.
39. ВОЗ. Стоматологическое обследование. Основные методы. — Женева, 1997. — 76 с.
40. Волкова, Ю.В. Профилактика стоматологических заболеваний / Ю.В. Волкова, Е.Г. Шапиро, И.А. Липовская. – М., 2008. — 72 с.
41. Воспаление: руководство для врачей / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. - М.: Медицина, 1995. - 640 с.
42. Воспалительные заболевания ротовой полости у больных с хроническими инфекционными заболеваниями – состояние проблемы на современном этапе / Л.А. Соболева, О.Г. Хламова, А.А. Шульдяков, К.Х. Рамазанова // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 5-2. - С. 351-354.
43. Гажва, С.И. Влияние антибактериальных препаратов на состояние местного иммунитета полости рта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / С.И. Гажва, А.И. Воронина, М. Ясин // Институт стоматологии. - 2010. - Т. 3, № 48. - С. 70-73.
44. Гажва, С.И. Влияние вредных факторов химического производства на структуру стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта / С.И. Гажва, А.С. Лесков, К.И. Пилипенко // Врач-аспирант. - 2011. - Т. 48, № 5. - С. 33-41.
45. Гажва, С.И. Динамика показателей местного иммунитета полости рта до и после эндодонтического лечения / С.И. Гажва, А.С. Кокунова, Т.П. Горячева // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5. - С. 26.
46. Гайдарова, Т.А. Результаты микробиологического обследования больных хроническим генерализованным пародонтитом / Т.А. Гайдарова, Н.В. Попова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра

Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2011. - № 1-1. - С. 45.

47. Гализина, О.А. Микробиологические аспекты применения фитопрепарата для лечения и профилактики кариеса зубов / О.А. Гализина, С.И. Морозова // Институт стоматологии. - 2013. - № 2 (59). - С. 62-63.

48. Гализина, О.А. Основные аспекты возникновения, клинических проявлений, лечения и профилактики хронического рецидивирующего афтозного стоматита / О.А. Гализина // Российский стоматологический журнал. - 2014. - № 6. - С. 39-42.

49. Гализина, О.А. Особенности лечения и профилактики начального кариеса и хронического катарального гингивита / О.А. Гализина // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2013. - № 2. - С. 142-148.

50. Гариб, Ф.Ю. Иммуномодулин / Ф.Ю. Гариб, В.Ф. Гариб. – Ташкент, 2000. - 240 с.

51. Герасимова, Л.П. Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова, М.Н. Вильданов // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 1-10. - С. 2027-2030.

52. Гиниятуллин, И.И. Необходимость иммунологического обследования при разработке основ протоколов патогенетического лечения хронического генерализованного пародонтита / И.И. Гиниятуллин, С.Л. Блашкова, Н.А. Макарова // Общественное здоровье и здравоохранение. - 2010. - № 2. – С. 37-39.

53. Гиниятуллин, И.И. Обоснование диагностического алгоритма при определении показаний к патогенетической терапии кариеса зубов / И.И. Гиниятуллин, Л.Д. Муратова // Казанский медицинский журнал. - 2012. - Т. 93, № 2. - С. 225-227.

54. Горбунова, И.Л. Клинико-лабораторная характеристика состояния полости рта лиц различного возраста и пола при

наличии/отсутствии воспаления в тканях пародонта / И.Л. Горбунова, О.И. Маршалок // Уральский медицинский журнал. - 2014. - № 3 (117). - С. 39-43.

55. Григорьев, С.С. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта. Обзор литературы / С.С. Григорьев, П.Б. Жовтяк, О.В. Летаева // Уральский медицинский журнал. - 2014. - № 5 (119). - С. 8-15.

56. Григорьев, С.С. Оценка соматической патологии у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / С.С. Григорьев, П.Б. Жовтяк // Проблемы стоматологии. - 2014. - № 5. - С. 15-17.

57. Григорян, М.Г. Профилактика лейкоплакии слизистой оболочки полости рта стоматологическими препаратами нового поколения / М.Г. Григорян, А.М. Аванесов // Здоровье и образование в XXI веке. - 2014. - Т. 16, № 12. - С. 12-14.

58. Грудянов, А.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению эндодонто-пародонтальных поражений / А.И. Грудянов, М.К. Макеева, Н.В. Пятигорская // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2013. - № 8. - С. 34-36.

59. Грудянов, А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. - М.: МИА, 2009. — 336 с.

60. Груздева, А.А. Роль эксфолиативной цитологии в диагностике лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / А.А. Груздева // Современная стоматология. - 2015. - № 2 (76). - С. 34.

61. Гуломов, С.С. Определение эффективности лечения хронического катарального гингивита в детском возрасте путем воздействия на патогенную микрофлору / С.С. Гуломов // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2010. - Т. 9, № 3. - С. 32-34.

62. Гуськова, Н.К. Хламидийная инфекция, воспалительные и диспластические процессы полости рта / Н.К. Гуськова, Е.М. Франциянц, Е.Ф. Комарова // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 2. - С. 91.

63. Действие антисептиков на бактериальные биопленки у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Д.С. Щербакова, Д.В. Левкович, Л.Ю. Орехова [и др.] // Пародонтология. - 2012. - № 4. - С. 65.
64. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. — М.: ГЭОТАР, 2010. — 890 с.
65. Джумаев, Х.Д. Клинические аспекты и морфофункциональная характеристика меланоцитов в слизистой оболочке десны в норме и при меланозе / Х.Д. Джумаев, Л.Н. Щетинина // Клиническая стоматология. - 2015. - № 3 (75). - С. 40-45.
66. Дзех, О.Ю. Лечение хронического катарального гингивита у подростков растительными антисептическими препаратами / О.Ю. Дзех, А.И. Лазарев // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015. - № 8-3 (39). - С. 92-94.
67. Диагностическая информативность факторов патогенности микрофлоры слизистой оболочки рта при рецидивирующем афтозном стоматите у жителей севера / Л.А. Сайгушева, А.Ю. Миронов, А.В. Куяров, Е.Ф. Дудко // Клиническая стоматология. - 2014. - № 4 (72). - С. 32-36.
68. Диагностическое значение мониторинга короткоцепочечных жирных кислот в слюне при кариозном процессе и воспалительных заболеваниях пародонта / В.О. Богданова, В.В. Свиринов, М.Д. Ардатская, С.А. Заславский // Стоматология для всех. - 2010. - № 2. - С. 14-18.
69. Диева, М.Б. Применение средств "Асепта" в комплексном лечении гингивита / М.Б. Диева, А.Ю. Туркина, М.М. Бухтуев // Фарматека. - 2013. - № S5. - С. 24-25.
70. Дмитриева, Л.А. Терапевтическая стоматология. Национальное руководство / Л.А. Дмитриева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 912 с.
71. Довбня, Ж.А. Характер и выраженность белковой изменчивости в слюне при хроническом катаральном гингивите / Ж.А. Довбня, Г.Г. Головская // Вестник стоматологии. - 2011. - № 3 (76). - С. 75-76.

72. Довнар, А.Г. Грибковая инфекция у пациентов с лейкоплакией и раком слизистой оболочки рта / А.Г. Довнар // Стоматолог. - 2014. - № 3 (14). - С. 48-52.

73. Дурягина, Л.Х. Эффективная комплексная терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта - как основа профилактики рецидивов заболевания / Л.Х. Дурягина, И.И. Андрианова, В.М. Колесник // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2011. - № 1-1. - С. 33-36.

74. Еловикова, Т.М. Анализ влияния лечебно-профилактической зубной пасты с экстрактами трав на состояние полости рта у пациентов с гингивитом / Т.М. Еловикова, В.С. Молвинских, Е.Ю. Ермишина // Проблемы стоматологии. - 2015. - № 2 (11). - С. 5.

75. Еловикова, Т.М. Клинико-лабораторная оценка влияния отечественной лечебно-профилактической зубной пасты на основе растительных экстрактов на состояние полости рта у больных простым маргинальным гингивитом / Т.М. Еловикова, Е.Ю. Ермишина, Н.А. Белоконова // Пародонтология. - 2014. - Т. 19, № 2. - С. 68-72.

76. Еловикова, Т.М. Прогностические аспекты пародонтита: эндо-пародонтальные поражения / Т.М. Еловикова, И.А. Баранова // Проблемы стоматологии. - 2012. - № 5. - С. 4-7.

77. Журбенко, В.А. Влияние озонотерапии на состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом пародонтите / В.А. Журбенко, С.М. Юдина // Человек и его здоровье. - 2013. - № 4. - С. 73-77.

78. Заболотный, Т.В. Особенности развития, клинического течения и лечения хронического катарального гингивита у работников предприятий химии органического синтеза / Т.В. Заболотный, В.М. Батиг // Современная стоматология. - 2011. - № 4 (58). - С. 33.

79. Заверная, А.М. Современные возможности иммунокорригирующей терапии красного плоского лишая слизистой

оболочки полости рта / А.М. Заверная, Н.Г. Бычкова, Е.В. Дылдина // Современная стоматология. - 2011. - № 3 (57). - С. 85.

80. Зорина, О.А. Лечение афтозного стоматита у подростков / О.А. Зорина, Н.Б. Петрухина, Л.М. Козлова // Педиатрическая фармакология. - 2014. - Т. 11, № 3. - С. 85-88.

81. Зырянов, Б.Н. Иммуитет полости рта в механизмах развития кариеса зубов у рабочих-нефтяников севера томской области / Б.Н. Зырянов, Р.Г. Гамзатов, Т.Ф. Соколова // Институт стоматологии. - 2013. - № 4 (61). - С. 78-79.

82. Иванов, В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. - М.: Медицина, 2001. — 294 с.

83. Ильиных, Е.А. Морфофункциональная характеристика реакций местного иммунитета слизистых оболочек глотки и полости рта / Е.А. Ильиных, Н.П. Уткина // Международный журнал экспериментального образования. - 2010. - № 8. - С. 34-37.

84. Иммуные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, М.А. Лунев, А.В. Караулов // Иммунология. - 2015. - Т. 36, № 5. - С. 319-328.

85. Иммуногистохимический анализ красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Е.Б. Загородняя, Г.И. Оскольский, Е.Л. Лушникова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 10-3. - С. 495-497.

86. Иммунологические особенности ротовой жидкости у пациентов с герпесвирусной инфекцией / В.В. Базарный, В.П. Журавлев, Ю.В. Мандра [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 5 (110). - С. 5-8.

87. Иммуноморфологический анализ слизистой оболочки полости рта при одонтопрепарировании и табакокурении / А.В. Щеглов, Е.Б. Загородняя, Е.Л. Лушникова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 1-1. - С. 139-142.

88. К вопросу о микробной обсемененности очагов поражения красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Е.С. Леонтьева, Л.Т. Баязитова, С.А. Лисовская [и др.] // Практическая медицина. - 2014. - № 4-1 (80). - С. 59-64.

89. К вопросу о папилломавирусном генезе лейкоплакии слизистой оболочки рта / И.И. Бабиченко, О.Ф. Рабинович, А.А. Ивина [и др.] // Архив патологии. - 2014. - Т. 76, № 1. - С. 32-36.

90. Кабанова, А.А. Клеточный иммунитет у пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / А.А. Кабанова // Стоматолог. - 2015. - № 2 (13). - С. 21-25.

91. Кабирова, М.Ф. Состояние свободнорадикального окисления ротовой жидкости у рабочих нефтехимического производства / М.Ф. Кабирова // Общественное здоровье и здравоохранение. - 2011. - № 1. - С. 76-78.

92. Кабирова, М.Ф. Состояние тканей пародонта у рабочих производства стекловолокна / М.Ф. Кабирова // Уральский медицинский журнал. - 2010. - № 10. - С. 133-134.

93. Кирейчук, В.П. Инновационные методы лечения заболеваний тканей пародонта в современной амбулаторной стоматологии / В.П. Кирейчук, И.В. Куприна, Т.В. Егорова // Медицина в Кузбассе. - 2010. - № 2. - С. 44-47.

94. Киселева, Е.А. Иммунокоррекция в комплексном лечении и профилактике хронических воспалительных и неопластических стоматологических заболеваний / Е.А. Киселева. - Кемерово, 2011. – 156 с.

95. Киселева, Е.А. Патогенетическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Е.А. Киселева // Медицина в Кузбассе. - 2012. - № 4. - С. 66-69.

96. Киселёва, Е.А. Соотношение показателей местного и системного иммунитета при хронических воспалительных заболеваниях пародонта и

неопластических процессах на слизистой оболочке полости рта / Е.А. Киселёва, Е.А. Тё // Институт стоматологии. - 2011. - Т. 1, № 50. - С. 72-74.

97. Киселёва, Е.А. Хронические воспалительные и неопластические стоматологические заболевания у рабочих горнорудной промышленности Кузбасса / Е.А. Киселёва, А.З. Элбакидзе // Медицина в Кузбассе. - 2011. - № 1. - С. 52-55.

98. Клинико-биохимическая оценка хирургического лечения веррукозной формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с применением лазерных технологий / А.О. Евграфова, И.В. Тарасенко, Т.П. Вавилова, С.В. Тарасенко // Человек и его здоровье. - 2011. - № 3. - С. 50-54.

99. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения интерлейкин-1 β в гелевой форме у больных с поражением пародонта / А.З. Исамулаева, А.А. Кунин, А.В. Спицына [и др.] // Пародонтология. - 2014. - № 4 (73). - С. 63-67.

100. Клинико-лабораторная оценка эффективности гепона в комплексной терапии больных красным плоским лишаем с поражением слизистой оболочки полости рта / Д.С. Силин, А.И. Конопля, С.М. Яцун [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2011. - Т. 15, № 16 (111). - С. 65-71.

101. Клинико-морфологическая характеристика красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя, Л.М. Непомнящих [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2012. - № 1 (37). - С. 23-26.

102. Клиническая, функциональная и биохимическая оценка использования фитопрепаратов в комплексном лечении больных генерализованным катаральным гингивитом / К.Г. Кушнир, С.К. Северинова, В.А. Ткаченко, Е.А. Колючкина // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2011. - № 2. - С. 50-54.

103. Клинические и иммуномикробиологические особенности полости рта у подростков с хронической гастродуоденальной патологией:

рекомендации для врачей стоматологов, педиатров, гастроэнтерологов и микробиологов / сост.: О.А. Гаврилова, Ю.В. Червинец, С.А. Зюзькова. - Тверь, 2010. – 56 с.

104. Клинические рекомендации (протокол лечения) хронический рецидивирующий афтозный стоматит / Е.А. Волков, В.Г. Бутова, Т.И. Позднякова, И.И. Дзугаева // Российский стоматологический журнал. - 2014. - № 5. - С. 35-49.

105. Клиническое применение лазерной структурированной микрокоагуляции для лечения воспалительных заболеваний полости рта / Н.Д. Гладкова, Ю.В. Фомина, Д.С. Попов [и др.] // Стоматология для всех. - 2013. - № 1. - С. 26-28.

106. Ковалевский, А.М. Комплексное лечение пародонтита / А.М. Ковалевский. – СПб., 1999. - 136 с.

107. Ковач, И.В. Динамика показателей кровотока в тканях пародонта после применения озонотерапии у лиц молодого возраста / И.В. Ковач, М.В. Макаренко // Современная стоматология. - 2014. - № 4 (73). - С. 30.

108. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта: рациональные подходы к протетическому лечению / О.С. Гилева, Ж.С. Яшина, Т.В. Либик [и др.] // Стоматология для всех. - 2013. - № 4. - С. 9-14.

109. Комплексное лечение хронического генерализованного гингивита с использованием минералотерапии / Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова, Л.В. Омарова [и др.] // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 2. - С. 10-12.

110. Косенко, К.Н. Влияние зубных паст, включающих разные растительные экстракты, на течение воспалительного процесса при обострении хронического катарального гингивита у молодых людей / К.Н. Косенко, Т.П. Терешина, Е.П. Рожко // Вестник стоматологии. - 2010. - № 3 (72). - С. 15-18.

111. Косырева, Т.Ф. Применение растительных препаратов для лечения и профилактики заболеваний пародонта у больных в возрасте 18-22

лет с врожденной полной расщелиной верхней губы и неба при ортодонтическом лечении на несъемной технике / Т.Ф. Косырева, В.В. Сафрошкина, И.В. Багдасарова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2010. - № 4. - С. 254-257.

112. Косюга, С.Ю. Комплексное лечение рецидивирующего афтозного стоматита / С.Ю. Косюга, В.Ю. Кленина // Dental Forum. - 2014. - № 4. - С. 55-56.

113. Косюга, С.Ю. Современные аспекты этиопатогенеза рецидивирующего афтозного стоматита / С.Ю. Косюга, В.Ю. Кленина // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 6. - С. 1112.

114. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: возможности местного лечения на фоне общей терапии / С.В. Сирак, В.В. Чеботарев, А.Г. Сирак [и др.] // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 1 (74). - С. 26-30.

115. Кречина, Е.К. Влияние полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.) на состояние гемомикроциркуляции тканей пародонта при лечении хронического генерализованного катарального гингивита / Е.К. Кречина, В.В. Белоруков // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2012. - Т. 17, № 2. - С. 52-55.

116. Кристаллизация жидкости десневой борозды в оценке результатов комплексного лечения хронического генерализованного гингивита / Н.В. Булкина, В.Т. Поделинская, Г.Е. Брилли, Д.Э. Постнов // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10-5. - С. 837-842.

117. Кузьмина, Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э.М. Кузьмина. — М.: Медицина, 2009. — 236 с.

118. Кукушкин, В.Л. Эпидемиологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта / В.Л. Кукушкин, Е.Н. Соколова, Е.А. Кукушкина // Забайкальский медицинский вестник. - 2013. - № 1. - С. 156-159.

119. Кулакова, Е.В. Эндогенные антимикробные полипептиды - факторы неспецифической защиты организма / Е.В. Кулакова, В.М. Елизарова, А.Н. Пампура // Российский стоматологический журнал. - 2012. - № 6. - С. 42-45.
120. Кунин, А.А. Лечение катарального и гипертрофического гингивита с использованием инфракрасного лазерного и модулированного светодиодного излучения в красной области спектра / А.А. Кунин, С.А. Соловьева // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 3 (68). - С. 19-22.
121. Курякина, Н.В. Стоматология профилактическая: руководство по первичной профилактике стоматологических заболеваний / Н.В. Курякина, Н.А. Савельева. — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: издательство НГМА, 2005. — 284 с.
122. Кухаренко, Ю.В. Состояние системы «Перекисное окисление липидов - антиоксиданты» у больных с хроническим простым маргинальным гингивитом в условиях экстремального климата / Ю.В. Кухаренко, Е.С. Попова // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 3 (108). - С. 19-21.
123. Кучеренко, В.З. Применение методов статистического анализа / В.З. Кучеренко. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. — 187 с.
124. Лабис, В.В. Междисциплинарный подход к лечению хронических очагов инфекции в полости рта и новому методу мониторингирования его эффективности / В.В. Лабис, Э.А. Базилян, И.Г. Козлов // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 1, № 1. - С. 30-31.
125. Лабораторное исследование различий секреторного иммунитета пациентов с острой и хронической герпесвирусной инфекцией / В.В. Базарный, В.П. Журавлев, Ю.В. Мандра [и др.] // Проблемы стоматологии. - 2013. - № 5. - С. 4-7.
126. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: МОРИОН, 2000. — 320 с.

127. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: классификация, гистопатология, методы диагностики и лечения / Л.О. Скородумова, А.А. Мураев, Е.В. Володина [и др.] // Вопросы онкологии. - 2013. - Т. 59, № 5. - С. 548-554.
128. Леонова, Л.Е. Клинико-функциональная оценка результатов бальнеопелоидтерапии пародонтита / Л.Е. Леонова, Л.З. Смелова, Г.А. Павлова // Пермский медицинский журнал. - 2012. - Т. 29, № 6. - С. 106-110.
129. Леонова, Л.Е. Оценка эффективности комплексного лечения больных пародонтитом на основании клинико-рентгенологических и биохимических показателей / Л.Е. Леонова, А.А. Ковтун, Г.А. Павлова // Пермский медицинский журнал. - 2013. - Т. 30, № 2. - С. 103-108.
130. Леонова, Л.Е. Сравнительная оценка эффективности лечения больных пародонтитом с применением остеотропных препаратов / Л.Е. Леонова, А.А. Ковтун, Г.А. Павлова // Пародонтология. - 2013.- № 1. - С. 32-35.
131. Леонова, Л.Е. Стоматологическое здоровье студентов медико-профилактического факультета / Л.Е. Леонова, Л.В. Омарова, Л.В. Кириченко // Пермский медицинский журнал. - 2014. - Т. 31, № 3. - С. 88-92.
132. Леонтьев, В.К. Оценка основных направлений развития стоматологии / В.К. Леонтьев, В.Т. Шестаков, В.Ф. Воронин. — М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2003. — 280 с.
133. Леонтьев, В.К. Профилактика стоматологических заболеваний / В.К. Леонтьев, Г.Н. Пахомов. — М., 2006. — 415 с.
134. Леонтьева, Е.С. Диагностическая ценность определения дискриминационной чувствительности слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем / Е.С. Леонтьева // Врач-аспирант. - 2012. - Т. 55, № 6. - С. 39-43.
135. Леус, П.А. Коммунальная стоматология / П.А. Леус. — Брест: ОАО «Брестская типография», 2008. — 284 с.

136. Леус, П.А. Профилактическая коммунальная стоматология / П.А. Леус. - М.: Медицинская книга, 2008. — 444 с.
137. Лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита / А.В. Савичук, Е.М. Зайцева, Ю.П. Немирович, Г.П. Бекетова // Современная стоматология. - 2015. - № 2 (76). - С. 37.
138. Лобейко, В.В. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей / В.В. Лобейко, А.К. Иорданишвили, М.Е. Малышев // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - № 1 (150). - С. 74-79.
139. Локальный иммунитет и реакции сенсибилизации организма у больных с катаральным воспалением слизистой оболочки полости рта / М.М. Алиев, Л.М. Ахмедова, Л.Х. Кулиева, А.М. Мамедова // Клиническая стоматология. - 2010. - № 1 (53). - С. 84-85.
140. Лукиных, Л.М. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова. – Н. Новгород, 2014. – 214 с.
141. Лукиных, Л.М. Местные иммуномодуляторы в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова // Стоматология. - 2013. - Т. 92, № 6. - С. 26-28.
142. Лукиных, Л.М. Современные представления об этиопатогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова // Современная стоматология. - 2013. - № 2 (57). - С. 18-20.
143. Луницына, Ю.В. Коррекция локального иммунитета у пациентов с афтозным стоматитом / Ю.В. Луницына, С.И. Токмакова // Медицинский алфавит. - 2011. - Т. 2, № 6. - С. 62-64.
144. Луцкая, И.К. Кератозы слизистой оболочки полости рта / И.К. Луцкая, О.Г. Зиновенко, В.А. Андреева // Здоровоохранение. - 2014. - № 8. - С. 18-25.
145. Луцкая, И.К. Профилактическая стоматология / И.К. Луцкая. – М.: Медицинская литература, 200. — 544 с.

146. Макаренко, М.В. Роль микроэкологии полости рта в этиопатогенезе воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / М.В. Макаренко, И.В. Ковач // Современная стоматология. - 2014. - № 3 (72). - С. 28.

147. Макарян, Б.С. Роль бактериологического исследования слизистой оболочки полости рта в профилактике стоматологических заболеваний / Б.С. Макарян // Научный альманах. - 2015. - № 8 (10). - С. 965-967.

148. Макеева, И.А. Оценка стоматологического статуса юношеских спортивных хоккейных команд / И.А. Макеева, М.А. Полякова, Я.А. Хон // Бюллетень медицинских интернет конференций. – 2014. - Т. 4, № 12. - С. 1323-1324.

149. Макеева, И.А. Оценка стоматологического статуса юношеских спортивных хоккейных команд / И.А. Макеева, М.А. Полякова, Я.А. Хон // Бюллетень медицинских интернет конференций. – 2014. - № 3. - С. 59-61.

150. Макеева, И.М. Применение препарата стоматофит® в комплексном лечении кандидоза слизистой оболочки рта / И.М. Макеева, А.В. Арзуканян // Фарматека. - 2014. - № 6-3. - С. 8-9.

151. Макеева, И.М. Профилактика дисбактериоза кишечника на фоне системной антибиотикотерапии в стоматологии / И.М. Макеева, А.Ю. Туркина // Медицинский совет. - 2014. - № 11. - С. 90-92.

152. Максимовский, Ю.М. Изменения показателей местного иммунитета полости рта в зависимости от формы хронического апикального периодонтита / Ю.М. Максимовский, К.Т. Овсепян // Dental Forum. - 2013. - № 5 (51). - С. 38.

153. Мануйлова, Э.В. Анализ эффективности лечения хронического верхушечного периодонтита по результатам иммунологических исследований / Э.В. Мануйлова, В.Ф. Михальченко, А.Т. Яковлев // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - № 1. - С. 67.

154. Марку, Д.Д. Грибы рода *Candida* как представители нормальной микрофлоры и как возбудители кандидоза / Д.Д. Марку // *Blooming planet: origins, evolution and the future of life on earth / modern methodology of health care and psychosomatic development of a man Materials digest of the LVI International Research and Practice Conference and II stage of the Championship in Biological, Veterinary and Agricultural sciences* (London, July 18-July 23, 2013) / ed. V.V. Pavlov. - London, 2013. - P. 64-66.

155. Масеева, М.В. Опыт использования топических иммуномодуляторов в комплексе лечебно-профилактической помощи пациентам с воспалительными заболеваниями тканей пародонта / М.В. Масеева, С.Л. Блашкова, Ю.Г. Тарасова // *Клиническая стоматология*. - 2011. - № 1 (57). - С. 44-45.

156. Масягутова, Л.М. Специфическая сенсibilизация и местный иммунитет полости рта в условиях хронической аэрогенной нагрузки / Л.М. Масягутова, А.Б. Бакиров, И.Д. Рыбаков // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 2013. - № 4. - С. 27-29.

157. Мащенко, И.С. Диагностическая и прогностическая значимость показателей биоценоза и локального иммунитета при хроническом генерализованном катаральном гингивите у юношей / И.С. Мащенко, В.А. Самойленко, Т.А. Пиндус // *Современная стоматология*. - 2012. - № 3 (62). - С. 54.

158. Маянский, Д.Н. Хроническое воспаление / Д.Н. Маянский. - М.: Медицина, 1991. - 272 с.

159. Медведева, М.Б. Сравнительный анализ грибов рода *Candida* в составе биотопов полости рта у больных сахарным диабетом I типа / М.Б. Медведева // *Современная стоматология*. - 2014. - № 3 (72). - С. 42.

160. Меджидов, М.Н. Клинические особенности течения пародонтита и состояние гуморального иммунитета у больных хроническим пиелонефритом / М.Н. Меджидов, М.Н. Эфендиев // *Пародонтология*. - 2013. - Т. 18, № 4 (69). - С. 54-58.

161. Меленберг, Т.В. Оценка состояния местного иммунитета полости рта у больных пародонтитом при дентальной имплантации / Т.В. Меленберг // Аспирантский вестник Поволжья. - 2011. - № 1-2. - С. 224-226.

162. Мелехов, С.В. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом / С.В. Мелехов, Н.В. Колесникова, Е.С. Овчаренко // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 1. - С. 3-9.

163. Методы комплексной диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.И. Бабиченко, И.М. Рабинович, А.А. Тогонидзе // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 5. - С. 19-22.

164. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина, С.П. Рассанов. — Н. Новгород, 2004. — 160 с.

165. Миргазизов, М.З. Возможность применения основ протоколов патогенетического лечения хронического генерализованного пародонтита для повышения качества пародонтологической помощи / М.З. Миргазизов, С.Л. Блашкова, Н.А. Макарова // Российский стоматологический журнал. - 2010. - № 6. - С. 45-46.

166. Михальченко, В.Ф. Влияние медикаментозных комплексов «Асепта» и «Лесной бальзам» на клинические показатели и активность ферментов десневой жидкости у больных пародонтитом легкой степени тяжести / В.Ф. Михальченко, М.С. Патрушева, А.Т. Яковлев // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - № 1. - С. 30.

167. Михальченко, В.Ф. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения медикаментозных лечебно-профилактических комплексов при лечении больных пародонтитом легкой степени тяжести / В.Ф. Михальченко, М.С. Патрушева, А.Т. Яковлев // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки. - 2012. - № 1. - С. 32-36.

168. Михальченко, В.Ф. Роль сочетанного определения цитокинового профиля и активности ферментов десневой жидкости в диагностике

пародонтита легкой степени тяжести / В.Ф. Михальченко, М.С. Патрушева, А.Т. Яковлев // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. 19, № 3. - С. 124-125.

169. Михальченко, В.Ф. Эффективность медикаментозных лечебнопрофилактических комплексов при лечении больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести / В.Ф. Михальченко, А.Т. Яковлев, М.С. Патрушева // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 4 (69). - С. 68-72.

170. Модина, Т.Н. Гипертрофический гингивит у подростков / Т.Н. Модина, Е.В. Мамаева, Д.А. Цинеккер // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2010. - Т. 9, № 1. - С. 14-19.

171. Модина, Т.Н. Мягкая лейкоплакия / Т.Н. Модина, М.В. Болбат, Ю.Ю. Дятлова // Клиническая стоматология. - 2013. - № 3 (67). - С. 46-50.

172. Модина, Т.Н. Особенности формирования хронического гипертрофического гингивита у подростков 13-15 лет / Т.Н. Модина, Е.В. Мамаева, Д.А. Цинеккер // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2013. - Т. 12, № 2 (45). - С. 28-34.

173. Морфологический анализ красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя, Е.Л. Лушникова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 11-1. - С. 82-85.

174. Мосеева, М.В. *HELICOBACTER PYLORI* в развитии кариеса зубов / М.В. Мосеева, Е.В. Белова, Я.М. Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 2. - С. 19-21.

175. Мосеева, М.В. Опыт использования топических иммуномодуляторов в комплексе лечебно-профилактической помощи пациентам с воспалительными заболеваниями тканей пародонта / М.В. Мосеева, С.Л. Блашкова, Ю.Г. Тарасова // Клиническая стоматология. - 2011. - № 1 (57). - С. 44-45.

176. Мухамеджанова, Л.Р. Красный плоский лишай и генерализованный пародонтит: *circulus vitiosus* или сочетанная патология? /

Л.Р. Мухамеджанова, Е.С. Леонтьева, Р.Г. Кузнецова // Практическая медицина. - 2012. - № 8-2 (64). - С. 131-134.

177. Недостаточная эффективность стандартного лечения в коррекции иммунометаболических нарушений при хроническом катаральном генерализованном гингивите, генерализованном пародонтите и одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области / М.Н. Успенская, М.А. Лунев, В.А. Блеканова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 7-1. - С. 204-207.

178. Николаев, А.И. Практическая терапевтическая стоматология / А.И. Николаев. — М.: Медпресс, 2010. — 928 с.

179. Новикова, М.А. Состояние местного иммунитета при заболеваниях пародонта / М.А. Новикова, Э.А. Городенко // Вестник стоматологии. - 2011. - № 1 (74). - С. 29-31.

180. Новые методы лечения хронического генерализованного катарального гингивита / Л.А. Зюлькина, Г.Г. Зюлькина, И.С. Емелин, Н.В. Шабанова // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. - 2015. - № 7-6. - С. 27-29.

181. Новые подходы в лечении воспалительных заболеваний ротовой полости / Л.А. Соболева, О.Г. Хламова, А.А. Шульдяков, О.Б. Лиско // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 2-2. - С. 358-362.

182. Новый подход к лечению пациентов с тяжелыми формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, А.В. Гусева, Е.С. Абрамова // Клиническая стоматология. - 2015. - № 3 (75). - С. 30-35.

183. Обсемененность слизистой оболочки полости рта грибами рода *Candida*, состояние показателей специфической и неспецифической резистентности организма у больных бронхиальной астмой, принимающих системные и ингаляционные глюкокортикоиды / Н.А. Вирясова, Л.Д. Романовская, Т.В. Посметная [и др.] // Российский стоматологический журнал. - 2010. - № 2. - С. 14-16.

184. Определение родовой и видовой принадлежности условно-патогенных энтеробактерий, выявляемых при гнойно-воспалительных заболеваниях и кишечных инфекциях: метод. рекомендации / Х.И. Исхакова, З.А. Нурузова, Х.В. Вахидова. – Ташкент, 2002. - 14 с.

185. Определитель бактерий Берджи / под ред. Дж. Хоулита [и др.]. – М.: Мир, 1997. – Т. 2. – 604 с.

186. Оптимизация диагностики различных форм лейкоплакии / О.Ф. Рабинович, И.И. Бабиченко, И.М. Рабинович [и др.] // Стоматология. - 2012. - Т. 91, № 4. - С. 20-21.

187. Оптимизация методов лечения пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием ФДТ и лазерной деконтаминации пародонтальных карманов / С.И. Гажва, С.О. Шматова, Т.П. Горячева, С.В. Худошин // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 6. - С. 1070.

188. Орехова, Л.Ю. Клинико-лучевая характеристика хронического генерализованного пародонтита / Л.Ю. Орехова, М.А. Чибисова, Н.В. Серова // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 3 (68). - С. 3-9.

189. Орехова, Л.Ю. Оценка температурного воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения в составе антибактериальной фотодинамической терапии неосложненного кариеса / Л.Ю. Орехова, О.А. Пушкарёв, А.А. Трусков // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. - 2011. - Т. XVIII, № 1. - С. 79-82.

190. Орехова, Л.Ю. Современные технологии бактериологического исследования пародонтальных пространств / Л.Ю. Орехова, М.Д. Жаворонкова, Т.Н. Суборова // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 2. - С. 9-13.

191. Орехова, Л.Ю. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода, М.Л. Обоева // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 1 (74). - С. 44-49.

192. Орехова, Л.Ю. Фотодинамическая терапия в лечении хронического генерализованного пародонтита / Л.Ю. Орехова, А.В.

Лукавенко, А.А. Лукавенко // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. - 2015.- № S1. - С. 43.

193. Оскольский, Г.И. Антиген KI-67 в качестве маркера пролиферативных процессов в эпителии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2011. - № 18 (18). - С. 116-120.

194. Оскольский, Г.И. Аспекты морфологической диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2011. - № 18 (18). - С. 110-115.

195. Оскольский, Г.И. Оценка состояния провоспалительных цитокинов ротовой жидкости у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта в динамике лечения иммуномодулятором "Неовир" / Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя // Дальневосточный медицинский журнал. - 2011. - № 2. - С. 62-64.

196. Особенности клинической симптоматиологии заболеваний слизистой оболочки полости рта и влияние ксеростомического симптома на стоматологические показатели качества жизни / А.А. Позднякова, О.С. Гилева, Т.В. Либик, Л.Я. Сатюкова // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 2. - С. 77.

197. Особенности состояния слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем / Д.С. Силин, А.И. Конопля, Д.С. Тишков, Е.В. Письменная // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2012. - Т. 20, № 22-1. - С. 103-107.

198. Особенности экспрессии белка KI-67 при лейкоплакии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта / В.А. Ковязин, А.С. Григорьян, А.А. Катушкина, И.И. Бабиченко // Стоматология. - 2010. - Т. 89, № 6. - С. 4-6.

199. Островская, Л.Ю. Факторы, влияющие на развитие кандидассоциированного пародонтита / Л.Ю. Островская, Г.Д. Бейбулатов, А.В. Лепилин // Российский стоматологический журнал. - 2014. - № 4. - С. 36-38.

200. Островский, А.В. Биохимические показатели ротовой жидкости у больных хроническим катаральным гингивитом и генерализованным пародонтитом начальной и I степени / А.В. Островский // Вестник проблем биологии и медицины. - 2014. - Т. 2, № 2 (108). - С. 56-59.

201. Оценка антимикробного действия фотодинамической терапии на возбудителей неклостридиальной анаэробной инфекции полости рта и грибы рода *Candida* в экспериментальных и клинических исследованиях / В.Н. Царев, А.В. Митронин, Е.В. Ипполитов [и др.] // Эндодонтия Today. - 2015. - № 3. - С. 15-20.

202. Оценка влияния патологии окклюзии на состояние тканей пародонта / Е.В. Турусова, Е.А. Гриценко, С.В. Ратохина, А.А. Субботина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - Т. 3, № 3. - С. 595.

203. Оценка влияния сальвинитотерапии на физико-химические и биохимические параметры слюны у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом / Л.В. Омарова, Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 1. - С. 1293.

204. Оценка клинической эффективности местной терапии у больных с хроническими воспалительнодеструктивными заболеваниями слизистой полости рта / Е.Б. Загородняя, Г.И. Оскольский, А.Я. Башаров, А.В. Щеглов // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 1. - С. 84.

205. Оценка секреторного иммунитета при герпетическом поражении полости рта / В.В. Базарный, Е.А. Ваневская, И.Г. Попова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - № 7. - С. 62-63.

206. Оценка эффективности комплексного лечения тяжелых форм лейкоплакии слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович,

А.Д. Островский, А.А. Тогонидзе // Клиническая стоматология. - 2014. - № 2 (70). - С. 10-14.

207. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае / С.С. Тимошин, М.Ю. Флейшман, Е.Б. Загородняя [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Т. 154, № 8. - С. 252-256.

208. 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.

209. Пачкория, М.Г. Особенности воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с нейроциркуляторной астенией / М.Г. Пачкория // Пародонтология. - 2011. - Т. 16, № 2. - С. 25-27.

210. Петрушанко, Т.А. Роль колонизационной резистентности полости рта в развитии кариеса / Т.А. Петрушанко, В.В. Черета, Г.А. Лобань // Стоматология. - 2013. - Т. 92, № 1. - С. 43-45.

211. Пленкообразующая способность грибов рода *candida*, выделенных со слизистой оболочки полости рта больных хроническим миелолейкозом / В.П. Кириллова, Т.М. Ткач, А.В. Лямин [и др.] // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 3 (76). - С. 7-10.

212. Пленкообразующая способность грибов рода *candida*, выделенных со слизистой оболочки полости рта больных хроническим миелолейкозом / В.П. Кириллова, Т.М. Ткач, А.В. Лямин [и др.] // Российский стоматологический журнал. - 2015. - Т. 19, № 5. - С. 15-18.

213. Помазкина, А.А. Оценка клинических проявлений лейкоплакии на слизистой оболочке полости рта с помощью операционного микроскопа / А.А. Помазкина, Г.И. Ронь, Н.Н. Костромская // Уральский медицинский журнал. - 2015. - № 6. - С. 81-84.

214. Попруженко, Т.В. Профилактика основных стоматологических заболеваний / Т.В. Попруженко, Т.Н. Терехина. — М., 2009. — 463 с.
215. Применение адгезиновых пленок “Диплен-дента” в комплексном лечении пародонтита / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков, Л.Я. Плахтий, Г.А. Чуходжан. - М., 2002. - 89 с.
216. 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.
217. 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.
218. Применение сальвинитовых сооружений в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / В.Г. Баранников, Л.Е. Леонова, Л.В. Кириченко [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2013. - Т. 30, № 3. - С. 66-71.
219. Применение фолата в комплексном лечении плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / О. Орешака, Е. Дементьева, А. Полухин, Г. Костюченко // Cathedra - кафедра. Стоматологическое образование. - 2011. - № 33-34. - С. 28-30.
220. Проблемы стоматологического здоровья у лиц молодого возраста (обзор литературы) / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, Н.Р. Чеминава [и др.] // Пародонтология. - 2014. - Т. 19, № 2. - С. 3-5.
221. Пространственная структура и экологическая значимость микрофлоры полости рта и особенности ее изменений при кариесе / В.О. Крамарь, Г.Н. Усатова, О.Г. Крамарь, Т.Н. Климова // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 2. - С. 85-89.
222. Пушкарев, О.А. Перспективы применения фотодинамической терапии в лечении неосложненного кариеса / О.А. Пушкарев // Пародонтология. - 2011. - Т. 1, № 2. - С. 93-96.

223. Рабинович, О.Ф. Клиника, диагностика и лечение различных форм лейкоплакии / О.Ф. Рабинович, Е.С. Абрамова, А.А. Тогонидзе // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 5. - С. 75-81.

224. Рабинович, О.Ф. Патогенетическое лечение тяжелых форм плоского лишая слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, А.В. Гусева // Клиническая стоматология. - 2015. - № 1 (73). - С. 24-26.

225. Рабинович, О.Ф. Рецидивирующий афтозный стоматит - классификации, клинические формы и лечение (часть II) / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Е.В. Вахрушина // Стоматология. - 2010. - Т. 89, № 3. - С. 76-80.

226. Распространенность грибковой флоры и ассоциативные особенности микробиоценоза у лиц с интактным пародонтом и хроническими воспалительно-деструктивными процессами в тканях пародонтального комплекса воспалительными / О.А. Чепуркова, А.С. Комлева, М.Г. Чеснокова, В.Б. Недосеко // Пародонтология. - 2009. - № 2 (50). - С. 60-65.

227. 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.

228. Рецидивирующий афтозный стоматит - этиология, патогенез (часть i) / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Е.Л. Панфилова, Е.В. Вахрушина // Стоматология. - 2010. - Т. 89, № 1. - С. 71-74.

229. 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.

230. Розуменко, А.П. Состояние местного иммунитета при воспалении слизистой оболочки полости рта, обусловленном эксплуатацией

мостовидных протезов / А.П. Розуменко, М.В. Розуменко // Вестник стоматологии. - 2012. - № 2 (79). - С. 99-100.

231. Роль микроорганизмов в развитии осложнений кариеса / И.В. Хулаев, А.М. Сижажева, М.Б. Малаева, М.Т. Тхазапlicheва // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 2. - С. 103.

232. 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.

233. Роль ферментов в механизме развития красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.Д. Гожая, Т.П. Вавилова, Т.И. Арунов, Г.Ф. Мамедова // Стоматология для всех. - 2012. - № 3. - С. 52-54.

234. Роль энтеровирусов в развитии патологических процессов в слизистой оболочке рта (результаты пилотного исследования) / Э.Д. Сурдина, В.А. Исаков, А.В. Цимбалистов [и др.] // Пародонтология. - 2010. - Т. 15, № 2. - С. 13-17.

235. Романенко, Е.Г. Пути образования оксида азота в полости рта и методы его оценки / Е.Г. Романенко // Современная стоматология. - 2013. - № 1 (65). - С. 16.

236. Ронь, Г.И. Роль вирусной инфекции в развитии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г.И. Ронь, Г.М. Акмалова // Пародонтология. - 2014. - Т. 19, № 1. - С. 24-26.

237. Ронь, Г.И. Современные представления об этиологии и патогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г.И. Ронь, А.А. Епишова // Проблемы стоматологии. - 2011. - № 4. - С. 15-17.

238. Ронь, Г.И. Экологическая система и иммунитет полости рта / Г.И. Ронь, Л.Н. Балян // Проблемы стоматологии. - 2012. - № 2. - С. 8-12.

239. Рубникович, С.П. Применение лазерно-оптического метода выявления и коррекции нарушений микроциркуляции у пациентов с хроническим гингивитом / С.П. Рубникович // Медицинский журнал. - 2011. - № 2 (36). - С. 88-92.

240. 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.

241. Самойлов, К.О. Влияние постоянного электрического тока на структурную организацию клеток шиповатого слоя эпителия десен у больных хроническим гингивитом / К.О. Самойлов, П.А. Железный, А.П. Железная // Медицина и образование в Сибири. - 2014. - № 6. - С. 3.

242. Самохина, В.И. Современные тенденции в лечении хронического катарального гингивита у подростков с использованием физических методов воздействия / В.И. Самохина, О.В. Мацкиева, Ю.В. Свертокина // Пародонтология. - 2014. - Т. 19, № 1. - С. 31-34.

243. Седова, Л.А. Антиоксидантная терапия экссудативно-гиперемической формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.А. Седова // Врач-аспирант. - 2013. - Т. 59, № 4. - С. 104-110.

244. Седова, Л.А. Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.А. Седова, И.М. Корсунская, Н.И. Сюч // Доктор.Ру. - 2013. - № 4 (82). - С. 65-68.

245. 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.

246. Силин, Д.С. К вопросу состояния слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем / Д.С. Силин, А.И. Конопля, Е.В. Письменная // Человек и его здоровье. - 2010. - № 3. - С. 128-133.

247. Сирак, А.Г. Морфофункциональные особенности строения слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае / А.Г. Сирак, С.А. Ханова // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 2. - С. 163-167.

248. 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.

249. Сирак, С.В. Возможности местной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: клинические и биохимические аспекты / С.В. Сирак, С.А. Ханова, А.Г. Сирак // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 3. - С. 457.

250. Служаев, И.Ф. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: клиника, лечение / И.Ф. Служаев, Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя // Дальневосточный медицинский журнал. - 2010. - № 2. - С. 132-136.

251. Современные аспекты клинической пародонтологии / под. ред. Л.А. Дмитриевой. - М., 2001. - 125 с.

252. Современные аспекты патогенеза и комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Н.В. Булкина, Е.В. Токмакова, О.В. Мелешина, Д.О. Ломакина // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 4-1. - С. 30-33.

253. Современные аспекты этиологии и патогенеза кандидоза слизистой оболочки полости рта / Г.С. Межевикина, В.Н. Дармограй, С.И. Морозова, Н.А. Савельева // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2012. - № 3. - С. 152-157.

254. Современные представления о ведущих факторах развития и лечении красного плоского лишая с проявлениями на слизистой оболочке рта / Э.Д. Сурдина, А.В. Цимбалистов, Ю.А. Кравчук, А.И. Каспина // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. - 2011. - № 4. - С. 112-118.

255. 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.

256. Состояние местного цитокинового статуса и его патогенетическое значение при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта / Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя, О.А. Лебедев [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2010. - № 4. - С. 100-102.

257. 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.

258. Степень и характер иммунометаболических нарушений у больных с воспалительными заболеваниями пародонта и острым одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области / Н.А. Юдина, О.В. Ирышкова, М.А. Лунев [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 5-2. - С. 397-400.

259. Стоматология России в цифрах и фактах / О.О. Янушевич, С.Т. Сохов, Т.П. Сабгайга [и др.]. — М.: АНМИ, 2010. — 208 с.

260. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема) / О.С. Гилева, Е.Н. Смирнова, А.А. Позднякова [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2012. - Т. 29, № 6. - С. 18-24.

261. Сувырина, М.Б. Видовой пейзаж микроорганизмов слизистой оболочки полости рта больных красным плоским лишаем эрозивно-язвенной формой / М.Б. Сувырина, И.П. Кольцов // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2012. - № 5 (42). - С. 58-59.

262. Сурдина, Э.Д. Оксидативные изменения в слизистой оболочке рта у больных красным плоским лишаем на фоне нарушений липидного обмена (пилотное исследование) / Э.Д. Сурдина // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. - 2012. - Т. 7, № 1. - С. 488-489.

263. 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.

264. Тимофеев, А.А. Заболевания слизистых оболочек полости рта при гальванической патологии в стоматологии / А.А. Тимофеев // Современная стоматология. - 2014. - № 1 (70). - С. 60.

265. Тимофеев, А.А. Клиническая классификация гальванических проявлений, возникающих в полости рта / А.А. Тимофеев // Современная стоматология. - 2011. - № 5 (59). - С. 59.

266. 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.

267. 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.

268. Ультраструктурное исследование эпителиоцитов десны при хроническом гингивите / Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих, Г.И. Оскольский [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 10-3. - С. 520-523.

269. 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.

270. Фархутдинов, Р.Р. Использование хемилюминесцентных методов в стоматологии / Р.Р. Фархутдинов, Х.М. Шайдуллина, О.Н. Кравец // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 1. – С. 9-13.

271. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ 003 / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе // Методы оценки антиокислительной активности

биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения. – М., 2005. – С. 147-154.

272. Фархутдинов, Р.Р. Прибор для регистрации хемилюминесценции (Хемилюминомер-ХЛ-003) / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения. – М., 2005. – С. 155-172.

273. Функциональная морфология барьерно-защитных комплексов полости рта / Х.И. Ирсалиев, Х.Ш. Рахманов, Д.А. Хализоров, И.М. Байбеков. – Ташкент, 2001. - 338 с.

274. Хазанова, В.В. Микробная флора полости рта: справочник по стоматологии / В.В. Хазанова. - М., 1993. – 443 с.

275. 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.

276. 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.

277. Характеристика анаэробной микрофлоры корневых каналов при хроническом периодонтите / А.А. Баяхметова, Е.Н. Смагулова, Б.Б. Мангытаева, И.В. Баскакова // Наука и Мир. - 2015. - Т. 3, № 4 (20). - С. 81-84.

278. 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.

279. Чекалина, Т.Л. Перспективы лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Т.Л. Чекалина, М.М. Пожарицкая, О.А. Бочарова // Российский стоматологический журнал. - 2010. - № 3. - С. 38-40.

280. Чепуркова, О.А. Микробиологическая диагностика Candida-ассоциированного пародонтита / О.А. Чепуркова, М.Г. Чеснокова // Проблемы медицинской микологии. - 2011. – Т. 13, № 2. - С. 119.
281. Чернышева, Н.Д. Роль гамма-интерферона в иммунопатогенезе хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Н.Д. Чернышева // Пародонтология. - 2011. - Т. 16, № 3. - С. 10-11.
282. Чернышева, Н.Д. Роль цитокинов в развитии хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Н.Д. Чернышева, Т.В. Бушуева, Г.И. Ронь // Уральский медицинский журнал. - 2010. - № 8. - С. 9-11.
283. Чибисова, М.А. Клинико-инструментальные особенности и трехмерная лучевая диагностика различных форм хронического генерализованного пародонтита / М.А. Чибисова, Л.Ю. Орехова, Н.В. Серова // Медицинский алфавит. - 2013. - Т. 3, № 15. - С. 17-26.
284. Чибисова, М.А. Клинико-рентгенологическая характеристика и алгоритм диагностического обследования на конусно-лучевом компьютерном томографе пациентов с заболеваниями пародонта / М.А. Чибисова, Л.Ю. Орехова, Н.В. Серова // Лучевая диагностика и терапия. - 2014. - № 4 (5). - С. 18-37.
285. Чибисова, М.А. Особенности методики диагностического обследования пациентов с заболеваниями пародонта на конусно-лучевом компьютерном томографе / М.А. Чибисова, Л.Ю. Орехова, Н.В. Серова // Институт стоматологии. - 2014. - № 1 (62). - С. 84-87.
286. Чибисова, М.А. Стандарт использования конусно-лучевой компьютерной томографии при обследовании пациентов с заболеваниями пародонта / М.А. Чибисова, Л.Ю. Орехова, Н.В. Серова // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 3, № 13. - С. 6-12.
287. Чуйкин, С.В. Изменение иммунологических показателей вирусной инфекции у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Н.Д. Чернышева // Проблемы стоматологии. - 2015. - № 5-6. - С. 18-21.

288. Чуйкин, С.В. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова // Казанский медицинский журнал. - 2014. - Т. 95, № 5. - С. 680-687.

289. Чуйкин, С.В. Особенности клинического течения красного плоского лишая с локализацией на слизистой оболочке полости рта / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Н.Д. Чернышева // Клиническая дерматология и венерология. - 2015. - Т. 14, № 3. - С. 72-75.

290. Чуйкин, С.В. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Н.Д. Чернышева // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 2. - С. 80.

291. Чуйкин, С.В. Характеристика микрофлоры полости рта у больных с красным плоским лишаем / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Н.Д. Чернышева // Пародонтология. - 2014. - № 4 (73). - С. 41-43.

292. Шакирова, А.В. Показатели нативной капли крови у пациентов с красным плоским лишаем полости рта на фоне соматической патологии / А.В. Шакирова // Dental Forum. - 2013. - № 2. - С. 18-21.

293. Шаповаленко, Е.С. Изучение распространенности и интенсивности пародонтитов у жителей г. Хабаровска / Е.С. Шаповаленко, А.А. Антонова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015. - № 3. - С. 80-82.

294. Шаповаленко, Е.С. Обоснование рациональной антибактериальной химиотерапии в комплексном лечении пародонтитов средней и тяжелой степени / Е.С. Шаповаленко, А.А. Антонова, Н.В. Стрельникова // Пародонтология. - 2015. - Т. 2, № 75. - С. 42-46.

295. Шестаков, В.Т. Основные направления развития стоматологической службы России (Проект Концепции) / В.Т. Шестаков, О.О. Янушевич, В.К. Леонтьев. — М.: Медицинская книга, 2008. — 200 с.

296. Щелкунов, К.С. Особенности изменения иммунного статуса ротовой жидкости при ортодонтическом лечении / К.С. Щелкунов, О.А. Щелкунова // Медицина и образование в Сибири. - 2015. - № 1. - С. 21.
297. Эффективная гигиена полости рта - важный этап профилактики стоматологических заболеваний / Л.Ф. Сидельникова, И.Г. Дикова, С.М. Захарова, Н.Н. Могилевская // Современная стоматология. - 2014. - № 1 (70). - С. 66.
298. Эффективность адгезивной биополимерной пленки при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Е.Б. Загородняя, Г.И. Оскольский, А.С. Загородний [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 9-1. - С. 46-49.
299. 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.
300. Янушевич, О.О. Стоматологическая заболеваемость населения России / О.О. Янушевич, Э.М. Кузьмина, И.Н. Кузьмина. — М., 2009. — 110 с.
301. Яров, Ю.Ю. Сравнительный анализ реологических параметров ротовой жидкости при различной степени поражения пародонта / Ю.Ю. Яров // Вестник стоматологии. - 2013. - № 1 (82). - С. 43-47.
302. A cross-sectional survey of bacterial species in plaque from client owned dogs with healthy gingiva, gingivitis or mild periodontitis / I.J. Davis, C. Wallis, O. Deusch [et al.] // PLoS ONE [Electronic Resource]. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e83158.
303. A defined-multispecies microbial model for studying enamel caries development / R.A. Arthur, R.A. Waeiss, A.T. Hara [et al.] // Caries Res. – 2013. – Vol. 47, № 4. – P. 318-24.

304. A tissue-dependent hypothesis of dental carie / A. Simon-Soro, P. Belda-Ferre, R. Cabrera-Rubio [et al.] // *Caries Res.* – 2013. – Vol. 47, № 6. – P. 591-600.
305. Actual proliferating index in oral squamous cell carcinoma and leukoplakia / A.R. Chandak, A.R. Gadbail, M.S. Chaudhary [et al.] // *J. Invest. Clin. Dent.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 176-83.
306. ADH1 expression inversely correlates with CDR1 and CDR2 in *Candida albicans* from chronic oral candidosis in APECED (APS-I) patients / E. Siikala, P. Bowyer, M. Richardson [et al.] // *FEMS Yeast Res.* – 2011. – Vol. 11, № 6. – P. 494-8.
307. Albrektson, M. Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial / M. Albrektson, L. Hedstrom, H. Bergh // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2014. – Vol. 117, № 5. – P. 590-4.
308. Aldana, J. Antimicrobial activity of fractions and subfractions of *Elaeagia utilis* against microorganisms of importance in dental carie / J. Aldana, N. Tellez, F. Gamboa // *Acta Odontol. Latinoam.* – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 104-11.
309. alpha-Amylase is a potential growth inhibitor of *Porphyromonas gingivalis*, a periodontal pathogenic bacterium / A. Ochiai, K. Harada, K. Hashimoto [et al.] // *J. Periodont. Res.* – 2014. – Vol. 49, № 1. – P. 62-8.
310. Al-Zahrani, M.S. Photodynamic therapy as an adjunctive to scaling and root planing in treatment of chronic periodontitis in smokers / M.S. Al-Zahrani, O.N. Austah // *Saudi Med. J.* – 2011. – Vol. 32, № 11. - P. 1183-8.
311. Analysis of the complement sensitivity of oral treponemes and the potential influence of FH binding, FH cleavage and dentilisin activity on the pathogenesis of periodontal disease / D.P. Miller, J.V. McDowell, J.K. Bell [et al.] // *Mol. Oral Microbiol.* – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 194-207.
312. Antibacterial effect of crude extract and metabolites of *Phytolacca americana* on pathogens responsible for periodontal inflammatory diseases and

dental caries / J.K. Patra, E.S. Kim, K. Oh [et al.] // BMC Compl. Altern. Med. – 2014. – Vol. 14. – P. 343.

313. Antimicrobial photodynamic therapy associated to nonsurgical periodontal treatment in smokers: microbiological results / A.C. Queiroz, F.A. Suaid, P.F. de Andrade [et al.] // J. Photochem. Photobiol. B - Biology. – 2014. – Vol. 141. – P. 170-5.

314. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: microbiological profile / A.B. Novaes Jr., H.O. Schwartz-Filho, R.R. de Oliveira [et al.] // Las. Med. Sci. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 389-95.

315. Antimicrobial photodynamic therapy: photodynamic antimicrobial effects of malachite green on Staphylococcus, enterobacteriaceae, and Candida / J.C. Junqueira, M.A. Ribeiro, R.D. Rossoni [et al.] // Photomed. Las. Surg. – 2010. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. S67-72.

316. Arabaci, T. Relationship between periodontal parameters and Behcet's disease and evaluation of different treatments for oral recurrent aphthous stomatitis / T. Arabaci, C. Kara, Y. Cicek // J. Periodont. Res. – 2009. – Vol. 44, № 6. – P. 718-25.

317. Assessment of salivary and serum antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis / J. Momen-Beitollahi, A. Mansourian, F. Momen-Heravi [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cirurgia Bucal. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. e557-61.

318. 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.

319. Association of subgingival colonization of Candida albicans and other yeasts with severity of chronic periodontitis / A. Canabarro, C. Valle, M.R. Farias [et al.] // J. Periodont. Res. – 2013. – Vol. 48, № 4. – P. 428-32.

320. 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.
321. Bacterial community development in experimental gingivitis / J.O. Kistler, V. Booth, D.J. Bradshaw, W.G. Wade // PLoS ONE [Electronic Resource]. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e71227.
322. Bedair, A.A. Oral Candida colonization and candidiasis in patients with psoriasis / A.A. Bedair, A.M. Darwazeh, M.M. Al-Aboosi // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2012. – Vol. 114, № 5. – P. 610-5.
323. Beikler, T. Oral biofilm-associated diseases: trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures / T. Beikler, T.F. Flemmig // Periodontology 2000. – 2011. – Vol. 55, № 1. – P. 87-103.
324. Bokor-Bratic, M. Unstimulated whole salivary flow rate and anxiolytics intake are independently associated with oral Candida infection in patients with oral lichen planus / M. Bokor-Bratic, M. Cankovic, N. Dragnic // Eur. J. Oral Sci. – 2013. – Vol. 121, № 5. – P. 427-33.
325. Bradshaw, D.J. Diet and the microbial aetiology of dental caries: new paradigms / D.J. Bradshaw, R.J. Lynch // Int. Dent. J. – 2013. – Vol. 63, Suppl. 2. – P. 64-72.
326. Candida albicans and denture stomatitis: evaluation of its presence in the lesion, prosthesis, and blood / C.E. de Oliveira, T.H. Gasparoto, T.J. Dionisio [et al.] // Int. J. Prosthodont. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 158-9.
327. Candida spp. in oral cancer and oral precancerous lesions / F. Gall, G. Colella, V. Di Onofrio [et al.] // N. Microbiol. – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 283-8.
328. Candidal infection in oral leukoplakia: a clinicopathologic study of 396 patients from eastern China / L. Wu, J. Feng, L. Shi [et al.] // Ann. Diagn. Pathol. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 37-40.
329. Chainani-Wu, N. Oral leukoplakia development in patients with pre-existing oral lichen planus / N. Chainani-Wu, D.M. Purnell, S. Silverman Jr. // J. California Dent. Assoc. – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 35-9.

330. Chair-side quantitative oral-microflora screening for assessing familial correlation of periodontal status and caries prevalence / Y.K. Huang, W.F. Lee, M.J. Wang [et al.] // PLoS ONE [Electronic Resource]. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e87100.
331. Chattopadhyay, A. Recurrent aphthous stomatitis / A. Chattopadhyay, K.V. Shetty // Otolaryngol. Clin. N. Am. – 2011. – Vol. 44, № 1. – P. 79-88.
332. Cheng, W.C. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis / W.C. Cheng, F.J. Hughes, L.S. Taams // J. Clin. Periodontol. – 2014. – Vol. 41, № 6. – P. 541-9.
333. Chronic gingivitis: the prevalence of periodontopathogens and therapy efficiency / M. Igic, L. Kesic, V. Lekovic [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 31, № 8. – P. 1911-5.
334. Cinnamic aldehydes affect hydrolytic enzyme secretion and morphogenesis in oral Candida isolates / S. Shreaz, R. Bhatia, N. Khan [et al.] // Microb. Pathogen. – 2012. – Vol. 52, № 5. – P. 251-8.
335. Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. A 6-month follow-up / L.H. Theodoro, S.P. Silva, J.R. Pires [et al.] // Las. Med. Sci. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 687-93.
336. Clinical and subclinical effects of power brushing following experimental induction of biofilm overgrowth in subjects representing a spectrum of periodontal disease / M.B. Aspiras, S.P. Barros, K.L. Moss [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2013. – Vol. 40, № 12. – P. 1118-25.
337. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia / M. Pietruska, S. Sobaniec, P. Bernaczyk [et al.] // Photodiagn. Photodyn. Ther. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 34-40.
338. Close association between oral Candida species and oral mucosal disorders in patients with xerostomia / S. Shinozaki, M. Moriyama, J.N. Hayashida [et al.] // Oral Dis. – 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 667-72.

339. Combined photoablative 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.
340. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia / A. Kawczyk-Krupka, J. Waskowska, A. Raczowska-Siostrzonek [et al.] // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 148-55.
341. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial / E.G. Mima, C.E. Vergani, A.L. Machado [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18, № 10. – P. E380-8.
342. Costalonga, M. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries / M. Costalonga, M.C. Herzberg // *Immunol. Lett.* – 2014. – Vol. 162, № 2: Pt. A. – P. 22-38.
343. Curcumin-mediated photodynamic inactivation of *Candida albicans* in a murine model of oral candidiasis / L.N. Dovigo, J.C. Carmello, C.A. de Souza Costa [et al.] // *Med. Mycol.* – 2013. – Vol. 51, № 3. – P. 243-51.
344. Curtis, M.A. Periodontal microbiology--the lid's off the box again / M.A. Curtis // *J. Dent. Res.* – 2014. – Vol. 93, № 9. – P. 840-2.
345. Desmoglein-3/gamma-catenin and E-cadherin/s-catenin differential expression in oral leukoplakia and squamous cell carcinoma / M. Kyrodinou, D. Andreadis, A. Drougou [et al.] // *Clin. Oral Invest.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 199-210.
346. Detection of *Candida albicans* ADH1 and ADH2 mRNAs in human archival oral biopsy samples / M.M. Bakri, R.D. Cannon, A.R. Holmes, A.M. Rich // *J. Oral Pathol. Med.* – 2014. – Vol. 43, № 9. – P. 704-10.
347. Differential adhesion of *Streptococcus mutans* to metallic brackets induced by saliva from caries-free and caries-active individuals / A.F. do Rosario

Junior, L.A. Knop, F.B. Baboni [et al.] // J. Invest. Clin. Dent. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 197-200.

348. 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. 208-18.

349. Dilsiz, A. Clinical effects of potassium-titanyl-phosphate laser and photodynamic therapy on outcomes of treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial / A. Dilsiz, V. Canakci, T. Aydin // J. Periodontol. – 2013. – Vol. 84, № 3. – P. 278-86.

350. Effect of bedtime on recurrent aphthous stomatitis in college students / R. Ma, H. Chen, T. Zhou [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2015. – Vol. 119, № 2. – P. 196-201.

351. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the in vitro growth of *Candida albicans* and its protective effect in an oral candidiasis model / S.A. Ishijima, K. Hayama, J.P. Burton [et al.] // Appl. Envir. Microbiol. – 2012. – Vol. 78, № 7. – P. 2190-9.

352. Effects of *Lactobacillus salivarius*-containing tablets on caries risk factors: a randomized open-label clinical trial / T. Nishihara, N. Suzuki, M. Yoneda, T. Hirofuji // BMC Oral Health. – 2014. – Vol. 14. – P. 110.

353. 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. 1222-9.

354. Elevated serum IgE in recurrent aphthous stomatitis and associations with disease characteristics / G. Almoznino, A. Zini, Y. Mizrahi, D.J. Aframian // Oral Dis. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 386-94.

355. Ellepola, A.N. Impact of brief and sequential exposure to nystatin on the germ tube formation and cell surface hydrophobicity of oral *Candida albicans*

isolates from human immunodeficiency virus-infected patients / A.N. Ellepola, L.P. Samaranayake // *Med. Princ. Pract.* – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 307-12.

356. Enrichment of multilocus sequence typing clade 1 with oral *Candida albicans* isolates in patients with untreated periodontitis / B.A. McManus, R. Maguire, P.J. Cashin [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, № 10. – P. 3335-44.

357. Enzymatic activity profile of a Brazilian culture collection of *Candida albicans* isolated from diabetics and non-diabetics with oral candidiasis / P.V. Sanita, C.E. Zago, A.C. Pavarina [et al.] // *Mycoses.* – 2014. – Vol. 57, № 6. – P. 351-7.

358. Er,Cr:YSGG laser therapy for oral leukoplakia minimizes thermal artifacts on surgical margins: a pilot study / J. Seoane, A. Gonzalez-Mosquera, J. Lopez-Nino [et al.] // *Las. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 28, № 6. – P. 1591-7.

359. Evaluation of antifungal activity of medicinal plant extracts against oral *Candida albicans* and proteinases / J.F. Hofling, R.C. Mardegan, P.C. Anibal [et al.] // *Mycopathologia.* – 2011. – Vol. 172, № 2. – P. 117-24.

360. Evaluation of different treatment methods against denture stomatitis: a randomized clinical study / L.Y. Tay, J.H. Jorge, D.R. Herrera [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2014. – Vol. 118, № 1. – P. 72-7.

361. Evaluation of tissue engineered models of the oral mucosa to investigate oral candidiasis / N.P. Yadev, C. Murdoch, S.P. Saville, M.H. Thornhill // *Microb. Pathogen.* – 2011. – Vol. 50, № 6. – P. 278-85.

362. Frequency of clinically isolated strains of oral *Candida* species at Kagoshima University Hospital, Japan, and their susceptibility to antifungal drugs in 2006-2007 and 2012-2013 / Y. Kamikawa, Y. Mori, T. Nagayama [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2014. – Vol. 14. – P. 14.

363. Frequency of periodontal pathogens in equivalent peri-implant and periodontal clinical statuses / S.C. Cortelli, J.R. Cortelli, R.L. Romeiro [et al.] // *Archiv. Oral Biol.* – 2013. – Vol. 58, № 1. – P. 67-74.

364. 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.
365. Fungal invasion of connective tissue in patients with gingival-periodontal disease / N.A. Rubio, S. Puia, S. Toranzo, M.I. Brusca // *Rev. Iberoam. Micol.* – 2015. – Vol. 32, № 1. – P. 20-4.
366. Genetic and phenotypic evaluation of *Candida albicans* strains isolated from subgingival biofilm of diabetic patients with chronic periodontitis / J.C. Sardi, C. Duque, J.F. Hofling, R.B. Goncalves // *Med. Mycol.* – 2012. – Vol. 50, № 5. – P. 467-75.
367. Genotypes of *Candida albicans* isolated from healthy individuals and their distribution in patients with oral candidiasis / Y. Takagi, H. Fukano, K. Shimozato [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 1072-9.
368. Healy, C. Quiz questions. Idiopathic leukoplakia, tobacco-induced leukoplakia, frictional keratosis, plaque lichen planus, candidal leukoplakia (chronic hyperplastic leukoplakia), squamous cell carcinoma, lichenoid reaction to drug or amalgam, or oral hairy leukoplakia / C. Healy // *J. Irish Dent. Assoc.* – 2011. – Vol. 57, № 4. – P. 180.
369. Host-bacterial interactions during induction and resolution of experimental gingivitis in current smokers / C.R. Matthews, V. Joshi, M. de Jager [et al.] // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, № 1. – P. 32-40.
370. Identification of the microbiota in carious dentin lesions using 16S rRNA gene sequencing / J. Obata, T. Takeshita, Y. Shibata [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e103712.
371. 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.
372. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis / D.A. Tas, T. Yakar, H. Sakalli, E. Serin // *J. Oral Pathol. Med.* – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 89-94.

373. In vitro activities of natural products against oral *Candida* isolates from denture wearers / C. Marcos-Arias, E. Eraso, L. Madariaga, G. Quindos // *BMC Complem. Altern. Med.* – 2011. – № 11. – P. 119.
374. In vitro evaluation of the enzymatic activity profile of non-albicans *Candida* species isolated from patients with oral candidiasis with or without diabetes / P.V. Sanita, C.E. Zago, E.G. Mima [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2014. – Vol. 118, № 1. – P. 84-91.
375. 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. 41-7.
376. Influence of periodontal status and periodontopathogens on levels of oral human beta-defensin-2 in saliva / A.L. Pereira, G.C. Franco, S.C. Cortelli [et al.] // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, № 10. – P. 1445-53.
377. Inhibitory effect of *Lactobacillus salivarius* on *Streptococcus mutans* biofilm formation / C.C. Wu, C.T. Lin, C.Y. Wu [et al.] // *Mol. Oral Microbiol.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 16-26.
378. 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. 1030-5.
379. 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.
380. Junqueira, J.C. Models hosts for the study of oral candidiasis / J.C. Junqueira // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 710. – P. 95-105.
381. Kinetics of oral colonization by *Candida* spp. during topical corticotherapy for oral lichen planus / S. Pereira Tdos, J. de F. Silva Alves, C.C. Gomes [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2014. – Vol. 43, № 8. – P. 570-5.
382. Kinoshita, Y. An investigation of oral colonization by *Candida albicans* in immunodeficient animal with decreasing saliva volume / Y. Kinoshita // *Kokubyo Gakkai Zasshi.* – 2014. – Vol. 81, № 1. – P. 30-7.

383. Knowledge of dental caries and salivary factors related to the disease: influence of the teaching-learning process / N. de P. Ferreira-Nobilo, C.P. Tabchoury, M.da L. Sousa, J.A. Cury // *Braz. Oral Res.* – 2015. – Vol. 29.
384. Kreuter, A. Oral hairy leukoplakia: a clinical indicator of immunosuppression / A. Kreuter, U. Wieland // *CMAJ Canad. Med. Assoc. J.* – 2011. – Vol. 183, № 8. – P. 932.
385. Kutsch, V.K. Dental caries: an updated medical model of risk assessment / V.K. Kutsch // *J. Prosthet. Dent.* – 2014. – Vol. 111, № 4. – P. 280-5.
386. Lee, S.H. A comparative study of the effect of probiotics on cariogenic biofilm model for preventing dental caries / S.H. Lee, Y.J./Kim // *Arch. Microbiol.* – 2014. – Vol. 196, № 8. – P. 601-9.
387. Leukotoxicity of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 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. 430-6.
388. 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. 975-80.
389. Lewis, D.M. Oral hairy leukoplakia / D.M. Lewis // *J. Oklahoma Dent. Assoc.* – 2011. – Vol. 102, № 7. – P. 38-9.
390. Ljubojevic, S. Manifestations of sexually transmitted diseases on oral mucous membranes / S. Ljubojevic, M. Skerlev, I. Alajbeg // *Acta Med. Croat.* – 2013. – Vol. 67, № 5. – P. 439-46.
391. Low virulent oral *Candida albicans* strains isolated from smokers / A.C. de Azevedo Izidoro, A.M. Semprebom, F.B. Baboni [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2012. – Vol. 57, № 2. – P. 148-53.
392. 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.

393. Marinoski, J. Is denture stomatitis always related with candida infection? A case control study / J. Marinoski, M. Bokor-Bratic, M. Cankovic // Med. Glasn. Ljek. Komor. Zenickodob. Kant. – 2014. – Vol. 11, № 2. – P. 379-84.
394. Martinez-Pabon, M.C. Dental caries in young adults regarding saliva's microbiological and physical-chemical characteristics / M.C. Martinez-Pabon, S.M. Morales-Uchima, C.M. Martinez-Delgado // Rev. Salud Publ. – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 867-77.
395. Mattos, J. Current status of conservative treatment of deep carious lesions / J. Mattos, G.M. Soares, A. Ribeiro Ade // Dent. Update. – 2014. – Vol. 41, № 5. – P. 452-4.
396. 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. 1202-8.
397. Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients / T.G. Lourenco, D. Heller, C.M. Silva-Boghossian [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2014. – Vol. 41, № 11. – P. 1027-36.
398. Microbiological profile and calprotectin expression in naturally occurring and experimentally induced gingivitis / R. Farina, M.E. Guarnelli, E. Figuero [et al.] // Clin. Oral Invest. – 2012. – Vol. 16, № 5. – P. 1475-84.
399. Molecular analysis of fungal populations in patients with oral candidiasis using internal transcribed spacer region / S. Ieda, M. Moriyama, T. Takashita [et al.] // PLoS ONE [Electronic Resource]. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e101156.
400. Mongardini, C. Light-activated disinfection using a light-emitting diode lamp in the red spectrum: clinical and microbiological short-term findings on periodontitis patients in maintenance. A randomized controlled split-mouth clinical trial / C. Mongardini, G.L. Di Tanna, A. Pilloni // Las. Med. Sci. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 1-8.

401. 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. 149-53.
402. Mucosal microbiome in patients with recurrent aphthous stomatitis / K. Hijazi, T. Lowe, C. Meharg [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2015. – Vol. 94, № 3, Suppl. – P. 87S-94S.
403. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial / R.V. Lalla, L.E. Choquette, R.S. Feinn [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2012. – Vol. 143, № 4. – P. 370-6.
404. 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. 532-44.
405. Novel Aggregation Properties of *Candida albicans* Secreted Aspartyl Proteinase Sap6 Mediate Virulence in Oral Candidiasis / R. Kumar, D. Saraswat, S. Tati, M. Edgerton // *Infect. Immun.* – 2015. – Vol. 83, № 7. – P. 2614-26.
406. 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. 419-24.
407. Oral *Candida albicans* isolates from HIV-positive individuals have similar in vitro biofilm-forming ability and pathogenicity as invasive *Candida* isolates / J.C. Junqueira, B.B. Fuchs, M. Muhammed [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2011. – № 11. – P. 247.
408. Oral *Candida* carriage and immune status in Thai human immunodeficiency virus-infected individuals / P. Thanyasrisung, P. Kesakomol, P. Pipattanagovit [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2014. – Vol. 63, Pt. 5. – P. 753-9.
409. Oral *Candida* colonization and its relation with predisposing factors in HIV-infected children and their uninfected siblings in Brazil: the era of highly active antiretroviral therapy / D.F. Cerqueira, M.B. Portela, L. Pomarico [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2010. – Vol. 39, № 2. – P. 188-94.

410. Oral candidosis in lichen planus: the diagnostic approach is of major therapeutic importance / C. Kragelund, L. Kieffer-Kristensen, J. Reibel, E.P. Bennett // Clin. Oral Invest. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 957-65.
411. Oral candidosis: characterization of a sample of recurrent infections and study of resistance determinants / F. Galle, M. Sanguinetti, G. Colella [et al.] // N. Microbiol. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 379-89.
412. Oral hairy leukoplakia / V. Noonan, M.A. Lerman, S.B. Woo, S. Kabani // J. Massachusetts Dent. Soc. – 2013. – Vol. 62, № 3. – P. 49.
413. Oral health-related quality of life of patients with oral lichen planus, oral leukoplakia, or oral squamous cell carcinoma / J. Karbach, B. Al-Nawas, M. Moergel, M. Daublander // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2014. – Vol. 72, № 8. – P. 1517-22.
414. Oral leukoplakia manifests differently in smokers and non-smokers / J.S. Lima, S. Pinto Ddos Jr., S.O. Sousa, L. Correa // Braz. Oral Res. – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 543-9.
415. 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. 105-12.
416. Oral tissues and orthodontic treatment: common side effects / G. Farronato, L. Giannini, G. Galbiati [et al.] // Minerva Stomatol. – 2013. – Vol. 62, № 11-12. – P. 431-46.
417. Owotade, F.J. Virulence of oral Candida isolated from HIV-positive women with oral candidiasis and asymptomatic carriers / F.J. Owotade, M. Patel // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2014. – Vol. 118, № 4. – P. 455-60.
418. Oxidant/antioxidant status in recurrent aphthous stomatitis / S. Arikan, C. Durusoy, N. Akalin [et al.] // Oral Dis. – 2009. – Vol. 15, № 7. – P. 512-5.
419. Pathogenicity mechanisms and host response during oral Candida albicans infections / B. Hebecker, J.R. Naglik, B. Hube, I.D. Jacobsen // Exp. Rev. Antiinfect. Ther. – 2014. – Vol. 12, № 7. – P. 867-79.

420. PDT in non-surgical treatment of periodontitis in HIV patients: a split-mouth, 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.

421. 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. 92-7.

422. 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.

423. Photodynamic antimicrobial therapy of curcumin in biofilms and carious dentine / N.C. Araujo, C.R. Fontana, V.S. Bagnato, M.E. Gerbi // *Las. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 629-35.

424. Photodynamic inactivation of biofilms formed by *Candida* spp., *Trichosporon mucoides*, and *Kodamaea ohmeri* by cationic nanoemulsion of zinc 2,9,16,23-tetrakis(phenylthio)-29H, 31H-phthalocyanine (ZnPc) / J.C. Junqueira, A.O. Jorge, J.O. Barbosa [et al.] // *Las. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 1205-12.

425. 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. 208-14.

426. Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical, microbiologic, immunoinflammatory, 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. e277-86.

427. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review / H. Gursoy, C. Ozcakir-Tomruk, J. Tanalp, S. Yilmaz // *Clin. Oral Invest.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 1113-25.

428. Prasad, J.L. Oral hairy leukoplakia in patients without HIV: presentation of 2 new cases / J.L. Prasad, E.A. Bilodeau // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2014. – Vol. 118, № 5. – P. e151-60.

429. Preliminary findings on the correlation of saliva pH, buffering capacity, flow, Consistency and Streptococcus mutans in relation to cigarette smoking / M.A. Voelker, M. Simmer-Beck, M. Cole [et al.] // J. Dent. Hyg. – 2013. – Vol. 87, № 1. – P. 30-7.

430. 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.

431. Presence of Candida in recurrent aphthous stomatitis / A. Eguia, C. Marcos-Arias, E. Eraso [et al.] // Rev. Iberoam. Micol. – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. 271-2.

432. 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. 736-44.

433. Protection of mice from oral Candidiasis by heat-killed enterococcus faecalis, possibly through its direct binding to Candida albicans / S.A. Ishijima, K. Hayama, K. Ninomiya [et al.] // Med. Mycol. J. – 2014. – Vol. 55, № 1. – P. E9-E19.

434. Pyrosequencing Analysis of Subgingival Microbiota in Distinct Periodontal Conditions / O.J. Park, H. Yi, J.H. Jeon [et al.] // J. Dent. Res. – 2015. – Vol. 94, № 7. – P. 921-7.

435. Oral leukoplakia in China: a review / X. Zhang, C. Li, Y. Song, P.A. Reichart // Oral Maxillofac. Surg. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 195-202.

436. Rautemaa, R. Oral candidosis--clinical challenges of a biofilm disease / R. Rautemaa, G. Ramage // Crit. Rev. Microbiol. – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 328-36.

437. Recurrent aphthous stomatitis / V. Noonan, M.A. Lerman, S.B. Woo, S. Kabani // J. Massachusetts Dent. Soc. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 39.
438. Recurrent aphthous stomatitis: a review / M. Chavan, H. Jain, N. Diwan [et al.] // J. Oral Pathol. Med. – 2012. – Vol. 41, № 8. – P. 577-83.
439. Reducing dental plaque formation and caries development. A review of current methods and implications for novel pharmaceuticals / P. Kalesinskas, T. Kacergius, A. Ambrozaitis [et al.] // Stomatologija. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. 44-52.
440. 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. 1442-52.
441. 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. e68-73.
442. 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. 440-51.
443. Saliva microbiota carry caries-specific functional gene signatures / F. Yang, K. Ning, X. Chang [et al.] // PLoS ONE [Electronic Resource]. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e76458.
444. Salivary and serum interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with leukoplakia and oral cancer / V. Brailo, V. Vucicevic-Boras, J. Lukac [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cirugia Bucal. – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. e10-5.
445. Salivary biomarkers in a biofilm overgrowth model / T. Morelli, M. Stella, S.P. Barros [et al.] // J. Periodontol. – 2014. – Vol. 85, № 12. – P. 1770-8.
446. Salivary IL-6 levels in oral leukoplakia with dysplasia and its clinical relevance to tobacco habits and periodontitis / M. Sharma, I. Bairy, K. Pai [et al.] // Clin. Oral Invest. – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 705-14.

447. Salivary infectious agents and periodontal disease status / I. Saygun, N. Nizam, I. Keskiner [et al.] // J. Periodont. Res. – 2011. – Vol. 46, № 2. – P. 235-9.
448. Salivary lactoferrin in HIV-infected children: correlation with *Candida albicans* carriage, oral manifestations, HIV infection and its antifungal activity / T.P. Alves, A.C. Simoes, R.M. Soares [et al.] // Arch. Oral Biol. - 2014. – Vol. 59, № 8. – P. 775-82.
449. Salivary levels of Tumour Necrosis Factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis / A. Eguia-del Valle, R. Martinez-Conde-Llamosas, J. Lopez-Vicente [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cirugia Bucal. – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. e33-6.
450. Sarkar, R. Clinicopathologic assessment of *Candida* colonization of oral leukoplakia / R. Sarkar, G.P. Rathod // Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2014. – Vol. 80, № 5. – P. 413-8.
451. Scheres, N. Gingival fibroblast responsiveness is differentially affected by *Porphyromonas gingivalis*: implications for the pathogenesis of periodontitis / N. Scheres, W. Crielaard // Mol. Oral Microbiol. – 2013. – Vol. 28, № 3. –P. 204-1.
452. Sequences type analysis of *Candida albicans* isolates from Iranian human immunodeficiency virus infected patients with oral candidiasis / F. Katiraei, V. Khalaj, A.R. Khosravi, M. Hajiabdolbaghi // Acta Med. Iran. – 2014. – Vol. 52, № 3. – P. 187-91.
453. Simon-Soro, A. Solving the etiology of dental caries / A. Simon-Soro, A. Mira // Trends Microbiol. – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 76-82.
454. Slebioda, Z. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review / Z. Slebioda, E. Szponar, A. Kowalska // Arch. Immunol. Ther. Experim. – 2014. – Vol. 62, № 3. – P. 205-15.
455. Smoking decreases structural and functional resilience in the subgingival ecosystem / V. Joshi, C. Matthews, M. Aspiras [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2014. – Vol. 41, № 11. – P. 1037-47.

456. Smoking-related cotinine levels and host responses in chronic periodontitis / J.L. Ebersole, M.J. Steffen, M.V. Thomas, M..Al-Sabbagh // *J. Periodont. Res.* – 2014. – Vol. 49, № 5. – P. 642-51.
457. 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.
458. Spectrophotometric analysis of the expression of secreted aspartyl proteinases from *Candida* in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma / S. Rehani, N.N. Rao, A. Rao [et al.] // *J. Oral Sci.* – 2011. – Vol. 53, № 4. – P. 421-5.
459. Stability and resilience of oral microcosms toward acidification and *Candida* outgrowth by arginine supplementation / J.E. Koopman, W.F. Roling, M.J. Buijs [et al.] // *Microb. Ecol.* – 2015. – Vol. 69, № 2. – P. 422-33.
460. Stoopler, E.T. Recurrent aphthous stomatitis / E.T. Stoopler, T. Musbah // *CMAJ Canad. Med. Assoc. J.* – 2013. – Vol. 185, № 5. – P. E240.
461. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the human mouth: a sticky situation / K.H. Metwalli, S.A. Khan, B.P. Krom, M.A. Jabra-Rizk // *PLoS Pathogens.* – 2013. – Vol. 9, № 10. – P. e1003616.
462. Structural genomics studies of human caries pathogen *Streptococcus mutans* / L. Li, J. Nan, D. Li [et al.] // *J. Struct. Function. Gen.* – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 91-9.
463. Struzycka, I. The oral microbiome in dental caries / I. Struzycka // *Pol. J. Microbiol.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 127-35.
464. Studies on the possible aetiological role of different *Candida* species in pathogenesis of dentine caries by monitoring the calcium release from tooth particles / B. Szabo, L. Majoros, E. Papp-Falusi [et al.] // *Acta Microbiol. Immunol. Hungar.* – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. 11-7.
465. 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. 239-45.

466. Sub-inhibitory concentrations of antifungals suppress hemolysin activity of oral *Candida albicans* and *Candida tropicalis* isolates from HIV-infected individuals / S. Anil, M. Hashem, S. Vellappally [et al.] // *Mycopathologia*. – 2014. – Vol. 178, № 3-4. – P. 207-15.

467. Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis / E.G. Mima, A.C. Pavarina, L.N. Dovigo [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodont.* – 2010. – Vol. 109, № 3. – P. 392-401.

468. Susceptibility of *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus mutans* biofilms to photodynamic inactivation: an in vitro study / C.A. Pereira, R.L. Romeiro, A.C. Costa [et al.] // *Las. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 341-8.

469. 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. 117-21.

470. The anti-adhesive mode of action of a purified mushroom (*Lentinus edodes*) extract with anticaries and antigingivitis properties in two oral bacterial pathogens / C. Signoretto, A. Marchi, A. Bertoncelli [et al.] // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2014. – Vol. 14. – P. 75.

471. The development of drug-free therapy for prevention of dental caries / F. Chen, Z. Jia, K.C. Rice [et al.] // *Pharm. Res.* – 2014. – Vol. 31, № 11. – P. 3031-7.

472. 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.

473. The subgingival microbiome of clinically healthy current and never smokers / M.R. Mason, P.M. Preshaw, H.N. Nagaraja [et al.] // *Isme J.* – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 268-72.

474. The use of CA-IX as a diagnostic method for oral leukoplakia / M. Perez-Sayans, J.M. Suarez-Penaranda, M. Torres-Lopez [et al.] // *Biotechn. Histochem.* – 2015. – Vol. 90, № 2. – P. 124-31.

475. Topical therapies for oral lichen planus management and their efficacy: a narrative review / J. Bagan, D. Compilato, C. Paderni [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18, № 34. – P. 5470-80.
476. Trombelli, L. A review of factors influencing the incidence and severity of plaque-induced gingivitis / L. Trombelli, R. Farina // *Minerva Stomatol.* – 2013. – Vol. 62, № 6. – P. 207-34.
477. Urban legends series: oral candidosis / M. Manfredi, L. Polonelli, J.M. Aguirre-Urizar [et al.] // *Oral Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 245-61.
478. Urban legends series: oral leukoplakia / P.G. Arduino, J. Bagan, A.K. El-Naggar, M. Carrozzo // *Oral Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 7. – P. 642-59.
479. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis / L. Baccaglini, R.V. Lalla, A.J. Bruce [et al.] // *Oral Dis.* – 2011. – Vol. 17, № 8. – P. 755-70.
480. 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. 615-21.
481. Variation in biofilm formation among blood and oral isolates of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* / M. Villar-Vidal, C. Marcos-Arias, E. Eraso, G. Quindos // *Enfermed. Infec. Microbiol. Clin.* – 2011. – Vol. 29, № 9. – P. 660-5.
482. Wu, L. Relationship between the genotype of *Candida albicans* and oral lichen planus / L. Wu, Z.T. Zhou, G.Y. Tang // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* – 2004. – Vol. 13, № 6. – P. 544-8.
483. Wu, W. Analysis of microbial diversity of supra-gingival plaque in dental caries / W. Wu, B. Hou // *Chung-Hua Kou Chiang i Hsueh Tsa Chih.* – 2014. – Vol. 49, № 12. – P. 742-7.











**«Федеральный институт промышленной собственности»
(ФИПС)**

Бережновская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993

Toseland (N-497) 246-60-15 Quate (N-495) 531-63-18

УВЕДОМЛЕНИЕ О ПОСТУПЛЕНИИ ЗАЯВКИ

09.02.2015	007234	2015104598
<i>Дата поступления</i>	<i>Входящий №</i>	<i>Регистрационный №</i>

[illegible]

Количество листов	43	Фамилия лица, принявшего документы
Количество документов, подтверждающих уплату пошлины	1	Сергеева Н.Н.
Количество изображений	0	

073 817
13 FEB 2015
100 240 00 10
[Signature]

Форма № 94 ИЗ, ПМ, ПО-2011

Федеральная служба по интеллектуальной собственности
Федеральное государственное бюджетное учреждение

**«Федеральный институт промышленной собственности»
(ФИПС)**

Бережковский наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

УВЕДОМЛЕНИЕ О ПОСТУПЛЕНИИ ЗАЯВКИ

01.04.2015	018557	2015111907
<i>Дата поступления</i>	<i>Входящий №</i>	<i>Регистрационный №</i>

Дата поступления 01 АПР 2015		(11) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ № 018557	ВХОДЯЩИЙ № 2015111907
(10) Дата перевода международной заявки на национальную фазу:			
ФИПС ОТЗЫВ ☐ (8A) (запатентованный номер международной заявки и дата международной подачи, регистрационный номер заявки) ☐ (8T) (номер и дата международной публикации международной заявки)		Адрес для переписки ЛЕНИНА, 3, УФА-ЦЕНТР, 450077. БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ ПАТЕНТНЫЙ ОТДЕЛ. Телефон: (347) 272-42-22 Факс: 272-37-51 E-mail:	
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Российской Федерации на изобретение		Адрес для секретной переписки (если имеется)	
(34) НАЗВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ С ЭЛЕМЕНТАМИ ГИПЕРКЕРАТОЗА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА			
(71) ЗАЯВИТЕЛЬ (Указывается полное имя или наименование (полное фирменное наименование) лица, являющегося заявителем, включая название страны и полный почтовый адрес) УСМАНОВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА ГЕРАСИМОВА ЛАРИСА ПАВЛОВНА КАБИРОВА МИЛЛЮША ФАУЗИЕВНА Укажите как платить: ☐ государственному ведомству, исполняющему работу (укажите наименование) ☐ исполнителю работ по ☐ государственному ☐ муниципальному контракту, включая работ (укажите наименование) Контракт от _____ № _____		ОГРН КОД страны по стандарту ВИС ST. 3 (код из двух знаков) RU	
(74) ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ЗАЯВИТЕЛЯ Указывается (полное наименование) наименование (наименование) для выдачи патента по патентному делу (указать) лицо в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам Фамилия, имя, отчество (если нет фамилии) Адрес:		Характер ☐ Патентный (первичный) ☐ Новое представление Факс: E-mail:	
Срок представительства (указывается в случае назначения иного представителя по представительному договору)		Регистрационный (и номер (и патентный) номер)	

ОТД №17

03 АПР 2015

240 60 15

e

Количество листов	47	Фамилия лица, принявшего документы
Количество документов, подтверждающих уплату пошлины	1	Рыжова М.А.
Количество изображений	0	