

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

На правах рукописи

Васильева Надежда Александровна

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

3.1.7. – СТОМАТОЛОГИЯ

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
д.м.н., профессор Булгакова Альбина Ирековна,
д.фарм.н., профессор Шикова Юлия Витальевна

Уфа - 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА	19
1.2 Иммунологические аспекты этиопатогенеза воспалительных заболеваний пародонта	26
1.3 Системные и местные факторы риска воспалительных заболеваний пародонта	33
1.4 Современные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием биопрепаратов	42
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1 Клинико-эпидемиологические методы исследования распространенности воспалительных заболеваний пародонта.....	49
2.2 Клинико-стоматологические методы исследования	53
2.2.2 Рентгенологические методы исследования	60
2.3 Иммунологические методы исследования.....	62
2.3.1 Исследования общего иммунологического статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта	63
2.3.2 Иммунологическое исследование показателей местного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта	65
2.3.3 Исследование теста миграции лейкоцитов.....	67
2.3.4 Исследование цитограмм.....	68
2.4 Методы технологии изготовления лекарственных веществ	69
2.4.1 Методы исследований.....	73
2.5 Физико-химические методы.....	74
2.6 Биофармацевтические методы исследований	74
2.6.1 Определение агрегативной устойчивости центрифугированием.....	74
2.6.2 Определение условий хранения и сроков годности мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы	75

2.6.3	Определение рН мази.....	75
2.6.4	Определение агрегативной устойчивости мазевых композиций центрифугированием	76
2.6.5	Определение высыхаемости мазевых основ и мазей	76
2.6.6	Определение фармацевтической доступности действующих веществ из мази методом равновесного диализа	77
2.6.7	Определение фармацевтической доступности карандаша методом тонкослойной хроматографии.....	77
2.6.8	Определение подлинности метронидазола в мази и карандаше	78
2.6.9	Количественное определение метронидазола в мази и карандаше	79
2.6.10	Определение подлинности спиртового экстракта мелонеллы	80
2.6.11	Определение количественного содержания экстракта мелонеллы	80
2.6.12	Определение подлинности анестезина	81
2.6.13	Определение количественного содержания анестезина в мази или карандаше.....	82
2.7	Статистические методы исследования.....	82
ГЛАВА 3 АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ЖИТЕЛЕЙ Г. УФА.		85
3.1	Общая эколого-демографическая характеристика г.Уфа	85
3.2	Территориальная распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта у жителей г. Уфа.....	87
3.3	Сравнительный анализ общих и местных факторов риска в г. Уфа	94
3.4	Выявленные социально – гигиенические закономерности у жителей г. Уфа ..	97
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА		111
4.1	Общая характеристика стоматологического статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта	111
4.2	Исследования показателей системного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта	116

4.2.1 Оценка состояния иммунной системы у больных воспалительными заболеваниями пародонта по данным анамнеза и анкетирования	119
4.2.2 Исследования показателей гемограммы у больных воспалительными заболеваниями пародонта.....	121
4.2.3 Исследования показателей иммунограммы у больных воспалительными заболеваниями пародонта.....	123
4.3 Исследования показателей гуморального местного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта	127
ГЛАВА 5 ТЕХНОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ МАЗИ И КАРАНДАША ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ БИОПРЕПАРАТА ПРОДУКТА ПЧЕЛОВОДСТА ЭКСТРАКТА МЕЛОНЕЛЛЫ	146
5.1 Выбор оптимальной композиции вспомогательных веществ: биофармацевтические исследования <i>in vitro</i>	146
5.1.1 Исследования по выбору оптимальной основы - носителя для наружных лекарственных форм	146
5.1.2 Технологическая схема изготовления мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы.....	151
5.2 Изучение намазывающей способности мази.....	156
5.3 Определение высыхаемости основы и мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы.....	156
5.4.. Разработка норм качества мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы	158
5.5Определение условий хранения и сроков годности мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы	158
5.6Разработка состава, технологии получения карандашей с метронидозолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы.....	159
5.7 Технология приготовления стоматологических карандашей с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы	166
5.8 Определение рН основ и медицинских карандашей	167

5.9	Определение фармацевтической доступности in vitro карандашей	168
5.10	Определение pH основ и медицинских карандашей	169
5.11	Стандартизация и определение сроков годности медицинских карандашей с экстрактом мелонеллы.....	170
5.12	Определение условий хранения и сроков годности медицинских карандашей с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы	170
ГЛАВА 6 КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОПРЕПАРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ.....		
		174
6.1	Стоматологическое состояние полости рта в результате комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта с биопрепаратом на основе экстракта мелонеллы	174
6.2	..Результаты исследования пародонтограммы у пациентов после комплексного лечения с биопрепаратом на основе продукта пчеловодства пролонгированного действия.....	183
ГЛАВА 7 ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОПРЕПАРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА.....		
		198
7.1	Влияние биологических препаратов пролонгированного действия на показатели системного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.....	198
7.2	Влияние биологических препаратов пролонгированного действия на морфофункциональный статус местного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта	201
7.3	Влияние биопрепаратов на основе продукта пчеловодства экстракта мелонеллы на микробный состав, состояние эпителия, соединительной ткани по данным исследования цитограмм	217
	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	263
	ВЫВОДЫ.....	275

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	278
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	282
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	341

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

Клинический результат лечения ВЗП зависит не только от микробиоценоза полости рта, но и от состояния общего и местного иммунитета организма (Булгакова А.И., 2020; Рединова Т.Л. и др., 2020; Атрушкевич В.Г. и др., 2021; Орехова Л.Ю. и др., 2021). Сформированный местный очаг инфекции в полости рта действует подавляюще на систему общего иммунного статуса и является прямым отражением негативного влияния на общесоматическое здоровье. Заболевания пародонта, развившиеся на фоне сопутствующей соматической патологии отличаются длительным и прогрессирующим течением с частыми рецидивами. Сохранение здорового состояния полости рта и восстановление нарушенных функций зубочелюстной системы, оказывает опосредованное влияние на улучшение нормального функционирования всего организма человека, повышает его качество жизни, социальный статус (Леонтьев В.К., 2017; Гилева О.С., 2018; Кабирова М.Ф., 2020). Высокая распространенность и нуждаемость в лечении заболеваний пародонта определяет необходимость поиска наиболее оптимальных средств и методов точной и своевременной диагностики, успешного, персонализированного лечения с учетом выявленных особенностей этиологических и патогенетических механизмов развития ВЗП, с устранением модифицируемых общих и местных факторов риска и определением мер дальнейшей поддерживающей терапии и диспансерного наблюдения (Грудянов А.И. и др., 2020; Цепов Л.М. и др., 2020).

На сегодняшний день окончательно не решена актуальная проблема ВЗП: найти новые научные подходы и способы достижения стойкой клинической ремиссии. Разработка современных лекарственных форм, разработанных по технологии с учетом этиопатогенеза заболевания с максимальным клиническим эффектом без побочных проявлений и минимальной стоимости при их производстве, является одним из оптимальных решений повышения успешности терапии воспалительных заболеваний пародонта (Булгакова А.И. и др., 2020; Орехова Л.Ю. и др., 2020; Шикова Ю.В. и др., 2020). В повседневной практике в комплексной терапии ВЗП активно применяются лекарственные формы различного спектра действия, в том числе биологические препараты и

иммуномодуляторы (Грудянов А.И. и др., 2017; Шикова Ю.В. и др., 2018; Мирсаева Ф.З. и др., 2019; Булгакова А.И. и др., 2020). В настоящий момент одним из наиболее привлекательных и перспективных направлений является использование биопрепаратов, в том числе продукты пчеловодства – экстракт прополиса и мелонеллы (*Galleria melonella*) обладающие уникальными лечебными свойствами и имеющие ряд преимуществ – возможностью длительного применения, отсутствие, в основном, побочных эффектов и доступность сырья в нашем регионе (Шикова Ю.В. и др., 2015; Булгакова А.И. и др., 2015; 2019).

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и интенсивность развития воспалительных заболеваний пародонта у населения, проживающего в г.Уфа.
2. Установить приоритетную значимость общих и местных факторов риска воспалительных заболеваний пародонта у населения в г. Уфа.
3. Изучить клинико-иммунологический статус: клеточный и гуморальный иммунитет, а также микробиологический пейзаж тканей пародонта, состояние эпителия, лейкоцитов у больных с воспалительными заболеваниями пародонта.
4. Разработать состав и технологию получения стоматологической мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы и стоматологического карандаша с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы и изучить фармацевтическую доступность.
5. Разработать технологическую схему получения стоматологической мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы и стоматологического карандаша с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы и

определить оптимальные условия хранения и сроки годности разработанных средств.

6. Дать клинико-иммунологическое обоснование эффективности применения разработанных биопрепаратов на основе продукта пчеловодства стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия.

7. Разработать и внедрить в практику алгоритмы диагностики и комплексного лечения ВЗП с учетом морфофункциональных местных факторов защиты ротовой полости и приоритетных факторов риска в стоматологические организации.

8. Для практического здравоохранения сформулировать и предложить основные принципы и схемы оказания пародонтологической помощи населению с воспалительными заболеваниями пародонта в стоматологические организации г.Уфа.

Научная новизна

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

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

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

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

воспалительного процесса в пародонте.

Впервые на основании изучения физико-химических свойств мазевых композиций, с использованием технологических методов экспериментально разработан состав и технологическая схема приготовления мази с метронидазолом, экстрактом мелонеллы, анестезином (Патент РФ № 2 564 944, от 10.10.2015 г., Бюллетень № 28) и стоматологического карандаша пролонгированного действия с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы (Патент РФ № 2 558 935, от 08.07.2015 г., Бюллетень № 22).

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

Впервые разработан и внедрен новый комбинированный способ лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с применением биопрепаратов на основе продукта пчеловодства разработанных с экстрактом мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия (Патент РФ № 2 605 260, от 28.11.2016 г., Бюллетень № 35). На основе полученных данных дополнены некоторые механизмы реагирования иммунной системы у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

Понимание механизмов развития иммунологического реагирования организма при комплексной терапии пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с биопрепаратами на основе продукта пчеловодства

разработанных с экстрактом мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия позволят повысить качество и персонафикацию оказания пародонтологической помощи.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

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

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

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

Разработанный метод комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта способствует клиническому улучшению состояния тканей пародонта, нормализации гуморального местного иммунного реагирования полости рта, а

также снижение микробной нагрузки в пародонте и восстановление нормальной структуры эпителия.

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

Методология и методы исследования

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

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

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

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

Далее изучен клинический и иммунологический статус ротовой полости у больных с ВЗП. Затем была выдвинута гипотеза о возможности местного противовоспалительного, стимулирующего, регенерирующего воздействия на ткани пародонта при лечении ВЗП с помощью биопрепаратов на основе продукта

пчеловодства экстракта мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия. На третьем этапе изучалась доклиническая безопасность стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия на основе биопрепаратов продукта пчеловодства экстракта мелонеллы. На последнем этапе изучалась клиническая, иммунологическая, цитологическая эффективность использования усовершенствованного алгоритма применения стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия. Клиническое исследование одобрено ЛЭК БГМУ (протокол № 8 от 16.10.2017 года).

Основные положения, выносимые на защиту:

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

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

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

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

5. Комплексная местная терапия с введением стоматологической мази в пародонтальный карман и применением в домашних условиях стоматологического

карандаша повышает эффективность лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта: снижает количество колоний микроорганизмов, ассоциаций микстформ, дисбактериоз; стимулирует образование фибробластов, коллагена, регенерацию эпителия без цитопатологии по данным цитограмм, снижает выраженность признаков воспаления в тесте миграции лейкоцитов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

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

Внедрение результатов исследований в практику

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

д.м.н. Нестеров А.М.), стоматологической профессорской клиники «САНОДЕНТ» (директор, к.м.н. Валеев И.В.), стоматологической клиники «WaitStar» (директор, к.м.н. Солдатова Е.С.), «Клиника доктора Пономарёва» (директор Пономарёва Л.А.), «Хэппи Дент» (директор Карпенко М.В.), ООО «Формула улыбки» (директор Мухаметов Д.Э.), ООО «Уфастом» (директор Арсланова Г.Р.), ООО «Мастерская улыбок» (директор Черемисин В.А.) г. Уфа.

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

Личный вклад автора в выполнение работы

Автором изучена первичная медицинская и стоматологическая документация, проведено клинико-организационное и социологическое исследование, создание компьютерной базы. Разработаны протоколы исследований, позволяющие получать информацию по теме диссертации, осуществлять выкопировку сведений из официальной медицинской документации. Проанализирована современная отечественная и зарубежная литература по теме диссертационного исследования. Автор принимал непосредственное участие в разработке оригинального состава фармакологических композиций мази и карандаша, в иммунологических исследованиях системного и местного иммунитета, теста миграции лейкоцитов и цитологического исследования биопрепаратов тканей десны. Автором самостоятельно выполнены клиническое обследование и комплексное лечение больных ВЗП при традиционной терапии и по усовершенствованному алгоритму, статистическая обработка результатов исследования, проведен анализ, обобщение, интерпретация полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Научные результаты, обобщённые в диссертационной работе

Васильевой Н.А., получены автором самостоятельно на базе кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, фармацевтической технологии с курсом биотехнологии, лабораторной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и ряд стоматологических организаций с государственной и частной форм собственности г. Уфа.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на: заседаниях кафедр пропедевтики стоматологических заболеваний и технологии изготовления лекарственных веществ с курсом биотехнологии ИПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, 2016–2022); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2014); II Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием «Спектрометрические методы анализа» (Казань, 2014); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2015); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2015); Научно-практической конференции «Новейшие достижения в стоматологии» (Севастополь, 2015); Научно-практической конференции «Новейшие достижения в стоматологии» (Симферополь, 2015); Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию стоматологического факультета ДГМА (Махачкала, 2015); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2016); Международной научно-практической конференции «Перспективы развития современной медицины» (Воронеж, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2017); Первой Международной научно-практической конференции по пчеловодству в Чеченской Республике «Современные проблемы пчеловодства» (Грозный, 2017);

Республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2017); Научно-практической конференции «Северная столица» с международным участием (Санкт–Петербург, 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2018); Научно-практической конференции в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины РКЛМ (Москва, 2019); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы в стоматологии» (Уфа, 2020), Научно-практической конференции в рамках VI Российского конгресса лабораторной медицины РКЛМ (Москва, 2020), Научно-практической конференции в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (Москва, 2021), Форуме «Стоматология Республики Башкортостан» (Уфа, 2022); Всемирном конгрессе пародонтологии EuroPerio (Копенгаген (Дания), 2022).

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

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

Структура и объём диссертации

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

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и распространенность воспалительных заболеваний пародонта

Эпидемиология - фундаментальная наука о здоровье и о закономерных причинах возникновения, распространения, течения заболевания среди исследуемых групп населения с выявлением влияния на человека множества факторов: наследственных, социально-бытовых условий и образа жизни, состояние окружающей среды. Описательная эпидемиология в стоматологии рассматривает этиологию и распространение стоматологических болезней среди населения, аналитическая выявляет взаимосвязи между стоматологическими заболеваниями с факторами риска; экспериментально-аналитическая оценивает медицинскую и экономическую эффективность различных методов лечебной и профилактической помощи (ЛПП). Эпидемиологический анализ особенностей распространения ВЗП проводится для определения медицинской и социально-экономической значимости болезни и определения ее место в структуре патологии населения; изучения закономерностей распространения болезни во временных периодах (по годам, месяцам и т.п.), по территории распространения среди различных (возрастных, половых, профессиональных, этнических, социальных и др.) групп населения; выявления причинно-следственных связей заболеваемости с действующим фактором риска; разработки рекомендаций по оптимизации профилактики исследуемой патологии [270,416]. Публикации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) показали, что эпидемиологический метод наиболее часто используется для выявления закономерностей возникновения и распространения различных соматических заболеваний: кардиологических, эндокринологических, онкологических, психиатрических и других болезней и состояний организма [107].

В последние годы во всем мире уделяется повышенное внимание анализу распространенности и интенсивности кариеса зубов и заболеваний пародонта [14,15]. Европейской Комиссией по здравоохранению для объективного определения стоматологического здоровья населения рекомендовано регистрировать кариес зубов и болезней пародонта по единому, наиболее информативному индексу CPITN. Распространенность болезней пародонта, определяется числом у лиц, имеющих различные патологии тканей пародонта, среди всех жителей обследуемого населенного пункта, региона, возрастной категории, профессиональной группы, показатель вычисляется в процентах. Распространенность ВЗП до 20% принимать за низкий уровень, от 21% до 50% - средний; от 51% и более за высокий [11,102,112,126]. В 2013 году ВОЗ предложил для эпидемиологических исследований стоматологических индикаторов использовать новую унифицированную карту и вопросник [115]. На сегодняшний день ВЗП занимают одну из лидирующих позиций в структуре стоматологической заболеваемости населения в мире. Исследования, проведенные в 136 странах по методике, предложенной ВОЗ показали, что тяжелая степень ВЗП распространена в мире у 15-25% населения, средняя встречается — у 30-45% лиц и в ключевой возрастной группе 35-45 лет здоровый пародонт имеют только 2-8% населения [221,233,241]. С возрастом распространенность ВЗП во всех странах и групп населения возрастает [139,163,424].

В самом трудоспособном и социально активном возрасте 35-44 лет в 7 из 35 стран мира пародонтит (с деструкцией тканей) обнаруживается у 75% населения, в 13 государствах от 40 до 75% случаев, в 15 странах у 40% обследованных [477,482]. Здоровый пародонт среди лиц молодого возраста американского континента имеют 18% населения, на территории ЕС до 20%, в экономически развитых европейских странах составляет в среднем 15-20 человек на 1000 населения.

Население молодого возраста стран Африки и ЮгоВосточной Азии заболеваниями пародонта страдают 90% и 95% соответственно. Агрессивные формы ВЗП в Европе и США встречаются (2—5% всех случаев) [446]. За

последние 20-30 лет эпидемиологическая обстановка в мире почти не изменилась. В Америке распространенность болезней пародонта у лиц в возрасте старше 40 лет составляет в среднем 80% [490].

Интенсивность поражения в 35-44 года составила в среднем 1,1 здоровый секстант пародонта, пародонтальные карманы глубиной 6 мм и более определили у 5-15% лиц, у 30% пожилых людей в возрасте 65-74 лет отсутствовали все свои естественные зубы. В Европе в 15-19 лет в среднем выявляется 2,7 здоровых секстантов у (55-99%) лиц, среди признаков поражения 51% имеют зубные отложения, 19% кровоточивость десен и у 10–15 % населения обнаружены глубокие пародонтальные карманы, поражены пять и более секстантов [392].

По индексу CPITN в Германии абсолютно здоровыми и не нуждающихся в лечении заболеваний пародонта определили только у 2,8% населения. Из признаков патологии у 9% лиц регистрировали кровоточивость десен, у 44% пациентов глубина пародонтальных карманов до 6 мм и 16% имели глубину кармана более 6 мм. С возрастом частота пародонтита тяжелой степени на всех континентах возрастала. По данным A. Russel, пародонтальный индекс в группе 40-50 лет различен в разных странах, в среднем составил от 1,17 на Аляске до 3,30 в Таиланде. По некоторым данным пародонтальный индекс после 60 лет равен 2,35, что подтверждает о нарастании с возрастом деструктивных изменений в тканях пародонта.

В 2019 году по данным GBD распространенность пародонтита тяжелой степени в мире зарегистрировано уже 1,1 миллиарда случаев [349,358].

С возрастом увеличивается не только распространенность и интенсивность поражения ВЗП, но и потеря эпителиального прикрепления, убедительно доказанное в многолетнем обследовании американских служащих от 18 до 80 лет. Результаты констатировали, что потеря эпителиального прикрепления тканей пародонта с возрастом прогрессирует: у 76% служащих была от 2-5,5 мм, из них у 7,6% лиц составила более 6 мм [286,481].

По статистическим данным пародонтит стоит, в том числе, на первом месте, как причина удаления постоянных зубов в стоматологических клиниках во всем

мире. В США у 20–30 % людей вследствие болезней пародонта удалены от 1-19 зубов с последующими функциональными нарушениями. В Германии 25% населения имеют полную потерю зубов. В России у 40-75% населения отсутствует более одного постоянного зуба во всех возрастных группах. Отсутствующие зубы могут быть показателем не только социально-экономического уровня жизни, но и объективно отражать общее состояние организма, психологическое и физическое здоровье и быть индикатором функционального возраста зубочелюстной системы человека, что имеет важное медико-социальное значение при государственном планировании оказания стоматологической помощи населению и внедрения улучшенных вариантов лечения пародонтита и мер профилактики [269,391,451].

В последние годы в ряде индустриализованных странах наблюдается позитивная тенденция сохранения естественных зубов, особенно у лиц старших возрастных групп. Более 50% всего объема научно-исследовательских работ в области стоматологии в странах Европы, направлены не только на исследование причин и изучение особенностей патогенеза болезни, но и на поиск эффективного, мульти/междисциплинарного лечения заболеваний пародонта и поддерживающей терапии [283,416,480]. Обзор публикаций показал, что в США и Великобритании на ранних стадиях ВЗП проводилась стандартная консервативная терапия и на поздних стадиях развития воспалительно-деструктивного процесса хирургические вмешательства [321,332,350,360,378,486].

В некоторых странах Евросоюза, где сохранилось государственное финансирование университетских клиник и закупалось дорогостоящее оборудование, наиболее активно велись научные исследования в целях определения степени эффективности наиболее перспективных новых методов и способов лечения ВЗП, разрабатывались и широко внедрялись в повседневную практику микроинвазивные нехирургические методики при внутрикостных дефектах M-MIST и однолоскутный подход (SFA) лечения заболеваний пародонта [471]. При тяжелых поражениях с деструкцией костных тканей пародонта применялись оперативные методы лечения, включая дизайн модифицированных

разрезов методом «салфетка», введения регенеративных материалов, биоматериалов и трансплантатов соединительной ткани, проводились реконструктивные операции с имплантацией НРТ-мембран, а также временное шинирование зубного ряда при помощи сетчатых конструкций из стекловолокна. При невозможности достижения стойкой клинической ремиссии в сложных пародонтологических случаях, проводили полное удаление оставшихся зубов с последующим рациональным протезированием на установленных в качестве опоры современных зубных имплантатов. Согласно публикациям Европейской федерации пародонтологии (EFP) 2022, стоматологам в Европе удалось добиться стойкой клинической ремиссии лечения ВЗП в 68-72% случаев. Председатель Всемирного конгресса EuroPerio-10 (2022) Дэвид Эррера сообщил, что цель улучшения знаний и компетенций стоматологов, направленные на улучшения здоровья полости рта и десен, в настоящее время в Европе уже достигнута [471].

По результатам двух Национальных эпидемиологических обследований ВЗП, проведенных в России в ключевых возрастных группах населения (6, 12, 15, 35-44, 65 лет и старше) сформирован общероссийский банк данных. Исследования показали, что распространенность и интенсивность ВЗП на территории Российской Федерации остается высокой, признаки поражений тканей пародонта установлены у более 40% подростков и от 80% взрослых. Распространенность и тяжесть поражения заболеваний пародонта с возрастом увеличивается и после 30 лет достигает 85–90 %. Пик заболеваемости приходится на ключевой возраст 35-44 года, интенсивность признаков поражения пародонта в среднем составила 3,72 секстанта, преобладали секстанты с кровоточивостью десен 18%, зубным камнем 46% и 16% имели пародонтальные карманы. В возрасте 65 лет и старше признаки поражения тканей пародонта выявлены практически у всех обследованных лиц, из них у 29% регистрировались пародонтальные карманы различной глубины, из них у 7% населения глубиной от 6 мм и более [93,112,381]. Количество исключенных секстантов в среднем составило 3,24. К 65 годам у жителей России отсутствует от одного до 20 и более своих зубов в полости рта из-за заболеваний пародонта [64,113,115,269]. Проведенные исследования показали, что тяжесть течения

заболевания зависела от многих социально-экономических факторов уровня жизни, уровня образования, мотивации [177]. Средняя степень развития пародонтита имела наивысшую распространенность, в 3 – 5 раз реже встречалась легкая степень патологии пародонта [139,424] и здоровый пародонт у 10 – 12% населения России. До 35 лет из клинических признаков при начальной стадии пародонтита и гингивита встречается в 32% случаев кровоточивость десен и зубные отложения 21% [115,257]. С возрастом количество больных с ВЗП увеличивалось, средняя и тяжелая степень выявлялась у 25-85% населения, пародонтальный карман в 5,58% случаев и у лиц молодого возраста определяется активное прогрессирование степени тяжести заболевания с частыми рецидивами [193,234,253].

По данным литературных источников в настоящее время недостаточно публикаций, посвященных вопросам распространенности и интенсивности признаков заболеваний пародонта в регионах РФ и многолетних проспективных эпидемиологических исследований. Проведенные в Нижнем Новгороде и Нижегородской области исследования показали, что уже к 30 годам более 50% населения имеют различные клинические проявления заболеваний пародонта. Эпидемиологическое обследование, проведенные в Удмуртии Ю.Г. Тарасовой и соавторами [234] выявили снижение заболеваемости ВЗП за десятилетний период с 2008 по 2018 год в детском и юношеском возрасте. В пожилой возрастной категории определили достоверный рост и увеличение количество пациентов с тяжелыми формами пародонтита. В г. Челябинск легкая степень ХГП определили у 28,8% пациентов и ХГП средней степени страдали около 50% лиц. И.Д. Ушницкий и соавторы [253], доказали, что через год после обучения детей правилам соблюдения гигиены полости рта, распространенность гингивита достоверно снизилась в 2 раза. Ретроспективный анализ обращаемости населения в г. Самара проведенные А.М. Нестеровым и соавторами [193], показали, что генерализованная форма пародонтита выявлена у 67,5% лиц и у 32,5% определили локализованную форму развития, наивысшие показатели распространенности ХГП встречаются в возрасте 55-64 лет. Стабилизацию ХГП

достигли при комплексном лечении с легкой формой у 45% лиц, со средней степенью поражения у 33,4% и только у 8,5% с тяжелой степенью развития пародонтита. Эпидемиологические исследования последних лет показали тенденцию к увеличению частоты распространенности быстро прогрессирующего и атипичных форм пародонтита от 5% до 10% [263].

В Башкортостане по данным С.В. Аверьянова и соавторов [4] распространенность заболеваний пародонта среди студентов в г. Уфа в среднем составила 82,26%. У сотрудников нефтехимических производств в РБ по данным М.Ф. Кабировой [92] распространенность ВЗП выявили 94,5%. Исследования, проведенные среди лиц молодого возраста И.Н. Усмановой [102] распространенность ВЗП составила 96,2 %. Распространенность ВЗП в Башкортостане по данным Е.С. Солдатовой [34] установили у 49,8%, в том числе гингивит у 8,5% населения, пародонтит у 63,9% лиц. В столице г.Уфа распространенность ВЗП установили у 50,2% лиц, из них гингивит встречается у 62% населения, пародонтит у 57,2% обследованных лиц. В РБ по данным С.В. Чуйкина, А.Г. Ящук и соавторов (2021) при нормальном функционировании половых гормонов в возрасте до 30 лет заболевания пародонта составили 26,6%, в ключевой группе 35-44 лет встречаемость ВЗП увеличивалась почти в 2 раза, а после 45 лет достигала 66,6%, при эстрогендефицитных состояниях в постменопаузальный период распространенность пародонтита наблюдалась в 87,3% случаев [129,475].

Таким образом, высокая распространенность и интенсивность ВЗП в мире, Российской Федерации и Республике Башкортостан характеризуется увеличением числа лиц молодого возраста, высокой степенью развития средней степени ВЗП и тяжелыми деструктивными и атрофическими изменениями пародонта у лиц пожилого возраста, приводящие к потере зубов, что делают проблему ВЗП достаточно актуальной, требующей уточнения этиопатогенеза заболевания, устранения факторов риска, новых научно обоснованных подходов диагностики, лечения и поддерживающей терапии, разработки усовершенствованных программ профилактики пациентов с заболеваниями пародонта.

1.2 Иммунологические аспекты этиопатогенеза воспалительных заболеваний пародонта

По литературным данным, посвященных этиологическим факторам, развитию патогенеза, новейшим методам обследования, диагностики, особенностей клинического течения и различных схем, методов, алгоритмов лечения и профилактики ВЗП, проблема воспалительной патологии пародонта остается и на сегодняшний день актуальной [318]. Высокая распространенность заболеваний пародонта диктует необходимость поиска оптимальных средств и методов лечения и профилактики с учетом этиологических причин и патогенетических механизмов. В современном этиопатогенезе ВЗП важная роль принадлежит состоянию общего и местного иммунного реагирования организма [51,67,313]. Развитие пародонтита проходит на фоне изменений как клеточного, так и гуморального звеньев общего иммунного статуса [9,125].

В 1977 году (ВОЗ) микрофлора полости рта признана основным этиопатогенетическим фактором развития ВЗП. В полости рта присутствует более 700 различных видов микроорганизмов, локализованных в основном в 4 биотопах, из них 20 считаются пародонтопатогенными.

На прикрепление, скорость формирования и интенсивность роста микробной биопленки оказывает влияние активный обмен и взаимодействие внутри самих ассоциаций микробов, при непосредственном участии общего и местного иммунитета [31,39,101,136,140,206,208,316,325,332,409].

Биопленка микрофлоры и их токсины воздействуют как на все структуры пародонта, так и на весь организм [11,18,23,284].

Микрофлора в составе биопленок обладает резистентностью к антибактериальным веществам, поэтому и низкую эффективность различных методов и средств лечения ВЗП [27,80,316,329,387,394,419,441].

Современная концепция этиопатогенеза ВЗП имеет широкий комплекс различных этапов и механизмов действия, но решающее значение оказывает

резистентность тканей к микробной инвазии [51,289].

Различают две ведущие группы пародонтопатогенной флоры. К первой относятся *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* встречаются в среднем в 50,5% случаев и *Aggregatibacter actinomycetem comitans* около 25% случаев. Обладают высокой степенью адгезивности, агрессивности, подавляют местный иммунитет, вызывают деструкцию всех структур пародонта, способны к внутриклеточному паразитированию [337,441].

Другая группа микробов имеет более низкую агрессивность, но обладает высокой способностью образовывать микробные ассоциации с первой группой пародонтопатогенов (кокко-бацилярные, кокко-фузобактерии-извитые, «ёршики» «кукурузные початки», и т.д. ассоциации). Продукты токсинов, выделяемые при гибели грамотрицательных бактерий обладают цитотоксическим эффектом, действуют на систему свертывания крови; комплемента, лейкопению, стимулируют резорбцию кости, что приводит к разрушению всех структур пародонт [55,54,156,214,244,231,232,268,309,356,385,394].

В патогенезе пародонтита принимает активное участие и условно-патогенная *Candida albicans*, обладая высокой вирулентностью значительно усугубляет течение ВЗП, а по данным Д.М. Нейзберг и соавторов [7] при ассоциации с *Actinomyces* spp. может быть одной из причин частых рецидивов заболевания [404].

Особое внимание в патогенезе развития пародонтита в последнее время уделяется простейшим, которые на наш взгляд могут стать показателем тяжести воспаления, индикатором чистоты полости рта [345]. А.Э. Казимов и соавторы [164] выявили роль пародонтопатогенной микрофлоры в развитии плоскоклеточного рака слизистой рта [306,312,343,379,454].

Пародонтопатогенные микробы биопленки запускают каскад провоспалительных цитокинов с последующей деструкцией мягких и резорбцией костной тканей пародонта.

Микроорганизмы зубной бляшки участвуют в активации моноцитов и макрофагов, выделяют интерлейкины ИЛ-1 β и ФНО- α . ФНО- α активируют

остеокласты и деструкцию тканей пародонта и могут служить на начальных стадиях индикаторами перехода гингивита в пародонтит [233]. Дисбаланс цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 не всегда активно подавляет деструктивно-воспалительный процесс и остеопороз тканей пародонта. Взаимодействие микробов и комплекса антиген — антитело происходит при активации системы комплемента [298].

В патогенезе пародонтита участвует системный иммунитет, влияя на количество образования лизоцима в ротовой жидкости [9,132,198,306,312,313,341,343,379,454].

Экспериментальный пародонтит на животных показал, что в стадии обострения ВЗП высокий уровень иммуноглобулинов IgA, IgM, IgE в крови коррелировал с резорбцией костной ткани. При введении крысам Т-лимфоцитов приводило к редукции признаков воспаления и снижению резорбции кости.

В иммунной регуляции принимают участие и иммунорегуляторные Т-клетки (Т-reg), которые составляют 3–5% от общего числа CD4⁺- лимфоцитов в крови. Т-reg клетки контролируют развитие патологического воспаления, подавляют активацию, пролиферацию и эффекторные функции Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток (АПК). В-клеток, клеток-киллеров. Возникший аутоиммунный процесс, за счет хронизации, приводит к постоянному повреждению тканей, поддерживаемой тканевыми АГ аутоиммунной реакции. А выработка АТ к определенному АГ определяет клиническое разнообразие патологии [330,400].

Количество фагоцитирующих клеток, и их функциональная активность значительно снижается у пациентов при быстро прогрессирующем течении ВЗП [4,81,104,195].

Исследования бактериально-вирусной микрофлоры (герпес-вирусы, анаэробы) и цитокинов (TNF α , IFN γ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18) показали выявление вируса Эпштейна – Барр в 25% случаях при заболеваниях пародонта. При генерализованном пародонтите в высокой концентрации определили цитокин IFN γ и в низкой концентрации интерлейкин ИЛ-18. В патогенезе заболеваний

пародонта достоверно выявлена корреляция вируса Эпштейна — Барр с *Porphyromonas gingivalis* [33,103,346].

Условно-патогенные микроорганизмы полости рта *Staphylococcus* и *Candida*, могут вырабатывать механизмы антибиотикорезистентности, создавая биопленки. Гены антибиотикоустойчивости присутствуют с высокой частотой: VIM NDM, OXA-48, KPC, CTX-M, MecA, TEM в том числе в культурах стрептококков, стафилококков, кандиды. При генерализованным пародонтите гены антибиотикорезистентности с низкой частотой выявлены к цефалоспорином и карбапенемам в группе: MecA, NDM. В группе с хроническим периодонтитом: MecA, NDM, VIM, OXA-48 соответственно.

И так, в патогенезе заболеваний пародонта показало корреляцию вируса Эпштейна-Барр с *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetem comitans* [33,280,326,396,404].

В патогенезе ХГП особое внимание уделено изменениям микроциркуляции при дисбалансе системы «ПОЛ - антиоксиданты», которые приводят сосудистые стенки к спазму и повреждению биомембран клеток и к гипоксии тканей пародонта [40,42,248,467,474].

В патогенезе ВЗП принимают активное участие иммуноглобулины, которые существуют в свободной или в связанной форме, элиминируются при участии комплимента или фагоцитами. Секреторный иммуноглобулин класса А осуществляет защиту слизистых организма от действия патогенных микроорганизмов: бактерий, вирусов, грибков и аллергенов и аутоантигенов. Связываясь с антигенами s-IgA препятствует адгезии к эпителию и проникновению их в глубь организма. Период полувыведения антител составляет 4-5 суток. sIgA может связывать токсины и вместе с лизоцимом обеспечивает бактерицидную и противовирусную активность. При недостаточном количестве секреторного иммуноглобулина s-IgA лимфоциты усиленно вырабатывают иммуноглобулин IgE, вызывая процессы сенсибилизации. Иммуноглобулин E атакует вирусы и патогенные бактерии как при врожденном, так и приобретенном иммунитете [84,312,345] .

Таким образом, s-IgA обладает антиадгезивными, антибактериальными, антиаллергенными свойствами с защитой от аутоиммунных процессов.

Иммуноглобулин IgM является показателем острой фазы воспаления, участвует в противоинфекционной защите, усиливает фагоцитоз, активирует компоненты комплемента, также является показателем аутоиммунных, рецидивирующих процессов и иммунодефицитных состояний. Первым вырабатывается плазматическими клетками при гуморальном ответе на внедрение антигенов

Иммуноглобулин G участвует во вторичном иммунном ответе, в развитии аллергических процессов, в фагоцитозе, препятствует адгезии патогенных микробов [420].

Цитокины, синтезируются эпителиоцитами десны, нейтрофилами и макрофагами, секретом слюнных желез, жидкостью десневой борозды [27,120,306]. Они определяют окончательный иммунный ответ, стимулируют или тормозят реакции воспаления, регулируют функции иммунной, эндокринной и нервной систем организма [34]. При стимуляции антигенов сначала образуются цитокины «первой волны» - TNF-а, ИЛ -1 и ИЛ -6, которые индуцируют синтез ИЛ -2, а также ИЛ -3,-4, -5, INF-g и др. Цитокины «второй волны» влияют на продукцию «первой волны» и в геометрической прогрессии стимулируют выброс все большего количества клеток. Провоспалительные цитокины регулируют запуск и развитие воспаления, осуществляют контроль за тормоз иммунного ответа, стимулируют репаративные процессы [120,195,301].

Фибробласты являются регуляторами воспалительных и деструктивных процессов, могут находиться в активированной и неактивированной форме. Активированные фибробласты образуют различные типы коллагена, эластина, гликопротеинов, протеогликанов, гиалурона, способны к миграции при помощи особых рецепторов, к фагоцитозу и регуляции местного иммунитета в тканях пародонта. Являются источниками и мишенями цитокинов и простагландинов, обладают дозозависимой хемотаксической реакцией на ТРФР, ИФР-1, ИФР-Н, ЭФР и ТФР-р. Фибробласты могут синтезировать хемокины (MCP-1, RANTES,

ИЛ-8), угнетать пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и профессиональных АПК. При воспалении синтезируют и увеличивают выброс интерлейкинов ИЛ -1 α , ИЛ -1 β , ИЛ -6, TNF- α , разрушают ткани пародонта при выделении оксид азота (NO). При воспалении регенерация тканей снижается за счет снижения количества фибробластов и компонентов межклеточного вещества. Стимулированные десневые фибробласты регулируют состояние костной ткани и цемента за счет синтеза белков, щелочной фосфатазы и подавления перехода моноцитов в остеокласты [11].

Активированные тучные клетки секретируют цитокины и факторы роста: ИЛ -1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 16, вМ-СБР, БП7, БвРР, ТвР- (3, вРР, ШЫ-у, М1Р, МСР-1, ЛАМТЕБ и др. Их медиаторы регулируют баланс жидкостей в тканях, тонус гладких мышц и секрецию, активируют фибробласты. При воспалении стимулируют повышенную миграцию адгезионных молекул на эндотелии и лейкоцитах и активность иммунокомпетентных клеток в тканях, усиливают проницаемость венул, способствуют хронизации воспалительного процесса [390,405,406,440].

В местной иммунной защите активно взаимодействуют лизоцим, лактоферрин, кателицин, белки комплемента, дефензины и т.д. [5].

В последнее время снова привлекает внимание действие дефензинов. Различают генетически разные α и β подсемейства и циклические Q-формы. Б-дефензины выделяются эпителиальными клетками [238,239]. α -Дефензины (HNP- α) присутствуют в азурофильных гранулах нейтрофилов, в НК клетках, В-лимфоцитах $\gamma\delta$ Т- лимфоцитах, моноцитах/макрофагах и эпителиальных клетках. Микробы вызывают выброс нейтрофилами поток α -дефензинов, эпителиальными клетками Б-дефензинов при повреждении эпителиального барьера [388]. При высвобождении высокие концентрации пептида индуцируют секрецию ИЛ -8 и нейтрофил-активирующего белка-78 из моноцитов, макрофагов и эпителиальных клеток, что приводит к дополнительному выбросу нейтрофилов в очаг воспаления, активации врожденного иммунитета [306]. Высокие дозы пептида НИР- α увеличивают адгезию бактерий и запрограммированную гибель

кератиноцитов. НИР-а способны стимулировать экспрессию ТОТ и 1Ь-1(3 в моноцитах человека, но подавлять 1Ь-10 [377]. Регуляция продукции НИР происходит через ОРР. Пептиды самостоятельно способны инициировать иммунные реакции, активируя ТПР на клетках.

Дефензимы могут воздействовать как на РНК, так и ДНК вирусы, активировать врожденный иммунитет, накоплению эффекторных Т-лимфоцитов и незрелых дендритных клеток, переводя их в зрелые формы; формировать комплекс с погибшим микроорганизмом, облегчая его поглощение. Микробицидный эффект дефензинов обусловлен сильным положительным зарядом молекулы и проявляется посредством образования ионных каналов, ингибиции нуклеиновых кислот, вызывая гибель микробных клеток. Дефензины могут подавлять фибринолиз и участвовать в патогенезе ВЗП.

Антиген связывается с антителом, а в комплексе с комплементом стимулирует фагоцитоз, участвует в лизисе клеток и активирует все виды иммунокомпетентных клеток, усиливая их хемотаксис и помогая в ликвидации очага воспаления.

Макрофаги стимулируют выброс ИЛ-12. Стимулированные макрофагами естественные киллеры секретируют высокий уровень IFN-γ. При кооперации действия ИЛ-12 и IFN-γ на наивные Т-клетки определяют образование CD4 Т-клеток воспаления [120,299,306].

Многие исследования подтверждают, что под влиянием TNF-α происходит формирование очага воспаления увеличивается диаметр и проницаемость сосудов, к накоплению жидкости. Молекулы TNF-α и ИЛ-1 регулируют выход нейтрофилов и моноцитов из циркуляции в ткани, контролируя адгезивные взаимодействия с клетками эндотелия сосудов. Под действием ИЛ-1 и TNF-α усиливается фибробластами выброс коллагеназы, происходит внеклеточный распад коллагена пародонтальных связок [333,346] индуцируя костную резорбцию не прямой дифференцировкой предшественников остеокластов [34,123,375]. Транскрипционные факторы NFAT регулируют выработку цитокинов после активации Т-клеток.

И так, иммунная система чутко реагирует на малейшие признаки воспаления, как на уровне местного, так и общего иммунитета организма.

1.3 Системные и местные факторы риска воспалительных заболеваний пародонта

Важную роль в этиологии и патогенезе ВЗП играют факторы риска. По данным многочисленных публикаций более 50% пациентов имеют отклонения функционального состояния, общие или местные факторы риска. Возникновение, развитие и прогноз заболеваний пародонта зависит от предотвращения воздействия неблагоприятных факторов риска, возникающих при распространении в кровь патогенных бактерий из пораженных тканей пародонтального комплекса [317]. Особое значение на современном уровне имеют новые исследования выявления взаимосвязей между пародонтитом и системными заболеваниями, достижения стойких результатов лечения пародонтита и длительной ремиссии, влияние персонализированной медицины на диагностику и лечение заболеваний пародонта. Своевременное выявление факторов риска позволяет адекватно разрабатывать лечебные и профилактические мероприятия [23,58,67,95,191,229,317].

Кроме того, многие пациенты недостаточно осведомлены о наличии и влиянии на организм общесоматических заболеваний, что осложняет оценку степени риска при проведении стоматологических вмешательств. Число пациентов с соматической патологией возрастает прямо пропорционально увеличению их возраста [17,162]. Исследования показали, что 74% пациентов пожилого возраста имеют не менее четырех сопутствующих заболеваний, 38% - до шести, а 13% - восемь и более [2,31,91].

В связи с вышеизложенным, прогноз и эффективность терапии ВЗП необходимо проводить с оценкой: генетических данных [54] количества и характера предрасположенности к сопутствующей патологии [96,130], возраста пациента [139], вредных привычек [133], социально-экономических условий

проживания [328], отношения пациента к заболеванию, индивидуальной способности к мотивации и соблюдению адекватной гигиены полости рта [154], иммунного статуса [94,130,328].

При недостаточном количестве иммуноглобулинов А наблюдается возникновение частых респираторных заболеваний, воспалительных процессов в половой системе и хронической диарее [42,89,95,179,191,229,317,370,403,418,449].

Ведущими местными факторами риска в полости рта, влияющими на возникновение и развитие ВЗП являются: микробная бляшка, дефекты твердых тканей, окклюзионная травма, дефекты пломбирования и реставраций, нерациональное протезирование, аномалии строения зубочелюстной системы и уровень прикрепления уздечек губ, языка, тяжей, ортодонтическое лечение, бруксизм, функциональная недостаточность жевательной нагрузки на ткани пародонта, вредные привычки, несоблюдение правил гигиены [58,70,170,181,196,207,325].

На прогрессирование ВЗП влияют эндодонтологические поражения, поэтому необходимо своевременное установление диагноза и адекватное проведение эндодонтического и пародонтологического лечения [141,220,281].

Особое внимание необходимо уделять раннему выявлению аномалий уровня прикрепления уздечек губ, языка, тяжей, мелкого преддверия полости рта и своевременной коррекции выявленных нарушений. Устранение перечисленных факторов риска имеет важное клиническое значение в профилактике прогрессирования не только степени тяжести ВЗП, но особенно часто в улучшении внешнего эстетического вида зубов и десен, фактором предотвращения рецессии зубов, образование карманов, подвижности зубов, поражение пульпы зуба и утраты одного или нескольких зубов [95].

Потеря зубов приводит к вторичным нарушениям анатомо-функциональным изменениям потери пародонтального прикрепления (абсцедирование и миграцию зубов, травматической окклюзии, вторичной деформации прикуса и т.д.), которые требуют дополнительных хирургических и

ортодонтно-ортопедических вмешательств после завершения консервативной пародонтальной терапии.

В Италии при нелеченном пародонтите распространенность жевательной дисфункции в 65 лет и старше составила в среднем 35% как среди лиц мужского, так и женского пола. В США по результатам 10-летнего исследования NHANES полное вторичное отсутствие зубов выявлено у 4,5% населения и 10,3% имели от одного до 19 своих зубов. Полное и частичное вторичное отсутствие зубов чаще сочетается у лиц с системными сопутствующими заболеваниями или скомпроментированным системным состоянием.

Вторичное отсутствие зубов без последующей реабилитации, негативно влияет на качестве функции жевания, на ограничение приема некоторых продуктов питания; изменение речи, фонетики, эстетики. Местные факторы риска приводят к изменениям системного здоровье человека и образа жизни, к психологическому дискомфорту и снижению качества жизни [443]. Для восстановления зубного ряда людям требуются дополнительные финансовые затраты, увеличивающие стоимость комплексного лечения и последующую поддерживающую терапию [443,365].

Очаги хронической инфекции в полости рта и микробная сенсibilизация на фоне соматической патологии и снижения общей реактивности организма отягощают течение заболеваний пародонта. EFP регулярно проводит сессии по вопросам гигиены и профилактики, где основное внимание уделено вопросам контроля факторов риска в пародонтологии, с оценкой факторов как прекращение курения и особенно контроль сахарного диабета [130,143,145,152,184,203,281,285,295,299,311,352,367,369].

Важную роль в развитии воспаления тканей пародонта играют не только местные факторы риска, но системные: возраст, пол, наследственность, национальность, социально-экономическое состояние, период полового созревания, беременности, менопаузы, прием некоторых лекарственных препаратов [423,439], вредные поведенческие привычки [22]. Пациенты пародонтологического профиля составляют особую категорию лиц со

своеобразным клиническим, специфическим, психоневрологическим статусом, специфичность которого связана с анатомо-топографическими и функциональными особенностями тканей пародонта (богатство рецепторов, функции речи, жевания, косметические факторы).

Необходимо учитывать, что поведенческие факторы образа жизни, низкое социально-экономическое положение, нерациональное питание [332], курение [393], недостаточная физическая нагрузка или сочетанное воздействие нескольких факторов одновременно способствуют высокому риску прогрессирования заболеваний пародонта и развитию осложнений, в том числе могут приводить к развитию биологических факторов риска и развитию неинфекционных заболеваний: артериальная гипертензия [40], сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела при индексе ИМТ >25, ожирение [3,110,133,273,286].

Установлена важная роль общесоматической патологии в развитии ВЗП, так как пародонт является органом-мишенью наравне с другими органами и системами организма к развитию артериальной гипертензии, заболеваний сердца, инсульта, сахарного диабета [137], деменции [320,335,395,450]. При ревматоидном артрите течение пародонтита усугубляется [59,334,340,422,426,452,469].

ЕФР регулярно проводит сессии по вопросам мульти-междисциплинарному взаимодействию по системным факторам риска, которые могут влиять на патогенез пародонтита, вероятность прогрессирования или рецидива заболевания включая жевательную функцию, расстройства пищевого поведения, физическую активность и нейродегенерацию.

Многочисленные и многолетние исследования, проведенные в России показали, что особое место среди заболеваний внутренних органов занимают заболевания сердечно-сосудистой системы [151,177,217].

Исследования проведенные Т.Г. Петровой и соавторами [37] показали, что распространённость ВЗП у лиц 18-89 лет с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца составили 68-98%. По данным анкет у 50% пациентов выявлена низкая приверженность к лечению заболеваний сердечно-

сосудистой системы, в результате недостаточной информированности о взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и ВЗП, [17,38,62], в том числе гипертонической болезни [463] и стеноза сонных артерий [169].

Связь пародонтита в развитии атеросклероза сосудов чаще проявляется у лиц среднего возраста, при достижении пожилой возрастной категории у людей в дополнение появляются коморбидные взаимоотношающиеся факторы риска, что затрудняет своевременное установление связи между пародонтитом и атеросклерозом сосудов [164,194,297] и стеноза сонных артерий [169].

Существует прямая взаимосвязь между болезнями пародонта и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. По данным некоторых авторов хеликобактер пилори является не только одним из симптомов ВЗП, но и значительно утяжеляет течение пародонтита. Хеликобактер пилори выявляется у лиц с гастроэзофагорефлюксной болезнью в 76-91% случаев, обострением хронического панкреатита и эрозивного гастрита, ЯБЖ и ДПК, а также может являться канцерогеном первого типа рака. В настоящее время к группе риска заражения относятся не только все члены семьи, так называемая внутрисемейная заболеваемость, но и сотрудники отделений эндоскопической диагностики и стоматологи [216,240,342].

Хеликобактер пилори влияет на вероятность обострения, прогрессирование ВЗП или рецидива заболевания и периимплантита. Эрадикация хеликобактер пилори является целью эффективного лечения, так и профилактики воспалительных заболеваний полости рта [28,82,144,264,289].

К факторам риска заболеваний пародонта относятся ВИЧ-инфицированные лица, на стадии СПИД-ассоциированного синдрома. Микроорганизмы играют роль триггера или усиливают уже имеющийся субпороговый аутоиммунный ответ, при котором язвенно-некротическое поражение десен, быстро прогрессирует на костные структуры альвеолы, заболевание протекает с высокой частотой рецидивов [411].

Взаимосвязь вирусного гепатитов В и С и аутоиммунитета активно исследуется, но особое внимание уделяется герпесвирусной инфекции [33].

При ВЗП нарушаются все типы обмена энергетический, (белковый, жировой, углеводный), состав микроэлементов, изменения сосудов пародонта, гипоксия ферментативные сдвиги, гиперхолестеринемия [116,262].

Распространению заболеваний пародонта способствует дефицит витаминов групп С, В, А, Е, Д [66,260].

Дефицит витамина С приводит к нарушению синтеза коллагеновых волокон, ткани разрыхляются, проницаемость межклеточного матрикса и капилляров повышается, замедляется остеогенез, снижается резистентность к инфекциям.

Гиповитаминоз А приводит к снижению барьерной функции десны. Усиление пероксидного окисления липидов, провоцирует образование пародонтальных карманов, атрофию костной ткани, изменение микроциркуляции пародонта происходит при недостатке витамина Е. Дефицит витамина Д проявляется у детей как остеопороз, у взрослых как остеомаляция [43,44,116,282,355].

Исследования некоторых авторов показали, что при своевременном удалении зубных отложений у лиц, постоянно употребляющих омега-3 жирные кислоты, витамин Д, некоторые статины или бисфосфонаты прогрессирование пародонтита шло значительно медленнее.

На состояние пародонта активно влияет сахарный диабет (СД) I, II типа. Частота встречаемости заболеваний пародонта при (СД) достигает 87%, характеризуется агрессивным течением с частыми рецидивами, вызывает нарушение микроциркуляции, ишемии тканей пародонта. Происходит снижение иммунной реактивности организма, количество смешанной слюны уменьшается, нарушается нормальный микробиоценоз полости рта, развивается дисбиоз, характеризуется быстро прогрессирующей деструкцией костной ткани. С увеличением распространенности сахарного диабета I и II типа в настоящее время, количество беременных с «гестозом» тоже увеличивается. Стоматологические индексы: КПУ, ОНI-S и Silness-Loe, ПМА у беременных с (СД) значительно выше, чем показатели у беременных без эндокринной патологии [10, 122,134, 165,174,383,484].

На состояние пародонта у женщин оказывают влияние не только состояние беременности, гинекологические заболевания, но и прием контрацептивов [30,32,152,199,227,261].

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) характеризуется снижением иммунного статуса, запускает риск развития осложнений со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой систем, неврологических и инфекционных осложнений, появлением остеопороза. ХПН может стать причиной снижения качества жизни человека, приводить к инвалидности и преждевременной смерти.

Одним из факторов риска развития ВЗП является хронический стресс, высокий уровень урбанизации [489], неудовлетворительное состояние экологии [243,255], низкий социальный уровень жизни, бытовая неустроенность и развитие хронического стресса, ведут к снижению общего качества жизни [354]. Стресс вызывает нейро-сосудистые, кардиocereбральные расстройства как системного характера [48], так и челюстно-лицевой области, при которых процессы регенерации структур тканей пародонта снижаются [73,347]. Установлена причинно-следственная связь у пациентов с ВЗП, испытывающих хроническую стрессовую ситуацию [398].

Проблемы с ВЗП вызывают у пациентов психологический дискомфорт и развитие психологических комплексов: испытывают чувство дискомфорта эстетическим состоянием своей зубочелюстной системы и пародонта, человек становится менее общительным, старается меньше улыбаться и прикрывая рот рукой при разговоре и улыбке [20,24,429,445,464].

Одним из факторов риска возникновения болезней слизистой оболочки полости рта и пародонта является курение. Курение является основным экологическим фактором риска развития и прогрессирования заболеваний пародонта:

У курильщиков пародонтит наблюдается на 50% чаще, чем у некурящих. Это происходит в результате снижения местного иммунитета: никотин изменяет состав поддесневой микрофлоры на анаэробную, обнаруживается на корневых поверхностях цемента зубов, в слюне, десневой кревикулярной жидкости,

снижает защитные механизмы, способствующие элиминации пародонтопатогенов, является цитотоксическим ядом для десневых фибробластов и клеток пародонтальной связки, подавляя их жизнеспособность, прикрепление и пролиферацию) [133,146]. Многочисленные исследования подтверждают, что среди курящих распространённость болезней пародонта неизменно выше, чем среди некурящих. Распространённость заболеваний пародонта возрастает по мере увеличения потребности табака. Более того, курящие не всегда тщательно и регулярно соблюдают правила гигиены полости рта, чем некурящие. Жевание табака связано с ещё более высокой распространённостью болезнью пародонта [90,465].

По данным исследователей распространённость кариеса зубов у курящих студентов с заболеваниями ЖКТ составила в среднем 93%, пародонта приближалась к 100%, в 1,5-2 раза чаще выявлялись изменения слизистой оболочки рта и более высокие показатели индекса гигиены в сравнение с группой контроля у студентов без соматической патологии и табакокурения [60]. При обследовании ультразвуковой доплерографии студентов с клинически здоровым пародонтом, с соматическими заболеваниями и табакокурением в тканях пародонта регистрировали снижение кровотока в тканях пародонта, в прямой зависимости от курения и наличия сопутствующих соматических заболеваний [6,270].

По результатам исследования А.И. Булгаковой и соавторов [33] табакoзависимые пациенты имели более выраженную и быстро прогрессирующую патологию пародонта.

А.А. Петров [173] отметил, что употребление кофе в сочетании с курением сигарет оказывает синергический эффект на сердечнососудистую гемодинамику общего кровотока (АД, ЧСС). Опыт показал, что после приема только кофе наблюдалось значительное увеличение микроциркуляции в сосудах пародонта при доплерографии. А после курения сигарет в тканях пародонта происходило снижение микроциркуляции и повышение системного артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Вредные привычки (сосание или прикусывание посторонних предметов, языка, мягких тканей, курение) создают окклюзионную травму и оказывают повреждающее действие на пародонт [320,393,460,472].

Таким образом, управление иммунным ответом с целью замедления течения пародонтита возможно, при своевременном устранении модифицирующих факторов риска. Иммуномодуляция играет роль дополнительной меры лечения пациентов, неподдающихся классическим методам терапии. Ухудшение трофики тканей пародонта при воспалительно-деструктивных процессах ВЗП приводит к нарушениям метаболических процессов и антиоксидантной защите, увеличению гипоксии тканей и образованию высокотоксичных продуктов за счет избыточной активности перекисного окисления липидов и фосфолипаз – мембрано дестабилизирующих факторов в условиях воспаления. Процесс переходит в хроническую стадию, нарушается созревание остеобластов для физиологического течения репаративного процесса и активизируется образование остеокластов, что приводит к разрушению костной ткани [178,373,376,407,417]. И так, в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта важную роль играют не только состояние общего и местного иммунитета организма, но и соматическое состояние организма и факторы риска.

Интегральная оценка здоровья населения должна учитывать не только критерии своевременного лечения пародонтита с устранением местных модифицирующих факторов риска, непосредственно влияющих на клиническое состояние тканей пародонта, а также общесоматическое состояние человека и общие факторы риска, в том числе количество сохранившихся естественных зубов и их клиническая функциональность.

В последние годы научный поиск эффективного решения проблемы ВЗП получили новый толчок развития в связи с высоким уровнем достижений в области: молекулярная биология, геновая инженерия, иммунология, микробиология, биохимия и нанотехнологии, но несмотря на высокие достижения науки, практическая пародонтология не получила стойкой клинической ремиссии и радикальных изменений в лечении ВЗП пока не произошло [85,159].

Поэтому, в настоящее время продолжается поиск более совершенных методических подходов и изыскания новых лекарственных средств, созданных на основе устранения этиопатогенетических факторов заболевания и обладающих высокими эффектами лечения [8,125,284,347,434,478].

1.4 Современные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием биопрепаратов

В Российской Федерации ведется активный поиск и проводятся широкомасштабные исследования по разработке наиболее эффективных (отечественных) фармакологических лекарственных препаратов, выпуск которых ежегодно увеличивается на 5-30% для внедрения их в повседневную практическую деятельность [50,79,98,250,254,288,290,291].

Анализ существующих в мировой практике производств, получивших новый толчок развития в области нанотехнологий на современном этапе, а также литературно-патентных исследований показал, что, несмотря на высокие научные достижения, поиск усовершенствования терапии ВЗП в мире продолжается [86,109,127,148,183,210,291].

Значительный успех в комплексном лечении и профилактике ВЗП возможно получить с внедрением новых высокоэффективных и безопасных лекарственных форм, в том числе бактериальных препаратов разработанные на основе растительного, минерального или животного происхождения для восстановления нарушенного микробиоценоза полости рта [189,224,273,274].

Результаты многочисленных предыдущих исследований, проведенных в нашей стране, разработка новых подходов к оптимизации профилактики ВЗП, на основе использования природных лекарственных форм биологического происхождения, в том числе пробиотиков приобретает важное практическое значение [84].

На совместном заседании ВОЗ и ООН (2001) принято решение считать пробиотиками (от лат. pro bio - для жизни) живые микроорганизмы, безопасные

для применения человеком и животными. Биопрепараты получили широкое применение как в общей медицине, так и в стоматологической практике [69,197,274,287].

Пробиотики препятствуют адгезии патогенных бактерий к гликопротеинам слюны, восстанавливают чувствительность микрофлоры к антибиотикам, к которым до лечения была нечувствительной. Комбинация пробиотических бактериальных колоний *Fusobacterium nucleatum* и *Weissellaciberia* эффективнее воздействует на *T. Denticola* и *Porphyromonas gingivalis* [100,108,119,138,242].

По данным Т.Л. Рединова [190], пробиотики регулируют процессы апоптоза клеток эпителия, обладают противовоспалительными свойствами, выделяют пептид, стимулирующий действие остеобластов и процессов остеогенеза, активируют лейкоцитарные медиаторы воспаления, способствуют снижению количества простагландинов и активности матриксных металлопротеиназ в десневой жидкости [69,195]. оказывают положительное влияние на поглотительную способность, интенсивность кислородзависимого метаболизма, процессы оксидантного и неоксидантного килинга нейтрофильных лейкоцитов. Пробиотики продуцируют около 70 антибиотических пептидов [129].

Пробиотики широко используются не только для местного применения, но и перорально в виде молочнокислых продуктов питания. Европейские страны, Великобритания, Германия являются крупнейшими производителями пробиотиков (45% объема мирового рынка). В азиатском регионе крупнейшим производителем инновационных биопрепаратов является Япония.

В фармакологии пробиотики используются в виде зрелых культур, пре-пробиотических или генетически модифицированных форм. Фармакологические препараты, разработанные на основе пробиотиков обладают огромным комплексом лечебных свойств, активизирующим естественную резистентность иммунной системы: бактериостатическим, бактерицидным, противогрибковым, противовирусным. Выпускаются в виде порошка, желатиновых капсул, пластинок (*L. brevis*), жевательной резинки или с иммобилизованными спорами.

По данным при приеме таблеток с пробиотиком выявили снижение количества *Porphyromonas gingivalis* в ротовой полости и снижение кариозного процесса и кровоточивости десен, клиническое улучшение состояния пародонта как у курящих, так и некурящих лиц [399].

В пародонтологии широко используется препарат бактериального происхождения «Имудон» («Солвей Фарма», Франция), содержит 13 лиофилизированных штаммов микроорганизмов с иммуномодулирующими свойствами повышает уровень лизоцима, секреторного иммуноглобулина А, интерферона, усиливает фагоцитоз, профилактическое действие сохраняется 3-4 месяца.

В 2012г. на Конгрессе Европейской Федерации Периодонтологии (EFP) «EuroPerio 7» шведская компания BioGaia представила пробиотик из комбинации пробиотических бактерий и систему их доставки для лечения заболеваний пародонта. «ProDentis» содержит молочнокислые бактерии *Lactobacillus reuteri*, выпускается в форме таблеток для рассасывания, способствует уменьшению кровоточивости и воспаления десен, снижению количества налета и концентрации патогенных бактерий в полости рта, участвует в восстановлении нормального баланса микрофлоры, формировании эпителиального прикрепления, уменьшении глубины пародонтальных карманов. Побочных явлений и отрицательных реакций при приеме препарата не отмечено.

На основе живых пробиотических бактерий *Streptococcus salivarius* M18 предложены таблетки для рассасывания детям с 3-х лет и взрослым «ДентоБлис» производитель Сербия для снижения риска развития кариеса и ВЗП.

В стоматологической практике пробиотики используются в виде полосканий, которые уменьшают продукцию и коагрегацию серосодержащих соединений в полости рта, в виде аппликаций с неоднократным введением в пародонтальные карманы, в составе жевательной резинки иммобилизованных на коллагене, прием которых увеличивает срок ремиссии ВЗП до 6—9 мес.

В 1994 г. в России впервые был предложен способ лечения пародонтита с использованием лактобактерий, бифидобактерий и смесь из биопрепаратов и т.д.

Уже в (1995) разработаны препарат «Микростим» обладающий широким спектром бактериотропного действия на основе нового комплексного пробиотика «Лактобактерин-БИЛС сухой» [197].

Российские ученые А.И. Грудянов, Е.Б. Фоменко [62] рекомендовали использовать в пародонтологии лактобактерин и ацилакт. Г.С. Пашкова (2010) успешно применила *Bifidobacterium bifidum* No1 перорально [287].

Другие авторы применяли пробиотики для лечения мукозитов и периимплантитов, вызванных *Candida albicans*. Для лечения кандидассоциированного пародонтита использовали комбинацию антисептиков и пробиотиков. Модифицированные пробиотики успешно опробованы в лечении ВИЧ-инфекции. Применение пробиотиков у лиц пожилого возраста улучшало функцию слюноотделения [7,36,100,404,485].

Пробиотические препараты, разработанные на основе непатогенных микроорганизмов рода *Bacillus* обладают иммуномодулирующими свойствами стимулируют образование эндогенного интерферона и используются в терапии: туберкулеза легких, инфицированных ран, зоотропанозной трихофитии; гинекологических заболеваниях [263,402,443].

Группа ученых А.И. Булгакова, Ю.В. Шикова, Г.Ш. Зубаирова [36] разработали стоматологический гель, содержащий комбинацию препаратов эубиотика штаммов (*Bacillus cereus* 1.) и иммуномодулятора лейкоцитарного интерферона (ЛИФ) на основе карбоксиметилцеллюлозы, обладающего иммуномодулирующим и антимикробным действиями. Использование геля у пациентов с гингивитом средней степени тяжести улучшало состояние в полости рта и способствовали элиминации бактерий *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*; сократил срок обращаемости в 3,7 раза, достоверным возрастанием секреторного иммуноглобулина sIgA, в том числе у лиц с начальным дефицитом sIgA в ротовой жидкости [91,125,167].

Для лечения гингивита и пародонтита легкой степени А.И. Булгакова и соавторы [34] предложили к применению гель содержащий антисептик хлоргексидина и дибунуола, активен против штаммов стрептококков,

стафилококков, дифтероидов, фузобактерий, снижает суммарную концентрацию микроорганизмов с 5×10^5 до 5×10^4 КОЕ/мл [357].

Группа исследователей Ю.В. Шикова, А.И. Булгакова и соавторы [265] разработали стоматологический комплекс: мазь «Стомагекс» на основе хлоргексидин биглюконата и аминокaproновой кислоты и стоматологического карандаша «Стомагекс-иммурег», разработанный на основе хлоргексидин биглюконата и оксиметилурацила. Клиническая эффективность лечения ВЗП по разработанной схеме составила выше 57%, пероксидазная активность снизилась на 25%, содержание альбуминов на 0,98 ед., чем в группе сравнения.

Биопрепарат на основе штаммов пробиотика *Bacillus subtilis* N3H Бактиспорин успешно применялся в эксперименте и клинике комплексного лечения различной общесоматической патологии. В пародонтологии впервые рекомендовали к применению Бактиспорин перорально А.И. Булгакова и соавторы [33] для коррекции иммунодефицитного состояния общего иммунитета у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом.

Перспективным для местного лечения является применение препарата Бактиспоринпласт, созданного на основе апатогенных бактерий рода *Bacillus subtilis* N3H в 1 дозе не менее 1×10^9 КОЕ *Bacillus subtilis* иммобилизированных в 2% растворе коллагена, успешно апробирован в дерматологии в лечении трихофитии, в хирургической стоматологии лечения гнойно-воспалительных процессов после экстракции зубов [124] и впервые для местной терапии хронического генерализованного пародонтита [33].

Из продуктов пчеловодства с древнейших времен широко использовали прополис [12,88,266,336,339]. В настоящее время применение прополиса не утратила свое клиническое значение, разработка новых и поиск усовершенствования лекарственных форм продолжают. Известен биопрепарат Викон® предназначен для консервации органов тканей, дентальных трансплантатов сохраняющие свою жизнеспособность в течение 1,5 лет.

А.И. Булгакова, Ю.В. Шикова и соавторы [99] разработали стоматологическую мазь на основе экстракта прополиса и нетилмецина и

предложили алгоритм комплексного лечения гингивита и начальных форм пародонтита. Эффективность лечения показала, что иммунологическая нагрузка при исследовании фагоцитарного индекса приближалась к норме, микробная на 54% снизилась.

Из продуктов пчеловодства кроме меда, прополиса, воска, перга, маточное молочко, пчелиный мор и т.д. с XVII в. использовали для лечения туберкулеза и как омолаживающее организм средство личинки восковой моли.

Восковая моль (*Galleria melonella*) (пчелиная либо восковая огневка, шашень, мотылица, клочень) – широко распространенное насекомое-вредитель, относящееся к числу видов ночных серых бабочек, паразитирующее в пчелиных ульях. Ее личинки активно питаются продуктами пчеловодства, портят рамки, стенки улья, утеплитель, повреждают соты и расплод, способны погубить всю пчелиную семью, уничтожая личинки самих пчел.

И.И. Мечников в 1889 г. экспериментально подтвердил, что пищеварительные ферменты (*Galleria melonella*), способны разрушать восковую оболочку микобактерий туберкулеза. С.И. Метальников, ученик И.И. Мечникова доказал высокую устойчивость личинок (*Galleria melonella*) к возбудителям туберкулеза, чумы, дифтерии и другим патогенным для человека микроорганизмам.

Известны следующие препараты, содержащие спиртовой экстракт ЛБВМ: бальзам доктора Мухина, комплексный препарат «Вита» в виде настойки из лекарственного растительного сырья, содержащий корень, травы, цветы, плоды в сочетании с экстрактом ЛБВМ [171]. В Российской академии наук (Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Московская обл., г. Пущино) изучается химический состав спиртового экстракта из личинок (*Galleria melonella*). В настоящее время изучением биологических свойств личинок восковой моли продолжили В.В. Глупов, Е.В. Гризанова, И.М. Дубовский и т.д. [61], исследовали аминокислотный состав и противовирусную активность экстракта личинок большой восковой моли Ю.В. Шикова и соавторы [77,78,266].

В медицине личинки (*Galleria melonella*) используются размером до 2 см.

Экстракт из личинок содержит биологически активные вещества, белково-пептидные комплексы, которые задерживают рост Гр-, гемолитических и некоторых Гр+ бактерий.

В экстракт входят флавоноиды, способные улучшению состояния сосудов и проницаемости, ферменты церраза и липаза, усваиваемые воск, сериновая протеаза участвует в заживлении послеоперационных швов без образования рубцов, содержит макроэлементы (кобальт, цинк, калий, хром, железо, селен, фосфор, молибден, магний, медь, марганец), микроэлементы, обладающие значительными биологическими эффектами (медь, марганец, селен, хром, молибден, кобальт), 19 незаменимых и заменимых аминокислот (включая аспаргиновую, глютаминовую, пролин). Экстракт (*Galleria melonella*) обладает: противовоспалительным, антибактериальным, кардиопротективным, заживляющим, бронхорасширяющим, противовирусным, антиоксидантным, общеукрепляющим, рассасывающим, стимулирующим, анаболическим лечебными действиями.

Настойку личинок (*Galleria melonella*) применяли с древних времен для лечения различных видов и форм туберкулеза; заболеваний респираторно-дыхательной системы; патологии кровеносной системы; проявления аллергических реакций; иммунодефицитные состояния; болезни органов пищеварительной системы; патологии репродуктивной системы; депрессивных состояний, головных болей; онкологических заболеваний [344,354,428].

Таким образом, биологические препараты, пробиотики, препараты продуктов пчеловодства возможно использовать для разработки лечебных лекарственных форм, в том числе при стоматологических заболеваниях, и в пародонтологии.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клинико-эпидемиологические методы исследования распространенности воспалительных заболеваний пародонта

Для оценки распространенности различных форм воспалительных заболеваний пародонта (гингивит/пародонтит) нами проведено открытое одномоментное (поперечное) сравнительное, проспективное с элементами ретроспективного стоматологическое обследование населения в г. Уфа по методам, рекомендованным ВОЗ. Исследования проводили в период 2015-2019 гг. включительно. Уровень выборки формировали по территориальному принципу различий состояния экологических условий окружающей среды: уровень загрязнения воздуха, наличие водоисточников с неодинаковым водозабором и различным способом обеззараживания, а также неодинаковым содержанием уровня жесткости и микроэлементов в водопроводной воде в г. Уфа на основе которых были созданы группа I и группа II.

Изучали медицинские карты, обратившихся пациентов для определения стоматологического статуса, стоматологического здоровья и тенденций заболеваемости ВЗП. Диагноз устанавливали по нормативному документу МКБ – 10 определяющий единство методических подходов и международную сопоставимость материалов: K05.0 Острый гингивит, K05.1 Хронический гингивит, K05.2 Острый пародонтит, K05.3 Хронический пародонтит [64,91,278,305,353,392,480].

Методы выборки. Стоматологическое обследование осуществляли в соответствии с методологией ВОЗ. В ходе обследования осмотрены в каждом административном районе города одной возрастной группы по 40-50 человек в возрасте 20-65 лет, сопоставимых по возрастно-половым, социо-культурным и клинико-эпидемиологическим параметрам. Полученные нами результаты

стоматологического обследования регистрировали в стандартную карту ВОЗ с заполнением стандартного протокола исследования.

Распространенность ВЗП изучали по коммунальному индексу нуждаемости в лечении болезней пародонта (СРITN), рекомендованный ВОЗ.

Методика определения.

Состояние тканей пародонта осмотр и регистрацию индекса проводили у лиц старше 20 лет в области 6 секстантов. Секстант учитывали, если присутствовали 2 зуба и более при отсутствии показаний к их удалению, а при сохранении только одного зуба, его включали в предыдущий секстант. Проводили зондирование индексных зубов 1.7/1.6; 1.1; 2.6/2.7; 3.1; 3.7/3.6; 4.6/4.7 в 6 точках градуированным зондом. По глубине погружения зонда определяли глубину кармана по цветным меткам нанесенных на уровне 3,5 мм и 5,5 мм; отмечали присутствие зубного камня (поддесневого) и кровоточивости десен (Таблица 1).

Таблица 1 - Оценочные признаки и нуждаемость в лечении

Оценочная шкала (баллы)	Оценочные признаки	Нуждаемость в лечении
0	Пародонт интактный	В лечении не нуждается
1	Кровоточивость появляется сразу после зондирования десны, зубной камень и карманы отсутствуют	Обучение и контроль соблюдения правил гигиены полости рта
2	Наблюдаются явления воспаления десен, зубной камень, дефекты пломб, коронок, пародонтального кармана не определяется	Обучение и контроль соблюдения правил гигиены полости рта, удаление зубных отложений
3	Пародонтальный карман от 3,5 до 5,5 мм	Обучение и контроль соблюдения правил гигиены полости рта, удаление зубных отложений, медикаментозная и консервативная терапия, кюретаж

Продолжение таблицы 1

4	Пародонтальный карман от 6 мм и более	Обучение и контроль соблюдения правил гигиены полости рта, удаление зубных отложений, медикаментозная и консервативная терапия, хирургическое и ортодонт-ортопедическое лечение
---	---------------------------------------	---

Состояние тканей пародонта осмотр и регистрацию индекса проводили у лиц старше 20 лет в области 6 секстантов. Секстант учитывали, если присутствовали 2 зуба и более, и не было показаний к их удалению, при сохранении только одного зуба, его включали в предыдущий секстант. Проводили зондирование индексных зубов 1.7/1.6; 1.1; 2.6/2.7; 3.1; 3.7/3.6; 4.6/4.7 в 6 точках каждого зуба градуированным зондом. По глубине погружения зонда соответствующим цветным меткам на расстоянии 3,5-5,5 мм определяли глубину кармана, присутствие зубного камня (поддесневого), кровоточивость десен (Таблица 2).

Таблица 2 - Оценочные признаки и нуждаемость в лечении

Оценочная шкала (баллы)	Оценочные признаки	Нуждаемость в лечении
0	пародонт интактный	не нуждается
1	после зондирования десны, кровоточивость появляется сразу, зубной камень и карманы отсутствуют	обучение и контроль соблюдения правил гигиены полости рта
2	наблюдаются явления воспаления десен, зубной камень, дефекты пломб, коронок при отсутствии пародонтального кармана	обучение и контроль соблюдения правил гигиены полости рта, удаление зубных отложений, санация полости рта

Продолжение таблицы 2

3	пародонтальный карман от 3,5 до 5,5 мм	обучение и контроль соблюдения правил гигиены полости рта, удаление зубных отложений, консервативная медикаментозная терапия, кюретаж
4	пародонтальный карман от 6 мм и более	обучение и контроль соблюдения правил гигиены полости рта, удаление зубных отложений, консервативная медикаментозная терапия, хирургическое (лоскутные операции, коррекция мягких тканей преддверия полости рта), ортопедическое лечение (пришлифовывание, шинирование, протезирование).

Для оценки степени тяжести и определения риска развития ВЗП применяли комплексный пародонтальный индекс (КПИ) (Леус П.А., 1989). Исследовали: 1.7/1.6; 1.1; 2.6/2.7; 3.1; 3.7/3.6; 4.6/4.7 зубы, регистрировали по коду, имеющий наибольшее значение признака. Отсутствующие зубы учитывали по коду 5 (Таблица 3).

Таблица 3 - определение комплексного пародонтального индекса

Коды	Признаки
0	пародонт интактный
1	зубной налет (мягкий или пигментированный)
2	кровоточивость десен при зондировании
3	над- или поддесневой зубной камень
4	карман пародонтальный или десневой
5	подвижность зубов

Полученные данные кодов суммировали, индекс вычисляли по формуле:

$$\text{КПИ} = \frac{\sum \text{признаков(кодов)}}{\text{количество зубов}} \quad (1)$$

Определяли степень тяжести ВЗП по индексу КПИ: при сумме кода (0,1 – 1,0) – начальные проявления воспаления, регистрировали как риск развития заболевания; код (1,1 – 2,0) – легкая степень; код (2,1 – 3,5) – средняя степень, код (3,6 – 5,0) – тяжелая степень развития патологии.

Осмотр проводили по схеме: сначала осматривали все зубы, затем — верхние и нижние борозды и ретромолярные участки, слизистую оболочку нижней и верхней губы, слизистую оболочку рта.

Таким образом, последовательно заполняли эпидемиологическую карту обследования, в которой отмечали: кариес осложненный и неосложненный, некариозные заболевания, заболеваний СОР, ВЗП, зубочелюстные аномалии, травматической окклюзии, патологической стираемости, вид прикуса, наличия трем, диастем, результаты определения индексов КПУ, КПИ и СРІТN.

2.2 Клинико-стоматологические методы исследования

Работа выполнена на базах ФГБУЗ ВО Минздрава РФ и стоматологических организациях г. Уфа. Для решения поставленных задач осмотрено 3600 человек (1286 (35,7%) мужчин и 2314 (64,3%) женщин).

На втором этапе было отобрано для дальнейших исследований 770 лиц с ВЗП находившихся на амбулаторном лечении 2015-2019 годы в полном соответствии с научными и моральными принципами, изложенными Declaration of Helsinki, принятой 18-ой Генеральной Ассамблеей ВМА, (Хельсинки, Финляндия, 1964; 2008). Было отобрано 50 здоровых лиц, без признаков ВЗП, результаты обследования которых составили группу контроля. Исследования у здоровых лиц и лиц с ВЗП проведены с информированного добровольного согласия, где

содержались сведения о цели настоящего исследования, ее задачах, перечислены методы, которые будут использованы и установлены сроки проведения исследования, содержались данные о возможных побочных реакций при использовании лекарственных форм и даты подписания согласия.

Клинические группы исследования формировали по критериям включения и не включения. Критерии включения в опытные группы: подписанное пациентом информированное добровольное согласие; установление диагноза воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) по МКБ10С-3 на основе МКБ10: K05.0, K05.1, K05.2 K05.3; пол: мужчины, женщины; возраст от 20 до 65 лет. Критерии не включения в исследование: отсутствие подписанного информированного добровольного согласия, возраст до 20 и после 65 лет; состояние беременности, кормление грудью; установленные в анамнезе нервнопсихические заболевания, онкопатологии, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, острые респираторные вирусные или инфекционные заболевания, аллергическая реакция на любой компонент исследуемых препаратов, отказ от обследования или лечения на любом этапе. Диагноз ВЗП устанавливали на основании клинических критериев и данных параклинических методов комплексного обследования. Клиническая часть включала сбор жалоб, анамнеза жизни, заболевания, внешнего осмотра и осмотра рта. Результаты исследования вносили в амбулаторную карту (форма № 043/у).

Протокол обследования: в общей части - первичная дата обращения, общесоматический и аллергологический анамнез, определение стадии ВЗП; во второй определяли субъективные данные стоматологического статуса: сбор анамнеза заболевания и местные жалобы состояния пародонта; в третьей части определяли стоматологический статус по объективным данным первичного осмотра ЧЛЮ; пальпации региональных лимфоузлов; состояние слизистой: красной каймы губ, языка, полости рта, десен. Проводили заполнение формулы зубов и пародонтограммы, расчёт гигиенических и пародонтологических индексов, установление предварительного диагноза; в заключительной части описание результатов дополнительного обследования: формулирование

окончательного диагноза с учетом клинико-цитологических данных, по результатам полученных субъективных и объективных данных составление плана рационального лечения, с оценкой его эффективности. План лечения пациентов составляли в соответствии с результатами субъективных данных и объективного обследования, дополнительных методов исследования, с определением конкретных средств и методов общей и местной терапии, определяли последовательность этапов терапевтической санации рта с устранением местных модифицируемых факторов риска; консервативного пародонтологического и хирургического лечения, давали рекомендации по подбору средств и соблюдению правил индивидуальной гигиены рта согласно стоматологического, общесоматического статуса и рекомендации по рациональному восстановлению отсутствующих зубов съемными и несъемными конструкциями и материалов их изготовления.

На основании данных анамнеза, заполнения анкет, интервьюированного расспроса обращали внимание на сведения о характере общих реакций и факторов риска организма, соматическом здоровье пациента, фармакологическом фоне и уровне иммунитета. По полученным результатам для уточнения состояния работы органов и систем организма, по показаниям рекомендовали пройти междисциплинарные консультации у врачей-интернистов.

Обследование начинали с детального опроса больного. При сборе анамнеза обращали внимание на общее состояние организма и его работоспособность, уточняли присутствие вредных условий работы на производстве и экологических факторов риска в месте проживания, наличие стресса, наследственные болезни, сопутствующие и перенесенные соматические заболевания и аллергологический статус, профессию. Выясняли индивидуальные факторы риска на наличие вредных привычек (табакокурение, бруксизм, закусывание щек, губ; откусывание зубами ногти, семечки, орехи; злоупотребление алкоголем, наркосодержащих средств и т.д.). Выявляли наличие конкретных жалоб на боль, зуд, жжение, отечность десен и степень их кровоточивости, чувство дискомфорта при жевании, подвижность зубов, эстетическую неудовлетворенность внешним видом зубов и

десен, расхождение, смещение и оголение зубов, увеличение межзубных промежутков с образованием трем, диастем между зубами, отложение зубного налета, камня, а также ксеростомии, галитоз. Уточняли, когда появились первые признаки заболевания пародонта, какими методами лечился, эффект от ранее проведенной терапии. Внеротовую область обследовали: общий вид кожи головы, шеи и плеч; состояние околоротовой области (нос, щеки, подбородок); состояние лимфатических узлов головы и шеи с определением их размера, подвижности, болезненности при пальпации; определяли дисфункции ВНЧС; при осмотре красной каймы губ выявляли наличие высыпаний, сухости, гиперкератоза и трещин; состояние носогубной складки и околоушных слюнных желез.

При визуальном осмотре определяли цвет покровов кожи, симметричность и пропорциональность соотношения лица, степень открывания рта и ее болезненность. За норму открывания рта оценивали 4,5-5 см. Определяли вид уздечек, тяжей (ширину, длину) и уровень прикрепления мягких тканей. Глубину преддверия определяли в мм: за мелкое принимали глубину до 5 мм, 5,1- 7,9 мм считали средним и глубоким от 8 мм.

Определяли аномалии строения и деформации зубочелюстной системы, травматическую окклюзию, патологическую стираемость, вид прикуса (нормальным считали ортогнатический), состояние твердых тканей зубов (кариес и его осложнения), наличие пломб и качество реставраций, отмечали отсутствующие зубы, определяли состояние и вид протезов, рациональность протезирования.

Таким образом, после последовательного и тщательного клинικο-стоматологического обследования приступали к исследованию тканей пародонта.

2.2.1 Методы исследования тканей пародонта

Состояние тканей пародонта определяли по клинико-инструментальным, рентгенологическим и иммунологическим методам обследования. Визуально оценивали состояние патологических изменений пародонта по клиническим

критериям определения цвета (гиперемия, цианоз) десны и пальпаторно оценивали её архитектуру, контуры, плотность, консистенцию, эластичность, нарушения целостности (эрозия, язва, некроз десны и т.д.), уровень прикрепленного эпителия, кровоточивость при зондировании и устанавливали клинические признаки и степень тяжести воспалительных заболеваний пародонта.

Для объективной характеристики тканей пародонта пациента использовали индексы: PI, PMA, PBI, определение глубины пародонтальных карманов у каждого зуба методом зондирования в шести точках, отмечали рецессию десны по Миллеру. Определяли индекс гигиены (ОHI-S) по J.C. Green и J.R. Vermillion (1964) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Пациент Л.Ф., 1995 г. Определение индекса гигиены (ОHI-S).

Интенсивность и распространенность воспаления в десне определяли по индексу PMA (Schour, Massler, 1948), модифицированного С. Parma (1960), в процентах. Полученные результаты фиксировали по критериям: ограниченный воспалительный процесс, считали при значениях PMA 25-30% - воспаление легкой степени; распространение воспаления средней степени - 30-60%; при результате больше 60% и распространение воспалительного процесса соответствовали тяжелой степени поражения.

Степень кровоточивости определяли по индексу кровоточивости Муллеману-Саксеру (PBI) (Saxer&Mühlemann, 1971) при зондировании межзубного сосочка (Таблица 4).

Таблица 4 - Оценка результатов поражения межзубного сосочка

Уровень поражения межзубного сосочка	Клинические критерии кровоточивости при зондировании межзубного сосочка
1 уровень	появление точечно-единичной кровоточивости через 20-30 сек. после зондирования
2 уровень	кровоточивость линейно-точечная
Уровень поражения межзубного сосочка	Клинические критерии кровоточивости при зондировании межзубного сосочка
3 уровень	кровоточивость межзубного сосочка в виде «треугольника»
Уровень поражения межзубного сосочка	Клинические критерии кровоточивости при зондировании межзубного сосочка
4 уровень	спонтанная кровоточивость появилась сразу после зондирования большой каплей

На рисунке 2 представлено клиническое определение индекса кровоточивости при зондировании межзубного сосочка по Муллеману-Саксеру (РВІ).



Рисунок 2 - Индекс кровоточивости Муллеману-Саксеру (РВІ).

Состояние пародонта определяли по индексу ПИ в баллах, предложенного А. Russel (1956). Учитывали степень воспаления десны, подвижность зуба, глубину зубодесневого кармана. Результаты значений ПИ оценивали по критериям: за норму считали – 0-0,2 балла; гингивит, легкая степень пародонтита - 0,1-1,0; средняя степень пародонтита 1,5-4,0; тяжелая степень пародонтита 4,0-8,0 балла.

Подвижность зубов оценивали по П.Д. Миллеру (Miller P.D., 1980), учитывая степень смещения каждого зуба с помощью пинцета:

- 1 балл - физиологическая подвижность;
- 2 балла - смещение зуба до 1 мм в вертикальном направлении;
- 3 балла – смещение зуба более 1 мм в щечно-язычном направлении, без нарушения его функции;
- 4 балла – подвижность зуба в щечно-язычном и вертикальном направлении с нарушением его функции.

Глубину пародонтального кармана определяли прямым методом по расстоянию от шейки зуба до дна кармана в мм, градуированным зондом с четырех сторон каждого зуба. За норму принимали глубину кармана 1–2 мм.

Все полученные нами параметры объективного исследования вносили в пародонтальную карту, заполняемую по онлайн-технологии, путем введения сведений о каждом зубе с вестибулярной и язычной поверхности (глубина зондирования, подвижность, уровень рецессии, состояние фуркации, кровоточивость при зондировании, зубной камень) на верхней и нижней челюсти до и после лечения (Рисунок 3).

Кафедра пародонтологии
Пародонтальная карта Дата _____
 Фамилия _____ Имя _____ Дата рождения _____
 Первичное обследование Контрольное обследование Врач _____

Сред. глубина кармана: 4.2 mm Сред. высота десны: 4.8 mm 75% Глубина recession 0% Кровот. при зондир.

Гингивит
 Чужое тело
 Кровоточивость при зондировании
 Глубина recession
 Длинное края
 Глубина кармана

Орально

Вестибулярно

Длинное края
 Глубина кармана
 Кровоточивость при зондировании
 Флюиды
 Иммунитет
 Подвижность

www.parodontalmap.com

Copyright © 2011 by Maxill Care of Maxillofacial, University of Wuerz, Germany

Рисунок 3 - Исследование пародонтологического статуса с использованием онлайн-технологии.

Таким образом, визуальная презентация пациенту заполнения в режиме онлайн-технологии пародонтальной карты комплексного обследования каждого зуба с определением: глубины пародонтального кармана, подвижности зубов, кровоточивости десен при зондировании, уровня рецессии, наличие зубного камня и фотопротокола определения индексов гингивита/пародонтита, уровня гигиены, наглядно и объективно демонстрировали клиническое состояние пародонтального статуса тканей пародонта, что давало возможность мотивировать пациента на предложенный нами индивидуализированный план комплексного обследования, лечения и определения мер дальнейшей поддерживающей терапии и диспансерного наблюдения.

2.2.2 Рентгенологические методы исследования

Для исследования состояния твердых тканей зуба, костной ткани пародонта и челюстно-лицевой области использовали: радиовизиографию (RVG) на аппарате «IRIX-70-RVG» (Trofy, Франция), ортопантограмму (ORTOPHOS 3, фирма Sirona), компьютерную томографию КЛКД (Planmeca ProMax 3D Plus).

Определяли состояние замыкательной пластинки межальвеолярных гребней (высоту, деструкции, резорбции, остеопороза), степень атрофии костной ткани межзубных перегородок, состояние фуркаций, патологии твердых тканей зубов, состояние периодонтальной щели, наличие костных карманов для комплексного обследования пациентов, постановки полного развернутого диагноза и разработки индивидуального плана лечения (Рисунок 4).

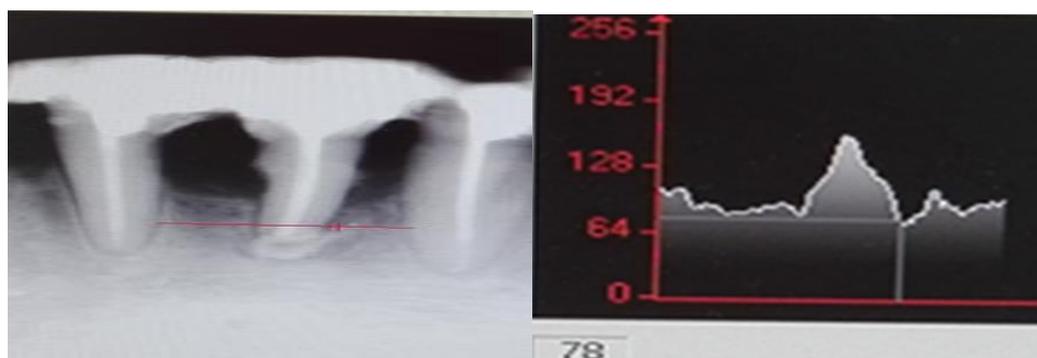


Рисунок 4 — определение оптической плотности по шкале рентгенологических условных единиц по RVG.

При определении некоторых нюансов патологических изменений и более точной диагностики ВЗП использовали КЛКД для получения более полной картины состояния всей зубочелюстной системы: вид и степень костной атрофии, глубину костных карманов, вовлечение фуркаций; с оценкой плотности тканей, минерализации, состояние ВНЧС, пазух носа для объективного планирования и определения результатов на всех этапах консервативного и оперативного лечения воспалительных заболеваний пародонта (Рисунок 5).

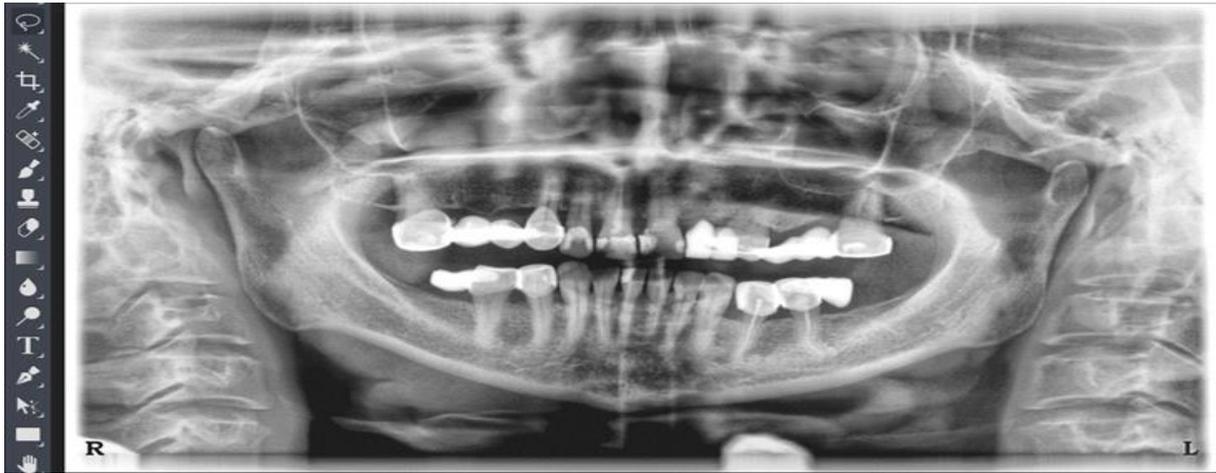


Рисунок 5 - компьютерно-конусно-лучевая томография.

Рентгенологические изображения сохраняются в базе данных компьютера, по необходимости можно вывести на экран монитора во все лечебные кабинеты и филиалы клиники. Результаты возможно распечатать в бумажном варианте на принтере или перенести на электронный носитель информации.

Таким образом, все полученные нами результаты клинического объективного и субъективного исследования позволили полноценно провести комплексное обследование пациентов с ВЗП, уточнить дифференциальную диагностику, формулирование клинического (окончательного) диагноза и персонифицировать план комплексного местного и общего лечения, оценить прогноз заболевания, определить дальнейшие пути поддерживающей терапии и реабилитации, частот диспансерного наблюдения.

Далее приступали к лабораторным методам исследования.

2.3 Иммунологические методы исследования

Иммунологические исследования проведены в лаборатории иммунологии ФБУН НИИ гигиены труда и экологии человека и в ГБУЗ «ГКБ № 22». Начинали оценку состояния общего иммунитета организма с анализа данных анамнеза, интервьюирования и анкеты на определение частоты встречаемости

иммунопатологических расстройств и вторичных иммунодефицитных состояний (ИДС) в баллах. Биологический материал (кровь, ротовая жидкость, содержимое пародонтальных карманов) для определения общеклинического, иммунологического, цитологического статуса проводили до и после окончания курса лечения.

2.3.1 Исследования общего иммунологического статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

Исследование общего иммунитета начинали с изучения общего анализа периферической крови. Кровь для иммунограмм получали стандартно из локтевой вены: для изучения клеточного звена иммунитета кровь стабилизировали гепарином, из сыворотки в другой пробирке для гуморального звена иммунитета.

Иммунный статус оценивали по определению иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG классов, активности фагоцитоза и комплемента, популяции и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) с использованием моноклональных антител фирмы «Мед Био Спектр» г. Москва в реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), высчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – соотношение между Т-хелперов CD4+ и Т-цитотоксические CD8+ лимфоцитами.

Иммунокомпетентные клетки (ИКК) определяли при внесении в центрифужную стеклянную пробирку суспензии клеток объемом 20 мкл (~500 000 мононуклеаров), выделенных в градиенте фиколл-верографин. В пробирку с лимфоцитами вносили раствор моноклональных антител 20 мкл, перемешивали и инкубировали 30 мин при комнатной температуре, затем в пробирку приливали 1 мл изотонического раствора хлорида натрия и центрифугировали 2–3 мин при 1200 об/мин. Полученный супернатант сливали, добавляли в пробирку 20 мкл антител второго порядка (антимышинные, меченые ФИТЦ), перемешивали и помещали в холодильник при 4°C на 30 мин., затем клетки отмывали дважды. К преципитату клеток добавляли 50 мкл физиологического раствора, клетки ресуспендировали при

покачивании пробирки. На обработанном в 0,005% растворе полилизина предметном стекле, делали до 12 лунок, натягивали пленку парафильма, (в каждую лунку из одной пробирки) переносили ресуспендированные клетки и инкубировали их на стекле 20 мин. Физиологический раствор удаляли фильтровальными полосками и вносили в каждую лунку по 20 мкл 50%-го раствора глицерина на изотоническом растворе натрия хлорида. Под люминесцентным микроскопом (объектив микроскопа $\times 90$, окуляр $\times 2-2,5$) подсчитывали общее число клеток в 3–4 полях зрения (в сумме не менее 200 клеток) в растворе.

Гуморальное звено иммунитета оценивали по относительному числу CD20+- лимфоцитов, по содержанию иммуноглобулинов классов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови по Mancini S. (1965), содержанию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения в 4% растворе полиэтиленгликоля.

Состояние естественных факторов защиты больных ВЗП проводили по фагоцитарной активности нейтрофилов, активности комплемента. Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов крови готовили суспензию частиц латекса. Взвесь латекса 3 раза отмывали изотоническим раствором натрия хлорида (10 мин, 3000 об/мин). Осадок ресуспендировали в среде 199 или фосфатным буфером (рН 7,2–7,4), доводили до конечной концентрации $100-250 \times 10^9$ частиц/л. К 0,02 мл лейкозвеси, полученной из крови больного, добавляли 0,02 мл взвеси частиц латекса. Инкубировали 30 мин в термостате при 37°C, готовили мазки, фиксировали в этаноле 3 мин, красили по Романовскому-Гимза 30 мин. Результат учитывали под иммерсионной системой микроскопа, подсчитывая количество активно фагоцитирующих клеток на 100 нейтрофилов.

Активность комплемента проводили по 50%-му гемолизу. Эритроциты барана отмывали 2–3 раза изотоническим раствором натрия хлорида. Из осадка готовили 3%-ю взвесь эритроцитов, смешивали с гемолитической сывороткой 1:1, инкубировали смесь в термостате 30 мин при 37°C, помешивая через 15 минут.

Сыворотку разводили физиологическим раствором в соотношении 1:10, затем готовили серию разведений. Пробирки инкубировали в термостате при 37°C 45 мин, затем выдерживали в холодильнике 10 мин, центрифугировали 10 мин при

1500 об/мин. Надосадочную жидкость отделяли в планшет и измеряли оптическую плотность при 570 нм. Вычисляли процент гемолиза в каждой лунке по показаниям экстинкции (E°):

$$\begin{aligned} E_K (\text{контроль}) &= 100 \% \\ E_O (\text{опыт}) &= X \% \end{aligned} \quad X = \frac{E_O \times 100}{E_K} \quad (2)$$

Строили график зависимости интенсивности гемолиза от титра сыворотки. По графику находили титр сыворотки, при которой происходит 50 %-ный гемолиз, что соответствует 1 ед. CH_{50} . Производили пересчет на 1 мл сыворотки больного (A):

$$X = \frac{1 \times 1 \times 10 (\text{разведение сыворотки})}{A} \quad , \text{ где } A \text{ мл} - 1 \text{ ед. } CH_{50} \quad (3)$$

1 мл – X ед.

И так, после определения состояния общего иммунитета организма приступали к исследованию местного иммунного статуса.

2.3.2 Иммунологическое исследование показателей местного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

Местный иммунитет изучали по содержанию иммуноглобулинов, лизоцима, цитокинов, общего белка в не стимулированной ротовой жидкости (РЖ). Забор РЖ проводили у пациентов с ВЗП и у здоровых лиц контрольной группы до и через 1 месяц после окончания курса комплексного лечения. Полость рта сначала промывали деионизированной водой, затем у пациента, сидящего прямо с наклоненной вперед головой собирали в градуированную пробирку РЖ спонтанно выделяющуюся методом самотека с нижней губы в течение 5 мин. объемом 10 мл. Пробирки с РЖ замораживали и хранили при температуре минус 20°C до одного месяца. В день исследования размораживали на водяной бане при температуре 37°C. Далее методом ИФА определяли содержание иммуноглобулинов классов IgA, s-IgA, IgG, IgM, IgE, IgD и интерлейкинов – IL-4, IL-6, ИЛИФ- α , IL-1 β .

Анализы проводили с использованием следующего оборудования: термошейкер «PST-60HL-4» (BIOSAN, Латвия), вошер «WELLWASH 4МК 2»

(Thermo, Китай), спектрофотометр «Labsystems Multiskan MS» (Thermo, США), наборы планшет, для забора материала наконечники и дозаторы, наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Определение концентрации иммуноглобулинов проводили методом ИФА в два этапа с использованием диагностических тест-системы по набору реагентов: IgA по (А-8666), s-IgA по (А-8668), IgG по (А-8662), IgM по (А-8664), IgE по (А-8660). Калибровочные образцы с известной концентрацией выбранного иммуноглобулина и анализируемого образца инкубировали в лунках стрипированного планшета с иммобилизованными моноклональными антителами, после их связывания планшет отмывали на вошере для удаления избытков конъюгата. Концентрацию иммуноглобулинов определяли по интенсивности окраски, методом ИФА в спектрофотометр-анализатор Labsystems Multiskan MS. Проводили остановку пероксидазной реакции стоп-реагентом и измеряли величины оптической плотности растворов в лунках на основании калибровочной графика, по интенсивности окраски определяли концентрации.

Для определения в ротовой жидкости концентрации интерлейкинов –ИЛ-4, ИЛ-6, ИФ- α , ИЛ-1 β использовали трехфазный иммуноферментный анализ. Для определения

содержания интерлейкинов использовали моноклональные антитела к ИЛ-4 (с биотином), к ИЛ-6 (моно- и поликлональные антитела), к ИЛ ИФ- α (моноклональные антитела) и к ИЛ 1 β (моно- и поликлональные антитела).

На втором этапе образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами к ИЛ-4, к ИЛ6, к ИЛ ИФ- α , к ИЛ1 β имеющийся в образцах, связывались с иммобилизованными антителами, которые при инкубации вступали каждый в свою реакцию с конъюгатом №1. На третьем этапе связавшийся конъюгат №1, взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Число связавшегося конъюгата №2 определяли по цветной реакции с внедрением субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Чем больше интенсивность желтого окрашивания исследуемого образца, тем более высокая концентрация интерлейкина в образце.

Количество лизоцима в РЖ определяли по О.В. Бухарину (1971) по индикаторной суточной культуре микрококка лизодектикуса (штамм 266 Б). Содержание общего белка в РЖ определяли унифицированным биуретовым методом.

Таким образом, после определения количественного содержания в не стимулированной РЖ интерлейкинов, иммуноглобулинов, белка и лизоцима, приступали к определению в стимулированной ротовой жидкости содержание лейкоцитов.

2.3.3 Исследование теста миграции лейкоцитов

Анализ теста миграции лейкоцитов начинали с определения фоновой миграции лейкоцитов в ротовую полость у практически здоровых лиц. В качестве хематтрактанта использовали яичный альбумин (Chicren ovalbumin, Merck) от 0,1 до 4%-ной водной концентрации. Сначала полость рта прополаскивали водопроводной водой в течение 2 минут. Затем на первом этапе для определения «фоновой» миграции в стакан № 1 набирали 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и в течение 2 минут прополаскивали полость рта. Смыв собирали в пробирку № 1 и получали фоновую миграцию лейкоцитов. Для стимуляции миграции лейкоцитов полость рта прополаскивали 5 мл 0,5% яичного альбумина в течение 2 минут.

Через 10 минут снова полоскали рот 10 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 2 минут. Смыв собирали в пробирку № 2. Еще через 10 минут опять ополаскивали рот 10 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 2 минут. Далее подсчитывали число лейкоцитов во всех трех пробирках в камере Горяева.

2.3.4 Исследование цитограмм

Для комплексной характеристики местного иммунитета проводили цитологическую оценку биоматериала содержимого пародонтального кармана или десневой борозды. Для цитограмм биоматериал брали с поверхности зуба и окружающих его тканей через 3-5 часов после чистки зубов с помощью стерильной гладилки или экскаватора №1 из наиболее глубокого воспаленного кармана или зубодесневой борозды. Биоматериал брали из 4-6 зубов каждого квадранта переносили на стерильное сухое предметное стекло по 3-4 отпечатка, соблюдая правила асептики, высушивали на воздухе. Взятый биологический материал маркировали и доставляли в лабораторию. В сопроводительном бланке направления указывали Ф.И.О., возраст пациента, предполагаемый диагноз, дату взятия биоматериала, наименование учреждения. В случае невозможности доставки предметных стекол с биоматериалом в лабораторию в течение суток, их хранили до 1-го месяца, при комнатной температуре.

В лаборатории биопрепараты фиксировали в метаноле и окрашивали по Паппенгейму, изучали под световым микроскопом с окулярами 10х (или 20х) и объектива 90-100х. Подсчитывали общее количество эпителиальных клеток в каждом поле зрения и определяли клетки с признаками цитопатологии, выводили показатель каждого из ее типов по отношению к общему числу эпителиальных клеток (базофилия цитоплазмы, дистрофические изменения – вакуолизация цитоплазмы, деструкция ядра и т.д., «фагирующие» клетки).

Считали абсолютное количество соединительнотканых клеток (лейкоциты, моноциты, лимфоциты, эндотелиоподобные клетки, мононуклеары, «голаядерные», фибробласты) и высчитывали средние показатели в 3-5 полях зрения. Составляли структуру биоматериала по клеточному составу соединительнотканых клеток. Количество микроорганизмов до 10 в 1 поле зрения считали за 1 балл; до 100 микробов - 2 балла; 3 – балла – до 1000 в поле

зрения; больше 1000 в одном поле зрения - 4-балла. Определяли отдельные морфотипы (кокки, бациллы, извитые, нитчатые, дрожжеподобные грибы, простейшие) и ассоциации микстфлоры.

На основании полученных данных формировали показатели морфологического исследования цитограмм обследованных лиц с ВЗП, с заполнением на каждого пациента бланка с результатами исследования. Затем оформляли заключение о состоянии эпителия, микрофлоры, лейкоцитов, соединительной ткани, выраженность воспалительного процесса (деструкция).

Таким образом, полученные нами результаты комплексного обследования позволили объективно составить комплексный план лечения с учетом особенностей индивидуализированных проявлений стоматологического и соматического статуса, с воздействием средств направленных на устранение этиотропных факторов, патогенетических изменений воспалительно-деструктивного процесса в пародонте, с применением средств, усиливающих защитно-приспособительные механизмы терапии, а также активные реабилитационно-восстановительные мероприятия и диспансерного наблюдения.

2.4 Методы технологии изготовления лекарственных веществ

В качестве действующих веществ в исследованиях использовали:

Метронидазол (ВФС 42-2253-99) - кристаллический порошок с зеленоватым оттенком. Незначительно растворим в воде и хлороформе умеренно растворим в 95% спирте, плавится при t 160-165°C. Обладает высоким уровнем активности к облигатным анаэробам (спор - и не спорообразующим) и широким спектром действия к простейшим, трихомонадам, лямблий [289]. Химическая формула метронидазола (Рисунок 6).

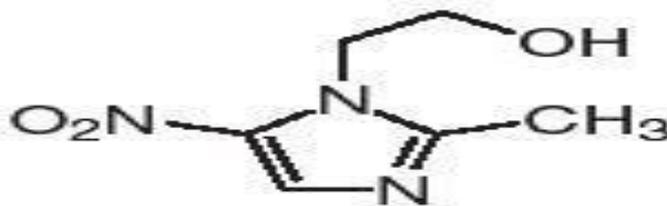


Рисунок 6 - 6-(β-оксиэтил) -2-метил-5-нитроимидазол).

Экстракт мелонеллы (*Calleria melonella*) или экстракт личинок большой восковой моли.

Экстракт спиртовой личинок восковой моли. Патент № 2038086, 1995. «Способ получения биологически активного продукта из личинок большой восковой моли». В состав экстракта (*Calleria melonella*) входят макроэлементы: калий, фосфор, магний, цинк, железо, обладающие высокой биологической активностью, микроэлементы: медь, марганец, селен, хром, молибден, кобальт. Девятнадцать заменимых и незаменимых аминокислот, из них наибольшим терапевтическим эффектом обладают: пролин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты. Лизин, гистидин необходимы для синтеза гормонов, ферментов, белка, положительно влияют на тканевый обмен. (*Calleria melonella*) обладает широким спектром лечебной активности: адаптогенным, анаболическим иммуномодулирующим, антиоксидантным действием, улучшают микроциркуляцию, реологические свойства крови, повышают кровообращение, регенерацию.

Лечебные свойства экстракта за счет жидкой консистенции не имеют пролонгированного действия и используются в виде настоек для внутреннего применения, средства не дозированы для однократного приема, и не предназначены для использования в области стоматологии в качестве мази.

Анестезин (№ ФС-000580, 2013-05-17) - кристаллический порошок белого цвета, горьковатый на вкус. Обладает незначительной растворимостью в воде, но растворяется в спирте, эфире, хлороформе, трудно растворим в жирных

маслах и разведенной соляной кислоте. Вызывает чувство онемения на слизистых рта.

Химическая формула анестезина (Рисунок 7).

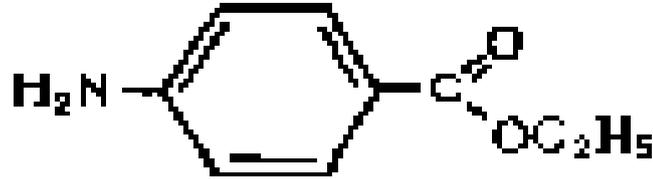


Рисунок 7– Этил-4-аминобензоат.

Бактисубтил (лат. — *Bactisubtil*) комбинированный фармакологический препарат создан компанией *Patheon France* в рамках программы микробиологической безопасности, представляет собой аморфный порошок светло-серого цвета, выпускается в твёрдых капсулах белого цвета из желатина и диоксид титана 35 мг. Действующее вещество эубиотика —лиофильно высушенные апатогенные споры *Bacillus cereus* и содержат вспомогательные вещества каолин и карбонат кальция.

Споры бактерий (*Bacillus cereus*) Бактисубтил при попадании в желудок сохраняют свою активность в кислой среде, а лечебные действия проявляются попадая в кишечник. Пробиотик Бактисубтил обладает широким спектром действия. Ферменты пробиотика способствуют расщеплению жиров, белков и углеводов, являются антагонистами патогенной флоры, предотвращают гниение, устраняют симптомы нарушенных функции кишечника, помогают полностью восстанавливать структуру нарушенной микрофлоры ЖКТ и стимулировать образование нормофлоры, обладают свойством восстанавливать в кишечнике витамины группы В, нормализуют обменные процессы в организме, повышают иммунитет. Эффективность Бактисубтила доказана клиническими исследованиями в лечебных и профилактических целях.

Диметикон *Dimethicone* (Германия) (полидиметилсилоксан) — низкомолекулярный жидкий силикон с низким поверхностным натяжением.

Прозрачная маслянистая жидкость без цвета и запаха. Химически инертен, термостабилен, устойчив к действию УФ-лучей. Хорошо смешивается с маслами, силиконами и синтетическими эмолентами. Может добавляться как в прозрачные, так и в непрозрачные смеси, не требуя предварительного эмульгирования или дополнительного суспендирующего вещества. Выдерживает длительное нагревание и может вводиться на любых стадиях процесса в жирную фазу или в готовую эмульсию.

Эмульгатор Т-2 (ТУ 18-17-05-76), используется в качестве стабилизатора, пластификатора и эмульгатора, придает массе упругость.

Лутрол F-68 (Lutrol F-68), BASF (Германия) 9003-11-6, способствует (солюбилизации) действующих веществ.

Коллидон CL-M (Kollidon® CL-M), BASF (Германия), представляет собой тонкодисперсный порошок из них 90% размером менее 15 микрон частиц с низкой объемной плотностью. Коллидон CL-M служит стабилизатором суспензий в жидких лекарственных формах для перорального применения.

Сополимер стирола с малеиновым ангидридом (ССМА), или модифицированный стиромаль «Пластигель» (ТУ 6-01-02274010913-01) редкосшитый водонабухающий полимер – продукт сополимеризации стирола с малеиновым ангидридом (ССМА), модифицированный аммиаком - порошок белого цвета. 2% раствор сополимера стирола в воде образует гель, в воде набухает, растворяется в глицерине, спирте. ССМА в виде водного раствора – 2% геля обладает выраженным противовирусным действием «Средство для лечения герпетического кератита» (патент №2135187, 1999 г., МПК А 61 К 31/765).

Масло апельсина эфирное (ТУ 9151-008-54399576-02) 100% натуральное эфирное апельсиновое масло, получаемое из свежей кожуры сладкого апельсина.

Применяется в качестве корригента запаха и вкуса в фармацевтической технологии. Для обогащения кремов и шампуней и т.д.

В качестве вспомогательных веществ для получения различных составов мягких лекарственных форм были использованы: метилцеллюлоза (ТУ 64-11-129-

92); карбопол-940 (ТУ 2219-005-290593342-97); коллаген (ФСП 42-0282-1221-01); лицерин (ГОСТ 6824-76, ФС 42-3071-94); полиэтиленгликоль 4000 (ТУ 2483-166-05757587-2000); нипагин - метиловый эфир параоксибензойной кислоты (ФС 42-1406-89); бензалкония хлорид (ВФС 42-3156-98); нипазол - пропиловый эфир параоксибензойной кислоты (ВФС 42-2079-91); пропиленгликоль (ТУ 6-09-2434-81), вода очищенная (ФС 42-0324-09); полиэтиленгликоль 400 (ТУ 2483-007-71150986-2006, ТУ 2483-167-0575787-2000); глицирам (ВФС 42-419-75); желатин (ГОСТ 11293-89).

2.5.1 Реактивы

Кислота хлористоводородная 0,1 М; кислота хлористоводородная 0,01 М; бензол (ГОСТ 5955-75); аммиак водный (ГОСТ 3760-79); раствор физиологический (0,9 % раствор натрия хлорида) ФС 42-2595-94.

2.4.1 Методы исследований

Для выполнения настоящей работы использовалась аппаратура: СФ-2000- для спектрофотометрического определения; для измерения концентрации водородных ионов - рН-метр 150М; термостат ТС 80 М-2 - для термостатирования; весы лабораторные ВЛТЭ-150, II класс точности по ГОСТ 24104-2001; весы ручные ВР-20; сушильный шкаф; эксикатор по ГОСТ 25336-82; центрифуга.

Для биофармацевтических исследований использовали пленку «Купрофан» (ГОСТ 7730-89) -целлофановая полупроницаемая мембрана.

2.5 Физико-химические методы

* Методом спектрофотометрии на приборе СФ- 2000 проводили исследование качественного и количественного определения мази, измерением оптической плотности раствора мази в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты при длине волны 270 ± 2 нм.

* С помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) определяли посторонние примеси.

* Определение водородных показателей мазей проводили по ГОСТ 29188.2-91. Из мазей готовили 10 % раствор, водородный показатель которого измеряли потенциометрически согласно ГФ XII. За окончательный результат принимали среднее арифметическое двух параллельных определений, допустимое расхождение между которыми не превышало 0,1 единицы рН.

2.6 Биофармацевтические методы исследований

Для биофармацевтических испытаний *in vitro* использовали метод диализа через целлофановую полупроницаемую мембрану - пленку «Купрофан».

2.6.1 Определение агрегативной устойчивости центрифугированием

Определение агрегативной устойчивости выполняли на 4 сериях. Образцы мазей в количестве 5,0 г помещали в пробирки для центрифуг высотой 5 см и диаметром 1,5 см.

В первой серии образцы мазей центрифугировали сразу после приготовления при 3000 об/мин в течение 5 мин., не расслоившиеся образцы оставляли для хранения в течение 24 ч при разных температурных режимах.

Вторую серию образцов выдерживали при температуре $20\pm 2^\circ\text{C}$, затем центрифугировали.

Третью серию образцов мазей хранили 24 ч при температуре $-5\pm 2^{\circ}\text{C}$, затем оттаивали до комнатной температуры и центрифугировали.

Четвертую серию образцов выдерживали при температуре $0\pm 2^{\circ}\text{C}$, затем оттаивали до 20°C и центрифугировали.

С целью оценки кинетической устойчивости эмульсионных систем определяли коэффициент, вычисляемый от отношения высоты слоя жидкости (H_1), выделившейся после центрифугирования, к высоте слоя (H_2) всей эмульсии в пробирке по формуле $k=H_1/H_2$ или в процентном отношении.

2.6.2 Определение условий хранения и сроков годности мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы

Определение сроков хранения и сроков годности мази проводили по инструкции И-42-2-82 методом «ускоренного хранения» при повышенной температуре. Условия: три серии по 100,0 г во флаконах оранжевого ФВ-100-200 ОСТ 64-2-71-80 с полиэтиленовыми пробками и навинчиваемыми пластмассовыми крышками типа КПРА по ОСТ 64-2-87-81 хранили в термостатах в течение 30 дней при температуре $40,3\pm 0,2^{\circ}\text{C}$, что соответствует хранению в течение полугода при температуре в условиях холодильной камеры.

2.6.3 Определение рН мази

5,0 г (точная навеска) мази помещали в колбу емкостью 250 куб см, добавляли 50 мл очищенной воды и взбалтывали в течение 30 минут. Через час через беззольный фильтр жидкость фильтровали. Величину рН измеряли на иономере универсального типа ИЛА-2 сразу после изготовления вытяжки и через 30 дней после хранения при комнатной температуре, затем после термостатирования при $30\pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

2.6.4 Определение агрегативной устойчивости мазевых композиций центрифугированием

Определение агрегативной устойчивости мазей выполняли на 3 сериях. Образцы исследуемой мази в количестве 5,0 г помещали в центрифужные пробирки диаметром 1,5 см и высотой 5,0 см. Первую серию образца основы (мази) центрифугировали сразу после приготовления в течение 5 минут при 5000 об/мин. Не расслоившиеся образцы оставляли для дальнейших исследований. Во второй серии образцы сначала выдерживали в течение 24 часов при температуре $20\pm 2^\circ\text{C}$, потом центрифугировали. Третью серию образцов основы (мази) хранили 24 часа при температуре $-5\pm 2^\circ\text{C}$, затем выдерживали до комнатной температуры и центрифугировали. С целью оценки кинетической устойчивости эмульсионных систем определяли коэффициент, вычисляемый от отношения высоты слоя жидкости (H_1), выделившейся после центрифугирования, к высоте слоя (H_2) всей эмульсии в пробирке по формуле $k=H_1/H_2$ или в процентном отношении.

2.6.5 Определение высыхаемости мазевых основ и мазей

Образцы мазевых основ и мазей помещали в специальные кюветы площадью 70 см^2 (7×10) и высотой 1 см. Кюветы с мазевыми основами или мазями заполняли ровно до краев для испарения и хранили в течение 1 месяца при температуре $20\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности 45%. Взвешивали кюветы в течение первых пяти дней ежедневно, затем на 10-й, 15-й, 20-й и 30-й дни хранения. Снижение в весе кювет вычисляли в процентах по отношению к первоначальному весу.

2.6.6 Определение фармацевтической доступности действующих веществ из мази методом равновесного диализа

Биодоступность *in vitro* определяли методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану в модельную среду. В качестве мембраны использовали целлофан марки МСАТ-200 толщиной 0,3 мм. Целлофановую пленку погружали в диализную среду на 30 минут. В качестве модельной среды использовали воду, в качестве смеси.

Точную навеску мази (около 1,0 г), равномерно распределяли тонким слоем по всей площади (20 мм²) целлофановой мембраны, закрепленной на диализной трубке, затем погружали в стакан с 30 мл диализной средой на 1-1,5 мм. Пробы диализата отбирали через 15, 30, 45, 60 минут и т.д. по 2 мл диализной среды.

Содержание метронидазола в пробах определяли по методике количественного определения. Оценку достоверности различий проводили методами параметрической и непараметрической статистики в зависимости от характера распределения полученных результатов (t-критерий Стьюдента).

2.6.7 Определение фармацевтической доступности карандаша методом тонкослойной хроматографии

Изучение фармацевтической доступности действующих веществ проводили методом тонкослойной хроматографии. В качестве системы растворителей использовали при хроматографировании β-каротина в системе растворителей гексан-этилацетат (75:25). На линию старта хроматографической пластинки «SilufolUV 254» наносили 0,5 мл контрольного раствора и 0,5 мл извлечения.

На следующем этапе хроматографическую пластинку помещали в камеру с системой растворителей и восходящим способом хроматографировали. Через 17 минут пластинки извлекали из камеры, сушили в течение 10 минут на воздухе, для из проявления помещали на одну минуту в йодную камеру. Появившиеся

пятна действующих веществ, высвободившихся из исследуемых различных составов карандашей обводили простым карандашом и определяли высоту их пробега.

Для основы в выпарительной чашке последовательно сплавляли образующие компоненты: тугоплавкие вещества уплотнитель (парафин), эмульгатор №1, затем к ним добавляли в качестве пластификатора (персиковое масло). Полученную массу перемешивали и сплавляли с НМПЭ, добавляли метилпарабен, воск пчелиный, лутрол F127, кремофор RH-40. После расплавления основы вводили метронидазол, предварительно измельченный и просеянный через сито с размером отверстий $0,120 \pm 0,020$, субстанцию бактисубтила и экстракт (*Calleria melonella*).

Всё перемешивали до однородной массы. Полученную смесь разливали в полуохлажденном виде в металлические формы объемом 4,0 г., затем охлаждали в течение 20-30 минут в холодильной камере. Карандаши вынимали из форм и помещали в пластмассовые пеналы по типу губной помады. Мазок у стоматологического карандаша ровный, однородный, без крупинок, с хорошей фиксацией на деснах и равномерным распределением на слизистой поверхности. Полученные карандаши сохраняли свою форму при применении и хранении. Введение в состав стоматологического карандаша оптимального соотношения кремофора RH-40 и лутрола F127 обеспечивал пролонгирующее действие.

Далее определяли количественное содержание компонентов.

2.6.8 Определение подлинности метронидазола в мази и карандаше

В 15 мл гексана растворяли (точную навеску) стоматологической мази 0,5 (карандаша 0,5). К 1 мл полученного раствора прибавляли 0,01 г цинковой пыли, затем нагревали на водяной бане 1 мл воды очищенной и 0,25 г кислоты хлористоводородной в течении 5 минут и охлаждали на льду.

А) Прибавляли 0,5 мл раствора натрия нитрита и 1 мл раствора сульфаминовой кислоты. К 0,5 мл полученного раствора прибавляли к смеси 0,5 мл щелочного раствора β -нафтола и 2 мл раствора едкого натра. Появлялось оранжево-красное окрашивание.

Б) К 1 мл полученного раствора добавляли 5 мл смеси хлороформ - спирт метиловый (1:1) (испытуемый раствор). 0,01 мл испытуемого раствора наносили на линию старта хроматографической пластинки «Silufol» размером 10x10 см. Рядом наносили раствор свидетеля*. Пластинку с нанесенными пробами помещали в камеру со смесью хлороформ - диметилформамид (8:2) и хроматографировали восходящим способом. При достижении растворителя линии фронта, ее вынимали и сушили на воздухе до исчезновения запаха растворителя, просматривали при длине волны 254 нм на УФ- свете. На хроматограмме наблюдали пятно, значение R_f пятна из испытуемого раствора совпадало со значением пятна R_f стандартного раствора

Примечание: Приготовление раствора свидетеля: 0,2 г метронидазола (точная навеска) растворяли в 5 мл смеси хлороформа – спирт метиловый (1:1). В колбу мерную объемом 50 мл вносили 0,25 мл полученного раствора и доводили объем растворителя до метки смесью хлороформ- спирт метиловый в разведении (1:1).

2.6.9 Количественное определение метронидазола в мази и карандаше

Количество метронидазола в мази определяли на органическом растворителе гексан. В круглодонной колбе объемом 250 см³ растворяли стоматологическую мазь 1,5 (или карандаш 1,5) (точную навеску) в 40 мл гексана, добавляли 20 мл ледяной уксусной кислоты и 20 мл уксусного ангидрида. Кипятили 5-10 минут на водяной бане с обратным холодильником, затем охлаждали, промывали 5 мл ледяной уксусной кислоты холодильником и титровали 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления желто-зеленого

окрашивания (индикатор - раствор кристаллического фиолетового 0,05 мл). Для контроля проводили параллельный опыт. Количественное содержание метронидазола определяли по формуле:

$$X = (V - V_k) \times K \times T \times P / a \quad (4)$$

где: V- объем титранта пошедшего на титрование навески, мл;

V_k – объем титранта пошедшего на титрование в контрольном опыте, мл;

K – поправочный коэффициент;

T – титр соответствия;

P – вес мази (карандаша), г;

A – навеска препарата, г.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 0,01712 г метронидазола.

2.6.10 Определение подлинности спиртового экстракта мелонеллы

1) Реакция с раствором хлорида окисного железа (III)

К 1 мл исследуемого раствора «А» добавляли 2-5 капель 1% раствора хлорида окисного железа. Присутствие в образце веществ флавоноидной структуры дает окрашивание темно-зеленого цвета, переходящего в красно-коричневый цвет при добавлении нескольких капель раствора едкого натрия.

2) Реакция с раствором гидроксида натрия.

К 1 мл исследуемого раствора «А» добавляли 2-5 капель раствора гидроксида натрия. Присутствие веществ флавоноидной структуры дает желтое окрашивание.

2.6.11 Определение количественного содержания экстракта мелонеллы

К 3,0 г. (точная навеска) лекарственного препарата, добавляли в колбу емкостью 25 см³ 15-20 мл 96 % этилового спирта, нагревали на водяной бане в

течение 15-20 минут, помешивая при температуре 50-60°C. Охлажденный раствор доводили до объема метки на колбе. Полученную смесь фильтровали через бумажный обеззоленный фильтр в стеклянную колбу, емкостью 50 см³.

На фотоэлектроколориметре с длиной волны 400 нм и светофильтра №3 измеряли оптическую плотность спиртового фильтрата из стоматологической мази в кювете с толщиной стенок 10мм, не проницаемой для света. Для контроля в качестве раствора сравнения использовали фильтрат лекарственного препарата, не содержащего экстракт *Calleria melonella*.

Содержание флавоноидных и (X) в лекарственных формах вычисляли в процентах по формуле, масс %

$X = D \times v_1 / 8,36 \times v_0 \times 100$, где: D – оптическая плотность исследуемого раствора; 8,36–коэффициент пропорциональности оптической плотности и концентрации флавоноидных соединений при длине волны 400 нм; v_0 –количество исследуемого образца, см³; v_1 – разведение, см³.

Средняя арифметическая погрешность результатов при проведении трех параллельных экспериментов не выше 1% принимали за окончательный результат, а флавоноидных соединений в препарате выше 25 мг%.

2.6.12 Определение подлинности анестезина

Присутствие анестезина можно определить по реакции на ароматические первичные амины. Взяли 0,05 г препарата нагрели с 5мл раствора едкого натра и добавили 0,1н. раствор йода до сохранения стойкого желтого окрашивания с запахом йодоформа.

0,05 г препарата растворили в 2 мл воды с 5 каплями разведенной соляной кислоты, затем добавили 2 мл раствора хлорамина, потом через 2-3 минуты 2 мл эфира и хорошо встряхнули, эфирный слой окрашивался в оранжевый цвет.

2.6.13 Определение количественного содержания анестезина в мази или карандаше

Для проведения нитритометрии методом диазотирования растворяли в 10 мл воды и 10 мл разведенной соляной кислоты 0,2 г препарата. Получали кислый раствор титранта NaNO_2 0,1М, при добавлении хлористоводородной кислоты, катализатор калия бромид, индикатор тропеолин-00. Медленно титровали при T до 18град от красно-фиолетовой окраски до голубой. 1мл 0,1 мол раствора нитрата натрия соответствует 0,01652г. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$, которого в препарате не должно быть не менее 99,5%.

2.7 Статистические методы исследования

Полученные данные на всех этапах исследования, обрабатывались в средах Excel и Statistica 10.0, позволяющих применить мощные инструменты графического сопровождения (для повышения наглядности полученных результатов исследования) и мощные инструменты параметрического и непараметрического статистического анализа.

Для наглядности представления информации в табличном виде использовали столбчатые и полосовые диаграммы, для представления информации по частоте встречаемости того или иного признака использовали секторальные и круговые диаграммы, для динамики изменений применяли линейные графики. Для частотных признаков рассчитывали частоту встречаемости его в группах (абсолютную и относительную в %), для χ^2 -критерия. Непараметрические тесты применяли в силу возможного отсутствия у признаков распределения Гаусса.

Для сравнения числовых показателей контрольной группы и экспериментальных групп основной и группы сравнения или между собой использовали тест Манна-Уитни, применяемый для сравнения показателей в двух

независимых выборках. В тесте проверяется нулевая гипотеза H_0 об отсутствии различий в двух группах, против альтернативной H_1 о наличии сходства показателей в двух группах. Для отказа или подтверждения нулевой гипотезы рассчитывалась Z -статистика, сравниваемая со стандартными значениями нормального распределения: принятие решений основывалось на правилах, если расчётное значение Z -статистики по модулю не превосходит табличного значения стандартного нормального распределения при заданном уровне значимости α , то нулевую гипотезу об отсутствии различий принимаем, в противном случае – отклоняем. -0,5 составленной матрицы двупольной таблицы неточности наблюдаемых частот признака рассчитывается χ^2 -статистика, подчиняющаяся соответствующему распределению. Если расчётная статистика $\chi^2 > \chi^2(1)$, то H_0 об отсутствии различий в частотах наблюдения признака в выборках отклоняют на определенном уровне значимости α . В случае, если в одной из групп частота встречаемости признака редкая, или вовсе отсутствует, то для сравнения частотных признаков с помощью χ^2 -критерия применяли поправку Йейтса.

Для сравнения числовых показателей попарно в зависимых выборках (в основной группе и группе сравнения до и после лечения, а также при проведении тестов на миграцию лейкоцитов) использовали непараметрический тест для зависимых выборок Вилкоксона. В тесте проверяется нулевая гипотеза H_0 об отсутствии различий в двух зависимых группах, против альтернативной H_1 о наличии сходства показателей в двух зависимых группах. Для отказа или подтверждения нулевой гипотезы рассчитывалась Z -статистика, сравниваемая со стандартными значениями нормального распределения: в результате определялся p -уровень, сравниваемый с α - уровнем значимости отклонения нулевой гипотезы. При принятии решения учитывали, что если $p > \alpha$, то верна H_0 о том, что различия в показателях до лечения и после лечения отсутствуют, если $p \leq \alpha$, то верна H_1 о том, что различия до и после лечения существенные. В качестве стандартного уровня значимости брали $p=0,05$.

Для сравнения частот наличия или отсутствия признака у обследуемых пациентов в группах в сравнении и основной после лечения с частотными

показателями до лечения использовали критерий Мак-Немара. На основании составленной матрицы двупольной таблицы неточности наблюдаемых частот признака рассчитывается статистика Мак-Немара. H_0 , об отсутствии различий в частотах наблюдения признака в выборках после лечения отклоняли на определённом уровне значимости α , если $p < \alpha$. В случае, если в одной из групп после лечения частота встречаемости признака редкая, или вовсе отсутствует, то для сравнения частотных признаков с помощью теста Мак-Немара применяли поправку Йейтса.

Для оценки наличия связи между показателями использовали линейный парный коэффициент корреляции Пирсона, который является безразмерным $r \in [-1; 1]$. В случае, если коэффициент отрицательный и статистически значимый ($p < 0,05$), то считали, что связь между рассматриваемыми признаками обратная, если коэффициент r положительный и статистически значимый при $p < 0,05$, то считали, что между признаками имеет место достоверная прямая связь [52,187].

ГЛАВА 3 АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ЖИТЕЛЕЙ Г. УФА

3.1 Общая эколого-демографическая характеристика г.Уфа

Республика Башкортостан (РБ) - субъект РФ входит в состав Приволжского федерального округа. Город Уфа - столица РБ, расположен на полуострове, окруженный реками и делится на две так называемые части – «административная» и «промышленная». Уфа является двенадцатым городом миллионником по количеству населения в стране. Численность лиц мужского пола составляет 484,893(45,1%) человека и женского— 590,114 (54,9%) человек. В г. Уфа людей среднего возраста проживает 37%, средний возраст которых составляет 39 лет (у мужчин 36,5 года, женского пола 41,1 год). Мужчины среднего возраста составляют 46% и 55% женского пола. Жителей трудоспособного возраста проживает - 65,8% и 18,6% старше трудоспособного. В «промышленной» части г. Уфа численность населения составляет 490 тыс., «административной» части проживает 450 тыс. человек (Башстат, 2019).

Существуют некоторые экологические риски для проживания населения на территории г. Уфа с высокоразвитой промышленной и транспортной структурой. В «промышленной» части столицы расположено 25 крупных промышленных предприятий и сосредоточено 60 % общего объема промышленного производства города, в том числе работают крупнейшие в стране и Европе моторостроительный, химические, нефтехимические и нефтеперерабатывающие заводы по производству моторов, автомобильного бензина, дизеля, перерабатывается 12% всей добываемой нефти в России, с выделением производственных отходов в воздух, воду и почву. Усугубляет экологическую обстановку полигон твердых бытовых отходов (ТБО). В «административной» части города расположены в основном предприятия: приборостроения, легкой и пищевой промышленности.

В городе недостаточно развито магистральное сообщение, с низкой долей системы современных автомобильных развязок и объездов, в час пик нередкими автомобильные пробки. Загазованность воздуха промышленными выбросами, выхлопными газами автотранспорта и токсичными элементами образующие при трении шин об асфальт, тоже утяжеляют экологическую ситуацию в городе. По загрязнённости воздуха в «промышленной» зоне проживания обнаружено превышение ПДК этилбензола от 2 до 5 раз. В «административной» части регистрируется превышение ПДК этилбензола и диметилбензола до 2 раз.

Повышенная жесткость воды тоже один из негативных экологических факторов риска - специфика уральского региона и г. Уфа. Качество воды, поступающая в «промышленную» и «административную» части города тоже различаются по способу добычи, способу обеззараживания, типу воды, минеральному составу и уровню жесткости. В «административной» зоне осуществляется инфильтрационный способ водозабора, вода в скважинах сначала отстаивается и проходит естественную очистку, а затем поступает в систему обеззараживания, осуществляемое путем озонирования, по качеству соответствует типу воды II и IIIa уровня. В «промышленной» зоне способ добычи водозабора ковшовый (открытый), вода сразу поступает на очистку, обеззараживание питьевой воды проводится ультрафиолетовым способом, качество воды преимущественно в данной части сульфатно-хлоридно-гидрокарбонатный натриево-кальциевый и магниевый соответствует типу IIIa уровня чистоты. В «административную» часть города поступает сульфатно-гидрокарбонатная и натриево-кальциевая вода из инфильтрационного способа водозабора, которая по минеральному составу имеет (сульфатов в 2 раза больше, хлоридов, кальция в 1,4 раза, фтора на 43%, жесткость на 32%), чем из ковшового водозабора. То есть качество воды поступающая в «административную» и «промышленную» части города тоже различно по способу добычи, способу обеззараживания, типу воды и минеральному составу.

В связи с вышеизложенным, нами проведен анализ распространенности ВЗП у населения имеющие различные эколого-географические условия

проживания на территории в «промышленной» и «административной» части в г. Уфа.

3.2 Территориальная распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта у жителей г. Уфа

Работа выполнена на базах ФГБУЗ ВО Минздрава РФ и стоматологических организациях с различной формой собственности в г. Уфа. Проведено открытое проспективное с элементами ретроспективного рандомизированное, сравнительное в параллельных группах исследование распространенности ВЗП в городе Уфа. Для решения поставленных задач осмотрено 3600 человек (1286(35,7%) мужчин и 2314(64,3%) женщин), из них 930 состояли на диспансерном учете у пародонтолога.

Исследования распространенности ВЗП проводили с помощью изучения медицинских карт, первично обратившихся пациентов в стоматологические организации, постоянно проживающие на территории в «промышленной» части города группа I и группа II в «административной» части г. Уфа. Общее число первичных обращений за 2015-2019 гг. составило 253.634 человек. Число выборки первичных пациентов в группа I выявлено 147.034 человек, из них пародонтологическая помощь оказана 6.568 (4,47%) лицам. Первично обратившихся пациентов в группа II составило 106.600 человек, а пародонтологическую помощь получили 9.504 человек, что составило (8,92 %). Показатель заболеваемости ВЗП (prevalence) составил 20,59 на 100 000 населения в группа I, а в группа II соответственно - 17,3 на 100 000 населения, что указывает на различную степень интенсивности эпидемического процесса ВЗП подтверждаемый приуроченность техногенных очагов определенным территориям. Всего принято за 2015 – 2019 гг. в I группе 645.028 человек, из них проведено пародонтологическое лечение у 289.87 пациентов, что составило 4,49%, а в II группе соответственно 491.416 человек, из них пародонтологическое лечение оказано 46618 пациентов, что составило 9,48%. Соотношение

получивших пародонтологическое лечение пациентов в I группе в 2,1 раза меньше, чем среди жителей, проживающие в группе II столицы.

Изучена динамика посещаемости населения в г. Уфа по поводу ВЗП за 2015-2019 гг. Определено различие в количественном соотношении обратившихся первичных пациентов в I группе и в II группе, но изменений в течении года статистически не определяется (Рисунок 8). Ежегодный средний показатель обращаемости населения в медицинские организации г. Уфа по поводу ВЗП составил 105,06 на 100 000 населения. Уровень заболеваемости ВЗП в период с 2015 по 2019 гг. характеризовался показателями ($0,088 \pm 0,200$ на 100 000 населения), практически такими же, как в среднем по РФ ($0,082 \pm 0,007$ на 100 000 населения): выше в 1,07 раз, при ($p=0,977$) согласно тесту Стьюдента.

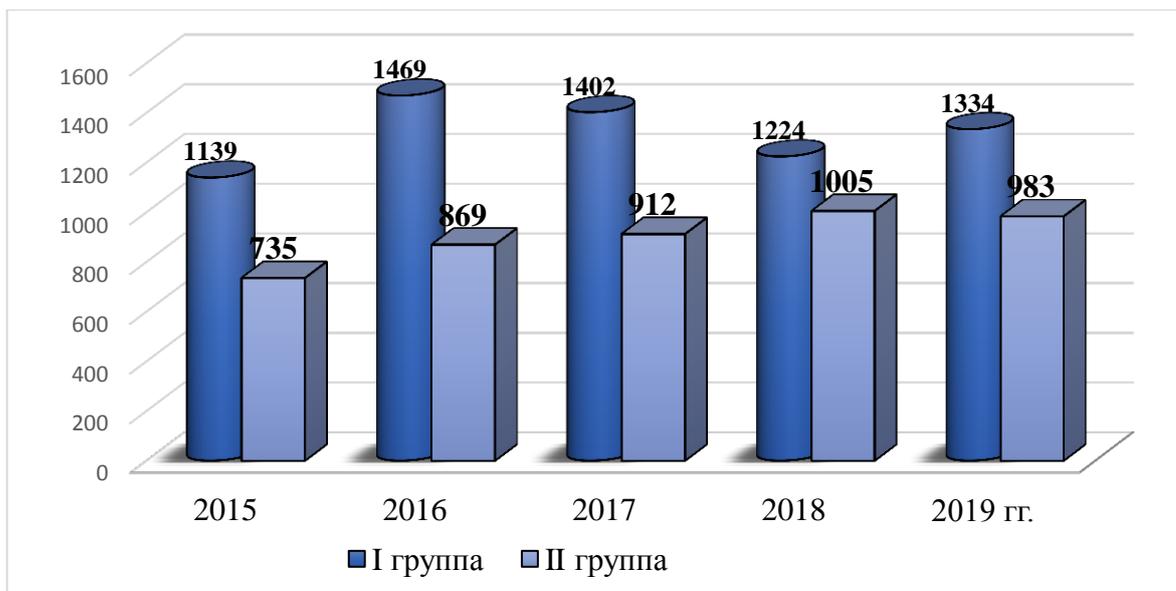


Рисунок 8 – Динамика посещаемости населения по поводу ВЗП за 2015 – 2019 гг., в группе I и группе II в г.Уфа.

Наибольшее количество обращений населения по поводу ВЗП в стоматологические организации приходится на март, апрель, май и октябрь, ноябрь, декабрь месяцы, т.е. наблюдается весенне–осенняя тенденция активности обращений. Ежемесячная частота посещаемости населения

медицинские организации по поводу ВЗП в г. Уфа в период с 2015 по 2019 гг. (на 100 000 населения) представлена на диаграмме (Рисунок 9).

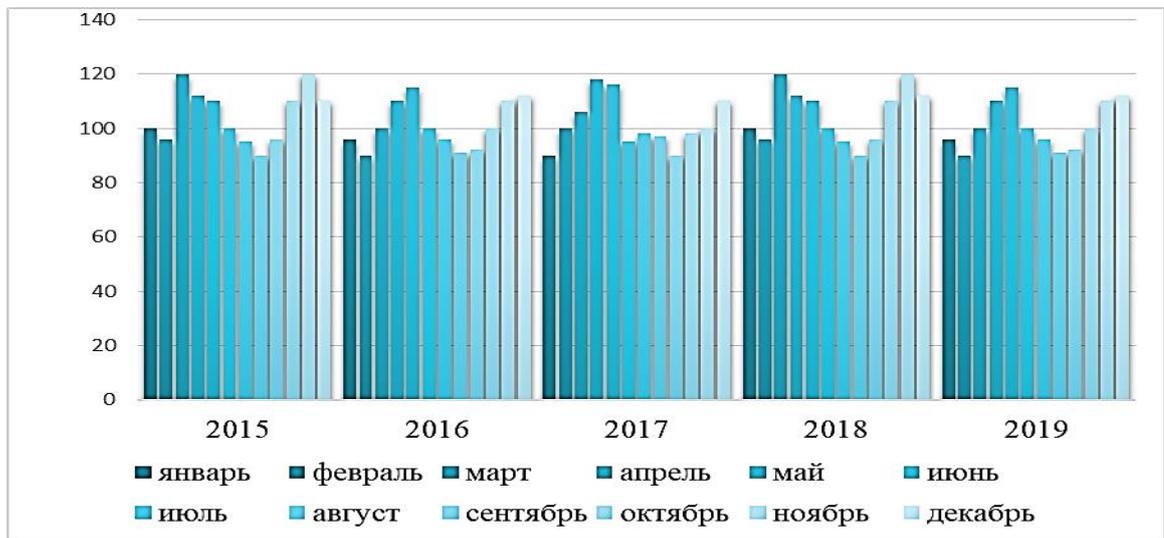


Рисунок 9 – Ежемесячная частота посещаемости населения по поводу ВЗП за 2015-2019 гг. в г. Уфа.

Затем учитывали социально-демографические данные, включая пол, возраст, уровень трудоспособности и образования по интервьюированию, анамнезу, анкетам. По профессиональной принадлежности 45,3% обследованных составили служащие и 24,4% пенсионеры – ($p=0,002$ согласно критерию χ^2). Анализ трудоспособности выявил, что 56,2% относится к группе работающих пациентов. Высшее образование среди работающих отметили 60,6% в сравнение с неработающими - 39,4% ($p=0,002$ согласно критерию χ^2). По уровню образования в исследовании участвовало около 13,0% со средним общим образованием, средним специальным образованием 2,8 раза больше (36,8%) и 54,4% с высшим образованием. Результаты исследования показали, что лица с высшим образованием активно следят за состоянием стоматологического здоровья зубочелюстной системы и в 1,5 раза чаще посещают пародонтолога, чем лица имеющие средне специальное образование и в 4,2 раза чаще, чем лица со средним общим образованием.

На втором этапе из 3600 человек по критериям включения, не включения было отобрано 770 человек из них лиц мужского пола 249(32,3%), женского 521(67,7%) человек, средний возраст у мужчин составил 45,8 лет и 49,3 у женщин. Случайным образом отобрали в две группы по 385 человек проживающие на территории в группе I и группе II для изучения вопроса об особенностях распространенности ВЗП, частоту обращаемости возрастно-половых групп населения в различные организации здравоохранения стоматологического профиля. В группе I принимали участие в исследовании 280 (72,7%) женщин и 105 (27,3%) мужчин, в группе II женщин 264(68,6%) и 121(31,4%) мужчин. Возрастно-половая характеристика в г. Уфа показала, что с диагнозом K05.0 и K05.1 чаще обращались мужчины и женщины в возрасте 18-34 лет, K05.2 и K05.3 в возрастной категории 45-64 лет (Таблица5).

Таблица 5 - Возрастно-половая характеристика распределения пациентов в группе I и группе II г. Уфа

Диагноз МКБ10С	I группа (n=385)					II группа (n=385)				
	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64
Острый гингивит K05.0 (n=52)										
мужчин,	10	6	1	0	0	7	5	2	0	0
женщин	6	4	2	0	0	5	2	2	0	0
Хронический гингивит K05.1 (n=141)										
мужчин,	2	7	5	0	0	9	8	4	2	0
женщин	27	20	14	3	0	23	14	8	4	0
Острый пародонтит K05.2 (n=132)										
мужчин,	3	3	5	6	8	1	3	3	4	5
женщин	2	7	10	14	13	2	6	9	14	14
Хронический пародонтит K05.3 (n=445)										
мужчин,	5	6	10	13	15	4	13	16	19	25
женщин	17	27	30	38	46	24	30	33	35	39

Контрольную группу составили 50 клинически здоровых лиц в возрасте от 20-52 лет включительно, без стоматологических и соматических жалоб из них 66% женщин, наибольшее число обследованных в возрасте 25-44 лет (Рисунок 10).

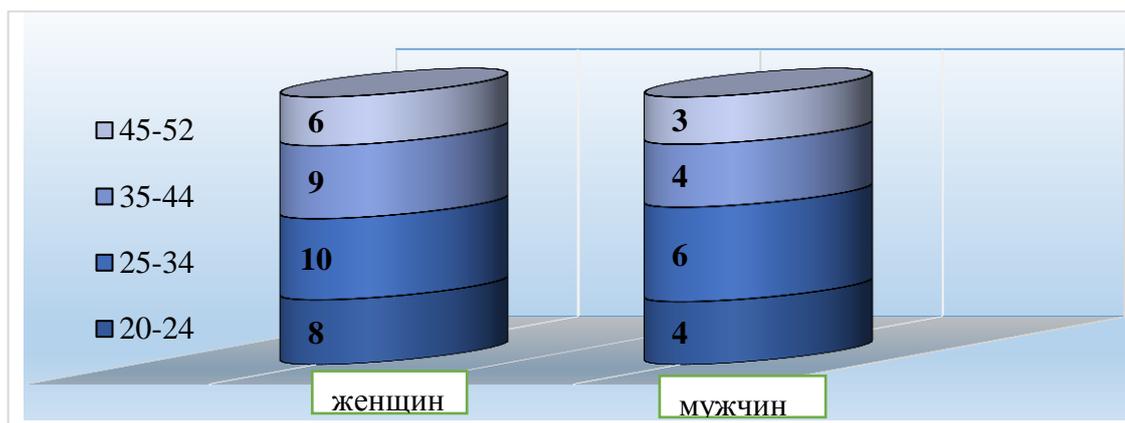


Рисунок 10 – Возрастно- половая характеристика пациентов в группе контроля.

Как видно из таблицы 4 в обеих группах преобладали женщины ($p < 0,001$). И в I ой и во II-ой группах статистически значимо различалась встречаемость диагноза K05.0 и K05.2 у мужчин и женщин ($p < 0,05$). Доля обследуемых в группе I чаще встречался диагноз K05.1 у женщин, по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$), и напротив диагноз K05.2 реже встречался среди лиц женского пола ($p < 0,05$). С диагнозом острый гингивит K05.0 мужчины и женщины в группе I группе II статистически одинаково посещали пародонтолога ($p > 0,2$). С диагнозом хронический гингивит K05.1 и острый пародонтит K05.2 гендерных различий посещений в группе I и группе II статистически не определено ($p > 0,1$). K05.3 гендерных различий в обращении среди мужчин и женщин статистически не значимо от места проживания (Таблица 6).

Таблица 6 - Распределение больных с ВЗП в обследуемых группах с учетом нозологической формы и гендерной принадлежности

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

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

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

Таблица 7 - Частота встречаемости ВЗП по индексу КПИ г.Уфа, (%)

Группы	Здоров (%)	Риск заболевания (%)	ВЗП (%)
I группа	2,1	4,2	93,7
II группа	8,2	2,5	89,3

При изучении различных форм ВЗП по МКБ10 С-3 в г. Уфа нами установлено, что обращаемость с гингивитом составила 25,1% и 74,9% с пародонтитом, из них в группе I преобладали пациенты с острым течением

гингивита K05.0 ($p=0,389$) и пародонтита K05.2 ($p=0,567$) и хронического гингивита ($p=0,389$) в большей степени, чем население, проживающее на территории в группе II (Таблица 8).

Таблица 8 - Распределение форм ВЗП у жителей в группе I и в группе II в г. Уфа

Форма ВЗП по МКБ-10С-3	I группа (n=385)	II группа (n=385)	Оценка различий
K05.0 Острый гингивит (n=52)	29	23	$p=0,389$
K05.1 Хронический гингивит (n=141)	78	63	$p=0,389$
K05.2 Острый пародонтит (n=132)	71	61	$p=0,567$
K05.3 Хронический пародонтит (n=445)	207*	238	$p=0,035$

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

Результаты нуждаемости в лечении заболеваний пародонта определяли по индексу CPITN в соответствии кодам МКБ-10С по (ВОЗ). Установлено, что процент нуждающихся в пародонтологической помощи в среднем по г. Уфа составил 84,42%, а также определены различия нуждаемости в группе I определили у 86,3% и в группе II 82,6% ($p=0,165$) населения (Таблица 9). Различия нуждаемости в лечении ВЗП в группах I и II определяли согласно критерию χ^2 . Как видно статистически значимые различия имеются в заболеваемости острым пародонтитом в группах пациентов I и II при $p<0,05$ (у обследуемых в группе I заболевание встречается чаще).

Таблица 9 - Нуждаемость в лечении воспалительных заболеваний пародонта по индексу CPITN (%)

Группы исследования	Процент нуждающихся в пародонтологической помощи населения по индексу CPITN (%)	Отличия
I группа	86,3	$p=0,165$
II группа	82,6	

Таким образом, в настоящее время выявлена высокая распространенность ВЗП в г. Уфа с различной интенсивностью среди жителей, проживающие на территории с различной эколого-географической нагрузкой.

3.3 Сравнительный анализ общих и местных факторов риска в г. Уфа

При изучении общих факторов риска развития ВЗП нами установлено у обследованных лиц, проживающих на территории в группе I преобладание профессиональной патологии и количество соматических заболеваний на одного человека в сравнение с пациентами, проживающих на территории в группе II.

Статистические различия показателей для группы I и группы II для частотного анализа определялись согласно критерию χ^2 , для количественных данных сравнение проводилось согласно критерию Манна-Уитни. Как видно из результатов статистического сравнения различия обследуемых в группе I и группе II регистрируется по показателям содержания в крови количества общей глюкозы (в группе I выше уровень, $p < 0,05$), количества фтора в питьевой воде (в группе I ниже уровень, $p < 0,05$), встречаемость соматических заболеваний (в группе I выше уровень, $p < 0,05$) и встречаемость профессиональных заболеваний (в группе I выше уровень, $p < 0,01$) (Таблица 10). С первой группой здоровья в группе I на 38% меньше лиц, чем у проживающих на территории в группе II при $p = 0,008$ и коррелировали с индексом КПИ.

Таблица 10 - Сравнительный анализ общих факторов риска у жителей, проживающих в г. Уфа

Показатели	Локализация проживания		Оценка различий	Норма
	Группа I (n=385)	Группа II (n=385)		
Количество соматических заболеваний (%)	48,0*	43,0	$p = 0,048$	$1,5 \pm 0,0$ 7

Продолжение таблицы 10

Количество профессиональных заболеваний, (%)	26,0**	12,0	$p=0,009$	0
Избыточный вес, ИМТ (%)	43,4	44,7	$p=0,567$	18-25
Общая глюкоза, ед.	$5,5\pm 0,27$	$5,4\pm 0,27$	$p=0,047$	$5,5\pm 0,27$
Общий холестерин, ед.	$5,6\pm 0,3$	$5,3\pm 0,26$	$p=0,137$	$5,2\pm 0,26$
Курение, (%)	34,0	33,0	$p=0,918$	0
Содержание фтора в воде, мг/л	$0,16\pm 0,02^*$	$0,28\pm 0,03$	$p=0,031$	$1,5\pm 0,08$
Группа здоровья III (%)	60,0	49,0	$p=0,0365$	0
Группа здоровья II (%)	17,1	14,0	$p=0,1412$	0
Группа здоровья I (%)	22,9	37,0	$p=0,008$	100

Примечание: *, ** Статистические различия в группах при $p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно.

Таким образом, поведенческие факторы образа жизни и вредные привычки (табакокурение, алкогольная зависимость, пищевые привычки и пристрастия) по отдельности или в их сочетании повлияли на развитие биологических факторов риска и на прогрессирование неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертония, дислипидемия, избыточная масса тела, ожирение и сахарный диабет, наследственные заболевания. Неблагоприятное эколого-географическое состояние окружающей среды, оказало опосредованное влияние на ухудшение общесоматического здоровья населения, развитию заболеваний с микробно-воспалительными проявлениями и непрерывным рецидивирующим течением, снижением резистентности к фармпрепаратам.

Анализ местных факторов риска показал, что пациенты, проживающие на территории в группе I имели более высокие значения КПУ, количества отсутствующих зубов и зубов, подлежащих удалению, нуждаемости в протезировании, аномалии строения зубов, статистические различия для частотного анализа определялись согласно критерию χ^2 , для количественных данных сравнение проводилось согласно критерию Манна-Уитни (Таблица 11).

Таблица 11 - Сравнительный анализ местных факторов риска у жителей в г. Уфа

Критерии	Локализация проживания		Оценка различий
	Группа I (n=385)	Группа II (n=385)	
индекс КПУ, (ед.)	18,6±0,3	16,2±0,2	<i>p</i> =0,499
аномалии строения зубочелюстной системы, (%)	36,7	35,2	<i>p</i> =0,485
аномалии строения зубов, (%)	43,2*	38,8	<i>p</i> =0,046
аномалии строения мягких тканей, (%)	80,3*	76,4	<i>p</i> =0,035
нуждаемость в протезировании, (%)	38,3	36,1	<i>p</i> =0,309
клиновидный дефект, (%)	46,2	43,3	<i>p</i> =0,193
гиперестезия, (%)	74,1	73,2	<i>p</i> =0,648
индекс гигиены (индекс ОНI-S), (ед.)	2,8±0,1	2,7±0,1	<i>p</i> =0,936
приверженность к лечению заболеваний пародонта, (%)	30,4*	34,6	<i>p</i> =0,045

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

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

3.4 Выявленные социально – гигиенические закономерности у жителей г. Уфа

Деятельность врачей-стоматологов изучали методом анкетного интервьюирования. Для решения данного вопроса разработали специальную карту «Карта изучения качества деятельности врача-стоматолога при лечении больных с заболеваниями пародонта на стоматологическом приеме».

Анонимное анкетирование проводили с информированного согласия среди 310 врачей стоматологов с различной форм собственности (193 человек- из государственных поликлиник и 117 человек из частных стоматологических клиник), в стандартных условиях с соблюдением всех необходимых этических и административных требований. Провели анализ деятельности и структуру оказания стоматологической помощи населению. Результаты показали, что по стоматологическим специальностям в г. Уфа можно оценить, как традиционное в процентном соотношении распределение врачей. Так, доминируют стоматологи–терапевты (51,3%), стоматологи-ортопеды составляют 19,1%, стоматологи–хирурги 6,5%, стоматологи–пародонтологи 5,7%, стоматологи–ортодонты 5,2%.

Результаты показали, что большинство опрошенных респондентов (64,3%) работает в государственных учреждениях здравоохранения в г. Уфа. По количеству сотрудников в учреждениях частных форм собственности - (19,6%) респондента работают в кабинете на несколько врачей менее 10 человек, в кабинетах от 10-30 человек- (31,4%) опрошенных, в крупных государственных учреждениях с количеством более 30 человек, имеющие все виды отделений для оказания комплексной терапии составило большинство (49,0%) лиц.

Результаты анализа анкет показали, что в лечении патологии пародонта нуждалось 82,8% лиц из общего числа обратившегося к ним населения. Необходимость оказания пародонтологической помощи «часто» - выявляют (69,7%) врачей, периодически - (22,7%) респондента и (7,6%) - редко. На вопрос, ведется ли в вашем учреждении прием лиц с заболеваниями пародонта? положительно ответили (81,1%) опрошенных, ими оказались все врачи государственных и (18,9%) стоматологов, работающих в частных клиниках с

количеством сотрудников от 10-30 человек. Лечение лицам с патологией пародонта проводит (61,1%) стоматолог-терапевт, (30,5%) стоматолог-хирург и (8,3%) стоматолог общей практики. В штате сотрудников должность врача-терапевта, оказывающий стоматологическую помощь лицам с патологией пародонта и слизистой полости рта присутствует в (59,7%) клиник и это были государственные учреждения со штатом более 30 сотрудников и частные современные клиники со штатом от 10-30 лиц, что составило (40,3%).

В общем объеме стоматологических услуг пародонтологическую помощь менее 30% оказывают (60,6%) стоматологов-терапевтов, от 30% до 70% услуг проводят (30,3%) врачей и пародонтологическую помощь в объеме более 70% отметили (9,1%) стоматологов, работающих на терапевтическом приеме. Анализ оказания пародонтологических услуг врача-терапевта показал проведение в основном удаление зубного камня, закрытый кюретаж. В общем объеме работы стоматолога общего профиля пародонтологическую помощь до 30% оказывают - 48,6% врачей и 34,3% врачей осуществляют помощь в объеме от 30 до 70%, более 70% пародонтологических манипуляций проводят только 14,3% врачей, которые в большинстве случаев осуществляют ургентную терапию, удаление зубного камня и небольшой процент врачей, закрытый кюретаж. Пародонтологическую помощь до 30% оказывают (45,2%) хирургов-стоматологов, от 30-70% услуг пародонтологического профиля проводят (45,0%) врачей и (9,8%) хирургов осуществляют помощь в объеме более 70%. Анализ оказания хирургами услуг показал проведение ургентной помощи: в основном проводят лечение (ХГП в стадии абсцедирования) (Таблица 12).

Хирурги-стоматологи из пародонтологических услуг проводят в основном ургентную помощь как в государственных, так и в частных клиниках, операции по коррекции мягких тканей преддверия, уровня прикрепления тяжей, уздечек губ, устранение рецессии десны, открытый кюретаж и лоскутные операции в основном проводятся в клиниках с частной формой собственности и единичные случаи в государственных учреждениях здравоохранения. Полученные нами результаты анкетирования врачей свидетельствуют о высоком уровне

распространенности патологических процессов тканей пародонта в полости рта, а также о высоком уровне потребности в пародонтологической помощи населения, недостаточном кадровом обеспечении населения города специалистами, владеющих компетенциями в области лечения и профилактики лиц с ВЗП И СПР.

Таблица 12 - Объем пародонтологической помощи, оказываемый врачами

Специальность стоматолога	Объем пародонтологической помощи (%)		
	<30%	30-70%	70%>
Стоматолог-терапевт	60,6	30,3	9,1
Стоматолог-хирург	45,4	45,0	9,8
Стоматолог-общей практики	48,5	39,2	12,3

Самыми частыми причинами, с которыми обращались пациенты в клинику были: зубной камень и налет на зубах - (38,9%), подвижность зубов - (30,9%); рецессия десны — (16,8%) и (13,4%) - косметически значимые вторичные деформации. Наиболее часто выполняемые врачами манипуляции составили, а) профилактика (удаление зубного камня и налета на зубах - 32,7%), кюретаж (закрытый, открытый - 36,1%), лоскутные операции - (22,4%), операция направленная регенерация тканей (НРТ) - около (2%) и (13,6%) - пластическая пародонтология (коррекция уздечек, тяжей, преддверия). Из выше перечисленных видов всех операций пародонтолог проводит половину, на долю стоматолога-терапевта и стоматолога -хирурга приходилось по (25,4%) и (23,9%) соответственно (Таблица 13).

Таблица 13 - Стоматологические манипуляции, выполняемые врачами стоматологами

Стоматологические манипуляции	Проценты
профилактика	32,7
кюретаж	36,1
лоскутные операции	22,4
направленная регенерация тканей (НРТ)	2
пластическая пародонтология	13,6
перечисленные операции проводят	
Стоматолог- терапевт	25,4
Стоматолог-хирург	23,9
Стоматолог-пародонтолог	50,7

Состояние материально-технической базы учреждения является одним из объективных факторов, влияющим на качество оказания лечебно-диагностической деятельности врача-стоматолога. По данным анкет респондентов 68,2% клиник располагают оборудованием и материалами для проведения всех видов вмешательств (консервативного и оперативного) больным с ВЗП и (31,8%) отметили, что обеспечены в недостаточном количестве. Были отмечены следующие различия: материально-техническая база вызывала удовлетворение чаще у сотрудников, работающих в частных клиниках (25,4%) и (55,1%) были не удовлетворены данным фактором, работающих в государственных учреждениях здравоохранения.

По данным анкет, 86,6% пациентов нуждались в оказании гигиенических процедур (удаление зубных отложений, полировка) из них требуемую помощь менее 30% от общего числа нуждающихся получили - (21,9%) пациентов, от 30 до

70%- помощи провели у (46,9%) лиц и более 70% помощи оказали (31,3%) пациентов.

Помощь врача-гигиениста нужна считали - 80,0% стоматологов, нет- 20,0% интервьюированных. Врач - пародонтолог готов переложить на гигиениста <30% объема услуг считали (61,2%) стоматологов, от 30-70% помощи хотят переложить только (29,5%) врачей, >70% пародонтологической помощи желают переложить на гигиениста всего (3,2%) респондента. Одному врачу пародонтологу необходима помощь только одного гигиениста ответили 65,7% опрошенных, два гигиениста - 14,3%, от 1-4 гигиениста нужно 2,9% врачам пародонтологам, не нужен гигиенист считали 8,6% врачей пародонтологов, 0,5 гигиениста на одного пародонтолога – ответили 8,6% стоматологов. На профилактические осмотры рекомендовали приходить (95,4%) респондентов.

На «отлично» оценили уровень личной профессиональной подготовки в области пародонтологии всего (6,25%) врачей, «вполне достаточный» - (34,4%) респондентов, «удовлетворительный» — (51,6%) и «неудовлетворительный» - (7,8%) стоматологов (Таблица 14).

Таблица 14 - Уровень личной профессиональной подготовки, оцененный врачом

Уровень подготовки	Проценты
«отличный»	6,3
«вполне достаточный»	34,4
«удовлетворительный»	51,6
«неудовлетворительный»	7,8

По данным анкет стоматологи нуждались в следующих видах профессиональной подготовки по пародонтологии: хирургические вмешательства (46,8%), в оказании комплексного лечения (36,4%), использование антибиотиков/антисептиков (6,9%), ведение пред- и постоперационных периодов (5,7%) и (4,2%) не приняли участие в ответе на поставленный вопрос.

При анкетировании врачей-стоматологов были получены следующие результаты:

- низкая преемственность и междисциплинарное взаимодействие в оказании пародонтологической помощи среди стоматологов всех специальностей;
- 51,6% стоматологов считает свой уровень профессиональной подготовки в области пародонтологии «удовлетворительным»;
- нуждаются в профессиональной подготовки по оказанию пародонтологической помощи на стоматологическом приеме: хирургические вмешательства (46,8%), в проведении комплексного лечения (36,4%);
- недостаточная материально–техническая обеспеченность клиник с частной и особенно с государственной формой собственности;
- нуждаемость в пародонтологической помощи в г. Уфа, оцененная врачами-стоматологами в среднем составила 82 процентов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне распространенности ВЗП и высоком уровне потребности в пародонтологической помощи населения в г. Уфа и недостаточном материально-техническом обеспечении клиник. Выявлен недостаточный уровень оказания на стоматологическом приеме профессиональной пародонтологической помощи населению с ВЗП, междисциплинарной преемственности, взаимопонимание и взаимодействие стоматолога-пародонтолога, стоматолога-терапевта, стоматолога-хирурга, стоматолога ортопеда-ортодонта и пациента в обследовании, лечении поддерживающей терапии, диспансерного наблюдения, ведение документации на стоматологическом приеме пациентам с заболеваниями пародонта.

На следующем этапе провели анонимное анкетирование пациентов с заболеваниями пародонта. Российская пародонтологическая ассоциация (РПА) организовала всероссийское многоцентровое исследование для определения качества оказания пародонтологической помощи населению с заболеваниями пародонта, результаты которой по г.Уфа представлены в данном исследовании. Нами проведено анкетирование 578 лиц, обратившиеся в стоматологические учреждения, государственной и частной форм собственности по г. Уфа. По

анкетам (РПА) "Оценка приверженности пациентов к поддерживающей пародонтальной терапии" собирали данные не только по социально-демографическим переменным, включая пол, возраст, уровень трудоспособности, образования, статус курения, но и владение гигиеническими навыками и компетенциями по частоте чистки зубов в день, по использованию дополнительных современных средств гигиены: зубной нити, межзубного ершика, флоссов, ирригатора и т.д.

Социально-половой портрет респондентов характеризовался тем, что в возрасте 18-30 лет приняли участие 16 % лиц, в 2 раза больше в 31-45 лет, 51,2% обратилось в возрасте 46 лет и старше, в том числе выявлено, что 75,2% составили женщины, мужчины в 3 раза реже обращались к пародонтологу, что составило 24,8% ($p < 0,001$). По уровню образования в исследовании участвовало около 12,8% пациентов со средним общим образованием, средним специальным - 34,7% и 52,5% с высшим образованием. Выбор лечебного учреждения для многих пациентов был обусловлен рекомендациями близких и знакомых (40,7%) и удобным расположением от места работы или дома (59,3%).

Известно, что своевременное обращение к стоматологу — залог сохранения здоровья зубов. Поэтому всем участникам предлагали ответить на ряд вопросов анкеты, связанных с частотой посещения и причинами обращения к врачу стоматологу, с характером зубной боли. Результаты анкетирования показали, что 61,9% респондентов обращались к врачу – стоматологу только при возникновении проблем с зубами или деснами. Основными причинами обращения к пародонтологу лидировали позиции «неприятные и/или болевые ощущения в полости рта» острая боль (18,4%), «выпадение пломбы, коронки» (76,5%), направления других специалистов отметили (12,0%) или другие проблемы с деснами (28,8%).

С профилактической целью посещали врача (44,8%) от числа всех респондентов, 1 раз в год или реже отметили (40,8%), раз в полгода (16,8%) и только (5,6%) чаще, чем 1 раза в полгода. В первый раз обратились (44,8%), под

наблюдением находились менее 6 месяцев (1,6%), от 6 месяцев до 1 года (6,4%) респондентов, от 1 года до 3-х лет (15,2%) и (36,8%) наблюдались более 3-х лет.

Хронические соматические заболевания имели (48,0%) респондентов, регулярно наблюдались у врача - интерниста (25,6%) лиц и принимали назначенные лекарственные препараты (49,6%) анкетированных. В стадии обострения общесоматического заболевания обращались (36,0%) лиц, в том числе регулярно принимали все назначенные лекарственные препараты только (7,2%) и (8,0%) не регулярно соответственно. Наличие хронических заболеваний других органов и систем организма отрицали (53,6%) лиц и не обращались за помощью (10,4%) анкетированных пациентов. Причиной заболеваний десен считают наследственность (37,6%) респондентов, питание отметили (23,2%), плохая гигиена (12%), вредные привычки (16%), непрофессиональное лечение считают (9,6%) респондентов.

По анкетным данным выявлено, что успех лечения заболеваний десен с точки зрения пациентов зависит от регулярного посещения врача — пародонтолога (52,0%), от выполнения рекомендаций врача (51,2%), от правильно подобранных врачом лекарств и средств гигиены (29,6%) и затруднились с ответом на вопросы: эффективно только если проводят операции, лечить бесполезно, пародонтит не лечится.

Причиной, по которой не удастся регулярно выполнять рекомендации врача, на взгляд пациента были: я забываю (22,4%), не вижу смысла и эффекта (2,4%), врач не объяснил подробно (3,2%). Большинство респондентов (72,0%) отметили, что обычно выполняют все рекомендации данные врачом на приеме. Из средств гигиены для индивидуального использования стоматологи рекомендуют пациентам с заболеваниями пародонта использовать зубную пасту в (73,6%) случаев, ополаскиватели (57,6%), затем зубные нити и щетки (49,6%) и (48%) соответственно, ирригаторы (22,4%), зубочистки (11,2%), ёршики (7,2%) и электрические щетки (4,8%) (Таблица 15).

Таблица 15 - Средства индивидуальной гигиены рекомендованные пародонтологом и приобретаемые пациентом

Индивидуальные средства гигиены	Средства гигиены, рекомендованные пародонтологом (n=250) (%)	Средства гигиены, приобретаемые пациентом (n=250) (%)
1. Зубная паста	73,6	85,6
2. Зубная щетка механическая	48	80,8
3.Зубная щетка электрическая	4,8	7,2
4. Зубные нити	49,6	37,6
5. Зубочистки	11,2	29
6. Ершики	7,2	4
7. Ополаскиватели	57,6	40,8
8.Ирригаторы	22,4	9,6
9. Приобретают средства гигиены, рекомендованные врачом	-	51,2
10. Покупают более «дешевый вариант»	-	96
11. «нет, не считают это важным»	-	4,0
12. «да, всегда» покупают	-	86,4

Из средств гигиены, которые регулярно покупали пациенты на первом месте оказались традиционные средства зубная паста (85,6%) и щетка (80,8%), затем ополаскиватели (40,8%), зубные нити (37,6%) и зубочистки (29%). Из современных дополнительных предметов и средств гигиены, такие как ирригаторы, электрические щетки и межзубные ёршики приобретают только (9,6%), (7,2%) и (4%) соответственно. Видимо незнание, низкая мотивация и высокая стоимость дополнительных средств гигиены полости рта обуславливали их редкое использование. А вот на вопрос приобретаете ли Вы средства гигиены,

которые Вам рекомендовал врач – пародонтолог? Лидировал ответ "покупаю более дешевый вариант" (96%), положительно ответили - "да, всегда" (86,4%) и «нет, не считаю это важным» (4,0%) респондентов.

На следующем этапе выясняли теоретические и гигиенические компетенции и навыки, и их практическое выполнение: 1 минуту времени тратят на чистку зубов (30,4%), более 1 минуты (39,2%), более 3 минут (18,4%), меньше 1 минуты (13,6%). Чистят 2 раза в день (74,2%), 1 раз в день (18,4%) и более двух раз в день (7,1%). При интервьюировании выяснили, что реально забывали чистить зубы дважды в день (77,5%), нет (22,5%) респондента (Таблица 16).

Таблица 16 - Гигиеническое образование пациентов

Режим чистки зубов	Результаты (%)
чистили 1 минуту	30,4
более 1 минуты	39,2
более 3 минут	18,4
меньше 1 минуты	13,6
чистили два раза в сутки	74,2
чистили один раз в сутки	18,4
два и более раз в сутки	7,1
выполняли данную процедуру не всегда	0
забывали чистить зубы дважды в день	77,4
режимом чистки зубов при появлении дискомфорта боли, кровоточивости десен не пренебрегают	60
уменьшают интенсивность чистки вблизи десны	18,3
сокращают время или частоту чистки зубов	7,3
начинают самостоятельное лечение, меняют средства гигиены	11
обращаются к стоматологу	58,4

Ответственные пациенты, заинтересованные в формировании и сохранении собственного здоровья и здоровья полости рта, соблюдающие меры по гигиеническому образованию и ведению здорового образа жизни по окончании курса лечения с профилактической целью планировали посещать пародонтолога не чаще, чем 1 раз в год (45,6%), 1 раз в 3 – 6 месяцев (30,4%), при появлении кровоточивости (24%) и не планировали посещать (1,6%) респондента.

Сохранить результат лечения после завершения курса терапии у врача – пародонтолога на взгляд пациента помогали выполнения назначений врача отметили (61,8%), регулярное посещение врача-пародонтолога считали (19,4%), профессиональные навыки врача обеспечивают сохранения результата думают (14,1%), организм способен к самовосстановлению (4,7%) респондентов. Напоминание о необходимости и сроке повторного профилактического визита по телефону хотели бы услышать только (34,4%); да, я, хочу, так как забываю ответили (33,6%), хочу, чтобы проявляли заботу (20%), не хочу, я сам заинтересован в регулярном проведении повторного курса (7,2%), нет, не хочу, это навязывание услуг считают (4,8%) респондентов.

Невнимательно относились к рекомендациям врача по приобретению дополнительных средств гигиены (ирригатор, электрические щетки и т.д.) (51,2%) пациентов. С профилактической целью осмотр врача – стоматолога 2 раза в год пропускали 74,2%, а 25,8% все равно обращались, даже если ничего не беспокоило. Режимом чистки зубов при появлении дискомфорта и кровоточивости во время чистки зубов пренебрегали только 40% респондентов и (60%) продолжали чистить в прежнем режиме.

Уровень гигиены полости рта пациента в день обращения оцененный пародонтологом как удовлетворительный — у (32,5%); хороший - (37,5%), неудовлетворительный — (29,2%), отличный только в (0,8%) случаев (Таблица 13). Среди обследованных впервые обратились к пародонтологу (47,5%) пациентов, ранее лечились по поводу заболеваний пародонта (52,2%), из них не всегда выполняли рекомендации врача оказалось (41,3%), выполняли все назначения (55,5%) и не выполняли (3,2%) лиц, в том числе для поддерживающей

терапии обращались только при обострениях заболевания - (61,9%), посещали более 50% из всех назначенных сеансов - (23,8%), посетили менее 50% из всех назначенных профилактических визитов (7,9%) и только (6,3%) посещали все назначенные сеансы (Таблица 17).

Таблица 17 - Гигиеническое образование пациентов, оцениваемая пародонтологом

Объективный уровень гигиены пациента в день обращения	(%), случаев
удовлетворительный	3,27
хороший	37,5
неудовлетворительный	29,2
отличный	0,8
профилактический осмотр врача – стоматолога 2 раза в год пропускают	74,2
все равно обращаются, даже если ничего не беспокоит	25,8
на повторный курс лечения явились	52,2
не всегда выполняют назначенные врачом рекомендации	41,3
выполняет все назначения в полном объеме	55,5
не выполняют все назначения в полном объеме	3,2
обращается только при обострениях заболевания	61,9
посещают более 50% из всех назначенных сеансов	23,8
посетили менее 50% из всех назначенных профилактических визитов	7,9
посещает все назначенные сеансы	6,3

Изучение проведённого анкетирования показало, что основные жалобы пациенты предъявляли на появление крови из десен во время чистки зубов и приёме твёрдой пищи (46%), на налёт, скопление пищевых остатков на зубах и застревание в межзубных промежутках (29%), на боль при приеме холодной,

кислой, сладкой пищи (29%), запах изо рта (81%), чувство жжения и сухости в полости рта (13%), на эстетический дефект отсутствующих одного или нескольких зубов (36%), наличие дефектов твёрдых тканей зубов (5%), недовольны гигиеническим состоянием своей ротовой полости 54% женщин, 27% удовлетворены, остальные 19% затруднились ответить на заданный вопрос.

Полученные нами результаты показали, что большинство пациентов не обладали достаточными знаниями по сохранению стоматологического здоровья и гигиеническому уходу за полостью рта, что может явиться фактором риска развития заболеваний полости рта и ухудшить индивидуальное стоматологическое здоровье. Отсутствие системы самоконтроля и самооздоровления населения в медицинских учреждениях г.Уфа составило 61,9%.

Таким образом, в г.Уфа выявлен недостаточный уровень междисциплинарного взаимодействия стоматологов всех специальной и врачей интернистов на постоянной основе для создания непрерывного гигиенического образования населения и информированности о методах сохранения и восстановления стоматологического здоровья полости рта, недостаточную личную мотивационную активность самооздоровления жителей, в том числе компетенций соблюдения и укрепления общесоматического, эмоционального, поведенческого здорового образа жизни с отказом от пищевых и вредных привычек.

Учитывая сложную эпидемиологическую ситуацию г. Уфа, а также выявленные социально-гигиенические закономерности предлагаем для повышения организационных мероприятий на пародонтологическом приеме работать из расчета основанного на определении нуждаемости населения в терапии ВЗП и проведенного эпидемиологического изучения стоматологической заболеваемости, а также нуждаемости в комплексном лечении различными современными видами услуг и конкретными показаниями к выбору различных видов консервативных и хирургических вмешательств и для восстановления функций зубочелюстной системы, опосредованно влияющего на социальный статус и качество жизни: (1 пародонтолог на 4 врача стоматолога). При организации

пародонтологического отделения (1 гигиенист, 2 пародонтолога, 1 хирург пародонтолог) или применяя междисциплинарный подход в помощь к пародонтологу прикрепить 1 гигиениста, 1 терапевта, 1 хирурга, 1 ортопед-ортодонта владеющих компетенциями оказания стоматологической помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта.

С учетом высокой распространенности заболеваний пародонта в г.Уфа необходимо проведение профилактических тематических декадников и массовых акций в медицинских учреждениях здравоохранения. Включать в бригаду специалистов в дни открытых дверей и консультаций стоматологов, владеющих компетенциями комплексного лечения и профилактики заболеваний пародонта.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

4.1 Общая характеристика стоматологического статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

Клиническое состояние стоматологического статуса проведено у 770 больных

трудоспособного возраста от 20 до 65 лет. Число лиц с острым гингивитом K05.0 составило 52 пациента, K05.1 хронический гингивит - 141, K05.2 острый пародонтит - 132, K05.3 хронический пародонтит 445 пациента соответственно, из них лиц женского пола (от 53,8 до 79,4%). В контрольной группе 50 человек, из них лиц женского пола составило (66%) в возрасте 24-49 лет.

Результаты клинического осмотра пациентов с ВЗП соответствовали анкетам, рассмотренных в гл.3.2. Основные жалобы пациенты с ВЗП предъявляли на появление крови при чистке зубов и откусывании твердой пищи (88,6%), на налёт, скопление и застревание остатков пищи на зубах и в межзубных промежутках (64,4%), на зубные отложения от светлого до черного цвета не снимающихся при чистке зубов (81,2%), на оголение зубов и повышенную чувствительность от термических и химических раздражителей (72,8%), неприятный запах изо рта, особенно по утрам (34,3%), чувство жжения и сухости в полости рта (13%), на эстетический дефект зубов (56,4%), наличие дефектов твёрдых тканей зубов (38,5%), недовольны эстетическим состоянием гигиены своей ротовой полости 54% женщин и в 3,5 раз меньше среди мужчин. Жалобы на затруднённое пережевывание пищи отметили (63,8%) лиц, ввиду отсутствия одного или нескольких зубов, не восстановленных протезированием, на подвижность и миграцию одного или нескольких зубов (44,7%) и (23,4%) на гноетечение из десен.

Анализ структуры стоматологической патологии у больных ВЗП показал, что значения интегрального индекса КПУ возрастал с увеличением степени поражения пародонта при K05.2 в 2,5 раза и в 2,8 раза - при K05.3 в сравнение с данными лиц контрольной группы. Интенсивность кариеса зубов ниже у лиц женского пола ($\chi^2=4,322$, $p<0,05$). По данным анкет и интервьюирования выявлено, что мужчины в сравнение с женщинами в 82% случаев посещали пародонтолога в основном только в стадии обострения и абсцедирования заболевания, т.к. с начальными проявлениями и симптомами заболевания по разным причинам не сразу обращались к стоматологу или были недостаточно осведомлены о необратимых последствиях разрушения тканей пародонта. Анализ структуры КПУ показал, что с возрастом и прогрессированием степени тяжести ВЗП выявлено снижение количества интактных зубов и неосложненного кариеса и увеличение количества зубов, подлежащих первичному или повторному лечению по поводу осложненного кариеса одного или нескольких зубов. Количество зубов одного или нескольких подлежащих удалению с возрастом, также увеличивалось с увеличением степени тяжести ВЗП, как у мужчин, так и женщин, что говорит о снижении общих и местных факторов защиты.

В группе контроля средние значения индекса КПУ составили $5,9\pm 0,62$; при K05.0 остром гингивите установили $8,9\pm 0,45$ (отличие от нормы согласно критерию Манна-Уитни при $p<0,01$); при K05.1 хроническом гингивите $9,1\pm 0,94$ (отличие от нормы согласно критерию Манна-Уитни при $p<0,001$); при K05.2 остром пародонтите $14,5\pm 0,50$ (отличие от нормы согласно критерию Манна-Уитни при $p<0,001$) и при K05.3 хроническом пародонтите $16,7\pm 0,71$ (отличие от нормы согласно критерию Манна-Уитни при $p<0,001$) (Рисунок 11).

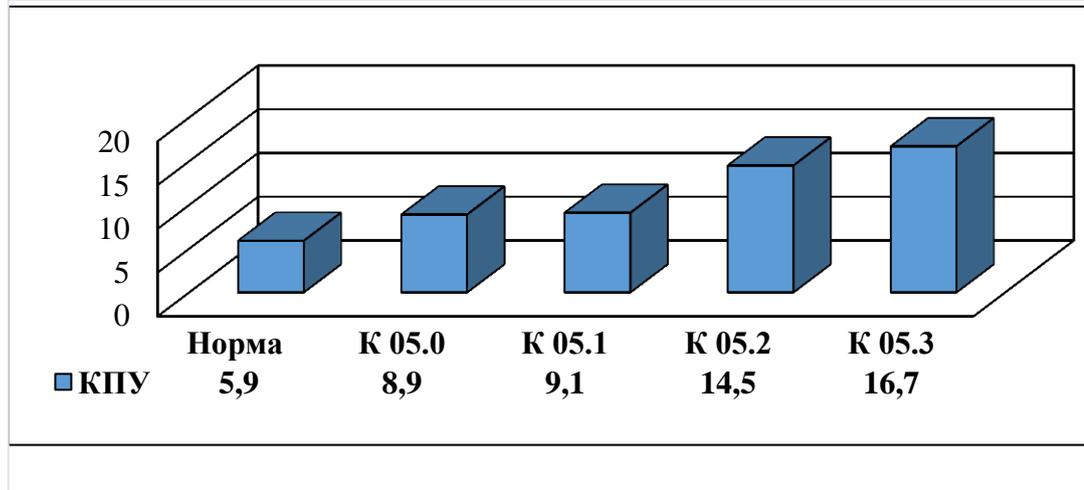


Рисунок 11 - Значения индекса КПУ у больных с ВЗП (МКБ-10С).

Пародонтологический статус проводили с оценкой состояния всех окружающих тканей и межзубных сосочков по секстантам. По индексу (ОНИ-S) уровень гигиены полости рта при К05.1 определили, как средний, в группах К05.0 – плохой; в группах К05.2 и К05.3 показатели имели очень высокий уровень индекса выше $\geq 2,6$ ед., что соответствует очень плохому уровню гигиены полости рта. Выраженность тяжести гингивита определяли по папиллярно-маргинально-альвеолярному (РМА) индексу, свидетельствующий об интенсивности и распространенности воспалительной реакции пародонта у пациентов. Индекс РМА превышал на 87,64% при К05.3 и на 62,71% при К05.2. При оценке результатов пародонтального индекса (GI) Рассела получили следующие результаты: здоровый пародонт в контрольной группе не выявил изменений в пародонте и составил (0–0,1 балла), К05.0 и К05.1 (0,1–1,5 балла), К05.2 и К05.3 заболеваний пародонта (1,5–4,0 балла). Установлено, что показатели кровоточивости десен у мужчин выше, чем у женщин ($\chi^2=6,14$, $p<0,05$). Сравнительный анализ состояния тканей пародонта у больных ВЗП (Таблица 18), проведенный согласно тесту Манна-Уитни.

Таблица 18 - Пародонтологический статус пациентов с ВЗП (МКБ-10С-3)

Пародонтологические индексы	Здоровый пародонт	Гингивит		Пародонтит	
	Норма (n=50)	K05.0 (n=52)	K05.1 (n=141)	K05.2 (n=132)	K05.3 (n=445)
ОHI-S, ед.	0	1,83±0,05	1,56±0,04	2,64±0,04	4,36±0,06
PMA, (%)	0	26,34±1,13	24,72±1,28	62,71±1,52	77,64±2,35
PBI, (баллы)	0	1,12±0,03	0,96±0,02	1,72±0,03	2,03±0,02
PI, (баллы)	0	1,8±0,3	1,3±0,4	2,6±0,3	3,2±0,1

Индекс PMA – индексы для группы больных K05.2 отличались от индексов больных K05.0 при $p<0,001$ и от индексов больных K05.1 также при $p<0,001$, для группы больных K05.3 получили статистически значимо различие при $p<0,001$ и для K05.0, и для K05.1. Индекс ОHI-S – индексы для группы больных K05.2 отличались от индексов больных K05.0 при $p<0,05$ и от индексов больных K05.1 при $p<0,01$, для группы больных K05.3 статистически значимо различие при $p<0,01$ для K05.0 и при $p<0,001$ для K05.1. Индекс PBI – индексы для группы больных K05.2 и для групп больных K05.3 отличались от индексов больных K05.0 при $p<0,05$, а от индексов больных K05.1 при $p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно. Индекс PI – индексы для группы больных K05.2 и для групп больных K05.3 отличаются от индексов больных K05.0 при $p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно, от индексов больных K05.1 при $p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно. Сравнительный анализ состояния тканей пародонта у больных ВЗП проведенный согласно тесту Манна-Уитни, по показателям всех пародонтальных индексов установил следующие отличия (Таблица 19). Индекс ОHI-S – индексы для группы больных K05.2 отличались от индексов больных K05.0 при $p<0,05$ и от индексов больных K05.1 при $p<0,01$, для группы больных K05.3 статистически значимо различие при $p<0,01$ для K05.0 и при $p<0,001$ для K05.1. Индекс PBI – индексы для группы больных K05.2 и для групп больных K05.3 отличались от индексов больных K05.0 при $p<0,05$, а от индексов больных K05.1 при $p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно.

Индекс PI – индексы для группы больных K05.2 и для групп больных K05.3 отличались от индексов больных K05.0 при $p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно, от индексов больных K05.1 при $p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно.

Таблица 19 – Результаты теста Манна-Уитни при сравнении пародонтологических статусов пациентов с ВЗП (МКБ-10С-3)

Пародонтологические индексы	K05.0&K05.2 (n=52) и (n=132)	K05.0&K05.3 (n=52) и (n=445)	K05.1&K05.2 (n=141) и (n=132)	K05.1&K05.3 (n=141) и (n=445)
ОHI-S, ед.	Z=2,56* p=0,011	Z=3,15** p=0,002	Z=2,88** p=0,004	Z=3,48*** p=0,0005
PMA, (%)	Z=4,88*** p<0,001	Z=5,43*** p<0,001	Z=5,08*** p<0,001	Z=6,01*** p<0,001
PBI, (баллы)	Z=2,02* p=0,043	Z=2,19* p=0,029	Z=2,39* p=0,017	Z=3,04** p=0,002
PI, (баллы)	Z=2,06* p=0,039	Z=2,75** p=0,006	Z=2,44* p=0,015	Z=3,13** p=0,0017

Примечание: *, **, *** - статистическая значимость различий при $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$.

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

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

Таким образом, стоматологический статус ухудшался с увеличением степени поражения пародонта, в том числе у лиц мужского пола данные показатели выше, чем у лиц женского и выше у лиц, проживающих на территории в группе I.

4.2 Исследования показателей системного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

Характеристику о наличии общесоматических заболеваний, зафиксированных у врача интерниста любого профиля получали у пациентов с ВЗП при сборе анамнеза, интервьюирования и анкет. Результаты исследования показали снижение количества здоровых лиц и увеличения с возрастом и степенью прогрессирования ВЗП количество заболеваний на одного человека. От одного, двух соматических заболеваний - у 31,2% лиц, по 2-3 заболевания у 39,6%, от 3 и больше – у 74,5% обследованных ВЗП. Установили, что от 21,1% при K05.0 до 73,3% K05.3 лиц (*p*-уровень отличия частоты встречаемости от контрольной группы согласно χ^2 -критерию с поправкой Йетса) имели заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, гастрит,

ЯБЖ и ДПК и т.д.), заболевания сердечно-сосудистой системы (гипотония, гипертония, ИБС). Гипертоническая болезнь сердца увеличилась при K05.3 в сравнение с гингивитом K05.0 в 5,4 раза, на 55,5 % встречаемость хроническим бронхитом при K05.3 в сравнение с начальными проявлениями воспаления десен при K05.0 в 3,4 раза с группой контроля (Таблица 20).

Таблица 20 – Общесоматическая патология у обследованных лиц с воспалительными заболеваниями пародонта

Заболевания внутренних органов	Группы пациентов				
	(p-уровень отличия частоты встречаемости от контрольной группы согласно χ^2 -критерию с поправкой Йетса)				
	Контроль (n=50) абс.(отн.,%)	K05.0 (n=52) абс.(отн.,%)	K05.1 (n=141) абс.(отн.,%)	K05.2 (n=132) абс.(отн.,%)	K05.3 (n=445) абс.(отн.,%)
Аллергия	0	3(5,8) (p=0,123)	9(6,4) (p=0,118)	17(12,8) [*] (p=0,024)	89(20,0) ^{**} (p=0,002)
Анемия	0	5(9,6) (p=0,074)	8(5,6) (p=0,151)	7(5,3) (p=0,170)	24(5,4) (p=0,142)
Аутоиммунная патология	2(4,0)	2(3,8) (p=0,680)	14(10,6) (p=0,239)	10(7,6) (p=0,477)	76(16,8) [*] (p=0,033)
Гипертоническая болезнь сердца	0	6(11,5) ^{**} (p=0,003)	36(25,3) ^{***} (p<0,001)	43(32,6) ^{***} (p<0,001)	274(61,6) ^{***} (p<0,001)
Гипотония	0	8(15,4) ^{**} (p=0,002)	33(23,4) ^{***} (p<0,001)	26(19,7) ^{**} (p=0,003)	61(13,7) [*] (p=0,011)
Заболевания ЖКТ (гастриты, ЯБЖ и ДПК, холецистит, панкреатит)	1(2,0)	11(21,1) [*] (p=0,013)	31(22,0) ^{**} (p=0,002)	37(28,0) ^{***} (p<0,001)	326(73,3) ^{***} (p<0,001)
Ишемическая болезнь сердца	0	0	9(6,4) (p=0,102)	11(8,3) (p=0,060)	46(10,3) [*] (p=0,033)

Продолжение таблицы 20

ЛОР	1(2,0)	10(19,2)* (p=0,013)	38(26,9)*** (p<0,001)	43(32,5)*** (p<0,001)	62(13,9)*** (p<0,001)
Нейроэндокринные заболевания	5(10,0)	5(9,6) (p=0,815)	32(22,7) (p=0,185)	36(27,3)* (p=0,038)	132(29,6)* (p=0,015)
Хронический бронхит	7(14,0)	11(21,1) (p=0,608)	24(17,0) (p=0,784)	46(34,9)* (p=0,010)	211(47,4)*** (p<0,001)

Примечание: *,**,***- статистическая значимость различий в частотах при $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$.

Как видно из таблицы 20 для всех групп больных с ВЗП статистически значимо отличие в частоте встречаемости от пациентов контрольной группы при $p<0,05$ следующих соматических патологий: заболевание ЛОР-органов, гипертоническая болезнь сердца, гипотония, заболевания ЖКТ (гастриты, ЯБЖ и ДПК, холецистит, панкреатит). Также дополнительно имеются различия в частоте встречаемости хронического бронхита и аллергии при $p<0,05$ для больных групп K05.2 и K05.3, для группы больных K05.3 статистически значимы различия при $p<0,05$ в частоте встречаемости аутоиммунной патологии и ИБС.

Заболеваемость органов кровообращения и аллергическими болезнями возрастала с увеличением степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта, особенно у лиц женского пола и не зависело от возраста. Лица женского пола до 35 лет страдали железодефицитной анемией чаще после родов и грудного вскармливания. У женщин в возрасте 50 лет и старше выявление анемии связано с большой потерей зубов, не восстановленных протезированием, затрудняющих адекватное пережевывание твердой (мясной) пищи, социальной низкой финансовой обеспеченностью и коррелировали с низким индексом ИМТ и высоким индексом КПУ. Заболеваемость по эндокринной системе от 11,5 ($p=0,416$) при гингивите K05.0 и 21,9 ($p=0,539$) K05.1 до 28,0 ($p=0,182$) при пародонтите K05.2 и при K05.3 составило 29,4 ($p=0,109$) с возрастом также увеличивалось как среди женщин, так и мужчин и статистически не зависело от гендерной принадлежности. Полученные нами данные коррелировали с

ожирением 1-2 степени, ИМТ, гипертонической болезнью сердца, уровнем холестерина и сахара в крови.

Наиболее часто выявлялись очаги хронических инфекций различной локализации: (одонтогенные ЛОР-органов, гепатобилиарной системы; мочевыделительной системы). При общеклиническом обследовании больных ВЗП были выявлены различные хронические сопутствующие заболевания, представленные в таблице 16. Среди сопутствующих заболеваний преобладали заболевания ЖКТ 35,9% (гастрит, холецистит, панкреатит, язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки), системы кровообращения 32,8% (гипертоническая болезнь сердца, гипотония, ИБС), дыхательной 25,8%, нейроэндокринные заболевания (в т.ч. сахарный диабет, ожирение 1-2 степени) 22,7%.

Наличие соматической патологии создает негативные условия воздействий на пародонт, как имеющейся различной микрофлоры в полости рта, так и эндогенных пародонтопатогенных факторов риска, способствующих аутосенсбилизации организма и снижению защитных сил, приводящих к формированию иммунопатологических процессов в организме.

4.2.1 Оценка состояния иммунной системы у больных воспалительными заболеваниями пародонта по данным анамнеза и анкетирования

На следующем этапе нами была проведена оценка состояния иммунной системы у больных с заболеваниями пародонта по данным анамнеза и анкет на выявление иммунодефицитных состояний для точного иммунологического контроля эффективности лечения и индивидуального прогноза течения заболевания. Было протестировано 770 больных в возрасте от 20 до 65 лет. Контрольную группу составили практически здоровые доноры в возрасте 20-54 лет ($n=50$).

По полученным анкетным данным, у 90,2% больных ВЗП выявлялись иммунодефицитные состояния. Средний балл, по обследованной группе составил ($9,2 \pm 0,6$) против $3,0 \pm 0,7$ балла в контроле ($p < 0,001$ согласно критерию Манна-

Уитни). Определение выраженности ИДС у больных ВЗП показало, что имеются статистические различия от показателя ИДС в группе контроля ($3,0 \pm 0,7$) для всех групп пациентов: для пациентов группы К05.0 ($5,3 \pm 0,8$) при $p=0,042$, для пациентов группы К05.1 ($5,9 \pm 0,8$) при $p=0,003$, для пациентов группы К05.2 ($10,3 \pm 1,4$) при $p=0,0002$, для пациентов группы К05.3 ($15,3 \pm 2,3$) при $p < 0,001$. В зависимости от степени тяжести ВЗП баллы ИДС у больных возрастали от ($5,3 \pm 0,8$) К05.0 до ($15,3 \pm 2,3$) ед. при К05.3. Наиболее частым вариантом иммунологических расстройств являлся инфекционный синдром, проявляющийся частыми простудными заболеваниями определили ОРВИ 44,8% против 10% контрольной группе $\chi^2=23,349$ при $p < 0,001$, лимфаденопатия 16,4% против 10,0% в группе контроля $\chi^2=1,416$ при $p=0,234$ высоким процентом лиц с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы (отличия от контрольной группы согласно χ^2 -критерию при $p < 0,001$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Данные анкетирования по клиническим проявлениям иммунологических нарушений у больных с воспалительными заболеваниями пародонта

Проявления иммунологических расстройств	Частота выявления (% лиц)		χ^2 - статистика p -уровень
	Больные ВЗП ($n=770$)	Контроль ($n=50$)	
1. Анемия	73 (9,5)	2 (4,0)	$\chi^2=1,697$ $p=0,193$
2. Аллергия	198 (25,7)	3(6,0)	$\chi^2=0,810$ $p=0,369$
3. Аутоиммунные заболевания	78 (10,1)	2(4,0)	$\chi^2=0,179$ $p=0,673$
4. Бронхит хронический	291 (37,8)	7 (14,0)***	$\chi^2=11,488$ $p < 0,001$

Продолжение таблицы 21

5. Лимфоаденопатия	126 (16,4)	5 (10,0)	$\chi^2=1,416$ $p=0,234$
6. ОРВИ	345 (44,8)	5 (10,0)	$\chi^2=23,349$ $p<0,001$

Примечание: *** - различие с контролем статистически значимо при $p<0,001$.

4.2.2 Исследования показателей гемограммы у больных воспалительными заболеваниями пародонта

Результаты общеклинических показателей (эритроциты, цветовой показатель, гемоглобин) у пациентов ВЗП не выявили статистически значимые отклонения значений от показателей контрольной группы при $p<0,05$. Гематологические данные лейкоцитарного спектра крови отличались статистически значимым повышением при $p<0,05$ числа сегментоядерных от (56,13±3,2) в группе контроля до (63,24±2,40) в группе больных К05.3 ($p=0,048$) и палочкоядерных от (1,83±0,40) в контрольной группе до 3,10±0,43 ($p=0,051$) в группе с хроническим течением пародонтита. По количеству лимфоцитов у больных всех групп с гингивитом и пародонтитом статистически значимых различий не определено. Для лиц К05.1, К05.2 и К05.3 имеется статистически значимое повышение уровня лейкоцитов и относительного числа моноцитов при $p<0,05$ по сравнению с показателями группы контроля. Статистически значимо наблюдалось повышение уровня СОЭ для групп больных К05.0, К05.2, К05.3 ($p<0,01$), от (6,68±0,45) в контрольной группе до 13,01±3,05 ($p=0,002$) для группы К05.3 (Таблица 22).

Таблица 22 - Гематологические показатели у больных с воспалительными заболеваниями пародонта до лечения ($M \pm m$)

Показатели	Группы ($m \pm \sigma$) (p -уровень отличия показателя от контрольной группы согласно критерию Манна-Уитни)				
	Контроль ($n=50$)	K05.0 ($n=52$)	K05.1 ($n=141$)	K05.2 ($n=132$)	K05.3 ($n=445$)
Гемоглобин, г/л	119,2±4,22	119,8±3,4 ($p=0,968$)	122,6±4,3 ($p=0,845$)	125,3±3,2 ($p=0,811$)	129,2±3,6 ($p=0,739$)
Эритроциты $\times 10^{12}/\Gamma$	4,52±0,22	4,91±0,41 ($p=0,675$)	5,14±0,35 ($p=0,432$)	5,08±0,13 ($p=0,501$)	4,84±0,24 ($p=0,622$)
Цветовой показатель, ед.	0,91±0,06	0,91±0,08 ($p=0,989$)	0,89±0,04 ($p=0,992$)	0,90±0,07 ($p=0,993$)	0,84±0,06 ($p=0,953$)
Лейкоциты $\times 10^9/\Gamma$	5,41±0,40	5,85±0,38 ($p=0,623$)	6,71±0,40* ($p=0,045$)	7,53±0,44* ($p=0,013$)	7,60±0,72* ($p=0,014$)
Эозинофилы отн., (%)	2,41±0,16	2,10±0,28 ($p=0,678$)	2,31±0,23 ($p=0,848$)	2,17±0,16 ($p=0,323$)	3,54±0,82 ($p=0,082$)
Палочкоядерные отн., (%)	1,83±0,40	2,22±0,21 ($p=0,675$)	2,83±0,23 ($p=0,242$)	2,44±0,31 ($p=0,457$)	3,10±0,43* ($p=0,051$)
Сегментоядерные отн., (%)	56,13±3,2	56,94±3,43 ($p=0,889$)	57,32±3,14 ($p=0,823$)	59,70±2,14 ($p=0,612$)	63,24±2,40* ($p=0,048$)
Лимфоциты отн., (%)	30,12±0,60	30,42±0,34 ($p=0,787$)	29,84±1,31 ($p=0,645$)	30,40±0,21 ($p=0,812$)	30,68±1,63 ($p=0,778$)
Моноциты отн., (%)	5,62±0,14	6,42±0,42 ($p=0,145$)	6,63±0,29* ($p=0,050$)	6,82±0,23* ($p=0,041$)	7,15±0,38* ($p=0,019$)
СОЭ мм/ч	6,68±0,45	4,33±1,40 ($p=0,816$)	5,36±0,60 ($p=0,825$)	4,71±0,57 ($p=0,457$)	13,01±3,05** ($p=0,002$)

Примечание: *, ** - различие с контролем статистически значимо при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно.

Таким образом, полученные нами результаты отражают развитие выраженной воспалительной реакции у лиц с ВЗП, особенно высокие показатели установлены в группе K05.3 больных (общего числа лейкоцитов,

сегментоядерных и палочкоядерных лейкоцитов, моноцитов и СОЭ) в отличие от контрольной группы.

4.2.3 Исследования показателей иммунограммы у больных воспалительными заболеваниями пародонта

Ориентирующие иммунодиагностические тесты 1-го уровня выявляли на втором этапе: позволяющие определить нарушения со стороны иммунной системы путем вычисления процентного содержания количества Т- и В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов и определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA крови, оценки показателей неспецифической защиты организма.

Иммунологическое исследование системного иммунитета провели у пациентов с ВЗП и 50 человек в контрольной группе практически здоровых лиц. Результаты исследования клеточного звена при K05.0 и K05.1 у больных ВЗП выявили снижение количества CD4⁺ и CD8⁺ – клеток, однако данное снижение не являлось статистически значимым, $p > 0,2$, при K05.2 – статистически значимое при $p < 0,05$ выявили снижение количества лейкоцитов, относительного числа CD3⁺; при K05.3 наблюдалось статистически значимое при $p < 0,05$ снижение относительного количества CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов.

Иммунологическое обследование системного иммунитета у больных ВЗП по тесту 2-го уровня и определение субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺), их соотношений, с оценкой функциональной активности, супрессорного потенциала, позволяют провести более глубокий анализ для уточнения характера дефекта общего иммунитета, выявленного на предыдущем этапе с помощью ориентировочных тестов.

Индекс Т-лимфоцитов (ИРИ) снижался по мере увеличения степени тяжести ВЗП, особенно при K05.3; достигая статистически значимого различия с контрольной группой при $p < 0,05$, для пациентов групп K05.1 и K05.2 при $p < 0,001$ и для пациентов групп K05.3 при $p < 0,01$) (Таблица 23).

Таблица 23 - Показатели клеточного звена иммунитета у больных воспалительными заболеваниями пародонта до лечения ($m \pm \sigma$)

Показатели	Группы ($m \pm \sigma$)				
	<i>(p-уровень отличия показателя от контрольной группы согласно критерию Манна-Уитни)</i>				
	Контроль ($n=50$)	K05.0 ($n=52$)	K05.1 ($n=141$)	K05.2 ($n=132$)	K05.3 ($n=445$)
Лимфоциты отн., (%)	$30,98 \pm 0,69$	$31,03 \pm 1,41$ ($p=0,921$)	$30,14 \pm 0,51$ ($p=0,713$)	$31,42 \pm 0,62$ ($p=0,876$)	$29,36 \pm 0,64^*$ ($p=0,046$)
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	$5,40 \pm 0,41$	$5,85 \pm 0,38$ ($p=0,623$)	$6,71 \pm 0,40^*$ ($p=0,045$)	$7,53 \pm 0,44^*$ ($p=0,013$)	$7,60 \pm 0,72^*$ ($p=0,014$)
CD3 отн., (%)	$64,81 \pm 0,73$	$65,1 \pm 0,25$ ($p=0,871$)	$65,68 \pm 3,4$ ($p=0,756$)	$56,63 \pm 2,44^*$ ($p=0,016$)	$59,39 \pm 2,42^*$ ($p=0,049$)
CD4 отн., (%)	$39,31 \pm 1,12$	$39,24 \pm 1,41$ ($p=0,906$)	$38,36 \pm 1,73$ ($p=0,811$)	$36,84 \pm 1,66$ ($p=0,202$)	$34,22 \pm 1,34^*$ ($p=0,039$)
CD8 отн., (%)	$28,11 \pm 1,51$	$27,26 \pm 1,03$ ($p=0,765$)	$27,58 \pm 0,81$ ($p=0,799$)	$28,38 \pm 0,7$ ($p=0,789$)	$30,62 \pm 0,83$ ($p=0,213$)
Индекс CD4/CD8	$1,40 \pm 0,04$	$1,44 \pm 0,21$ ($p=0,791$)	$1,40 \pm 0,20$ ($p=0,846$)	$1,30 \pm 0,21$ ($p=0,199$)	$1,12 \pm 0,06^*$ ($p=0,039$)

Примечание: *, **, *** - различие с контролем статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

Полученные нами результаты показали, что с утяжелением степени тяжести ВЗП иммунорегуляция тоже изменяется в сторону увеличения дефицита Т-лимфоцитов. Депрессия Т-хелперов также может привести к дальнейшему инфицированию и последующему прогрессированию воспаления всех тканей пародонтального комплекса и ее деструкции.

Результаты параметров гуморального звена иммунитета у лиц с ВЗП (Таблица 24) показали, что число В-клеток (CD20+) в группе лиц с K05.3 был

самым низким при $p < 0,01$ в сравнение с группой контроля. Иммуноглобулины основных классов изменялись статистически значимо только для иммуноглобулина IgM в группах K05.1, K05.2 и K05.3 при $p < 0,05$. Уровни ЦИК в сравнение с группой контроля достоверно повышались в 2 раза при K05.0, K05.1, K05.2 и в 3 раза при хроническом течении пародонтита K05.3 ($p < 0,001$).

Таблица 24 - Показатели гуморального звена иммунитета у больных воспалительными заболеваниями пародонта до лечения

Показатели	Группы ($m \pm \sigma$)				
	<i>(p-уровень отличия показателя от контрольной группы согласно критерию Манна-Уитни)</i>				
	Контроль ($n=50$)	K05.0 ($n=52$)	K05.1 ($n=141$)	K05.2 ($n=132$)	K05.3 ($n=445$)
Лимфоциты, отн., (%)	31,00±0,70	31,03±1,41 ($p=0,921$)	30,14±0,51 ($p=0,713$)	31,42±0,62 ($p=0,876$)	29,36±0,64* ($p=0,046$)
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	5,40±0,41	5,85±0,38 ($p=0,623$)	6,71±0,40* ($p=0,045$)	7,53±0,44* ($p=0,013$)	7,60±0,72* ($p=0,014$)
CD20, отн., (%)	12,19±1,03	12,67±2,06 ($p=0,859$)	12,04±0,31 ($p=0,897$)	11,46±0,38 ($p=0,456$)	8,14±0,22** ($p=0,005$)
IgA, отн., (%)	10,51±0,04	10,69±0,51 ($p=0,798$)	9,12±0,44 ($p=0,416$)	11,21±0,48 ($p=0,115$)	10,49±0,52 ($p=0,875$)
IgM, отн., (%)	7,90±0,02	7,79±0,23 ($p=0,901$)	10,21±0,50* ($p=0,022$)	9,81±0,51* ($p=0,053$)	10,49±0,51* ($p=0,011$)
IgG, отн., (%)	81,57±3,39	81,79±3,06 ($p=0,931$)	80,71±3,00 ($p=0,886$)	79,01±3,04 ($p=0,876$)	79,00±3,06 ($p=0,879$)
ЦИК, ед.	32,79±4,11	65,01±3,24*** ($p < 0,001$)	68,05±3,11*** ($p < 0,001$)	72,08±3,11*** ($p < 0,001$)	89,04±3,32*** ($p < 0,001$)

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

Исследование естественных факторов защиты у пациентов с ВЗП показал, что значения CD16 статистически значимо отличались во всех группах при $p < 0,05$

для группы K05.0 и при $p < 0,001$ для K05.1, K05.2 и K05.3. Для групп K05.1, K05.2 и K05.3 имелось статистически значимое различие от контроля при $p < 0,05$ по показателю ФАЛ. Значимых различий в показателе НСТ для всех групп не наблюдалось ($p > 0,2$). ФАЛ снижался с прогрессированием воспалительного процесса в пародонте в группах K05.1 ($p = 0,023$), наиболее низким выявлен K05.2 ($p < 0,001$) и почти в 2 раза ниже показателей контрольной группы при K05.3 ($p < 0,001$). Стимулированный индекс и индекс стимуляции не отличался от результатов группы контроля при всех формах ВЗП (Таблица 25).

Таблица 25 – Результаты состояния естественных факторов защиты у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта

Показатели	Группы ($m \pm \sigma$) (p -уровень отличия показателя от контрольной группы согласно критерию Манна-Уитни)				
	Контроль ($n=50$)	K05.0 ($n=52$)	K05.1 ($n=141$)	K05.2 ($n=132$)	K05.3 ($n=445$)
Лимфоциты, отн., (%)	31,00±0,70	31,03±1,41 ($p=0,921$)	30,14±0,51 ($p=0,713$)	31,42±0,62 ($p=0,876$)	29,36±0,64* ($p=0,046$)
Сегментоядерные, отн., (%)	53,20±1,41	58,52±1,38* ($p=0,044$)	67,11 ±1,61 ($p=0,005$)	56,53±1,48 ($p=0,115$)	57,60±1,7 ($p=0,067$)
CD 16, отн., (%)	12,09±1,20	17,51±1,90* ($p=0,011$)	27,81±1,62*** ($p < 0,001$)	27,80±1,63*** ($p < 0,001$)	28,03±2,80*** ($p < 0,001$)
ФАЛ, отн., (%)	61,11±1,61	60,41±1,42 ($p=0,895$)	56,32±2,17* ($p=0,023$)	41,35±1,75*** ($p < 0,001$)	37,46±1,31*** ($p < 0,001$)
НСТ спонт., отн., (%)	16,53±1,31	16,33±1,26 ($p=0,946$)	16,40±1,30 ($p=0,966$)	16,10±1,35 ($p=0,905$)	14,12±1,64 ($p=0,276$)
НСТ стим., отн., (%)	24,34±1,37	22,67±1,10 ($p=0,386$)	23,58±1,27 ($p=0,645$)	22,41±1,33 ($p=0,636$)	21,36±1,43 ($p=0,205$)
Индекс стим. НСТ, ед.	1,47±0,35	1,38±0,12 ($p=0,730$)	1,44±0,11 ($p=0,784$)	1,39±0,14 ($p=0,761$)	1,51±0,16 ($p=0,916$)

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

Таким образом, исследование общего иммунитета выявило комбинированное иммунодефицитное состояние у пациентов с ВЗП: с повышением степени тяжести ВЗП дефицит Т- лимфоцитов и нарушениях иммунорегуляции увеличивается. Число В-клеток (CD20+), отвечающее за гуморальное звено иммунитета показало, что самый низкий показатель выявлен у пациентов с хроническим течением пародонтита K05.3. Иммуноглобулин IgM, выше уровня контроля при хроническом течении гингивита K05.1 и пародонтита K05.2, K05.3, количество иммуноглобулина IgA и иммуноглобулина IgG не зависели от степени тяжести воспалительного процесса в нашем исследовании. Естественный факторов защиты NK-клеток, оцениваемый по (CD16+) повышен и коррелирует с фагоцитарной активностью лейкоцитов как при остром, так и хроническом течении пародонтита K05.2, K05.3 и гингивите K05.1с хроническим течением. Фагоцитарная активность лейкоцитов повышена при K05.1, K05.2 и особенно при K05.3, что отражает снижение способности организма бороться с бактериальной инфекцией. Уровни ЦИК при всех формах ВЗП по сравнению с группой контроля достоверно повышались в 2-3 раза. Повышенное содержание иммунных комплексов на фоне подавления поглотительной, бактерицидной активности и резервных возможностей фагоцитов говорит о присутствии иммунокомплексного и аутоиммунного компонента в патогенезе пародонтита. Иммунологический дисбаланс клеточного, гуморального и врожденного иммунитета истощают компенсаторные механизмы организма, приводят к вторичной иммунной недостаточности.

4.3 Исследования показателей гуморального местного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

Состояние местного иммунитета определяли по данным специфических и неспецифических гуморальных факторов защиты: количество спонтанно выделяемой ротовой жидкости, содержание в ней общего белка, лизоцима; определение иммуноглобулинов классов IgA, IgG, IgM, IgE, s-IgA; цитокинового

профиля (IL-4, IL-6, ИИФ- α , IL-1 β); проведение теста миграции лейкоцитов; исследования цитогрaмм отпечатков биоматериала содержимого карманов или зубодесневой борозды. Нами установлено снижение общей продукции РЖ у больных с хроническим и острым пародонтитом ($p < 0,001$), у пациентов с острым и хроническим гингивитом статистически значимых различий не отмечено. Определение молекулярных факторов, участвующих в механизмах защиты полости рта – белок, лизоцим показал, что уровень общего белка понижен у пациентов с К05.3 в соответствии со снижением общего количества ротовой жидкости.

Нами установлено на основании теста Манна-Уитни, что содержание лизоцима статистически незначимо увеличено у пациентов с острым гингивитом и хроническим гингивитом, и статистически значимо снижено у пациентов с острым ($p < 0,05$) и хроническим пародонтитом ($p < 0,01$). Возможно, это свидетельствует об ответной реакции организма за счет напряжения компенсаторных сил иммунитета увеличение лизоцима при начальных явлениях ВЗП, а при хронизации процесса общее количество слюны уменьшалось и активность лизоцима снижалась. Полученные данные отражают снижение активности неспецифических факторов защиты у больных с утяжелением степени ВЗП (Таблица 26).

Таблица 26 - Показатели локального иммунитета у больных с ВЗП (МКБ-10)

Показатели	Группы ($m \pm \sigma$) (p -уровень отличия показателя от контрольной группы согласно критерию Манна-Уитни)				
	Контроль ($n=50$)	Острый гингивит К05.0 ($n=52$)	Хронический гингивит К05.1 ($n=141$)	Острый пародонтит К05.2 ($n=132$)	Хронический пародонтит К05.3 ($n=445$)
Количество ротовой жидкости, мл	$3,01 \pm 0,05$	$2,80 \pm 0,05$ ($p=0,341$)	$2,81 \pm 0,09$ ($p=0,367$)	$1,01 \pm 0,10^{***}$ ($p < 0,001$)	$1,50 \pm 0,04^{***}$ ($p < 0,001$)

Продолжение таблицы 26

Белок, г/л	1,51±0,77	1,50±0,83 (<i>p</i> =0,989)	1,50±0,82 (<i>p</i> =0,981)	1,40±0,14 (<i>p</i> =0,832)	1,07±0,05 (<i>p</i> =0,156)
Лизоцим, г/л	14,31±0,62	15,81±0,88 (<i>p</i> =0,388)	14,90±0,82 (<i>p</i> =0,678)	12,60±0,55* (<i>p</i> =0,045)	10,20±0,62** (<i>p</i> =0,009)

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

Исследовали количество и изменения концентрации иммуноглобулинов основных классов в РЖ: содержание IgA в РЖ у пациентов с острым и хроническим пародонтитом имело тенденцию к статистически значимому при $p < 0,05$ снижению $0,178 \pm 0,05$ и $0,156 \pm 0,17$ соответственно по сравнению с группой контроля $0,215 \pm 0,10$, при неизменности у пациентов с острым и хроническим гингивитом. Секреторная форма IgA в количественном содержании при остром гингивите не изменялась ($0,528 \pm 0,19$), в отличие от хронического гингивита, при котором имелось статистически значимое при $p < 0,05$ снижение ($0,401 \pm 0,17$) по сравнению с группой контроля ($0,53 \pm 0,20$), также она имела статистически значимую при $p < 0,05$ тенденцию к снижению при остром и хроническом пародонтите ($0,417 \pm 0,15$ и $0,357 \pm 0,15$ соответственно). Количество иммуноглобулина IgG при K05.3 увеличилось в РЖ до ($0,255 \pm 0,08$) в сравнении с группой контроля $0,053 \pm 0,03$ ($p < 0,01$). Количество иммуноглобулинов IgM и IgE в РЖ не отличались от показателей группы контроля ($p > 0,2$), иммуноглобулин IgD не определялся (Таблица 27).

Таблица 27 – Содержание иммуноглобулинов у пациентов с ВЗП (МКБ –10)

Диагноз МКБ10С	Иммуноглобулины ($m \pm \sigma$) (p -уровень отличия показателя от контрольной группы согласно критерию Манна-Уитни)				
	IgA (г/л)	s-IgA(г/л)	IgG (г/л)	IgM (г/л)	IgE(МЕ/мл)
К 05.0 Острый гингивит ($n=52$)	0,215±0,05 ($p=0,971$)	0,528±0,20 ($p=0,954$)	0,055±0,05 ($p=0,899$)	0,010±0,003 ($p=0,971$)	0,182±0,11 ($p=0,908$)
К 05.1 Хронический гингивит ($n=141$)	0,210±0,04 ($p=1,0$)	0,400±0,17* ($p=0,023$)	0,096±0,03 ($p=0,115$)	0,012±0,010 ($p=0,447$)	0,185±0,16 ($p=0,901$)
К 05.2 Острый пародонтит ($n=132$)	0,178±0,05* ($p=0,043$)	0,417±0,15* ($p=0,035$)	0,155±0,08 ($p=0,103$)	0,014±0,008 ($p=0,321$)	0,183±0,12 ($p=0,906$)
К 05.3 Хронический пародонтит ($n=445$)	0,156±0,17* ($p=0,028$)	0,357±0,15** ($p=0,008$)	0,255±0,08** ($p=0,002$)	0,014±0,008 ($p=0,321$)	0,188±0,12 ($p=0,613$)
Контрольная группа ($n=50$)	0,215±0,10	0,530±0,20	0,051±0,02	0,012±0,009	0,182±0,15

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

Для исследований местных факторов защиты гуморального звена полости рта отобрали случайно из сформированных групп пациентов с ВЗП мы дополнительно изучили по цитокиновому профилю (IL-4, IL-6, IL-ИФ- α , IL-1 β), так как цитокины являются эндогенными иммуномодуляторами, активируют макрофаги, усиливая местный иммунитет. Цитокиновый профиль у пациентов с ВЗП был различен при всех формах или изначально не отличался от значений группы контроля. Интерлейкин IL-4 противовоспалительного действия статистически значимо снижался при ВЗП: 20,05±2,78 пг/мл при остром и хроническом гингивите ($p < 0,001$), 21,39±2,70 пг/мл при остром пародонтите ($p < 0,001$) и 25,89±3,82 пг/мл при хроническом пародонтите ($p < 0,05$). Интерлейкин

IL-6 активатор макрофагальных процессов и стимулятор пролиферации и дифференцировки клеточных звеньев иммунитета был увеличен ($p<0,001$) у больных с ВЗП при острой и хронической формах пародонтита $7,303\pm 0,39$ и $8,201\pm 0,39$ пг/мл соответственно. Интерлейкин IL-ИФ- α – активатор макрофагов и естественных киллерных клеток у пациентов с гингивитом не изменялся, у больных с К05.3 хроническим пародонтитом $4,23\pm 0,47$ ($p=0,022$) имел статистически значимую при $p<0,05$ тенденцию к снижению в сравнении с параметрами $6,72\pm 0,33$ группы контроля. Интерлейкин IL-1 β , индуцирующий продукцию некоторых интерлейкинов и стимулирующий активацию клеточных факторов иммунитета в организме, в полости рта увеличивался для острого и хронического пародонтита до $186,03\pm 26,67$ ($p=0,0012$) и $216,77\pm 13,88$ ($p<0,001$) пг/мл соответственно относительно группы контроля ($93,02\pm 21,65$ пг/мл) при $p<0,01$ (Таблица 28).

Таблица 28 – Содержание цитокинов у пациентов с ВЗП (МКБ-10С)

Диагноз МКБ10С	Интерлейкины ($m \pm \sigma$) (p -уровень отличия показателя от контрольной группы согласно критерию Манна-Уитни)			
	IL-4, пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-ИФ- α , пг/мл	IL-1 β , пг/мл
К 05.0 Острый гингивит ($n=52$)	$20,04\pm 2,77^{***}$ ($p<0,001$)	$2,297\pm 0,23$ ($p=0,874$)	$6,301\pm 0,59$ ($p=0,934$)	$100,74\pm 28,87$ ($p=0,665$)
К 05.1 Хронический гингивит ($n=141$)	$20,06\pm 2,79^{***}$ ($p<0,001$)	$3,170\pm 0,17$ ($p=0,101$)	$6,109\pm 0,610$ ($p=0,809$)	$105,74\pm 28,87$ ($p=0,453$)
К 05.2 Острый пародонтит ($n=132$)	$21,38\pm 2,69^{***}$ ($p<0,001$)	$7,302\pm 0,40^{***}$ ($p<0,001$)	$5,95\pm 0,51$ ($p=0,203$)	$186,02\pm 26,66^{**}$ ($p=0,0012$)
К 05.3 Хронический пародонтит ($n=445$)	$25,89\pm 3,82^*$ ($p=0,018$)	$8,201\pm 0,39^{***}$ ($p<0,001$)	$4,23\pm 0,47^*$ ($p=0,022$)	$216,77\pm 13,88^{***}$ ($p<0,001$)
Контрольная группа ($n=50$)	$42,11\pm 8,33$	$2,242\pm 0,09$	$6,69\pm 0,30$	$93,01\pm 21,64$

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

Таким образом, гуморальный ответ местного иммунитета зависел от степени тяжести воспаления в пародонте. Неспецифический гуморальный ответ в полости рта коррелировал с количеством вырабатываемой РЖ у больных с ВЗП (исходно в 2 раза меньше при K05.2 и K05.3, чем в группе контроля), содержание белка и лизоцима в РЖ ниже уровня в контроле. Специфические гуморальные факторы защиты имели разнонаправленный вектор, определяемый по дисбалансу иммуноглобулинов IgA, Ig G, s-IgA, IgM, IgE. Иммунные реакции в полости рта у больных с ВЗП регулировались интерлейкинами тоже разнонаправлено: количество интерлейкина IL-4 снижалось в 1,5-2 раза при всех формах ВЗП, интерлейкин IL-6 резко увеличивался при утяжелении степени развития ВЗП, интерлейкин IL-1 β увеличивался в группах K05.1 и K05.2 более чем в 2 раза, интерлейкин IL-ИФ- α снижался при прогрессировании степени тяжести ВЗП.

В неспецифической защите организма активно участвуют сегментоядерные нейтрофилы в качестве микрофагов. Количество стимулированных лейкоцитов, мигрировавших к месту воспаления, можно определить в тесте миграции лейкоцитов. Экспериментально установлено в группе контроля, что среднее количество лейкоцитов в среднем мигрирует $(0,5 \pm 0,02) \times 10^9$ /л. Через 10 минут после провокации хематтрактанта их содержание повышалось на 40%, через 20 минут их количество на 50% и более снижалось от начальных данных. Полученные различия считали статистически значимыми согласно непараметрическому тесту Вилкоксона для зависимых выборок при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно (Таблица 25).

У лиц при остром гингивите K05.0 через 10 минут после прекращения действия хематтрактанта количество лейкоцитов соответствовало уровню группе контроля ($p > 0,2$) и отличалась от исходного значения при $p < 0,05$, а через 20 минут получили повышенное содержание лейкоцитов в 2 раза в сравнение с группой контроля ($p < 0,001$) и отсутствие различий с исходным уровнем ($p = 0,099$). При хроническом гингивите K05.1 изначально количество нейтрофилов превышало уровень как в группе контроля, так и при остром течении гингивита. После провокации яичным альбумином наблюдали низкий выход лейкоцитов в ротовую

полость через 10 минут ($p>0,2$), но и через 20 минут низкий уровень нейтрофилов в полости рта сохранялось ($p>0,2$). Нормализации количества лейкоцитов после прекращения действия хематтрактанта через 20 минут (отличие от показателя контрольной группы при $p<0,001$) не происходило. При остром пародонтите при стимуляции через 10 минут наблюдали высокую миграционную активность лейкоцитов в полость рта и сохранение их количества в период восстановления через 20 минут (отличие при $p<0,01$ с начальным уровнем). Миграционная активность лейкоцитов при хроническом пародонтите K05.3 отличалась низкой статистически значимой миграцией лейкоцитов в ответ на стимуляцию через 10 минут ($p<0,05$) и после прекращения действия хематтрактанта количество лейкоцитов через 20 минут после прекращения стимуляции оставалось на прежнем уровне в полости рта.

И так, полученные нами результаты миграции лейкоцитов в полость рта говорят, что у лиц с острым течением гингивита K05.0 подвижность лейкоцитов сохранена, незначительно увеличивалась при переходе в хроническую стадию развития K05.1. Наблюдали стойкие нарушения миграции лейкоцитов при усугублении поражения при K05.3 (Таблица 29).

Таблица 29 - Тест миграции лейкоцитов у больных с ВЗП (МКБ-10)

Параметры	Группы ($m \pm \sigma$) (p -уровень отличия от исходного показателя согласно критерию Вилкоксона)				
	Контроль ($n=50$)	K05.0 острый гингивит ($n=52$)	K05.1 хронический гингивит ($n=141$)	K05.2 острый пародонтит ($n=132$)	K05.3 хронический пародонтит ($n=445$)
фоновое количество лейкоцитов, $\times 10^6/\text{л}$	$0,51 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,06$	$0,62 \pm 0,08$	$0,66 \pm 0,09$	$0,82 \pm 0,18$
	Сравнение с контролем	$p=0,345$	$p=0,238$	$p=0,103$	$p=0,015$

Продолжение таблицы 29

через 10 мин после стимуляции, $\times 10^6/\text{л}$	0,71±0,03* ($p=0,012$)	0,76±0,05* ($p=0,013$)	0,80±0,10 ($p=0,213$)	1,10±0,13** ($p=0,008$)	0,42±0,05* ($p=0,045$)
	Сравнение с контролем	$p=0,835$	$p=0,645$	$p=0,015$	$p=0,046$
через 20 мин после стимуляции $\times 10^6/\text{л}$	0,20±0,01** ($p=0,005$)	0,42±0,02 ($p=0,099$)	0,80±0,12 ($p=0,225$)	1,10±0,12** ($p=0,005$)	0,50±0,06* ($p=0,055$)
	Сравнение с контролем	$p=0,005$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p=0,003$

Примечание: *, **, *** - различие с исходными значениями статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

Таким образом, местный иммунитет у больных ВЗП характеризовался развитием воспалительного процесса в полости рта, нарушений общей реактивности организма, снижение активности местных факторов специфической и неспецифической защиты.

4.4 Цитологические исследования местного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонт

Местный иммунитет дополнительно оценивали по состоянию содержимого зубодесневой борозды у лиц с гингивитом K05.0, K05.1 и пародонтального кармана у пациентов с K05.2, K05.3 методом изучения цитограмм. Исследования клеточного состава цитограмм у больных с ВЗП определили небольшое увеличение общего количества эпителиальных клеток поверхностного эпителия по сравнению с контролем, снижение количества клеток с признаками ороговения (чешуек) в одном поле зрения и функционально активных (фагоцитирующих) клеток. Наибольшее число эпителиальных клеток наблюдали при острой стадии гингивита и пародонтита.

Количество фагирующих клеток плоского эпителия в одном поле зрения в препаратах увеличивалось, в сравнение как с группой с гингивитом, так и с

группой контроля при $p < 0,05$. При остром пародонтите появлялись поверхностные нормальные клетки, клетки промежуточного и глубокого эпителия (отличие от контроля при $p < 0,05$), также статистически значимо от контроля отличалась пролиферация клеток при $p < 0,05$. При хроническом пародонтите число нормальных клеток эпителия кармана и пролиферирующих увеличивалось (в сравнение с группой контроля при $p < 0,05$) и сохранялась их повышенная функциональная активность. Полученные результаты отражают усиление десквамации эпителия, напряжения защитных механизмов, связанных с ороговением, повышением жизнеспособности и пролиферации клеток эпителия десны при пародонтите. При К05.2 и К05.3 в тканях пародонта в препаратах наблюдалось кроме эпителия десневого желобка эпителий пародонтального кармана (Таблица 30).

Таблица 30 - Состояние эпителия десны по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 ($m \pm \sigma$)

Показатели (единиц в 1поле зрения)	Группы больных ВЗП ($m \pm \sigma$) (p -уровень отличия показателя от контрольной группы согласно критерию Манна-Уитни)				
	Норма ($n=50$)	Острый гингивит К05.0 ($n=52$)	Хроническ ий гингивит К05.1 ($n=131$)	Острый пародонтит К05.2 ($n=141$)	Хронический пародонтит К05.3 ($n=445$)
Количество клеток поверхностного эпителия в том числе:	$3,30 \pm 0,02$	$4,30 \pm 1,30$ ($p=0,209$)	$3,60 \pm 1,20$ ($p=0,765$)	$5,60 \pm 0,80^{**}$ ($p=0,004$)	$4,10 \pm 0,90$ ($p=0,267$)
Ороговевающие клетки	$0,60 \pm 0,19$	$1,20 \pm 0,30$ ($p=0,118$)	$0,27 \pm 0,12$ ($p=0,331$)	$0,30 \pm 0,04$ ($p=0,234$)	$0,30 \pm 0,19$ ($p=0,432$)

Продолжение таблицы 30

Деструкция клеток	0,30±0,05	0,40±0,10 (<i>p</i> =0,566)	0,56±0,26 (<i>p</i> =0,415)	1,10±0,30* (<i>p</i> =0,045)	0,27±0,34 (<i>p</i> =0,817)
Нормальные поверхностные	0	0,60±0,05*** (<i>p</i> <0,001)	0,3±0,02*** (<i>p</i> <0,001)	1,30±0,34*** (<i>p</i> <0,001)	0,27±0,05*** (<i>p</i> <0,001)
Промежуточный эпителий	0,20±0,04	0 (<i>p</i> =0,075)	0,4±0,12 (<i>p</i> =0,261)	0,60±0,18 (<i>p</i> =0,129)	0,18±0,06 (<i>p</i> =0,923)
Глубокий эпителий	0,40±0,03	0,70±0,31 (<i>p</i> =0,216)	0,20±0,12 (<i>p</i> =0,145)	1,30±0,29** (<i>p</i> =0,005)	0,77±0,19 (<i>p</i> =0,176)
Пролиферация клеток	0,33±0,02	0,15±0,06 (<i>p</i> =0,208)	0,48±0,20 (<i>p</i> =0,417)	1,30±0,45* (<i>p</i> =0,039)	0,90±0,17* (<i>p</i> =0,011)
Фагирующие клетки	0	0,65±0,30* (<i>p</i> =0,045)	0,33±0,23 (<i>p</i> =0,356)	0,26±0,14 (<i>p</i> =0,390)	0,60±0,30 (<i>p</i> =0,122)
Вакуолизованные клетки	0,07±0,03	0,30±0,13 (<i>p</i> =0,202)	0,19±0,14 (<i>p</i> =0,674)	0,10±0,03 (<i>p</i> =0,935)	0,18±0,05 (<i>p</i> =0,876)
Эпителий десны	0,20±0,03	0	0	0,29±0,12 (<i>p</i> =0,389)	0,27±0,09 (<i>p</i> =0,423)
Эпителий кармана	0	0	0	0,17±0,14 (<i>p</i> =0,231)	0,31±0,15 (<i>p</i> =0,052)

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

Исследования защитной системы местного иммунитета пародонтального кармана или зубодесневой борозды оцениваемой по количеству лейкоцитарных клеток показали, что количество лейкоцитов в 1 поле зрения снижалось при гингивите с острым и хроническим течением в 3 раза по отношению к группе контроля ($p < 0,01$), при всех формах ВЗП ($p < 0,01$) значимо снижено количество разрушенных клеток. В препаратах выявлялись моноциты, эозинофилы, макрофаги, фагоцитирующие лейкоциты в единичных количествах и соответствовали группе контроля при $p < 0,05$. При пародонтите К05.2 и К05.3 у пациентов количество лейкоцитов и их разрушенных форм было ниже, чем в контроле, но данное различие не являлось статистически значимым ($p > 0,1$),

умеренное содержанием кокковой микрофлоры у 49,6% лиц ($p=0,311$). При К05.1 отмечалось статистически незначимое увеличение числа лимфоцитов, по сравнению с контролем, сохранялась фагоцитарная активность лейкоцитов (Таблица 31).

Таблица 31 –Количественный состав лейкоцитов по данным цитограмм у больных ВЗП (МКБ – 10С) ($m \pm \sigma$)

Показатели (ед./п. зрения)	Группы больных ВЗП ($m \pm \sigma$) (p -уровень отличия показателя от контрольной группы согласно критерию Манна-Уитни)				
	Контроль ($n=50$)	К 05.0 Острый гингивит ($n=52$)	К 05.1 хронический гингивит ($n=132$)	К 05.2 Острый пародонтит ($n=141$)	К05.3 Хронический пародонтит ($n=445$)
Общее количество лейкоцитов	10,31±4,49	3,50±1,10** ($p=0,009$)	3,1±0,55** ($p=0,002$)	6,61±0,64 ($p=0,101$)	8,03±1,09 ($p=0,201$)
сегментоядерные	7,81±4,51	1,90±0,70** ($p=0,004$)	1,3±0,43*** ($p<0,001$)	4,61±0,89 ($p=0,106$)	4,84±0,40 ($p=0,109$)
Разрушенные с/я	6,11±0,21	3,25±0,15*** ($p<0,001$)	3,67±0,15*** ($p<0,001$)	3,41±0,19*** ($p<0,001$)	6,13±0,22 ($p=0,979$)
моноциты	0	0,15±0,08 ($p=0,453$)	0,15±0,04 ($p=0,3001$)	0,20±0,03 ($p=0,119$)	0,11±0,06 ($p=0,932$)
эозинофилы	0	0	0	0,02±0,01 ($p=0,967$)	0,03±0,02 ($p=0,945$)
лимфоциты	0,14±0,13	0,37±0,06* ($p=0,054$)	0,18±0,13 ($p=0,863$)	0,31±0,25 ($p=0,332$)	0,32±0,26 ($p=0,198$)
фагоцитоз	0	0,10±0,08 ($p=0,639$)	0,09±0,04 ($p=0,755$)	0,31±0,08 ($p=0,075$)	0,20±0,16 ($p=0,216$)

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

В цитологических препаратах биоматериала тканей пародонта чаще выявлялись микроорганизмы: при острой и хронической форме гингивита выявлялись 51,9% и 47,5% соответственно и отличались от группы контроля при $p < 0,001$, при острой форме пародонтита K05.2 составил 92,4% ($p = 0,184$) (различий с контролем не выявлено, $p > 0,1$) и при K05.3 хронической форме достигал 97,5% (различие с группой контроля при $p < 0,001$). В том числе выявлялись чаще в виде колоний микроорганизмов: 34,7% при K05.1 хронической форме и 34,6% при остром течении гингивита K05.0 и отличались от группы контроля при $p < 0,001$, и увеличивалось количество колоний при пародонтите при K05.2 пародонтите острой форме 75,0% (различий с контролем $p < 0,001$) и при K05.3 хронической форме 67,4% (различие с группой контроля при $p < 0,001$) при снижении единичных форм. Содержание кокковой микрофлоры незначительно снижалось при хронических формах ВЗП по сравнению с острыми формами. Количество пациентов со смешанной микрофлорой незначимо увеличивалось при острой форме (до 45,6% (K05.2) и до 44,2% (K05.0) против 42,0% в контроле), в препаратах чаще обнаруживались морфологических типа микроорганизмов (ассоциации микстфлоры в виде «кукурузные початки», «ершики»). У больных с пародонтитом чаще ($p < 0,001$) выявлялись ассоциации микроорганизмов, в том числе условно патогенные амебоидные формы простейших (67,4% при K05.3 и 55,3% K05.2), считаются пассивными показателями здоровья полости рта, чаще обнаруживаются при абсцессах, не леченном осложненном кариесе, эндодонтических поражениях. Наличие простейших в содержимом ДБ и ПК могут являться показателем подавления системного иммунитета, а также контролем ликвидации воспалительного процесса в тканях пародонта (Таблица 32).

Таблица 32 – Показатели по количественному составу морфологических типов микроорганизмов цитогрaмм биоматериала с десны

Показатели	Группы больных (<i>p</i> -уровень отличия частоты встречаемости от контрольной группы согласно критерию χ^2)				
	Контроль (<i>n</i> =50)	К 05.0 Острый гингивит (<i>n</i> =52)	К 05.1 хронический гингивит (<i>n</i> =141)	К 05.2 Острый пародонтит (<i>n</i> =132)	К05.3 Хронический пародонтит (<i>n</i> =445)
Микроорганизмы выявляются, (%)	86,0	51,9 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	47,5 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	92,4 (<i>p</i> =0,184)	97,5 ^{***} (<i>p</i> <0,001)
Микроорганизмы отсутствуют, (%)	14,0	48,1 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	52,5 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	7,6 (<i>p</i> =0,184)	2,5 ^{***} (<i>p</i> <0,001)
Микроорганизмы единичные, (%)	42,0	17,3 ^{**} (<i>p</i> =0,007)	12,8 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	17,4 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	30,1 (<i>p</i> =0,086)
Колонии, (%)	2,0	34,6 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	34,7 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	75,0 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	67,4 ^{***} (<i>p</i> <0,001)
Кокки, (%)	86,0	51,9 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	47,5 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	69,7 [*] (<i>p</i> =0,025)	49,9 ^{***} (<i>p</i> <0,001)
Диплококки, (%)	14,0	1,9 [*] (<i>p</i> =0,058)	7,8 (<i>p</i> =0,198)	12,9 (<i>p</i> =0,842)	10,1 (<i>p</i> =0,396)
Палочки, (%)	0	3,8 (<i>p</i> =0,493)	2,1 (<i>p</i> =0,706)	5,3 (<i>p</i> =0,220)	7,4 (<i>p</i> =0,091)
Нитчатые, (%)	64,0	23,1 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	17,0 ^{***} (<i>p</i> <0,001)	55,3 (<i>p</i> =0,290)	44,9 [*] (<i>p</i> =0,011)
Фузобактерии, (%)	16,0	5,7 (<i>p</i> =0,096)	5,0 [*] (<i>p</i> =0,013)	7,6 (<i>p</i> =0,090)	7,4 [*] (<i>p</i> =0,037)
Актиномицеты, (%)	30,0	25,0 (<i>p</i> =0,572)	19,1 (<i>p</i> =0,112)	25,0 (<i>p</i> =0,495)	15,1 ^{**} (<i>p</i> =0,008)
Спирохеты, (%),	16,0	15,4 (<i>p</i> =0,932)	10,6 (<i>p</i> =0,893)	40,1 ^{**} (<i>p</i> =0,005)	35,1 ^{**} (<i>p</i> =0,007)
Кандида, (%)	0	1,9 (<i>p</i> =0,985)	2,1 (<i>p</i> =0,706)	5,2 (<i>p</i> =0,220)	2,5 (<i>p</i> =0,537)

Продолжение таблицы 32

Початки, (%)	0	5,7 (<i>p</i> =0,256)	2,1 (<i>p</i> =0,706)	17,4** (<i>p</i> =0,004)	12,6* (<i>p</i> =0,016)
Смешанная, (%)	42,0	44,2 (<i>p</i> =0,821)	32,6 (<i>p</i> =0,233)	45,6 (<i>p</i> =0,676)	38,2 (<i>p</i> =0,601)
Простейшие (амебоидные), (%)	0	1,9 (<i>p</i> =0,985)	2,8 (<i>p</i> =0,530)	55,3*** (<i>p</i> <0,001)	67,4*** (<i>p</i> <0,001)

Примечание: *, **, *** - различие с контролем статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно. Полу жирным шрифтом выделены значения, где в тесте χ^2 применялась поправка Йейтса.

Далее представлены морфологическое состояние эпителия, микрофлоры, соединительной ткани по данным цитограмм содержимого биоматериала зубодесневой борозды или пародонтального кармана. У здоровых лиц контрольной группы выявили в одном поле зрения: кокки у 100% лиц, до 10 сегментоядерных нейтрофилов, 1-2 моноцита, клеток многослойного плоского эпителия 3-х типов: базального, шиповатого слоя и разрушенных ороговевающих клеток (Рисунок 12).

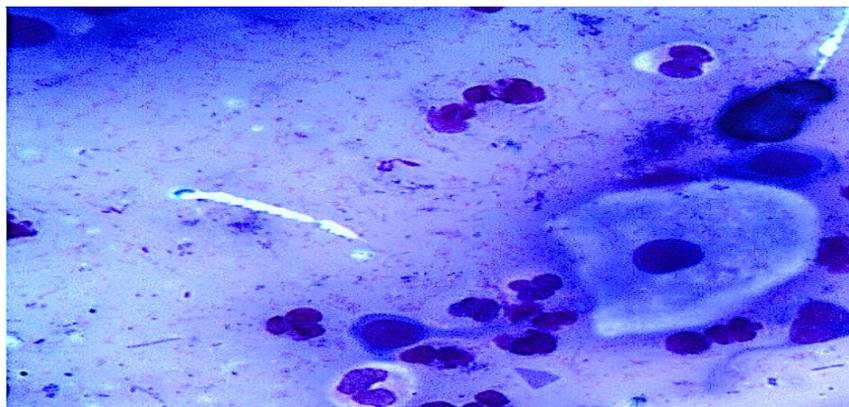


Рисунок 12 - пациента Т.О.А. 2002г.р.- увеличение x1000 (контроль).

В цитологических биопрепаратах содержимого пародонтальных карманов или десневой борозды у больных с ВЗП при гингивите выявлялись лейкоциты (более 10 сегментоядерных нейтрофилов, 1-2 моноцита в поле зрения),

увеличение количества микроорганизмов в одном поле зрения, появление колоний, несколько морфотипов, снижение количества ороговевающих клеток, и с деструкцией и увеличение количества нормальных поверхностных клеток эпителия, что является отражением недостаточности защитной реакции эпителия. При ВЗП отмечалось появление функционально активного эпителия, фагоцитирующие эпителиальные и вакуолизированные клетки. У пациентов с пародонтитом выявлялись нейтрофильные гранулоциты с признаками лизиса и фагирующие эпителиальные клетки, которые можно считать факторами иммунной защиты (Рисунок 13, 14,15).

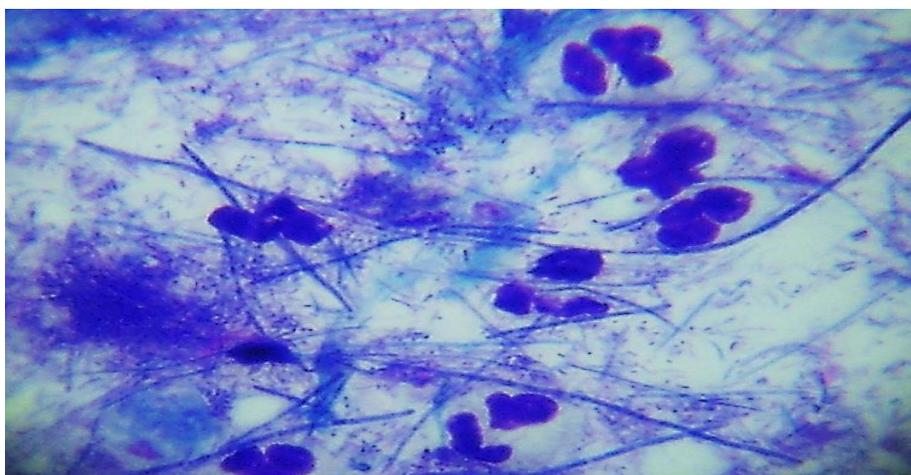


Рисунок 13 - пациент В.Л.А., 1977 г.р. увеличение x1000 Диагноз – хронический гингивит.

На рисунке 14 нейтрофильные гранулоциты нормальные и с признаками лизиса (вакуолизированные).

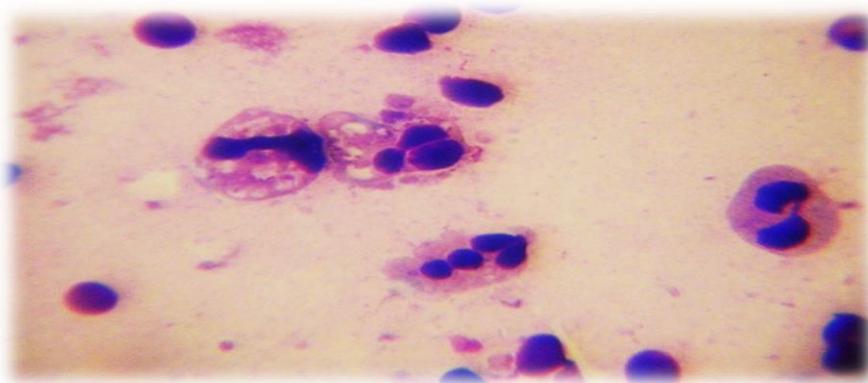


Рисунок 14 - пациент М.К.Ш. 1982г.р.- увеличение x1000 до лечения.

На рисунке 15 представлена фагирующая эпителиальная клетка, хронический пародонтит.

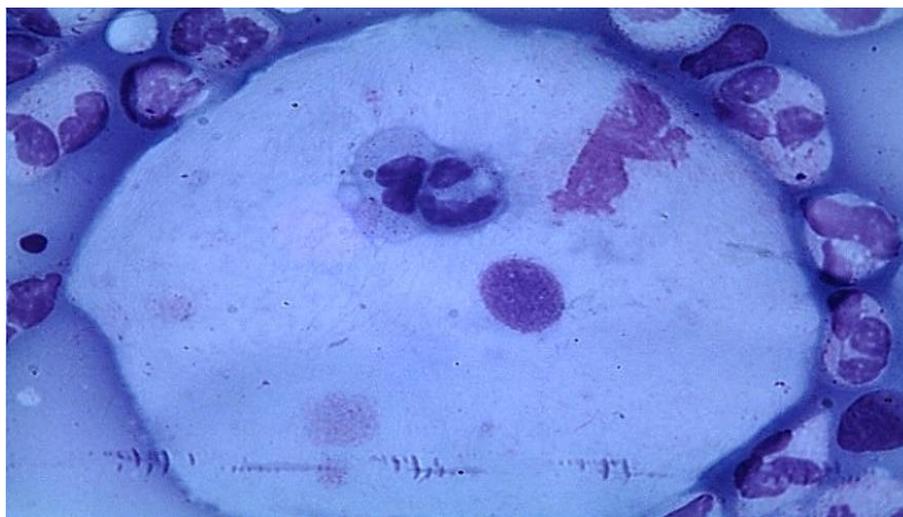


Рисунок 15 –пациент Д.Н.Т. 1973г.р. - увеличение x1000 до лечения.

При воспалительно-деструктивных изменениях в тканях пародонта при средней степени тяжести в цитологических препаратах обнаруживались: клетки с признаками деструкции (голаядерные), клетки функционально активного эпителия, фагоцитирующие эпителиальные клетки и вакуолизированные. Количество эритроцитов достигало до 83,3%, выявлялась микст микрофлора, кокки, спирохеты, фузобактерии, лимфоциты, эозинофилы (Рисунок 16).

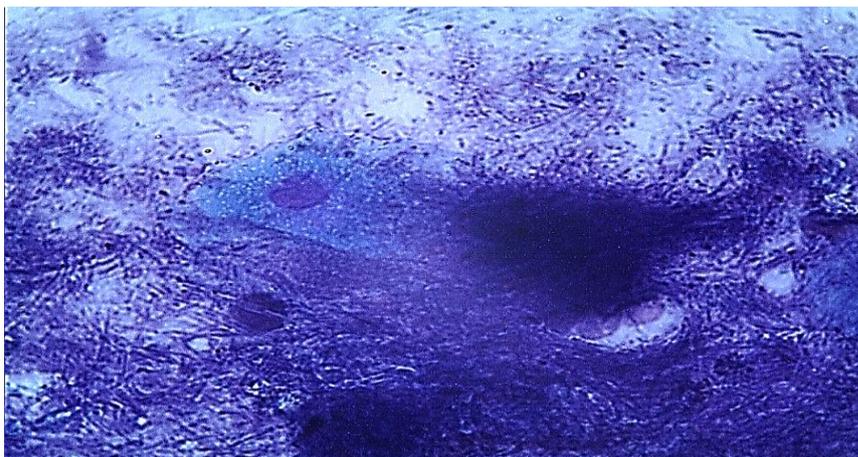


Рисунок 16 – пациент В.Ж.З., 1978 г.р., увеличение x1000, диагноз – хронический пародонтит средней степени тяжести.

У пациентов с тяжелой степенью пародонтита были выявлены конгломерации микроорганизмов различных видов, колонии, микст флора, амeboидных простейших, денитрит, увеличение количества лейкоцитов более 40 в поле зрения (Рисунок 17).

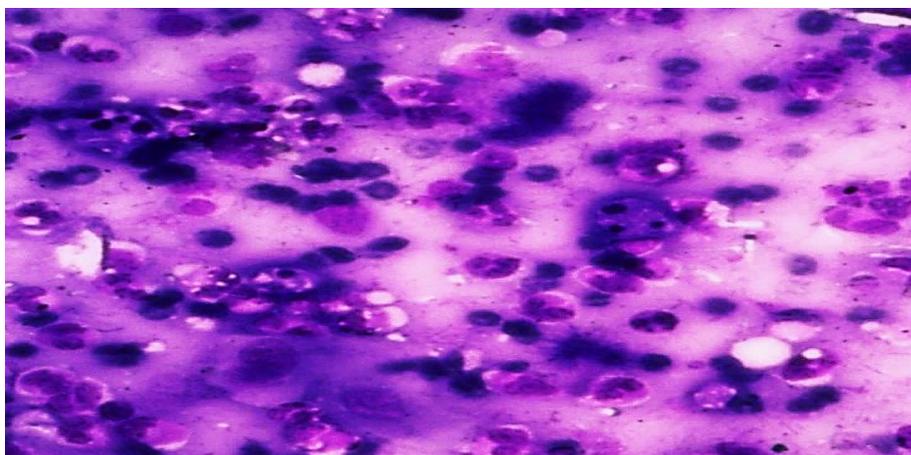


Рисунок 17 - пациент П.О.Г., 1965 г.р., увеличение x1000, диагноз – хронический пародонтит тяжелой степени.

Условно-патогенные дрожжеподобные грибы рода *Candida*, входят в состав нормальной микрофлоры полости рта, а при снижении общего или местного иммунитета вызывают кандидоз полости рта, рецидивы заболевания. При

исследовании выявлялись единичные дрожжеподобные грибы, колонии микроорганизмов, микстфлора, лейкоциты (Рисунок 18).

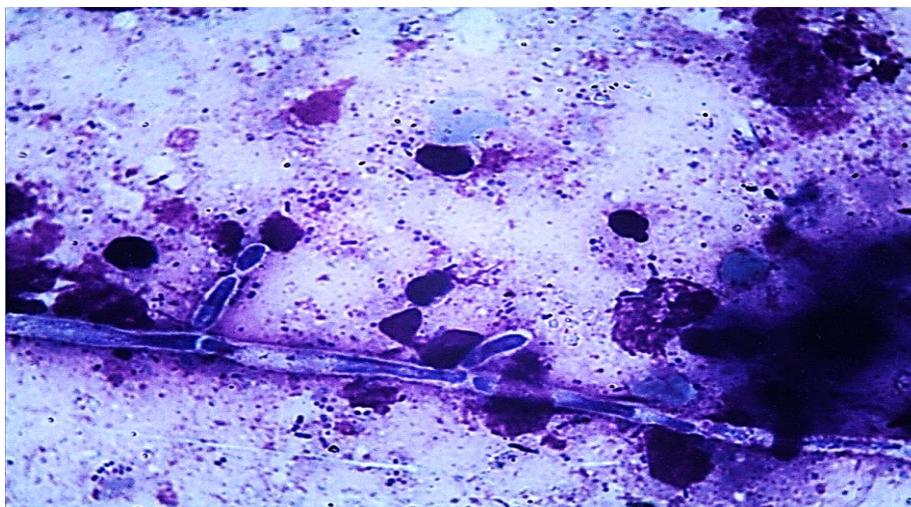


Рисунок 18 - пациент Р.1983г.р. – увеличение x1000, дрожжеподобные грибки.

С утяжелением патологического процесса выявлялись ассоциации биофлоры в виде микст микроорганизмов, колонии кокков, палочек. Синергизм микробов имеет большое значение в патогенезе заболеваний пародонта (Рисунок 19).

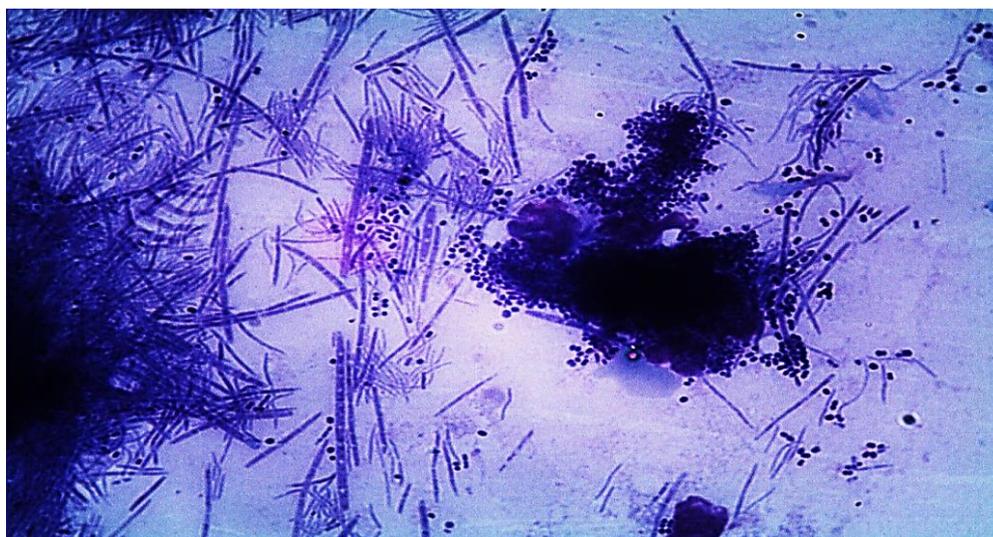


Рисунок 19 - Цитологическое исследование пациента С. 1978г.р.–
увеличение x1000, ассоциация микроорганизмов.

И так, полученные результаты свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в полости рта и напряженности иммунного реагирования, снижении противомикробной защиты. В участках с пораженным пародонтом уменьшается количество нормофлоры и изменяется количественный и качественный состав микрофлоры, соответственно клиническим данным интенсивности воспаления и индивидуальным проявлениям, в том числе появлению и возрастанию глубины кармана, индекса гигиены, пародонтального индекса и индекса кровоточивости.

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

**ГЛАВА 5 ТЕХНОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ МАЗИ И КАРАНДАША
ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ БИОПРЕПАРАТА
ПРОДУКТА ПЧЕЛОВОДСТА ЭКСТРАКТА МЕЛОНЕЛЛЫ**

**5.1 Выбор оптимальной композиции вспомогательных веществ:
биофармацевтические исследования *in vitro***

**5.1.1 Исследования по выбору оптимальной основы - носителя для
наружных лекарственных форм**

Фармакологическая активность мазей определяется входящими в их состав лекарственными веществами. Основы мазевых композиций способны влиять на фармакокинетику и другие показатели лекарственных веществ. Следовательно, мазь рассматривается как единое целое, а основу - как активную часть мази, должна соответствовать ее назначению. В качестве основ были выбраны:

1. Метилцеллюлоза (МЦ) представляет собой волокнистые хлопья белого цвета, хорошо растворяется только в холодной воде, но для увеличения скорости растворения, её предварительно обрабатывают горячей водой, нагретой до 80-90°C. После охлаждения, метилцеллюлоза образует прозрачные вязкие растворы, способные при нагревании свыше 50°C коагулировать, а при охлаждении вновь переходить в исходное положение.

2. Карбопол 940 представляет собой акриловый сополимер акриловой кислоты с акриловым эфиром пентаэритрина. Несовместим с катионами щелочноземельных и тяжелых металлов в основе.

3. Коллаген - белок соединительной ткани, получают из кожи крупного рогатого скота (из отходов кожевенной промышленности). В концентрации 2-5 % при набухании в воде образует вязкие прозрачные гели. Достоинства: является биоадекватным полимером, нетоксичен, хорошо высвобождает ЛВ, обладает сорбционной способностью, репаративными свойствами.

4. Полиэтиленгликоль (полиэтиленоксид)- 400 и полиэтиленгликоль 4000 (ПЭГ 400 и ПЭГ 4000) является продуктом полимеризации окиси этилена с этиленгликолем. ПЭГ обладает высокой растворяющей способностью по отношению к веществам как гидрофильного, так и гидрофобного характера, что позволяет использовать его в качестве эффективной основы при создании лекарственных средств в виде мазей. Полиэтиленгликоли - вязкие жидкости ($M_r < 400$), воскообразные вещества ($M_r 200 \div 2000$) или кристаллические термопластичные полимеры ($M_r > 2000$). Полиэтиленгликоли растворимы во многих органических растворителях: бензоле, четыреххлористом углероде, хлороформе, диметилформамиде, ацетонитриле. Хорошо растворимы в воде. Растворимость существенно падает с увеличением молекулярной массы полимера. Полиэтиленгликоли нетоксичны и могут входить в состав фармацевтических препаратов.

5. Вода, очищенная является апиrogenной, не содержит антимикробных веществ и других добавок.

6. Глицерин - бесцветная, вязкая, очень гигроскопичная жидкость, смешивается с водой в любых пропорциях. Сладкий на вкус.

7. Бензалкония хлорид - антисептическое лекарственное средство, оказывает также противогрибковое, антипротозойное, местное контрацептивное (сперматоцидное) действие; инактивирует вирусы, вызывающие простой герпес (*Herpes simplex*). Проявляет бактерицидную активность в отношении стафилококков, стрептококков, грамотрицательных бактерий (кишечной и синегнойной палочек, протей, клебсиеллы и др.), анаэробных бактерий, грибов и плесеней. Действует на штаммы бактерий, устойчивых к антибиотикам и др. химиотерапевтическим лекарственным средствам.

8. Нипагин - не летучее соединение, используемое в качестве антимикробного консерванта в лекарственных препаратах. Хорошо растворим в воде.

9. Нипазол - имеет выраженную антимикробную активность и обладает свойствами ингибировать рост бактерий, плесени и различных грибов. Поэтому

он широко используется в качестве консерванта при изготовлении мазей. Плохо растворим в воде.

10. Глицирам - мелкокристаллический порошок от светло-кремового до кремового цвета, очень сладкий на вкус, без запаха. Растворяется в воде с образованием вязкого раствора, легко растворим в растворах щелочей, нерастворим в спирте.

11. Пропиленгликоль - бесцветная вязкая жидкость со слабым характерным запахом, сладковатым вкусом, обладающая гигроскопическими свойствами.

12. Желатин - бесцветный или имеющий желтоватый оттенок частично гидролизированный белок коллаген, прозрачная вязкая масса, продукт переработки (денатурации) соединительной ткани животных (коллагена).

Первым этапом стал подбор оптимального состава мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы. Для последующих исследований были приготовлены образцы мазей (Таблица 33).

Таблица 33 - Составы мазевых композиций, используемых для приготовления мази с меронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы

Наименование веществ	Состав образцов				
	1	2	3	4	5
Метронидазол	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Анестезин	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Экстракт мелонеллы	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Карбопол 940	1,0	-	-	-	-
Диметикон 1000	-	-	-	-	1,0
Эмульгатор Т-2	-	-	-	-	4,0
ССМА	-	-	-	-	2,0
Лутрол F-68	-	-	-	-	3,0
МЦ	-	-	10,0	-	-

Продолжение таблицы 33

Коллаген	-	10,0	-	-	-
Коллидон CL-M	-	-	-	-	7,0
ПЭГ 400	-	-	-	50,0	-
ПЭГ 4000	-	-	-	50,0	-
Масло вазелиновое	-	-	-	-	5,0
Глицерин	0,05	0,05	-	-	-
NaOH 0,1 Н	0,05	-	-	-	-
Масло апельсина эфирное	-	-	-	-	0,5
Вода очищенная	до 100,0	до 100,0	до 100,0	-	до 100,0

Для приготовления экспериментальных образцов № 1-5 была использована следующая технология.

Состав № 1: Рассчитанное количество карбопола заливали в стеклянной подставке необходимым количеством воды, очищенной нагретой до 50-60 °С, настаивали при комнатной температуре 2 часа, перемешивали до полного растворения карбопола, затем добавляли 0,1 М раствор натрия гидроксида, по каплям до загустения раствора и образования однородной массы. Далее добавляли по каплям глицерин. Затем при постоянном перемешивании добавляли по каплям экстракт мелонеллы и тщательно перемешивали до получения однородной мази.

Состав № 2: К экстракту мелонеллы спиртового добавляли воды очищенной, затем рассчитанное количество коллагена заливали раствором экстракта мелонеллы спиртового, нагретым до 50-60 °С, добавляли глицерин и оставляли до образования однородной массы.

Состав № 3: Рассчитанное количество МЦ-100 заливали в стеклянном термостойком стакане водой, очищенной нагретой до 60-70 °С в количестве, равном ½ ч. От общего объёма, и оставляли в холодильнике до образования однородной массы, затем добавляли оставшееся количество воды. К полученной

массе прибавляли при перемешивания экстракт мелонеллы спиртовой. Тщательно перемешивали до получения однородной массы.

Состав № 4: Рассчитанное количество ПЭГ 4000 расплавляли в выпарительной чашке при температуре 50-60°C, добавляли ПЭГ 400 и перемешивали до образования однородной массы. К полученной массе добавляли при перемешивании экстракт мелонеллы спиртовой до получения однородной массы.

Состав № 5: В воде очищенной растворяли лутрол, добавляли ССМА до получения геля. Сплавляли на водяной бане эмульгатор Т-2, вазелиновое масло. Сплав и гель объединяли вместе. Смесь тщательно перемешивали, добавляли коллидон СL-M и диметикон 1000, вновь перемешивали. В готовую мазевую основу вводили метронидазол и анестезин, предварительно измельченные экстракт личинок большой восковой моли и эфирное масло апельсина. Полученная мазь однородная, стабильна, плотность $-1,12 \text{ г/см}^3$, рН мази – 5,9. Полученная мазь имеет удовлетворительную консистенцию, легко намазывается на область десен с образованием тонкого ровного сплошного мазка, имеет характерный апельсиновый аромат, причем при наличии коллидона СL-M 7% и масла эфирного апельсинового 0,5% маскируется горький вкус метронидазола.

Приготовленные образцы оценивались по внешним признакам, стабильности после приготовления (оценивалась визуально, отмечалось выпотевание воды на поверхности мази, наличие осадка, расслоение мази) и по особенностям распределения на слизистой десен и полости рта.

При воспалительных заболеваниях полости рта после снятия зубных отложений пародонтальные карманы обрабатывали мазью и проводили аппликации на область десен. Стоматологическая мазь за счет консистенции и физико-химических свойств мазевой основы и входящих поверхностно-активных веществ надежно удерживается на десневой поверхности, удобна и гигиенична в применении за счет предлагаемой оптимальной композиции ингредиентов. Результаты предварительной оценки экспериментальных образцов мазей представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Характеристика образцов мазей с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы спиртовой

Номер образца	Описание органолептических свойств	Стабильность после приготовления	Равномерность нанесения
1	Мазь с желтоватым оттенком и характерным запахом	+	Равномерное распределение
2	Мазь с кремовым оттенком и характерным запахом	+	Равномерное распределение
3	Мазь с желтоватым оттенком, однородная с характерным запахом	++	Легкое, равномерное распределение
4	Однородная мазь с характерным запахом	+	Равномерное распределение
5	Мазь с кремовым оттенком и характерным запахом	++	Легкое, равномерное распределение

Примечание: + хорошая, стабильность после приготовления; ++ отличная, стабильность после приготовления.

Таким образом, наилучшими основообразующими композициями являются №3 и №5 с наиболее оптимальными составами для получения мази. Однако состав №5 показал лучшую стабильность в процессе хранения, а так же отсутствие осмотического действия, что важно при нанесении на слизистую оболочку полости рта и десневой поверхности.

5.1.2 Технологическая схема изготовления мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы

Получали стоматологическую мазь следующим образом (Рисунок 20).

В очищенной воде растворяли лутрол, добавляли ССМА до получения геля. Сплавляли на водяной бане эмульгатор Т-2, вазелиновое масло. Сплав и гель объединяли. Смесь тщательно перемешивали, добавляли коллидон СL-M и диметикон 1000, вновь перемешивали. В готовую мазевую основу вводили предварительно измельченные метронидазол и анестезин, экстракт личинок большой восковой моли и эфирное масло апельсина. Экспериментально полученная мазь имеет плотность $-1,12 \text{ г/см}^3$, рН мази – 5,9. Полученная мазь обладает однородной, стабильной, удовлетворительной консистенцией, легко намазывается на область десен с образованием тонкого ровного сплошного мазка, с характерным апельсиновым ароматом. Присутствие в составе основы коллидона СL-M 7% и масла эфирного апельсинового 0,5% маскируется горький вкус метронидазола. При воспалительных заболеваниях полости рта после снятия зубных отложений пародонтальные карманы обрабатывали мазью и проводили аппликация на область десен. Предлагаемая мазь за счет консистенции и физико-химических свойств мазевой основы и входящих поверхностно-активных веществ надежно удерживается на десневой поверхности, удобна и гигиенична в применении за счет предлагаемой оптимальной композиции ингредиентов.

Метронидазол - 1, экстракт мелонеллы - 5, анестезин - 5, диметикон 1000 - 1, эмульгатор Т-2 - 4, сополимер стирола с малеиновым ангидридом - 2, лутрол F-68 - 3, масло вазелиновое - 5, коллидон СL-M -7, масло апельсина эфирное - 0,5, вода, очищенная - до 100. Технологическая схема производства стоматологической мази (Рисунок 20).



Рисунок 20 – Технологическая схема производства стоматологической мази.

Определение рН водных извлечений проводилось по методике 2.8. Результаты исследований представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Определение рН водных извлечений

№ п/п	После приготовления	После месяца хранения		
		20°C±2	30°C±2	0 °±2
1	5,5	5,3	5,26	5,47
2	5,45	5,24	5,18	5,4
3	5,49	5,0	4,55	5,39
4	5,55	4,55	4,0	5,35
Среднее значение рН	5,49	5,02	4,74	5,40

На основании полученных результатов, можно сделать вывод о том, что мазь с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы спиртовым обеспечивает комфортность при нанесении на слизистую, благодаря своей кислой реакции. Незначительное смещение рН в кислую сторону, при хранении, не приводит к нарушению состава мази. Изучали влияние вспомогательных веществ на высвобождение экстракта мелонеллы из мази методом (*in vitro*) тонкослойной хроматографии (ТСХ). Время выдерживания пластинок в камере было одинаковым и составляло 15 минут (Рисунок 21).

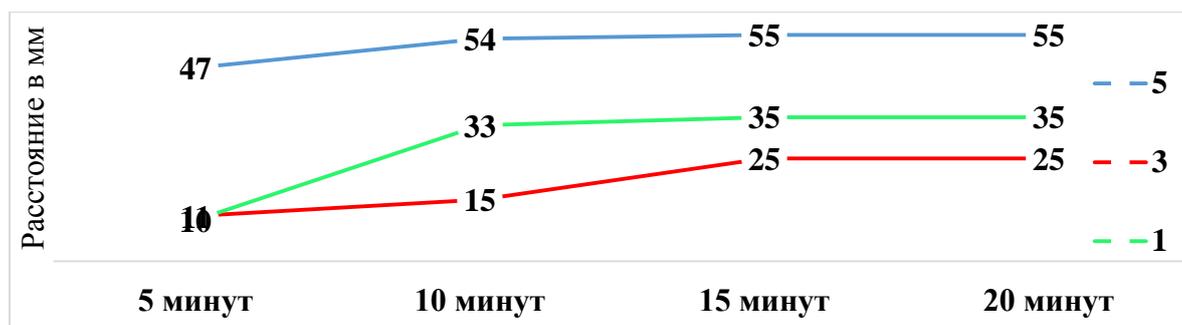


Рисунок 21 – Влияние вспомогательных веществ на высвобождение экстракта мелонеллы.

Определение фармацевтической доступности проводили в системе растворителей этилацетат: этанол: аммиак (85:10:5) в хроматографической камере восходящим способом на пластинках марки «Silufol». Установлено, что сочетание в композиции вспомогательных веществ в мазевой основе влияет на высокое высвобождение экстракта мелонеллы уже через 5 минут от начала эксперимента в образце №5 от 47% и продолжало увеличиваться к 15 минуте эксперимента до 55 %, в отличие от образцов № 3 от 11% через 5 минут до 35 % к окончанию эксперимента и в образце №1 через 5 минут выход экстракта мелонеллы статистически не отличался от №3 и через 15 минут эксперимента в 1,4 и 2,2 раза меньше, чем в образцах № 3 и № 5.

Изучено влияние вспомогательного вещества коллидона CL-M 7% на высвобождение метронидазола из мази методом (*in vitro*), рисунок 21. Установлено, что наличие в композиции коллидона CL-M 7% в мазевой основе влияет на высвобождение метронидазола, высвобождение составило на 80% к 60 минуте (Рисунок 22).

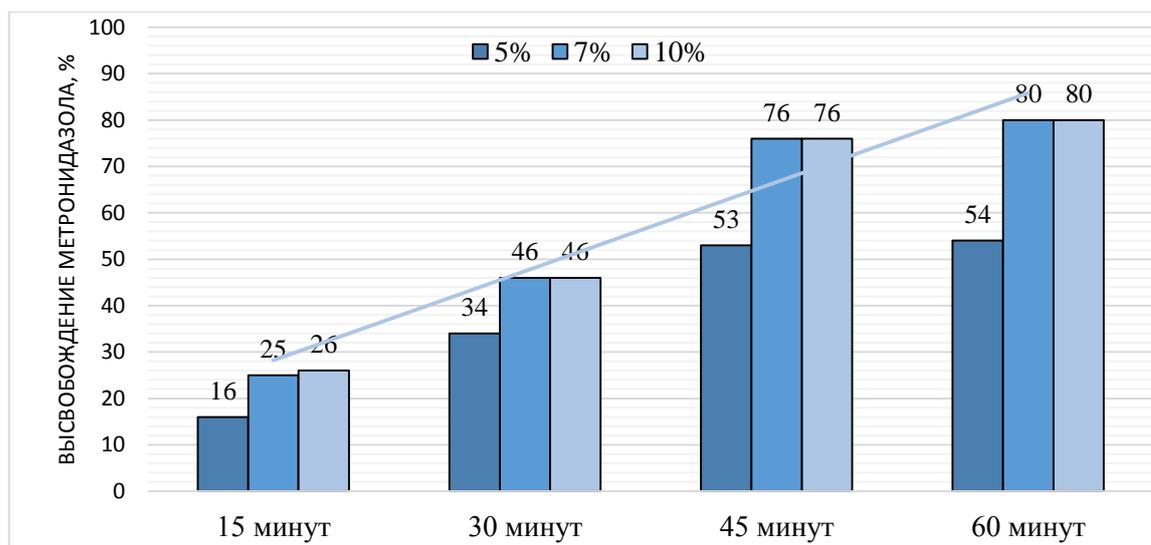


Рисунок 22 – Влияние концентрации Коллидона CL-M на высвобождение метронидазола из мази.

5.2 Изучение намазывающей способности мази

Методика определения намазывающей способности: образец мази (около 0,5 г) помещали на стеклянную пластинку, накрывали сверху второй пластинкой, помещали на нее груз. Мазь под действием груза растекалась, образуя пятно. Измеряли диаметр пятен изучаемых мазей и сравнивали размеры. Чем больше диаметр пятна, тем более мягкую консистенцию имеет мазь и легче намазывается.

5.3 Определение высыхаемости основы и мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы

Мазь с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы в своем составе содержит жидкую фазу. Физико - химическая стабильность основы и мази обуславливается постоянством содержания жидкой фазы. Но это постоянство может измениться в результате испарения жидких компонентов. Даже незначительные изменения могут повлечь за собой потерю пластичности, при этом могут значительно изменяться реологические свойства мазей, что в свою очередь, скажется на высвобождении лекарственных веществ из основы.

С целью определения устойчивости мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы к потере влаги при хранении, а также с целью выбора тароупаковочного материала проводилось сравнительное определение высыхаемости основы и мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы по методике, приведенной в главе 2.2.3 (Таблица 36).

Таблица 36 - Высыхаемость основы мази и мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы

Масса, г	Дни хранения									
	0	1	2	3	4	5	10	15	20	30
Основа	9,96	8,87	7,65	6,55	5,45	4,44	2,75	2,45	2,35	2,2
Мазь	9,96	7,85	5,25	4,87	4,02	3,02	1,16	1,14	1,12	1,10

Результаты исследований степени потери влаги на 30-е сутки основы и мази изображены на рисунке 23.

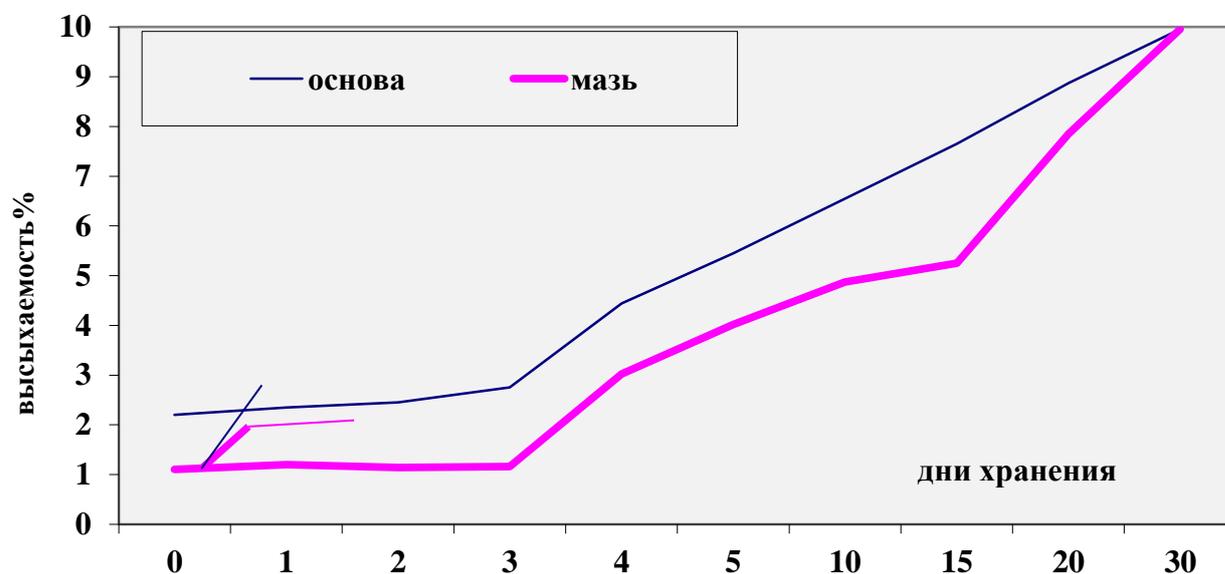


Рисунок 23 - Высыхаемость основы мази и мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы.

Из рисунка видно, что со временем происходит потеря массы при хранении, что связано с количественным уменьшением водной фазы, добавление экстракта

мелонеллы приводит к увеличению показателя высыхаемости по сравнению с чистой основой. С целью избежания потери влаги при хранении, рекомендована упаковка в виде пластиковых и алюминиевых тубов. Хранить мазь с метронидазолом, экстрактом мелонеллы и анестезином следует в прохладном, защищенном от света месте.

5.4 Разработка норм качества мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы

Разработку норм качества полученной мази проводили в соответствии с требованиями ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных веществ. Основные положения», в котором указаны следующие показатели вещества: описание, рН водного извлечения.

Органолептический контроль. Испытание по показателю «Описание» производилось визуально. Желтая мазь с характерным запахом.

Определение рН. Реакцию среды (рН) водного извлечения мази определяли потенциометрически по методике ГФ XIV издания при температуре 20⁰С.

5.5 Определение условий хранения и сроков годности мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы

Основным принципом нестабильности лекарственных веществ является изменение количественного содержания действующих веществ внешнего вида физических констант. Одной из причин разложения веществ является окисление, которому предшествует процесс гидролиза. Поэтому, при установлении сроков годности лекарственных веществ, ведут контроль по основным показателям качества в течение всего экспериментального периода. Исследования проводили по методике, указанной в главе 2.7 (Таблица 37).

Таблица 37 - Определение условий хранения и сроков годности мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы

Исследуемые показатели	Дни хранения		
	1-й день изготовления	3-й месяц хранения при температуре +200С±0,20С	6-й месяц хранения при температуре +20С±0,20С
Органолептические свойства: - внешний вид - цвет - запах	Мазь желтого цвета, однородная по консистенции со специфическим запахом продуктов пчеловодства	Соответствует	Соответствует
рН водного извлечения	рН = 5,5	рН = 5,45	рН = 5,4
Масса, г	100	99,9	100

Таким образом, разработан состав и технология мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы, изучены технологические показатели и стабильность в процессе хранения.

Дальнейшие исследования направлены на разработку стоматологического карандаша с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы.

5.6 Разработка состава, технологии получения карандашей с метронидозолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы

В настоящее время в технологии мягких лекарственных форм применяются различные вспомогательные вещества, не все из которых могут быть использованы в качестве основы для стоматологических карандашей ввиду несоответствия их современным структурно-механическим и

биофармацевтическим требованиям, предъявляемым к рассматриваемой лекарственной форме.

Основообразующие вещества должны придавать карандашу форму, определенное сопротивление нажиму и однородность, обеспечивать хорошую намазываемость. Правильный подбор вспомогательных веществ позволяет карандашу не гнуться, не крошиться, не портиться под действием света и влаги. Основа карандаша должна осуществлять оптимальный контакт с кожей - обеспечивать высвобождение лекарственных веществ, мягкий мазок, оставляющий ровную, сплошную пленку на слизистой.

При разработке составов и технологии медицинских карандашей исходили из современных требований комплексного (противовоспалительного, ранозаживляющего, антимикробного) воздействия на рану при малокомпонентном составе лекарственной формы. Одним из эффективных препаратов, широкого антимикробного спектра действия является экстракт восковой моли. Экстракт восковой моли успешно применяется во многих областях медицины, в том числе и в дерматологии. Персиковое масло имеет бактерицидное, противовоспалительное, ранозаживляющее действие. Содержащиеся в экстракте восковой моли и масле персика активные вещества суммарно способствуют усилению обмена веществ в кожном покрове, стимулирование процессов регенерации тканей.

Задачей разработки стоматологического карандаша является создание нового лекарственного средства отечественного производства в форме медицинского стоматологического карандаша, содержащего метронидазол, бактисубтил и экстракт личинок большой восковой моли и обладающего выраженным пролонгированным, регенерирующим, иммуномодулирующим, энтероантисептическим и антибактериальным действиями, с хорошей фиксацией на деснах, равномерным распределением на слизистой поверхности, а также удобство и гигиеничность применения, позволяет расширение арсенала стоматологических средств для лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Средство для лечения ВЗП, содержит в качестве действующих веществ метронидазол – препарат широкого антимикробного спектра действия

производный имидазола - метронидазол против анаэробных простейших и бактерий, пробиотика бактисубтил с целью коррекции дисбиоза полости рта и впервые в пародонтологии и спиртовой экстракта продукта пчеловодства личинки большой восковой моли (мелонелла) - иммуномодулирующего действия (стимулятор метаболических и репаративных процессов в тканях), позволяющий создавать высокую концентрацию действующих веществ в десневой жидкости пародонтального кармана и оказывать непосредственное влияние на штаммы, инициирующие патологический процесс, в качестве вспомогательных веществ дополнительно содержит воск пчелиный, эмульгатор №1, метилпарабен, лутрол F127 и кремофор RH-40, а в качестве масла содержит масло персиковое. Соотношение компонентов в граммах на 1 карандаш представлено в таблице 38.

Таблица 38 - Соотношение компонентов в граммах на 1 карандаш

Компоненты карандаша	Соотношение в граммах
Метронидазол	0,2
Бактисубтил	0,128
Экстракт личинок большой восковой моли, спиртовой 10%	0,2
Воск пчелиный	0,004
Эмульгатор №1	0,4
Парафин	0,4
Метилпарабен	0,004
Масло персиковое	0,4
Низкомолекулярный полиэтилен с молекулярной массой 500-5000	2,024
Лутрол F127	0,12
Кремофор RH-40	0,12

Введение в состав основы карандаша сочетания вспомогательных веществ способствует эффекту пролонгации и улучшению фармацевтической доступности, солюбилизации действующих веществ в лекарственном средстве в форме медицинского карандаша, применяемого в области стоматологии для лечения воспалительных заболеваний пародонта, обеспечивает удобство и гигиеничность применения, стойкость при хранении.

В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что оригинальный состав стоматологического карандаша обеспечивает высокую прилипаемость (адгезию) к слизистым поверхностям за счет композиции пчелиного воска, парафина, эмульгатора №1, НМПЭ, обеспечивает надежную фиксацию лекарственного средства на деснах, наносится тонким и сплошным мазком. Сочетание персикового масла, лутрола F127 и кремофора RH-40 способствует повышению солюбилизации метронидазола, лучшему распределению действующих веществ в основе, а введение в состав сочетания персикового масла, пчелиного воска, лутрола, кремофора, эмульгатора №1, метилпарабена, парафина и НМПЭ обеспечивает лучшее распределение и высвобождение действующих веществ - фармацевтическую доступность.

Введение в состав медицинского карандаша бактисубтила способствует энтероантисептическому действию, а введение в состав экстракта мелонеллы обеспечивает иммуномодулирующее и противовирусное действие, улучшающее микроциркуляцию, реологические свойства крови, улучшающие кровообращение при воспалительных заболеваниях пародонта и регенерацию.

В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что стоматологический карандаш обеспечивает надежную фиксацию на тканях при нанесении на покровы тонким сплошным мазком, способствует улучшению высвобождения введенных в состав действующих лекарственных веществ и повышает их фармацевтическую доступность за счет входящих вспомогательных веществ, оказывает пролонгированное действие до 5 часов 30 минут. Сочетание пчелиного воска, эмульгатора №1, метилпарабена, парафина,

масла персикового, НМПЭ, кремофора RH-40, лутрола F-127, помимо заявленного выраженного пролонгированного действия за счет поверхностно-активных свойств и введенных лекарственных веществ обеспечивает антибактериальное, противовирусное, энтероантисептическое, иммуномодулирующее и регенерирующее действие. Помимо проявления известных свойств, каждый компонент заявляемого состава в совокупности усиливает свое воздействие.

Нами были получены следующие результаты при проведении исследования и разработаны 7 проб стоматологического карандаша, представленные в таблице 39.

Таблица 39 - Результаты исследования

№ пробы карандаша	Состав на 1 карандаш, гр.	Результат
1.	метронидазол - 0,2; экстракт мелонеллы - 0,2; бактисубтил - 0,128; эмульгатор №1 - 0,4; парафин - 0,4; воск пчелиный - 0,004; метилпарабен - 0,004; НМПЭ- 2,024; масло персиковое - 0,4; лутрол F127 - 0,12; кремофор RH-40 - 0,12.	Полученные карандаши сохраняли свою форму при хранении и применении. Мазок у карандаша однородный, без крупинок, ровный, с хорошей фиксацией на деснах, равномерным распределением на слизистой поверхности.
2.	метронидазол - 0,2; бактисубтил - 0,128; экстракт мелонеллы - 0,2; эмульгатор №1 - 0,2; НМПЭ - 1,82; масло персиковое - 1,0; кремофор RH40- 0,12, метилпарабен - 0,004; лутрол F127 - 0,12; парафин - 0,2	Полученные карандаши имеют мягкую консистенцию, при хранении и нанесении форму не сохраняют, мазок при нанесении неоднородный, ложится толстым слоем, образуются крупинки

Продолжение таблицы 39

3.	метронидазол - 0,2; бактисубтил - 0,128; экстракт мелонеллы - 0,2; пчелиный воск - 0,004; парафин - 0,6; метилпарабен - 0,004; масло персиковое - 0,3; эмульгатор №1 - 0,3; лутрол F127 - 0,12; НМПЭ - 2,024; кремофор RH-40 - 0,12.	Полученные карандаши имеют твердую, плотную консистенцию, при хранении сохраняют свою форму, мазок неравномерный, требует определенных усилий, карандаши крошатся, имеются сколы при нанесении.
4.	метронидазол - 0,2; бактисубтил - 0,128; экстракт мелонеллы - 0,2; парафин - 0,2; пчелиный воск - 0,004; эмульгатор №1 - 0,2; масло персиковое - 0,2; метилпарабен - 0,004; кремофор RH-40 - 0,12. НМПЭ - 2,624; лутрол F127 - 0,12;	Полученные карандаши имеют очень мягкую консистенцию, при хранении не сохраняют свою форму, при нанесении мазок толстого слоя, неравномерный, плохо смывается, требует больших усилий для равномерного нанесения, при намазывании форма карандаша не сохраняется.
5.	метронидазол - 0,2; бактисубтил - 0,128; экстракт личинок большой восковой моли - 0,2; пчелиный воск - 0,01; эмульгатор №1 - 0,4; метилпарабен - 0,004; парафин - 0,3; масло персиковое - 0,5; НМПЭ - 2,018; лутрол F127 - 0,12; кремофор RH-40 - 0,12.	Полученные карандаши имеют удовлетворительную консистенцию, при хранении сохраняют свою форму, но мазок неравномерный, тонкий и требует определенных усилий при нанесении, что составляет неудобства.

Продолжение таблицы 39

6.	метронидазол 0,2, бактисубтил - 0,128; экстракт личинок большой восковой моли - 0,2; пчелиный воск - 0,004; парафин - 0,4; масло персиковое - 0,4; НМПЭ - 2,024; эмульгатор сорбитан олеат - 0,4; лутрол F127 - 0,12; кремофор RH-40 - 0,12.	Полученные карандаши имеют удовлетворительную консистенцию, при хранении сохраняют свою форму, но мазок неравномерный, тонкий, и требует определенных усилий при нанесении, что составляет определенные неудобства.
7.	метронидазол - 0,2; экстракт личинок большой восковой моли - 0,2; бактисубтил - 0,128; пчелиный воск - 0,004; эмульгатор твин-80 - 0,4; метилпарабен - 0,004; масло персиковое - 0,4; парафин - 0,4; НМПЭ - 2,024; лутрол F127 - 0,12; кремофор RH-40 - 0,12	Полученные карандаши имеют удовлетворительную консистенцию, при хранении сохраняют свою форму, мазок равномерный, тонкий, не требует определенных усилий при нанесении, однако стержень карандаша может после нанесения деформироваться, срезаются краями корпуса пенала, что составляет неудобства.

Из приведенных примеров видно, что оптимальным с точки зрения сохранения формы, удобства применения, эффективности лечения является состав, описанный в примере 1.

5.7 Технология приготовления стоматологических карандашей с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы

В выпарительной чашке сплавляли основообразующие компоненты в следующей последовательности: вначале расплавляли тугоплавкие вещества, то есть уплотнитель (парафин), эмульгатор №1, затем к ним добавляли пластификатор (персиковое масло). Полученную массу перемешивали и сплавляли с НМПЭ и добавляли метилпарабен, воск пчелиный, лутрол F127, кремофор RH-40. После расплавления основы вводили предварительно измельченный и просеянный через сито с размером отверстий $0,120\pm 0,020$ метронидазол, субстанцию бактисубтила и экстракт личинок большой восковой моли. Массу перемешивали до однородности. Смесь в полуохлажденном виде разливали в металлические формы объемом 4,0 г. Заполненные формы охлаждали в холодильной камере в течение 20-30 минут. Карандаши вынимали из форм и помещали в пластмассовые пеналы по типу губной помады. Разработана технологическая схема стоматологического карандаша (Рисунок 20).

Технологические стадии производства:

ВР 1. Санитарная подготовка производства.

ВР 2. Подготовка форм для готовых карандашей.

ВР 3. Подготовка сырья.

ТП 4. Получение массы.

ТП 5. Получение стоматологических карандашей (формование).

УМО 6. Фасовка и упаковка готовой продукции.

Технологическая схема стоматологического карандаша представлена (Рисунок 24).

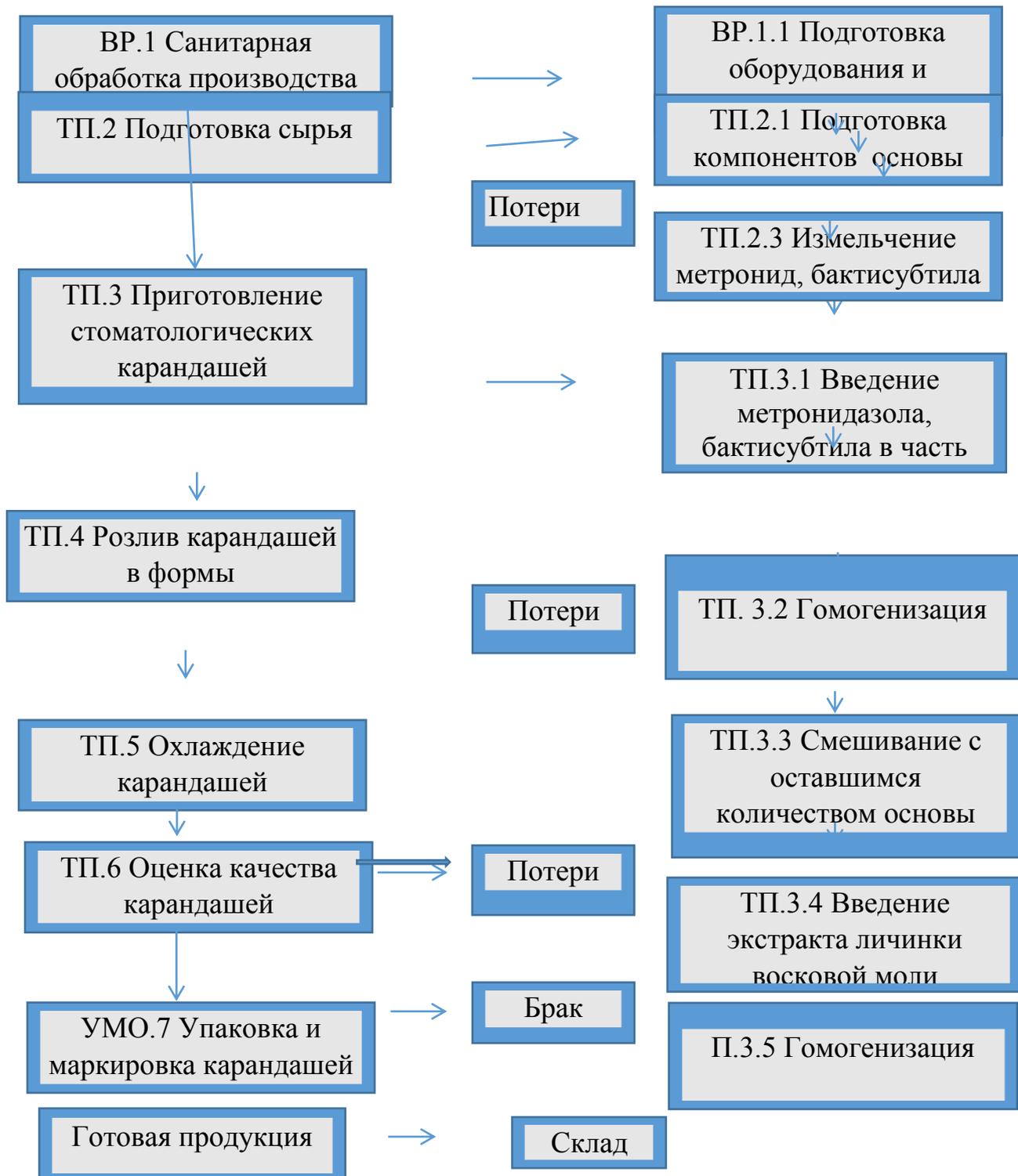


Рисунок 24 - Технологическая схема стоматологического карандаша.

5.8 Определение pH основ и медицинских карандашей

Навеску медицинских карандашей 5 г (точная навеска) помещали в колбы вместимостью 100 мл, добавляли 50 мл очищенной воды и интенсивно взбалтывают на магнитной мешалке в течение 30 минут. Колбы с вытяжками

помещали в термостат и выдерживают в течение 60 минут при температуре 36,8° С. Величину рН основ и медицинских карандашей измеряли на универсальном иономере типа ЭВ – 74 непосредственно после изготовления и через 30 дней после хранения при комнатной температуре.

5.9 Определение фармацевтической доступности *in vitro* карандашей

Исследования биологической доступности *in vitro* карандашей проводили методом диализа при температуре 34 С в диализную среду в сравнении с мазями на различных основах, содержащими 10% метронидазола. Нами было установлено, что наиболее быстро метронидазол высвобождается из основ гидрофильного характера - натрий карбоксиметилцеллюлозы и сплава полиэтиленоксидов. Так уже к 3 часу метронидазол из мазей, приготовленных на этих основах, высвобождается в количестве 78,12% и 81,45%, соответственно. Из мазей на вазелиновой, ланолино-вазелиновой и эмульсионных основах метронидазол высвобождается очень медленно, и к 12 часу составляет 12,30%, 14,94% и 40,43%, соответственно. Метронидазол из стоматологического карандаша высвобождается постепенно, и к 12 часу составляет 54,46%.

Проведено сравнительное изучение биодоступности разработанных стоматологических карандашей с используемыми в стоматологии для лечения воспалительных заболеваний пародонта лекарственными формами метронидазола. В результате проведенных экспериментов установлено, что стоматологический карандаш проявляет больший антимикробный эффект в отношении группы анаэробных бактерий, играющих важную роль в возникновении воспалительных заболеваний пародонта, по сравнению с гелем для десен «Метрогил-Дента». В дальнейших исследованиях по изучению фармацевтической доступности основа изучалась методом тонкослойной хроматографии. Исследования проводили по следующей методике: на хроматографическую пластинку «Silufol» размером 10x10 см наносили на линию старта капилляром образец состава. В качестве раствора стандартного образца

наносили капилляром смесь в контрольных пропорциях экстракта прополиса и облепихового масла. Пластины с образцом помещали в камеру с системой растворителей - этилацетат – этанол - аммиак (17:2:1). Хроматографировали пластину восходящим способом в течение 10 минут. Пластины вынимали и высушивали на воздухе. Проявление проводили путем помещения ее в эксикатор с насыщенными парами йода на 10 - 15 минут.

Определение значений (в мм) проявившихся пятен, проводили путем деления значений от появившегося пятна на расстояние пробега растворителя. Значение l , в мм свидетельствует о величине биодоступности. Чем больше это значение l , тем выше биодоступность.

А - хроматограмма контрольного раствора $l \approx 0,35$;

Б - хроматограмма основы №1 медицинского карандаша $l \approx 0,35$;

Таким образом, основа №1 показала более высокую фармацевтическую доступность. Состав основы карандаша под номером 1 увеличивает биодоступность карандаша, содержащей действующие вещества экстракт мелонеллы и масло персиковое.

5.10 Определение pH основ и медицинских карандашей

Навеску медицинских карандашей 5 г (точная навеска) помещают в колбы вместимостью 100 мл, добавляют 50 мл очищенной воды и интенсивно взбалтывают на магнитной мешалке в течение 30 минут. Колбы с вытяжками помещают в термостат и выдерживают в течение 60 минут при температуре $36,8^{\circ}\text{C}$. Величину pH основ и медицинских карандашей измеряли на универсальном иономере типа ЭВ – 74 непосредственно после изготовления и через 30 дней после хранения при комнатной температуре. Результаты исследований представлены в таблице 40.

Таблица 40 - Значение рН основ и медицинских карандашей

рН	Состав основы
После изготовления	6,0±0,2
После 30 дней хранения	6,0±0,3

5.11 Стандартизация и определение сроков годности медицинских карандашей с экстрактом мелонеллы

Разработку норм качества полученных карандашей проводили в соответствии с требованиями ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения».

Описание. Карандаши имеют оранжевую окраску с желтоватым оттенком, имеют цилиндрическую форму, одинаковый размер, гладкую поверхность, на срезе карандаши однородные, без механических включений. Желтый оттенок карандашей обусловлен наличием в составе персикового масла и экстракта восковой моли.

Подлинность. В составе разработанного карандаша подтверждено присутствие метронидозола, бактисубтила, экстракта мелонеллы и персикового масла.

рН. Определяли потенциометрическим по методике ГФ XIV издания. Водородный показатель (рН) водного извлечения медицинских карандашей составил 6,02-6,05.

5.12 Определение условий хранения и сроков годности медицинских карандашей с метронидозолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы

Определение сроков хранения и сроков годности карандашей проводили сериями по 4,0 г. в воцаных бумажных капсулах хранили при температуре 2,0±0,2⁰ С, при температуре 20,03±0,2⁰С (Таблица 41,42).

Таким образом, результаты контроля качества стоматологических карандашей показали, что внешний вид лекарственной формы не менялся в течение всего срока исследования, а карандашная масса оставалась однородной без появления включений. Данные о количественном содержании экстракта мелонеллы и персикового масла свидетельствуют о том, что их содержание не значительно изменялось и не превышало допустимые нормы содержания в процессе хранения. Средняя масса медицинских карандашей оставалась стабильной. На основании проведенных исследований установлено, что исследуемые карандаши оставались стабильными в течение 12 месяцев.

Таким образом, экспериментально обоснованный и разработанный нами состав нового стоматологического комплекса мази и карандаша для местного лечения ВЗП с учетом сложных и многоступенчатых иммунопатофизиологических механизмов развития ВЗП, на основе активных веществ обладающих: обезболивающим, противомикробным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, противовирусным, энтеросептическим, антиоксидантным действиями, в сочетании с дополнительными современными вспомогательными веществами высокомолекулярных соединений успешно применяемых в мировой практике для улучшения биофармацевтических свойств: повышения биологической доступности, уменьшения их токсичности раздражающего действия и максимального накопления лечебных концентраций лекарственных веществ в патологических очагах инфекции, за счет увеличения периода полувыведения препаратов, обладает выраженным пролонгированным действием, является перспективной лекарственной формой в практической пародонтологии.

Все компоненты, входящие в состав нового комплекса стоматологической мази и стоматологического карандаша, имели сертификацию по стандартам качества и официально разрешены к применению на территории Российской Федерации. Каждый компонент нового стоматологического комплекса мази и карандаша разработанного состава в совокупности создает и усиливает устойчивое депо активных компонентов в зоне очага воспаления, обладает

эффектом синергизма, повышает антимикробную активность, обладает широким спектром терапевтического действия и пролонгированными свойствами, что позволяет менять характер воздействия на клеточные механизмы воспаления.

Таблица 41 - Результаты определения сроков годности карандашей в процессе хранения, температура хранения + 20 °С

Критерии: карандаш с метронидазолом, экстрактом мелонеллы и бактисубтилом	Сроки хранения		
	В день изготовления 15.05.2019	Через 6 месяцев 21.11.2019	Через 12 месяцев 19.05.2020
Органолептические свойства: оранжевого цвета с желтым оттенком, цилиндрической формы с гладкой поверхностью	Соответствует	Соответствует	Соответствует
рН спиртового извлечения	6,0±0,2	6,0±0,1	6,0±0,2
Подлинность экстракта мелонеллы	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Количественное содержание экстракта мелонеллы	0,49±0,03	0,49±0,02	0,48±0,03

Таблица 42 - Показатели и нормы качества карандаша

Показатель качества	Требования	Разработанный карандаш
Внешний вид	Цилиндрической формы оранжевого цвета с желтоватым оттенком с гладкой поверхностью	Соответствует
Цвет	Оранжевый с желтоватым оттенком	Соответствует
Запах	Есть	Соответствует
Масса карандашей	4,0±0,2 масса 1 карандаша	Соответствует
рН водного извлечения	6,02-6,05	

Продолжение таблицы 42

<p>Подлинность экстракта мелонеллы</p>	<p>Метод УФ-спектрометрии в этиловом спирте 96% $\lambda=400$ нм. Реакция подлинности с хлоридом окисного железа. К 1 мл исследуемого раствора «А» добавляют 2-5 капель 1% раствора хлорида окисного железа. При наличии в образце веществ флавоноидной структуры наблюдается появление темно-зеленого окрашивания, переходящего при добавлении нескольких капель раствора едкого натрия в красно-коричневое.</p> <p>2) Реакция подлинности с раствором гидроксида натрия. К 1 мл исследуемого раствора «А» добавляют 2-5 капель раствора гидроксида натрия. Образуется желтое окрашивание.</p>	<p>Соответствует</p>
--	--	----------------------

Научно обоснованное изучение применения нового комплекса стоматологической мази и карандаша разработанного состава и технологии производства с целью повышения качества местного лечения пациентов с ВЗП актуально и значимо, а также представляет теоретический и практический интерес и целью проведения настоящего исследования, а результаты клинического применения стоматологического комплекса мази и карандаша рассмотрены в следующей главе и явились следующим этапом нашего исследования.

ГЛАВА 6 КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОПРЕПАРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

6.1 Стоматологическое состояние полости рта в результате комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта с биопрепаратом на основе экстракта мелонеллы

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

Для возможности проведения эксперимента по оценки эффективности используемых терапевтических протоколов, а также для получения равновеликих групп сравнения с целью повышения надёжности статистических оценок, применили следующий дизайн отбора: группа K05.0 ($n=52$) была целиком разделена на две подгруппы (основную и сравнения) по 26 человек в каждой; из группы K05.1 ($n=132$) были отобраны для лечения пациенты в две подгруппы (основную и сравнения) по 60 человек; из группы K05.2 ($n=141$) были отобраны для лечения пациенты в две подгруппы (основную и сравнения) по 62 человека; из группы K05.3 ($n=445$) были

отобраны для лечения пациенты в две подгруппы (основную и сравнения) по 60 человек в каждой. Таким образом, группа сравнения (I), где пациенты подвергались традиционному лечению, составила $n=208$, основная группа (II), где пациенты подвергались предложенному комплексному лечению, составила также $n=208$. Группа контроля составила 50 человек. Методика традиционной терапии в группе сравнения (I) и разработанного нами усовершенствованного алгоритма в основной группе (II) начиналась с равных лечебных мероприятий: определение стоматологических индексов и обучение всех пациентов по правилам и методам проведения индивидуальной гигиены. Проводили по показаниям санацию полости рта и удаление ятрогенных факторов: лечение кариеса, устранение дефектов реставраций, удаление зубов, не подлежащих лечению; проводили избирательное пришлифовывание зубов с коррекцией окклюзионных контактов, снятие зубных отложений ручным и аппаратным методами (крючки, скейлер, AIR FLOW); полирование зубов щеточкой с пастой; по показаниям удаление грануляций из «активных» карманов. На втором этапе хирургические вмешательства, ортодонт-ортопедические мероприятия, поддерживающая терапия и дополнительно: в группе сравнения (I) – рекомендовали проводить аппликации Метрогил Дента[®] (Metrogyl Denta[®]) производства «Юник Фармасьютикал», Индия – гель состоит из хлоргексидин диглюконата, метронидазола и вспомогательных веществ. Метрогил Дента[®] оказывает антисептическое, бактерицидное, антибактериальное, противомикробное действие, влияет на простейшие, не вызывает нарушения активности лактобацилл.

Методика применения Метрогил Дента[®] в стоматологической клинике: при гингивите рекомендовали применять гель на область десен верхней и нижней челюстей тонким слоем в виде аппликации. Время экспозиции - 20 минут, курс 3-5 дней. При остром и хроническом течении пародонтита K05.2

и K05.3 вводить гель Метрогил Дента® в пародонтальные карманы и аппликации на область десен. Время экспозиции - 20 мин, курс 7-14 дней.

В домашних условиях пациентам назначали на область десневого края верхней и нижней челюстей аппликации с метилурациловой мазью 10% (Methyluracil) Нижфарм, Россия - содержит метилурацил и вспомогательные вещества. Метилурациловая мазь обладает анаболической активностью, стимулирует репарацию тканей за счет нормализации нуклеинового обмена, ускоряет процессы клеточной регенерации в ранах, ускоряет рост и грануляционное созревание ткани, стимулирует эпителизацию. Рекомендовали наносить метилурациловую мазь аппликатором или ватной палочкой 2 раза в день после чистки зубов на область десен по 5-10 г. на 20 минут, в течение 15-30 дней. В качестве средств индивидуальной гигиены для ежедневного применения в группе сравнения (I) пациенты использовали по личному предпочтению гигиенический зубной комплекс: зубная паста и ополаскиватель, курс 30 дней.

В основной группе (II)– проводили аппликации стоматологической мази разработанной на основе экстракта мелонеллы. Стоматологическая мазь содержит основные метронидазол, анестезин, экстракт мелонеллы, вспомогательные вещества и обладает анестезирующим, противомикробным, противовирусным, регенерирующим и местным эффектом пролонгации лечебного действия препаратов основного и дополнительного состава.

Методика применения в стоматологической клинике: стоматологическую мазь на основе экстракта мелонеллы: при остром и хроническом гингивите K05.0 и K05.1 наносили на область десен верхней и нижней челюсти в виде аппликации. Время экспозиции - 20 мин., курс лечения 3-5 дней. При K05.2 и K05.3 стоматологическую мазь вводили в пародонтальные карманы и на область десен аппликации мази с экспозицией 20 мин., курс 5-8 дней (Рисунок 25).

Дополнительно дома рекомендовали применять стоматологический карандаш на основе экстракта мелонеллы в виде аппликации сплошным мазком 2 раза в сутки после чистки зубов утром и на ночь в течение 15-30 дней. Стоматологический карандаш содержит - экстракт мелонеллы, метронидазол, бактисубтил и вспомогательные вещества, что обеспечивает антибактериальное, энтероантисептическое, иммуномодулирующее, противовирусное с эффектом пролонгации регенерирующее действие. В качестве средств индивидуальной гигиены для ежедневного применения в основной (II) группе рекомендовали использовать гигиенический зубной комплекс: зубная паста parodontax[®] со фтором и ополаскиватель для полости рта parodontax[®] без спирта, курс 30 дней.



Рисунок 25- Клиническое применение стоматологической мази на основе экстракта мелонеллы.

Усовершенствованный алгоритм комплексного лечения гингивита и пародонтита представлен (Рисунок 26, 27).

Алгоритм лечебно-профилактических мероприятий для гингивита

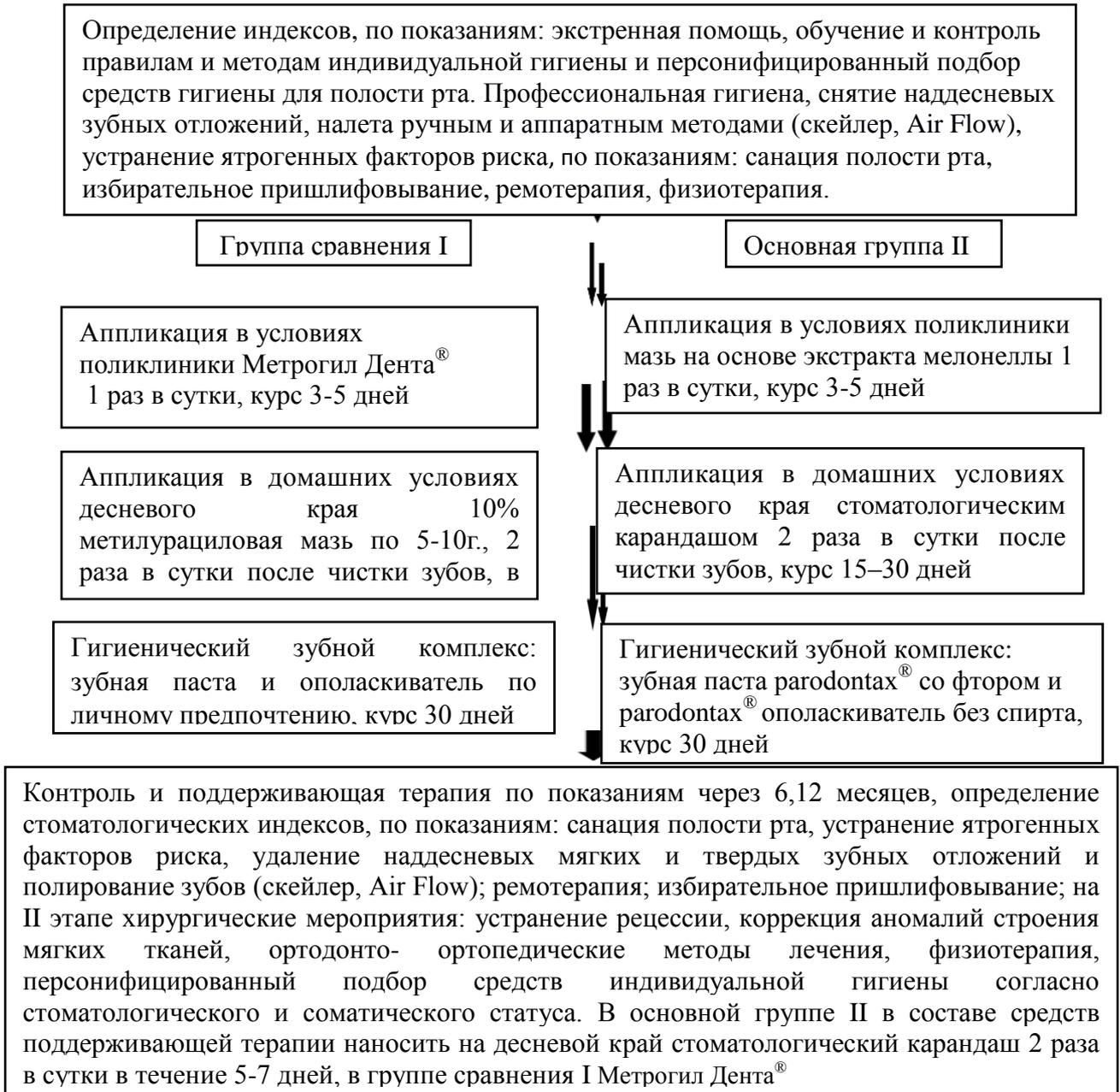


Рисунок 26 - Схема Усовершенствованный алгоритм комплексного лечения гингивита и пародонтита.

Алгоритм лечебно-профилактических мероприятий для пародонтита

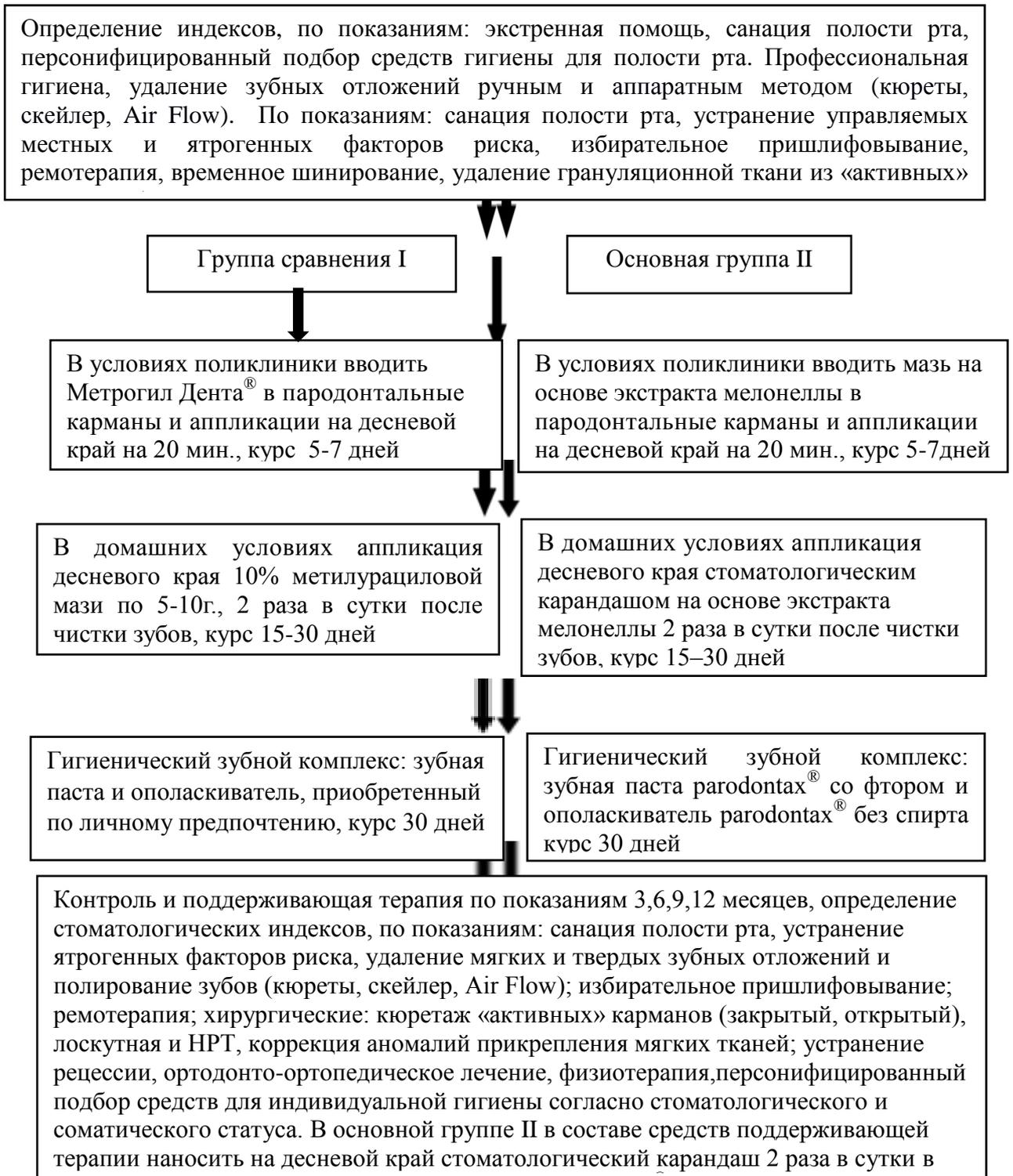


Рисунок 27 - Схема Усовершенствованный алгоритм лечебно-профилактических мероприятий для пациентов с пародонтитом.

Результаты применения в основной группе II стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия, разработанных на основе экстракта мелонеллы по данным анкет и интервьюирования пациенты отметили, что мазь и карандаш желтовато-оранжевого цвета со специфическим запахом продуктов пчеловодства, мазь с ароматом апельсина, карандаш персика, без ощущения горького вкуса метронидазола, однородной консистенции, без крупинок. Мазь легко наносится на область десен ватной палочкой или аппликатором, карандаш сплошным мазком с равномерным распределением тонкого ровного слоя, обладают хорошей адгезией, длительно удерживаются на слизистой десен, не скатываются. Среди недостатков отметили, что для взятия мази из флакона и нанесение её на слизистую десен необходимы дополнительные средства ватная палочка или аппликатор, во-вторых соблюдение условий хранения мази в прохладном и темном месте. Достоинством использования стоматологического карандаша отметили, что карандаш упакован в воощаную бумажную капсулу в виде губной помады, которую удобно держать в руке, сохраняет свою форму, не крошится при хранении и применении, не нуждается в дополнительных средствах для нанесения на слизистую десен, гигиенична для индивидуального применения, в том числе в домашних условиях.

При клиническом использовании стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия на основе экстракта мелонеллы благоприятное влияние отметили уже после первой процедуры применения у 74% пациентов: снижение болевых и неприятных ощущений, чувства дискомфорта в деснах и неприятного запаха, уменьшение кровоточивости при чистке зубов и во время приема пищи, гнойного отделяемого из воспаленных карманов. Дополнительно отметили появление чувства свежести в полости рта, более быстрое клиническое снижение воспалительных проявлений: отека, гиперемии, цианоза, кровоточивости

и улучшение внешнего вида и цвета десен. Снижение подвижности зубов придавало уверенности пережевывания не только мягкой, но и твердой пищи.

Клиническую эффективность лечения ВЗП пациенты оценивали по субъективным параметрам: ухудшение, нет улучшений, улучшение, значительное улучшение (высокая оценка эффективности), полное исчезновение симптомов (очень высокая оценка эффективности). Благодаря эффекту пролонгации лечебного действия и широкому спектру терапевтической активности стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия на основе экстракта мелонеллы выявили высокую клиническую эффективность лечения в 82,4% случаев, из них у 47,6% пациентов полностью исчезли признаки воспаления, у 34,8% наблюдали локальные проявления воспаления и только у 3,4% сохранялось генерализованное распространение признаков воспаления. У больных ВЗП по окончании курса лечения наблюдалась положительная динамика клинического состояния десны: исчезновение гиперемии, цианоза, отечности, рыхлости и пастозности десны, цвет внешнего вида десен восстанавливался до бледно-розового, снижение глубины карманов, в подавляющем большинстве случаев десна плотно прилегала к шейке и корню зуба с формированием плотного валика по линии зубодесневого прикрепления, полностью исчезала кровоточивость, отмечалось отсутствие или значительное снижение подвижности зубов. Средний срок заживления в основной группе составил: у 45,5% пациентов - $5,1 \pm 1,5$ сут.; у 47,8% пациентов - $6,3 \pm 1,8$ сут.; более 7 сут. – у 6,7% пациентов; в группе сравнения I с традиционным лечением средний срок заживления у 50% пациентов составил $10,32 \pm 1,43$ дня.

По окончании курса лечения все пациенты ВЗП отметили, что комплексная терапия с применением стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия на основе экстракта мелонеллы способствовали

быстро наступающему положительному эффекту лечения: улучшение общего состояния, увеличение слюноотделения, купирование признаков воспалительных явлений и исчезновение болей на 2-3 посещение (1-3 сутки), согласно Манна-Уитни $p=0,011$; средний срок эпителизации происходила на $6,13 \pm 2,12$ сутки, согласно Манна-Уитни $p=0,021$, что дает возможность пациентам полноценно осуществлять индивидуальную гигиену полости рта без болевых ощущений, испытывать чувство комфорта и свежести в полости рта, увереннее пережевывать пищу, улучшить качество жизни и по показаниям проводить следующие этапы лечения в наиболее благоприятных клинических условиях (Таблица 43).

Таблица 43 – Клиническая эффективность терапии в основной группе I и группы сравнения II

Показатели	Группы больных		p -уровень для различий согласно критерию Манна-Уитни
	Группа I сравнения ($n=208$)	Группа II основная ($n=208$)	
1. купирование начальных признаков воспаления, сут.	$3,30 \pm 0,02$	$1,11 \pm 0,03^*$	$p=0,011$
2. отсутствие боли, сут.	$3,10 \pm 0,03$	$1,32 \pm 0,21$	$p=0,071$
3. средний срок эпителизации, сут.	$12,31 \pm 1,43$	$6,13 \pm 0,33^*$	$p=0,021$
4. глубина кармана, мм	$3,43 \pm 1,75$	$2,52 \pm 1,43$	$p=0,424$

Примечание: * - различия основной группы от группы сравнения статистически значимы при $p < 0,05$.

И так, консервативное лечение ВЗП с применением экспериментально разработанных стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия на основе экстракта мелонеллы способствовали избирательному и более длительному действию лекарственных средств на микроорганизмы и патологический очаг воспаления за счет оригинального состава действующих и вспомогательных веществ, усиливающих действие друг друга с высокой клинической эффективностью, позволило сократить количество сеансов на курс лечения от 3-х при гингивите и до 7-8-ми у пациентов с пародонтитом, ремиссию более 1 года. Возможно применение усовершенствованного алгоритма терапии у пациентов с ВЗП в поликлинических условиях, во всех возрастных группах, в острой и хронической стадии заболевания с поражением мягких и костных структур пародонта.

6.2 Результаты исследования пародонтограммы у пациентов после комплексного лечения с биопрепаратом на основе продукта пчеловодства пролонгированного действия

Результаты исследования функционального состояния пародонта по данным пародонтограммы наглядно показали эффективность комплексной терапии в основной группе II: снижение глубины зубодесневых карманов, в том числе в области фуркации, подвижности зубов, уровня прикрепленной десны, глубины рецессии, повышение зубодесневого прикрепления. Пример пародонтограммы пациента Р.Г., 1970 г.р., диагноз- ХГП, до и после комплексного лечения с использованием комбинации лекарственных форм в составе экспериментально разработанных стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия на основе экстракта мелонеллы (Рисунок 28).

с разницей в показателях гигиены и интенсивности воспалительных реакций. Во II группе (основная) положительная динамика лечения подтверждалась повышением уровня гигиены ОНI-S на 82,5%, а в I группе сравнения на 50,6% (Рисунок 29).

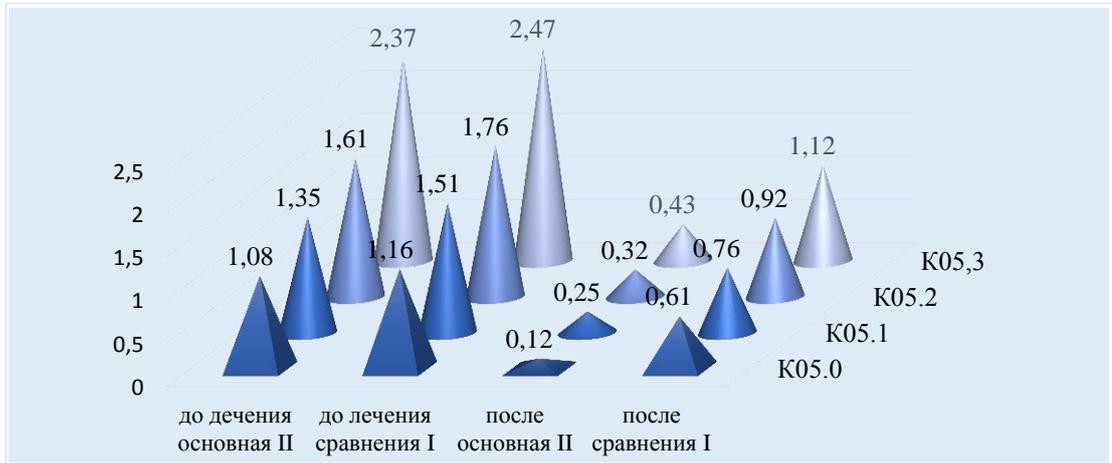


Рисунок 29 - Значение индекса гигиены до и после комплексной терапии в основной группе II и группе сравнения I.

Для оценки эффективности комплексной терапии исследуемые группы больных с ВЗП сравнения I и основная II делились на группы в равном отношении: для больных с диагнозом острый гингивит K05.0 группа была поделена в соотношении 26/26, для группы больных с диагнозом хронический гингивит K05.1 из группы больных в 141 человек было отобрано 120 и поделено в соотношении 60/60, для группы больных с диагнозом острый пародонтит K05.2 группа была поделена в соотношении 62/62, для группы больных с диагнозом хронический пародонтит K05.3 из группы больных в 141 человек было отобрано 120 и поделено в соотношении 60/60. В основной группе применялось лечение по предложенной авторской методике, в группе сравнения применяли традиционную технику лечения пародонтита. По результатам исследования клинического состояния пародонта у всех пациентов как в основной, так и в группе сравнения:

исчезновение кровоточивости дёсен и выделение экссудата из пародонтальных карманов, снижение глубины ПК, фуркации, подвижности зубов, повышение зубодесневого прикрепления, нормализация индексов РМА, РІ, РВІ. Различия отмечались в интенсивности улучшения клинической картины состояния тканей пародонта. Улучшение в основной группе II по индексу РВІ в 2,3 раза. При сохранении пародонтального кармана его глубина уменьшилась в 2,6-3,1 раза, снизилась подвижность зубов за счет восстановления зубо-десневого прикрепления, что способствовало сохранению зубов и поддержанию их функции на длительный период, что дает дополнительные возможности использовать зубы в качестве опоры под мостовидные протезы и частично съемные протезы. Эффективность лечения проявлялась также в снижении пародонтологических индексов у больных ВЗП по окончании курса лечения в основной группе II: индексы РМА в 2 раза, РІ на 41,7% в сравнении с исходными данными.

Статистически значимые различия показателей пародонтограммы для пациентов основной группы (предложенный усовершенствованный алгоритм комплексного метода лечения) по сравнению с пациентами группы сравнения (традиционное лечение) при уровне $p < 0,05$ были достигнуты: для группы К05.0 – снижение индексов РМА, РІ и РВІ, для группы К05.1 – снижение индексов ОНІ-s, РІ и РВІ, для группы К05.3 – снижение индексов РМА и РВІ ($p < 0,001$). Для группы больных с острым пародонтитом К05.2 статистически значимого снижения индексов по сравнению с традиционным лечением не выявлено, т.к. с данным диагнозом чаще обращались мужчины, имеющие больше факторов риска (общих и местных), чем лица женского пола. Результаты исследования показали, что в основной II группе эффективность терапии достигали в более ранние сроки, чем в группе I сравнения при всех диагнозах исследуемых группах с острой и хронической стадии течения, как у мужчин, так и у женщин (Таблица 44).

Таблица 44 - Значения показателей пародонтограммы у больных основной и группы сравнения после комплексного лечения (через 10-12 дней)

Диагноз МКБ10С	Группы исследования ВЗП	Глубина кармана (мм)	РМА (%)	РІ (баллы)	РВІ(баллы)
K05.0	Основная группа (n=26)	0	22,40±1,70*	0,08±0,02*	0*
	Группа сравнения (n=26)	0	28,11±0,50	0,16±0,02	0,11±0,01
	<i>p</i> -уровень различий [#]	<i>p</i> =1,0	<i>p</i> =0,011	<i>p</i> =0,018	<i>p</i> =0,044
K05.1	Основная группа (n=60)	0,5-1,3	18,03±2,4	1,11±0,01*	0*
	Группа сравнения (n=60)	1,5-2,3	22,10±1,20	1,41±0,05	0,13±0,01
	<i>p</i> -уровень различий [#]		<i>p</i> =0,212	<i>p</i> =0,038	<i>p</i> =0,040
K05.2	Основная группа (n=62)	2,7-3,3	20,67±1,12	1,53±0,05	1,16±0,03
	Группа сравнения (n=62)	2,9-4,1	21,69±1,12	1,57±0,05	1,21±0,04
	<i>p</i> -уровень различий [#]		<i>p</i> =0,314	<i>p</i> =0,458	<i>p</i> =0,221
K05.3	Основная группа (n=60)	2,3-3,1	34,21±2,03*	2,33±0,15	1,44±0,11***
	Группа сравнения (n=60)	3,5-5,8	41,61±2,14	2,11±0,08	2,48±0,07
	<i>p</i> -уровень различий [#]		<i>p</i> =0,012	<i>p</i> =0,231	<i>p</i> =0,0009

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

Таким образом, после консервативной терапии приступали к хирургическим методам лечения имеющие важное значение в комплексной терапии заболеваний тканей пародонта, как основного этапа местного

устранения факторов воспаления. После традиционной терапии приступали к данным операциям в группе сравнения через 3-6 месяцев, в 2 раза раньше в основной группе II, так как редукция всех показателей (ГИ, ПИ, РМА, РВИ) наступала в данных группах исследования быстрее, чем в группе сравнения I.

6.3 Результаты хирургических методов лечения с применением биопрепарата на основе экстракта мелонеллы

На II этапе проводили хирургические методы лечения только после успешного завершения консервативного курса базовой терапии. Хирургические манипуляции осуществляли в период с 2015-го по 2021 год включительно. Критерии выбора метода хирургических вмешательств проводили после оценки клинической ситуации (определения течения процесса (острый, хронический), экссудата (серозный, гнойный), глубины кармана, степени подвижности зубов, показателей индексов (ГИ, ПИ, РМА), данных рентгенограмм с учетом (тип резорбции –горизонтальный или вертикальный; наличие или отсутствие костных карманов, состояние фуркаций; остеопороз; высота альвеолярного отростка).

До оперативных вмешательств проводили одинаковые манипуляции в основной группе II и группе сравнения I: консервативная терапия с применением традиционной терапии в группе сравнения I и в основной группе II в дополнение к традиционной использовали аппликации стоматологической мази на десневой край и введение в пародонтальный карман; в домашних условиях назначали применение стоматологического карандаша; проводили по показаниям эндодонтическое лечение или перепломбирование каналов корней зубов с применением пасты «Н плюс». При достижении улучшения внешнего вида формы и цвета десны, уменьшении глубины пародонтальных карманов на 30%, при отсутствии

гнойного или серозного экссудата и кровоточивости десны, снижение подвижности зубов, пародонтальных индексов и индексов гигиены, данных рентгенограмм, улучшении цитологических параметров и теста миграции лейкоцитов.

По показаниям проводили кюретаж «активных» карманов (закрытый, открытый), гингивотомию, гингивэктомию, лоскутные операции, мукогингивальные (вестибулопластику и вестибулотомиию) в основной II и группе сравнения I. Результаты хирургического лечения с применением стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия, разработанного на основе экстракта мелонеллы до и после лечения представлены (Рисунок 30, 31, 32, 33, 34).

Проводили мукогингивальную пластику мягких тканей: вестибулопластику при мелком преддверии губ; устранение постоянного натяжения и отслаивание десны от шейки зуба высоко прикрепленных сухожилий мышц губ и тяжей из слизистой оболочки к альвеолярному отростку. На рисунке 40 представлена клиническая ситуация до лечения: широкая и высоко прикрепленная уздечка нижней губы 4.1, 3.1, рецессия на 1/3-1/2 длины корней зубов 3.1, 3.2, 4.2 зубов подвижность 3.1, 4.2 зубы II степени; 4.1 зуб - рецессия 2/3 длины корней зубов, подвижность III степени, пародонтальный карман зуб 4.1 6,5 мм, 3.1, 3.2, 4.2 до 5 мм, травматическая окклюзия 4.1, 3.2 зубов, патологическая стираемость 3.1, 3.2, 4.1, 4.2 и скученность зубов, мягкие и твердые зубные отложения, над и поддесневой зубной камень, зубной налет мягкий и пигментированный.



Рисунок 30 – Пациент Л.З., 1973 г.р. до лечения (короткая и широкая уздечка нижней зубы).

Проведена комплексная консервативная терапия и устранение местных факторов риска, временное шинирование и стандартная вестибулопластика нижней губы. На раневую поверхность вновь сформированного преддверия нижней губы нанесена стоматологическая мазь на основе экстракта мелонеллы под защитную повязку (Voco Pack, Германия) на 2 дня, затем заживление раневой поверхности шло с применением стоматологического карандаша 10-14дней (Рисунок 31).



Рисунок 31 – Пациент Л.З., 1973 г.р., через 7 дней после вестибулопластики нижней губы.

Через 3-4 месяца после успешного устранения модифицируемых факторов риска и консервативной терапии проводили стандартные лоскутные операции по Видман-Нейману-Цешинскому (Рисунок 36,37,38,39).

На рисунке 32 пациента Н.А.К пародонтальная киста зуб 1.1 рецессия более $\frac{1}{2}$ длины корней зубов резорбция и деструкция костной ткани, остеопороз, канал запломбирован до верхушечного отверстия,



Рисунок 32 - рентгенограмма пациент Н.А.К. до лечения K05.3.

На рисунке 33 представлен ход лоскутной операции: после антисептической обработки полости рта раствором хлоргексидина 0,2% и анестезии Ультракаин Д-С форте 3,4 мл, отслоен слизисто-надкостничный лоскут, удалены грануляции, врастившийся эпителий, поддесневой зубной камень, размягченный цемент корней зубов при помощи различных кюрет Грейси, кюретажных ложек, ультразвука; проведено сглаживание и полирование корней зубов алмазными пародонтологическими борами; проведена биомодификация цемента корней зубов лимонной кислотой, промывание физраствором, дезэпителизация слизисто-надкостничного лоскута ножницами с последующим введением остеопластического материала с заполнением и перекрытием края костных карманов на 2-3 мм

с наложением узловых швов атравматичной иглой с нерезорбируемым монофиламентным шовным материалом, аппликацией стоматологической мази на область краевой десны под защитную повязку (Septopak, Франция) на 3 дня. В домашних условиях через 3 дня после удаления защитной повязки рекомендовали использовать стоматологический карандаш на основе экстракта мелонеллы 2-3 раза в сутки на 20 минут курс в течение 10-14 дней.



Рисунок 33 – Пациент Б.В. 1968 г.р. во время лоскутной операции в области 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 зубов.

Постоперационный период протекал без особенностей, заживление проходило первичным натяжением, швы снимали на 10-12 день.

Важным результатом достижения хирургического метода лечения явилось восстановление не только разрушенного зубодесневого прикрепления, но и костных структур после применения комплекса стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия на основе экстракта мелонеллы. На рентгенограмме: уплотнение контуров кортикальной костной пластинки альвеолярного гребня, пародонтальная киста отсутствует, восстановление

высоты межкорневых альвеолярных перегородок до $1/2$ длины корней зубов (Рисунок 34).

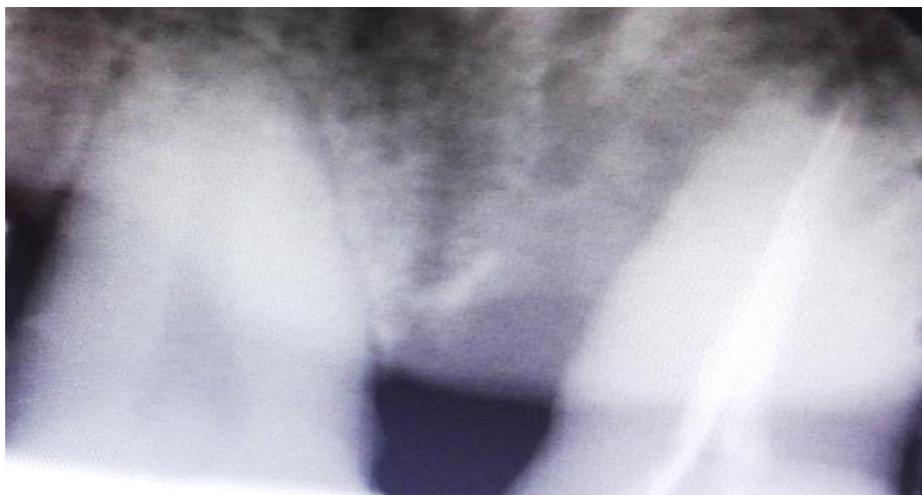


Рисунок 34 - Рентгенограмма пациент Н.А.К. после операции через 7 месяцев.

Наблюдали стойкую нормализацию клинического и пародонтологического статуса более 1 года. Контрольный осмотр проводили через 1, 3, 6, 12 месяцев. Поддерживающая терапия каждые 3 месяца под контролем клинического, пародонтологического статуса и лабораторных данных: рентгенологического, исследования цитограмм, теста миграции лейкоцитов (Рисунок 35).



Рисунок 35 – Пациент Б.В. 1968 г.р. после операции через 3 месяца.

Предложенный нами лечебно-профилактический алгоритм, включающий, кроме традиционных санационно-гигиенических мероприятий, обработку пародонтальных карманов до операции и аппликации мази на слизистую в области хирургического вмешательства с применением в домашних условиях стоматологического карандаша 2-3 раза в день на операционную рану, дает возможность ликвидировать воспалительные явления в тканях пародонта и ускорить сроки заживления, исключить постоперационные осложнения, уменьшить число дней нетрудоспособности пациентов, улучшить качество приема пищи в более ранние сроки, восстановить эстетику внешнего вида зубов и десен, повысить качество жизни.

Далее представлен клинический пример 1 гингивэктомии на рисунке 36, 37. Проведена санация и профессиональная гигиена полости рта, коррекция травматической окклюзии и артикуляции, местная и общая противовоспалительная терапия, временное шинирование: 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.3, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3 зубов, гингивэктомия 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4.

Поддерживающая терапия каждые 3 месяца.



Рисунок 36 – Пациент А.Т., 1972 г.р. До лечения (основная группа II).



Рисунок 37 – пациент А.Т., 1972 г.р. После комплексной терапии, шинирования зубов и гингивэктомии (основная группа II).

Клинический пример 2. Проведена санация и профессиональная гигиена полости рта, коррекция травматической окклюзии и артикуляции, временное шинирование: 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.3, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3 зубов, лоскутная операции 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.3 зубов и через 6 месяцев в области 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3 зубов, и поддерживающая терапия каждые 3 месяца (Рисунок 38, 39).



Рисунок 38 –пациент М.Г.Ф. 1993 г.р. диагноз K05.2 до лечения.



Рисунок 39– пациент М.Г.Ф. 1993 г.р. диагноз K05.2 через год после комплексной терапии.

И так, комплексная терапия ВЗП с проведением консервативной терапии с участием стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия разработанные на основе экстракта мелонеллы, в сочетании ортопедической терапии с устранением травматической окклюзии и артикуляции путем устранения выявленных супраконтактов, временного шинирования зубов с пораженным пародонтом позволило рационально распределить жевательное давление на другие зубы, сократить консервативный курс лечения при гингивите и легкой степени

пародонтита до 3-х посещений, средней степени пародонтита– до 4-5 посещений и при тяжелой степени – до 7-8 посещений и с последующим проведением в наиболее благоприятных клинико-лабораторных условиях лоскутной операции и поддерживающей терапии позволило увеличить ремиссию от 1 года и более.

ГЛАВА 7 ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОПРЕПАРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

7.1 Влияние биологических препаратов пролонгированного действия на показатели системного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

Исследование состояния общего иммунитета проводили повторно после комплексной терапии в основной II и в группе сравнения I. На первом этапе для исследования случайным образом отобрали в две группы по 60 человек: основную II из пациентов с ВЗП, к которым применяли предложенный усовершенствованный алгоритм комплексного лечения и группу сравнения I из пациентов с ВЗП, к которым применяли традиционную терапию, при этом в одинаковой пропорции по 15 человек каждого заболевания K05.0 – K05.3. Показатели обследуемых лиц были нам известны до проведения лечения, сравнивали их с показателями исследования иммунограмм после лечения с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок, также сравнивали показатели после лечения для основной группы II и группы сравнения I, для независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни (Таблица 40). В результате исследования были выявлены статистически значимые отличия после лечения с исходным состоянием в основной группе II и группе сравнения I для показателей иммунограммы при $p < 0,05$ таких как: лимфоциты, сегментоядерные нейтрофилы, CD3, IgG, CD20, ФАЛ, НСТ стимулированные и ЦИК. Применение комплексного лечения ВЗП по

разработанному нами алгоритму в основной группе II с применением стоматологической мази и стоматологическо карандаша пролонгированного действия на основе экстракта мелонеллы характеризовалось значимым снижением CD4 и CD8 (при $p < 0,05$), при этом соотношение CD4/CD8 практически не изменялось ($p > 0,1$), значимым снижением индекса стимуляции ($p < 0,05$), значимым повышением CD16 (при $p < 0,05$) и НСТ спонтанным ($p < 0,001$), при этом показатели IgA и IgM значимо не изменялись ($p > 0,1$). Показатели естественного иммунитета характеризовались снижением относительного числа активных фагоцитов (при $p < 0,05$), повышением их способности к восстановлению НСТ и активности комплемента в сыворотке крови (при $p < 0,05$), но не приводило к полному восстановлению нарушенных показателей иммунитета, характеризующих функциональное состояние кислороднезависимой системы нейтрофилов (Таблица 45).

Таблица 45 – Показатели состояния общего иммунного статуса у больных с воспалительными заболеваниями пародонта до и после лечения

Показатели	Группы больных с ВЗП				Сравнен ие после лечения
	Основная группа II		Группа сравнения I		
	до лечения (n=60)	после лечения (n=60)	до лечения (n=60)	после лечения (n=60)	
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	5,60±1,23	5,02±0,21	5,80±0,31	5,61±0,50	p=0,079
	p=0,744		p=0,955		
Лимфоциты, отн., (%)	42,13±1,53	29,32±2,42**	41,80±1,01	29,83±2,32*	p=0,874
	p=0,009		p=0,034		
Сегментоядерные, отн., (%)	52,61±2,30	61,24±2,24*	56,53±1,32	64,13±2,14*	p=0,174
	p=0,044		p=0,031		

Продолжение таблицы 45

CD 3, отн., (%)	64,83±1,10	41,10±2,02 ^{***}	61,11±2,00	40,31±2,80 ^{***}	<i>p</i> =0,216
	<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001		
CD 4, отн., %	39,60±1,10	32,7±1,20 [*]	36,60±1,80	33,20±4,40	<i>p</i> =0,411
	<i>p</i> =0,044		<i>p</i> =0,114		
CD 8, отн., %	31,12±1,61	26,42±1,64 [*]	30,09±1,12	28,13±1,36	<i>p</i> =0,301
	<i>p</i> =0,014		<i>p</i> =0,126		
CD4/CD8, ед.	1,27±0,07	1,24±0,07	1,22±0,03	1,18±0,13	<i>p</i> =0,223
	<i>p</i> =0,492		<i>p</i> =0,373		
CD 20, отн., (%)	9,31±1,00	18,28±0,66 ^{***}	9,16±0,52	15,22±0,68 ^{**}	<i>p</i> =0,098
	<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,003		
Ig G, г/л	17,98±1,36	9,80±0,66 ^{***}	18,76±1,29	8,97±0,62 ^{***}	<i>p</i> =0,274
	<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001		
Ig M, г/л	1,68±0,62	1,33±0,36	2,03±0,32	1,64 ±0,28	<i>p</i> =0,149
	<i>p</i> =0,298		<i>p</i> =0,089		
Ig A, г/л	1,82±0,36	1,94 ±0,04 [#]	1,69±0,03	1,76 ±0,05	<i>p</i> =0,050
	<i>p</i> =0,532		<i>p</i> =0,119		
ЦИК, ед.	53,61±0,30	42,80±4,10 [*]	54,70±2,70	43,50±2,60 [*]	<i>p</i> =0,288
	<i>p</i> =0,049		<i>p</i> =0,045		
CD16, отн., (%)	18,60±2,20	23,00±0,98 ^{*,#}	17,60±1,50	18,05±1,08	<i>p</i> =0,010
	<i>p</i> =0,034		<i>p</i> =0,544		
ФАЛ, отн., (%)	50,31±2,04	39,16±1,83 ^{**}	42,62±1,23	37,64±2,10 [*]	<i>p</i> =0,249
	<i>p</i> =0,09		<i>p</i> =0,042		
НСТ сп., отн., (%)	13,54±1,05	18,42±0,05 ^{***,#}	16,21±1,75	17,51±0,03	<i>p</i> =0,014
	<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,156		
НСТ стим., отн., (%)	21,60±0,03	19,93±0,03 ^{***,##}	17,75±0,06	18,02±0,05 [*]	<i>p</i> =0,004
	<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,044		
Индекс стимуляции, ед.	1,61±0,03	1,14±0,12 [*]	1,11±0,18	1,03±0,16	<i>p</i> =0,331
	<i>p</i> =0,034		<i>p</i> =0,319		
С' комплемент, титр	1;(61,8±1,30)	1;(66,4±3,52)	1;(60,6±1,26)	1;(62,1±2,34)	<i>p</i> =0,254
	<i>p</i> =0,157		<i>p</i> =0,423		

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

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

7.2 Влияние биологических препаратов пролонгированного действия на морфофункциональный статус местного иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

На втором этапе исследования разделение на группы основные (II) и группы сравнения (I) проводили случайно из исходных групп по принципу: в группы с диагнозом K05.0 (острый гингивит) по 26 человек, в группы с диагнозом K.05.1 (хронический гингивит), K.05.3 (хронический пародонтит) по 60 человек, в группу с диагнозом K.05.2 (острый пародонтит) по 62 человека. В контроле осталось также 50 пациентов, обследованных изначально.

В комплексном лечении в основной группе II по предложенному нами алгоритму были достигнуты статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона при $p < 0,05$ в показателях неспецифического гуморального местного иммунитета до и после лечения: для пациентов с гингивитом (группы K05.0 и K05.1) в показателе количества ротовой жидкости, для пациентов с пародонтитом (группы K05.2 и K05.3) в показателях количества ротовой жидкости в полости рта и лизоцима (Таблица 46).

Таблица 46 - Показатели неспецифического местного иммунитета у больных ВЗП с использованием биопрепаратов пролонгированного действия в основной группе

Группы пациентов	Показатели ($m \pm \sigma$)					
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона					
	Количество ротовой жидкости, мл		Белок, г/л		Лизоцим, г/л	
	до	после	до	после	до	после
К05.0 (n=26) Острый гингивит	2,71±0,04	4,60±0,12**	1,50±0,83	1,44±0,02	15,80±0,90	16,70±0,62
	p=0,003		p=0,544		p=0,243	
К05.1 (n=60) Хронический гингивит	2,85±0,09	4,50±0,11*	1,50±0,76	1,42±0,11	15,24±0,61	16,14±0,54
	p=0,016		p=0,499		p=0,549	
К05.2 (n=62) Острый пародонтит	1,50±0,10	3,80±0,16***	1,90±0,14	1,98±0,12	12,60±0,55	14,80±0,38*
	p < 0,001		p=0,876		p=0,043	
К05.3 (n=60) Хронический пародонтит	0,92±0,06	3,50±0,14***	1,74±0,03	1,90±0,11	12,31±0,62	14,42±0,64*
	p < 0,001		p=0,097		p=0,054	
Контроль (n=50)	3,01±0,05		1,51±0,77		14,31±0,62	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

Для группы сравнения I при традиционной терапии в результате лечения были достигнуты статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона при $p < 0,05$ в показателях неспецифического местного гуморального иммунитета до и после лечения только для пациентов с пародонтитом: для острого пародонтита (группа К05.2) в показателях

количества слюны и лизоцима, для хронического пародонтита (группа К05.3) в показателях количества слюны, белка и лизоцима (Таблица 47).

Таблица 47 - Показатели неспецифического локального иммунитета у больных ВЗП группы сравнения

Группы пациентов	Показатели ($m \pm \sigma$)					
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона					
	Количество ротовой жидкости, мл		Белок, г/л		Лизоцим, г/л	
	до	после	до	после	до	после
К05.0 ($n=26$)	2,41±0,13	2,67±0,42	1,50±0,83	1,76±0,65	13,43±0,51	14,22±0,76
Острый гингивит	$p=0,379$		$p=0,788$		$p=0,542$	
К05.1 ($n=60$)	2,54±0,12	2,72±0,36	1,50±0,84	1,78±0,53	13,30±0,82	14,12±0,04
Хронический гингивит	$p=0,472$		$p=0,711$		$p=0,533$	
К05.2 ($n=62$)	1,81±0,09	2,81±0,41*	1,91±0,13	1,97±0,50	11,36±0,55	13,32±0,26*
Острый пародонтит	$p=0,011$		$p=0,908$		$p=0,032$	
К05.3 ($n=60$)	1,11±0,06	2,8±0,38***	1,07±0,04	2,26±0,41*	09,20±0,62	11,38±0,63*
Хронический пародонтит	$p=0,0007$		$p=0,012$		$p=0,021$	
Контроль ($n=50$)	3,01±0,05		1,51±0,77		14,31±0,62	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

В таблице 48 представлены результаты сравнения с помощью теста Манна-Уитни показателей неспецифического местного иммунитета у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем: после лечения статистически значимо больше при $p < 0,05$, чем в

контрольной группе, был показатель количества ротовой жидкости в основной группе для всех заболеваний ВЗП, за исключением К05.3, показатель уровня лизоцима в основной группе для пациентов К05.0 был статистически выше при $p < 0,05$, чем у пациентов контрольной группы, также в основной группе после лечения статистически значимо превышал при $p < 0,05$ показатель количества ротовой жидкости аналогичного показателя в группе сравнения для всех ВЗП, уровень лизоцима для пациентов основной группы превышал соответствующий показатель в группе сравнения при $p < 0,05$ для К05.0 и К05.2 при $p < 0,01$ для К05.3.

Таблица 48 – Результаты сравнения показателей неспецифического местного иммунитета у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем

Группы пациентов	Показатели ($m \pm \sigma$)					
	p -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Манна-Уитни					
	p -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Манна-Уитни					
	Количество ротовой жидкости, мл		Белок, г/л		Лизоцим, г/л	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
Контроль ($n=50$)	3,01±0,05		1,50±0,77		14,31±0,62	
К05.0 Острый Гингивит ($n=26/26$)	4,6±0,12 ^{**,##} $p=0,009$	2,67±0,42 $p=0,714$	1,44±0,02 $p=0,717$	1,76±0,65 $p=0,622$	16,7±0,62 ^{*,#} $p=0,052$	14,22±0,76 $p=0,898$
	$p=0,002$		$p=0,542$		$p=0,041$	
К05.1 Хронический гингивит ($n=60/60$)	4,5±0,11 ^{*,##} $p=0,016$	2,72±0,36 $p=0,831$	1,42±0,11 $p=0,702$	1,78±0,53 $p=0,467$	16,14±0,54 $p=0,081$	14,12±0,04 $p=0,824$
	$p=0,001$		$p=0,517$		$p=0,012$	
К05.2 Острый пародонтит ($n=62/62$)	3,8±0,16 ^{*,#} $p=0,048$	2,81±0,41 $p=0,922$	1,98±0,12 $p=0,312$	1,98±0,50 $p=0,405$	14,8±0,38 [#] $p=0,447$	13,32±0,26 $p=0,101$
	$p=0,032$		$p=0,956$		$p=0,052$	

Продолжение таблицы 48

K05.3	3,54±0,14 [#]	2,8±0,38	1,90±0,11	2,26±0,41	14,42±0,64 ^{##}	11,38±0,63 [*]
Хронический пародонтит (n=60/60)	p=0,112	p=0,901	p=0,339	p=0,201	p=0,889	p=0,011
	p=0,012		p=0,314		p=0,010	

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

[#], ^{##}, ^{###} - различие основной группы от группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

При изучении количества иммуноглобулинов (IgA, s-IgA, IgG, IgM, IgE) в РЖ определили, что в основной группе II и группе сравнения I у пациентов с гингивитом данные показатели пришли к значениям нормы, или данные показатели изначально статистически не отличались от нормальных значений.

У пациентов с острым и хроническим пародонтитом в группе сравнения I и в основной группе II отмечались различные изменения содержания в РЖ иммуноглобулинов. У лиц с пародонтитом K05.2 и K05.3 в основной группе II количество иммуноглобулина IgA увеличилось в сравнение с группой контроля, а у пациентов группы сравнения I – значительных изменений не определялось.

У пациентов основной группы II концентрация s-IgA достигла нормы при острой форме K05.0 и K05.2 и имела тенденцию к снижению при хроническом течении гингивита K05.1, и увеличилось в 1,2 раза при K05.3. В группе сравнения I количество незначительно уменьшалось и даже увеличивалось при хронической форме K05.3 в 1,5 раза.

Содержание IgG у больных в основной группе II и группе сравнения I достигло нормальных значений. В концентрации IgM и IgE основной группы

II, группы сравнения I и контрольной группой статистически значимых различий не определено (Таблица 49,50,51).

Таким образом, в результате комплексного лечения пациентов с ВЗП содержание IgA в РЖ основной группы II достигло показателей нормы, а в группе сравнения I не изменилось с исходными данными. Дефицит иммуноглобулина A по некоторым исследованиям взаимосвязан с наличием или склонностью к аутоиммунным заболеваниям, при которых его синтез снижается. Молекула антитела IgA из сывороточной в секреторную форму переходит в клетках эпителия при недостаточном содержании секреторного иммуноглобулина s-IgA.

Концентрация s-IgA имело бóльшую тенденцию к нормализации у больных гингивитом в основной группе II (согласно критерию Вилкоксона при $p < 0,05$). Можно предположить, что включение в алгоритм комплексного лечения препаратов пролонгированного воздействия и высокой биодоступности оригинального состава действующих и вспомогательных веществ увеличивает длительность нахождения лекарственных форм с противомикробным действием в РЖ, блокируя адгезию микроорганизмов в полости рта.

Содержание иммуноглобулина IgG достигло нормальных значений в основной группе II в результате комплексного лечения с различными лекарственными формами достиг при $p < 0,05$ с хроническими формами гингивита и пародонтита. Практически такой же результат был достигнут в показателях при традиционном лечении в группе сравнения I (статистически значимые различия при $p < 0,05$ были у пациентов с K05.1, K05.2 и K053). Антитела иммуноглобулинов IgG (подклассы) накапливаются в виде «блокаторов», в случае разрешающем воздействии аллергена могут выступать конкурентами реагинов и при достаточной концентрации связывают поступающий в организм аллерген. В силу этого возможно

утверждать, что в условиях нашего комплексного лечения все используемые лекарственные формы аллергизации не вызывали.

Концентрации IgM и IgE выявлялись в виде следов или минимальных значений до и после комплексного лечения, поэтому можно предполагать, что данные иммуноглобулины в полости рта играют малую роль в защитных реакциях.

В таблице 49 представлены результаты сравнения с помощью теста Манна-Уитни показателей иммуноглобулинов основных классов у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем: после лечения статистически значимо больше при $p < 0,05$, чем в контрольной группе, был показатель s-IgA в группе сравнения для всех заболеваний ВЗП, за исключением K05.0, показатель уровня IgA в группе сравнения для пациентов K05.1 и K05.2 был статистически ниже при $p < 0,05$, чем у пациентов контрольной группы, также в основной группе после лечения статистически значимо превышал при $p < 0,05$ показатель IgA аналогичного показателя в группе сравнения для всех ВЗП, за исключением K05.0, уровень s-IgA для пациентов основной группы был меньше соответствующего показателя в группе сравнения при $p < 0,05$ для K05.1 и K05.3, также различались при $p < 0,05$ уровни IgM в основной группе и группе сравнения после лечения для пациентов K05.1.

Таблица 49 – Содержание иммуноглобулинов после комплексного лечения у пациентов с ВЗП основной группы

МКБ10С группы	Иммуноглобулины ($m \pm \sigma$)									
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона									
	IgA г/л		sIgA г/л		IgG г/л		IgM г/л		IgE МЕ/мл	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
K05.0 (n=26) Острый гингивит	0,215±0,06	0,215±0,10	0,528±0,19	0,225±0,09*	0,056±0,05	0,053±0,03	0,011±0,004	0,010±0,011	0,182±0,12	0,180±0,17
	$p=0,987$		$p=0,033$		$p=0,921$		$p=0,931$		$p=0,967$	
K05.1 (n=60) Хронический гингивит	0,210±0,05	0,216±0,08	0,401±0,07	0,219±0,08*	0,097±0,02	0,045±0,01*	0,012±0,010	0,004±0,002	0,185±0,16	0,190±0,12
	$p=0,929$		$p=0,026$		$p=0,042$		$p=0,117$		$p=0,948$	
K05.2 (n=62) Острый пародонтит	0,178±0,05	0,336±0,14	0,417±0,15	0,255±0,13	0,155±0,08	0,065±0,03	0,014±0,008	0,007±0,003	0,183±0,12	0,194±0,17
	$p=0,104$		$p=0,092$		$p=0,119$		$p=0,143$		$p=0,877$	
K05.2 (n=60) Хронический пародонтит	0,156±0,17	0,321±0,12	0,357±0,15	0,307±0,11	0,255±0,08	0,066±0,04*	0,014±0,008	0,008±0,004	0,188±0,12	0,172±0,11
	$p=0,102$		$p=0,754$		$p=0,015$		$p=0,176$		$p=0,851$	
Контроль (n=50)	0,215±0,10		0,530±0,20		0,051±0,02		0,012±0,009		0,182±0,15	

Примечание: * , ** , *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

Таблица 50 – Содержание иммуноглобулинов после комплексного лечения у пациентов с ВЗП группы сравнения

Диагноз МКБ10 группы	Иммуноглобулины ($m \pm \sigma$) Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона									
	IgA г/л		sIgA г/л		IgG г/л		IgM г/л		IgE МЕ/мл	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
K05.0 ($n=26$) Острый гингивит	0,218±0,05	0,213±0,10	0,516±0,22	0,217±0,08	0,056±0,05	0,051±0,03	0,011±0,005	0,010±0,09	0,182±0,12	0,182±0,17
	$p=0,966$		$p=0,040$		$p=0,907$		$p=0,885$		$p=0,918$	
K05.1 ($n=60$) Хронический гингивит	0,209±0,05	0,132±0,04	0,407±0,14	0,396±0,08	0,095±0,05	0,045±0,05*	0,012±0,008	0,010±0,004	0,184±0,15	0,178±0,16
	$p=0,201$		$p=0,899$		$p=0,022$		$p=0,294$		$p=0,544$	
K05.2 ($n=62$) Острый пародонтит	0,181±0,06	0,127±0,03	0,420±0,13	0,342±0,08	0,151±0,12	0,046±0,03*	0,013±0,007	0,009±0,003	0,183±0,12	0,183±0,14
	$p=0,112$		$p=0,142$		$p=0,002$		$p=0,105$		$p=0,949$	
K05.2 ($n=62$) Хронический пародонтит	0,154±0,17	0,148±0,03	0,370±0,19	0,568±0,06*	0,254±0,07	0,043±0,1**	0,012±0,008	0,008±0,002	0,187±0,13	0,191±0,17
	$p=0,786$		$p=0,011$		$p<0,001$		$p=0,423$		$p=0,958$	
Контроль ($n=50$)	0,215±0,10		0,530±0,20		0,051±0,02		0,012±0,009		0,182±0,15	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 51 – Результаты сравнения иммуноглобулинов после лечения групп сравнения, основной между собой и с контролем

Диагноз МКБ10 группы 10 С группы	Иммуноглобулины ($m \pm \sigma$)									
	<i>p</i> -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Манна-Уитни									
	<i>p</i> -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Манна-Уитни									
	IgA г/л		sIgA г/л		IgG г/л		IgM г/л		IgE МЕ/мл	
основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	
K05.0 ($n=26$) Острый гингивит	0,215±0,10 $p=1,0$	0,213±0,10 $p=0,988$	0,225±0,09 $p=0,989$	0,217±0,08 $p=0,932$	0,053±0,03 $p=1,0$	0,051±0,03 $p=0,942$	0,010±0,011 $p=0,977$	0,010±0,09 $p=0,977$	0,180±0,17 $p=0,972$	0,182±0, 17 $p=0,933$
	$p=0,988$		$p=0,921$		$p=0,986$		$p=0,956$		$p=0,861$	
K05.1 ($n=60$) Хронический гингивит	0,216±0,08 [#] $p=0,984$	0,132±0,04* $p=0,050$	0,219±0,08 [#] $p=0,887$	0,396±0,08* $p=0,019$	0,045±0,01 $p=0,862$	0,045±0,05 $p=0,903$	0,004±0,002 [#] $p=0,367$	0,010±0,004 $p=0,922$	0,190±0,12 $p=0,675$	0,178±0, 16 $p=0,744$
	$p=0,052$		$p=0,021$		$p=0,909$		$p=0,050$		$p=0,332$	
K05.2 ($n=62$) Острый пародонтит	0,336±0,14 [#] $p=0,062$	0,127±0,03* $p=0,032$	0,255±0,13 $p=0,548$	0,342±0,08* $p=0,054$	0,065±0,03 $p=0,116$	0,046±0,03 $p=0,943$	0,007±0,003 $p=0,453$	0,009±0,003 $p=0,645$	0,194±0,17 $p=0,321$	0,183±0, 14 $p=0,926$
	$p=0,024$		$p=0,134$		$p=0,080$		$p=0,450$		$p=0,302$	

Продолжение таблицы 51

К05.3 (n=60) Хронический пародонтит	0,321±0,12 [#] <i>p</i> =0,075	0,148±0,03 <i>p</i> =0,066	0,307±0,11 [#] <i>p</i> =0,109	0,568±0,06 ^{**} <i>p</i> =0,007	0,066±0,04 <i>p</i> =0,102	0,043±0,1 <i>p</i> =0,755	0,008±0,004 <i>p</i> =0,521	0,008±0,002 <i>p</i> =0,501	0,172±0,11 <i>p</i> =0,311	0,191±0, 17 <i>p</i> =0,607
	<i>p</i> =0,036		<i>p</i> =0,018		<i>p</i> =0,062		<i>p</i> =0,962		<i>p</i> =0,567	
Контроль (n=50)	0,215±0,10		0,530±0,20		0,051±0,02		0,012±0,009		0,182±0,15	

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

#, ##, ### - различие основной группы от группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$

соответственно

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

Далее мы исследовали интерлейкины различного действия на иммунобиологические процессы: IL-4 влияет на размножение различных видов клеток иммунной системы, IL-6 и IL-1 β , IL-ИФ- α являясь ведущими в реакции неспецифического воспаления, активируют иммунную систему.

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

Концентрация IL-4, изначально сниженная у всех больных с ВЗП, статистически значимо повысилась при $p < 0,05$ в результате комплексного лечения, но не достигла нормы у пациентов в основной группе для всех ВЗП, за исключением группы больных острым гингивитом K05.0 (показатель после лечения не отличался от показателя контроля при $p > 0,2$), и превысила норму у пациентов с пародонтитом в группе сравнения для групп больных пародонтитом K05.2 и K05.3 были ещё более статистически значимые

($p < 0,001$) в 2,3-2,9 раза (возможно произошла активация роста иммунных клеток).

Содержание IL-6 у пациентов с гингивитом вернулось к нормальным значениям ($p > 0,1$), у больных с пародонтитом в основной группе имело статистически значимую при $p < 0,05$ тенденцию к увеличению в сравнении с группой сравнения и по отношению к норме (можно предположить об усилении активности местного иммунного реагирования), таблица 47а. У пациентов основной II и группы сравнения I концентрация ИИФ- α статистически не различалась между собой ($p > 0,2$), но не нормализовались у больных с хроническим пародонтитом K05.3 ($p > 0,2$), таблица 47а.

Содержание IL-1 β у пациентов с гингивитом имела незначительную статистически незначимую тенденцию к увеличению в обеих группах, а при пародонтите показатели были статистически увеличены при $p < 0,001$ согласно критерию Вилкоксона в основной группе в 1,7 – 1,8 раза после лечения, а в группе сравнения – в 1,1 раза при K05.3 и на 48,3% K05.2, но статистически различимыми показатели в группе сравнения и в основной группе после лечения при $p < 0,001$ были только для хронического пародонтита. Возможно предположить, что иммунодепрессия сохранялась у больных с пародонтитом, так как видимо присоединяются дистрофические признаки патологии пародонта (Таблица 52,53,54).

Таким образом, установлен разнонаправленный цитокиновый ответ в полости рта у пациентов с ВЗП в результате комплексного лечения, возможно на этот процесс оказывают влияние и некоторые местные факторы риска, либо компоненты лечебных алгоритмов.

Таблица 52 – Цитокиновый профиль полости рта у пациентов с ВЗП и до и после комплексного лечения в основной группе

Диагноз МКБ10 группы	Группы цитокинов ($m \pm \sigma$)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона							
	ИЛ-4, пг/мл		ИЛ-6, пг/мл		ИФ- α , пг/мл		ИЛ-1 β , пг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
K05.0 ($n=26$) Острый гингивит	30,05 \pm 2,78**	38,965 \pm 0,03	2,298 \pm 0,24	2,258 \pm 0,24	6,300 \pm 0,60	6,700 \pm 0,60	100,75 \pm 28,88	98,75 \pm 28,89
	$p=0,004$		$p=0,833$		$p=0,875$		$p=0,984$	
K05.1 ($n=60$) Хронический гингивит	20,05 \pm 2,78**	28,965 \pm 0,03	3,171 \pm 0,18*	2,505 \pm 0,28	6,100 \pm 0,60	6,252 \pm 0,35	105,75 \pm 28,88	130,26 \pm 18,0
	$p=0,006$		$p=0,045$		$p=0,931$		$p=0,617$	
K05.2 ($n=62$) Острый пародонтит	21,39 \pm 2,70*	25,65 \pm 0,03	7,303 \pm 0,39*	8,175 \pm 0,10	5,96 \pm 0,52	6,054 \pm 0,52	186,03 \pm 26,67***	322,54 \pm 16,6
	$p=0,039$		$p=0,043$		$p=0,889$		$p=0,0005$	
K05.3 ($n=60$) Хронический пародонтит	25,89 \pm 3,82*	31,60 \pm 0,08	8,201 \pm 0,39*	12,010 \pm 0,16	4,23 \pm 0,47	4,454 \pm 0,41	216,77 \pm 13,88***	400,72 \pm 16,7
	$p=0,047$		$p=0,009$		$p=0,919$		$p<0,001$	
Контроль ($n=50$)	42,11 \pm 8,33		2,242 \pm 0,09		6,69 \pm 0,33		93,01 \pm 21,64	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 53 - Цитокиновый профиль полости рта у пациентов с ВЗП до и после комплексного лечения в группе сравнения

Диагноз МКБ10С	Группы цитокинов ($m \pm \sigma$)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона							
	ИЛ-4, пг/мл		ИЛ-6, пг/мл		ИФ- α , пг/мл		ИЛ-1 β , пг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
К05.0 ($n=26$) Острый гингивит	30,18 \pm 2,69*	37,05 \pm 2,78*	2,267 \pm 0,21	2,256 \pm 0,23	6,301 \pm 0,61	6,307 \pm 0,54	100,75 \pm 28,88	98,71 \pm 28,31
	$p=0,017$		$p=0,917$		$p=0,921$		$p=0,912$	
К05.1 ($n=60$) Хронический гингивит	20,09 \pm 2,71**	38,45 \pm 7,34	3,173 \pm 0,20	3,049 \pm 0,09	6,100 \pm 0,55	6,150 \pm 0,59	105,25 \pm 28,73	102,02 \pm 23,36
	$p=0,005$		$p=0,931$		$p=0,938$		$p=0,976$	
К05.2 ($n=62$) Острый пародонтит	21,43 \pm 2,74***	122,49 \pm 38,64	7,300 \pm 0,356	6,938 \pm 0,09	5,93 \pm 0,51	6,024 \pm 0,31	186,12 \pm 26,16***	360,20 \pm 47,37
	$p<0,001$		$p=0,894$		$p=0,944$		$p=0,001$	
К05.3 ($n=60$) Хронический пародонтит	25,88 \pm 3,16***	97,87 \pm 22,77	8,212 \pm 0,367	8,717 \pm 0,10	4,22 \pm 0,49	4,32 \pm 0,39	216,71 \pm 13,57	228,30 \pm 36,24
	$p<0,001$		$p=0,789$		$p=0,916$		$p=0,831$	
Контроль ($n=50$)	42,11 \pm 8,33		2,242 \pm 0,09		6,69 \pm 0,33		93,01 \pm 21,64	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 54 – Результаты сравнения цитокинов у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем

Диагноз МКБ10 С	Группы цитокинов ($m \pm \sigma$) p -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Мана-Уитни							
	p -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Мана-Уитни							
	ИЛ-4, пг/мл		ИЛ-6, пг/мл		ИФ- α , пг/мл		ИЛ-1 β , пг/мл	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
К05.0 Острый гингивит($n=26$)	38,965 \pm 0,03 $p=0,731$	37,05 \pm 2,78 $p=0,674$	2,258 \pm 0,24 $p=0,976$	2,256 \pm 0,23 $p=0,976$	6,700 \pm 0,60 $p=0,989$	6,307 \pm 0,54 $p=0,899$	98,75 \pm 28,89 $p=0,923$	98,71 \pm 28,31 $p=0,928$
	$p=0,975$		$p=0,945$		$p=0,921$		$p=0,988$	
К05.1 Хронический гингивит($n=60$)	28,965 \pm 0,03* $p=0,047$	38,45 \pm 7,34 $p=0,724$	2,505 \pm 0,28 $p=0,101$	3,049 \pm 0,09* $p=0,017$	6,252 \pm 0,35 $p=0,816$	6,150 \pm 0,59 $p=0,803$	130,26 \pm 18,0 $p=0,234$	102,02 \pm 23,36 $p=0,975$
	$p=0,067$		$p=0,103$		$p=0,977$		$p=0,233$	
К05.2 Острый пародонтит ($n=62$)	25,65 \pm 0,03* [#] $p=0,035$	122,49 \pm 38,64*** $p<0,001$	8,175 \pm 0,10 [#] $p<0,001$	6,938 \pm 0,09 $p<0,001$	6,054 \pm 0,52 $p=0,580$	6,024 \pm 0,31 $p=0,564$	322,54 \pm 16,6*** $p<0,001$	360,20 \pm 47,37*** $p<0,001$
	$p<0,001$		$p=0,013$		$p=0,986$		$p=0,244$	
К05.3 Хронический пародонтит ($n=60$)	31,60 \pm 0,08 [#] $p=0,127$	97,87 \pm 22,77** $p=0,007$	12,010 \pm 0,16 [#] $p<0,001$	8,717 \pm 0,10 $p<0,001$	4,454 \pm 0,41 $p=0,027$	4,32 \pm 0,39 $p=0,017$	400,72 \pm 16,7***,### $p<0,001$	228,30 \pm 36,24** $p=0,004$
	$p<0,001$		$p=0,003$		$p=0,971$		$p<0,001$	
Контроль ($n=50$)	42,11 \pm 8,33		2,242 \pm 0,09		6,69 \pm 0,33		93,01 \pm 21,64	

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

7.3 Влияние биопрепаратов на основе продукта пчеловодства экстракта мелонеллы на микробный состав, состояние эпителия, соединительной ткани по данным исследования цитогрaмм

Клинико-иммунологические методы исследования местного иммунитета, объективно отражают динамику разнообразия клинических особенностей и индивидуальных проявлений воспалительно-деструктивных состояний пародонта, являются одними из наиболее информативных, малоинвазивных, быстрых, недорогих, доступных методов исследования. Результаты эффективности местного лечения воспалительных заболеваний пародонта с применением стоматологической мази и стоматологического карандаша, пролонгированного действия на основе мелонеллы и традиционного лечения на основе анализа данных цитогрaмм сведены в таблицы 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69. В таблицах приведены сравнения соответствующих показателей в основной группе до и после лечения, где применялось предложенная автором схема лечения заболеваний пародонта (критерий Вилкоксона), сравнения соответствующих показателей в основной группе до и после лечения, где применялся традиционный метод лечения (критерий Вилкоксона), а также сравнение показателей после лечения в основной группе и группе сравнения, и сравнение их с показателями контрольной группы, с использованием критерия Манна-Уитни. Все сравнения проводились в разрезе ВЗП по МКБ - 10: K05.0, K05.1, K05.2, K05.3.

Как видно из анализа относительно изменения количества клеток плоского эпителия в поле зрения эффективными оказались только предложенный метод лечения ($p < 0,05$), причем для всех форм ВЗП за исключение хронического пародонтита (K05.1) (Таблица 55). После традиционного метода лечения значимых различий в количестве клеток

плоского эпителия до лечения ни для одной из форм ВЗП не наблюдается ($p > 0,1$), (Таблица 56). Наибольшее значимое снижение количества клеток плоского эпителия после предложенного комплексного лечения по сравнению традиционным лечением наблюдалось в группе пациентов с острым пародонтитом ($p < 0,05$), менее значимое для пациентов группы с хроническим пародонтитом ($p < 0,1$), (Таблица 57).

Предложенный метод лечения практически одинаково эффективен был с традиционным подходом относительно снижения клеток поверхностного эпителия (нормального, ороговевающего и с деструкцией), $p < 0,001$ (за исключением пациентов с диагнозом К.05.2) (Таблицы 55 и 56). Но для пациентов с хроническим гингивитом традиционная терапия не показала значимых результатов относительно снижения клеток поверхностного ороговевающего и эпителия с деструкцией ($p > 0,2$), и для пациентов с хроническим пародонтитом данный метод лечения не был эффективен относительно снижения клеток поверхностного ороговевающего эпителия, (Таблица 55). Эффективность предложенного метода лечения по сравнению с традиционным подтверждается межгрупповыми различиями для данных клеток эпителия и для пациентов данных групп ВЗП (при $p < 0,001$), (Таблица 57).

Клетки эпителия десны промежуточного слоя статистически значимо изменились как после традиционного лечения, так и после инновационного для пациентов всех форм ВЗП, за исключением пациентов с К05.3, при $p \leq 0,05$, значимых различий в эффективности не наблюдалось, (Таблицы 58, 59 и 60). Относительно изменений клеток эпителия десны глубоких слоёв одинаково эффективны были оба метода лечения, различия после лечения были достигнуты для больных с гингивитом (при $p \leq 0,01$) (Таблицы 58, 59), межгрупповых различий после лечения ни для одного из вида ВЗП не наблюдалось, $p > 0,1$ (Таблица 60). Изменение числа пролиферирующих клеток

эпителия десны одинаково эффективно для обоих методов лечения: различия после лечения были достигнуты для больных со всеми формами ВЗП – значение после лечения стали 0 (при $p \leq 0,001$) (Таблицы 58, 59), естественно, межгрупповых различий после лечения ни для одного из вида ВЗП не наблюдалось, $p=1,0$ (Таблица 60). После лечения обоими способами число фагоцитирующих клеток снизилось до 0 во всех группах пациентов с К05.0, К05.1 и К05.2, для группы пациентов с К05.3 до 0 снизилось только при лечении предложенным методом (Таблица 58,59,60).

Предложенный метод лечения одинаково эффективен с традиционной терапией относительно снижения вакуолизированных и клеток эпителия десны после лечения для больных с острым и хроническим пародонтитом ($p < 0,001$), (Таблица 61, 62 и 63). Предложенный метод оказался эффективней традиционного относительно снижения клеток кармана для больных острым и хроническим пародонтитом ($p < 0,05$), (Таблица 63).

Общее количество лейкоцитов по данным цитограмм у больных с ВЗП при предложенном методе лечения снизилось во всех группах пациентов при $p < 0,001$ (Таблица 64). Для пациентов, пролеченных с использованием традиционного подхода, общее количество лейкоцитов значимо снизилось для всех ВЗП при $p < 0,05$, за исключением острым гингивитом ($p > 0,2$), (Таблица 65). При этом предложенный метод более эффективно снижал общее количество лейкоцитов во всех группах больных с ВЗП, $p < 0,05$ (Таблица 66). Снижение сегментоядерных лейкоцитов и лейкоцитов с разрушенным ядром статистически значимо после лечения биопрепаратами на основе продукта пчеловодства экстракта мелонеллы для всех форм ВЗП ($p \leq 0,002$ и $p < 0,1$ соответственно). Для традиционного лечения сегментоядерные лейкоциты значимо снижались для пациентов с пародонтитом (К05.2 и К05.3) ($p < 0,1$), лейкоциты с разрушенным ядром статистически значимо снижались для пациентов с К05.1, К05.2 и К05.3,

($p < 0,1$). Межгрупповые сравнения после лечения показали эффективность предложенного метода лечения относительно снижения сегментоядерных лейкоцитов и лейкоцитов с разрушенным ядром для пациентов групп К05.2 и К05.1 соответственно ($p < 0,01$), (Таблица 66). Фагоциты достигли снижения до 0 после лечения при обеих используемых терапиях для всех форм ВЗП, (Таблицы 64, 65 и 66).

Снижение эозинофилов для больных с пародонтитами до 0 происходило при применении обоих методов лечения ($p < 0,01$), что не различалось с показателями контрольной группы, (Таблицы 67, 68 и 69). Также происходило снижение до 0 моноцитов и лимфоцитов для больных со всеми формами ВЗП при применении обоих методов лечения, (Таблицы 67, 68 и 69).

Таблица 55 – Состояние эпителия десны по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в основной группе

Диагноз МКБ10 группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона							
	Клетки плоского эпителия		Поверхностный: нормальный		Поверхностный: ороговевающий		Поверхностный: с деструкцией	
	до	после	до	после	до	после	до	после
K05.0 (n=26) Острый гингивит	4,25±1,21*	2,11±0,11	0,65±0,04***	1,28±0,02	1,19±0,32***	0	0,45±0,08***	0
	$p=0,045$		$p<0,001$		$p<0,001$		$p<0,001$	
K05.1 (n=60) Хронический гингивит	3,65±1,38	2,71±0,13	0,31±0,08**	1,30±0,28	0,21±0,10***	0	0,56±0,38***	0
	$p=0,206$		$p=0,002$		$p<0,001$		$p<0,001$	
K05.2 (n=62) Острый пародонтит	5,59±0,72**	2,65±0,13	1,33±0,35	1,17±0,04	0,29±0,03***	0	1,13±0,27***	0
	$p=0,001$		$p=0,123$		$p<0,001$		$p<0,001$	
K05.3 (n=60) Хронический пародонтит	4,09±0,82*	2,52±0,12	0,27±0,03***	1,13±0,03	0,23±0,18***	0	0,27±0,21***	0
	$p=0,048$		$p<0,001$		$p<0,001$		$p<0,001$	
Контроль (n=50)	3,30±0,02		0		0,60±0,19		0,30±0,05	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 56 – Состояние эпителия десны по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в группе сравнения

Диагноз МКБ10 группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона							
	Клетки плоского эпителия		Поверхностный: нормальный		Поверхностный: ороговевающий		Поверхностный: с деструкцией	
	до	после	до	после	до	после	до	после
K05.0 (n=26) Острый гингивит	4,24±1,22	2,57±0,21	0,60±0,06***	1,20±0,06	1,29±0,32***	0	0,55±0,09***	0
	$p=0,075$		$p<0,001$		$p<0,001$		$p<0,001$	
K05.1 (n=60) Хронический гингивит	3,67±1,42	2,95±0,34	0,30±0,05***	1,33±0,21	0,24±0,11	0,16±0,09	0,59±0,35	0,44±0,11
	$p=0,243$		$p<0,001$		$p=0,341$		$p=0,441$	
K05.2 (n=62) Острый пародонтит	5,64±0,75	3,98±0,45	1,39±0,39	1,19±0,08	0,32±0,13***	0	1,23±0,31***	0
	$p=0,101$		$p=0,376$		$p<0,001$		$p<0,001$	
K05.3 (n=60) Хронический пародонтит	4,14±0,79	3,52±0,45	0,28±0,02***	1,03±0,03	0,20±0,19	0,13±0,10	0,29±0,19***	0
	$p=0,234$		$p<0,001$		$p=0,546$		$p<0,001$	
Контроль (n=50)	3,30±0,02		0		0,60±0,19		0,30±0,05	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 57 – Состояние эпителия десны по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем

Диагноз МКБ10 С	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$) p -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Манна-Уитни							
	p -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Манна-Уитни							
	Клетки плоского эпителия		Поверхностный: нормальный		Поверхностный ороговевающий		Поверхностный деструкцией	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
K05.0 Острый гингивит($n=26$)	2,11±0,11 ^{***} $p<0,001$	2,57±0,21 ^{**} $p=0,004$	1,28±0,02 ^{***} $p<0,001$	1,20±0,06 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$
	$p=0,195$		$p=0,905$		$p=1,0$		$p=1,0$	
K05.1 Хронический гингивит($n=60$)	2,71±0,13 ^{**} $p=0,007$	2,95±0,34 $p=0,201$	1,30±0,28 ^{***} $p<0,001$	1,33±0,21 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***,###} $p<0,001$	0,16±0,09 $p=0,093$	0 ^{***,###} $p<0,001$	0,13±0,10 $p=0,105$
	$p=0,267$		$p=0,954$		$p<0,001$		$p<0,001$	
K05.2 Острый пародонтит ($n=62$)	2,65±0,13 ^{**, #} $p=0,005$	3,98±0,45 $p=0,231$	1,17±0,04 ^{***} $p<0,001$	1,19±0,08 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$
	$p=0,021$		$p=0,922$		$p=1,0$		$p=1,0$	
K05.3 Хронический пародонтит ($n=60$)	2,52±0,12 ^{***} $p=0,001$	3,52±0,45 $p=0,767$	1,13±0,03 ^{***} $p<0,001$	1,03±0,03 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***,###} $p<0,001$	0,13±0,10 $p=0,057$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$
	$p=0,057$		$p=0,787$		$p<0,001$		$p=1,0$	
Контроль ($n=50$)	3,30±0,02		0		0,60±0,19		0,30±0,05	

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

#, ##, ### - различие основной группы от группы сравнения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно

Таблица 58 – Состояние эпителия десны по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в основной группе

Диагноз МКБ10 группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона							
	Клетки промежуточного слоя		Клетки глубоких слоев		Пролиферирующие		Фагоцитирующие	
	до	после	до	после	до	после	до	после
К05.0 (n=26) Острый гингивит	0 ^{***}	0,71±0,03	0,70±0,35 ^{***}	2,02±0,02	0,15±0,06	0	0,65±0,30 ^{***}	0
	$p<0,001$		$p<0,001$		$p=0,101$		$p<0,001$	
К05.1 (n=60) Хронический гингивит	0,4±0,08 [*]	0,78±0,10	0,2±0,12 ^{***}	1,60±0,03	0,48±0,20 [*]	0	0,33±0,23	0
	$p=0,050$		$p<0,001$		$p=0,041$		$p=0,071$	
К05.2 (n=62) Острый пародонтит	0,59±0,16 [*]	0,16±0,05	1,33±0,65	1,21±0,04	1,29±0,13 ^{***}	0	0,23±0,17	0,21±0,06
	$p=0,044$		$p=0,123$		$p<0,001$		$p=0,911$	
К05.3 (n=60) Хронический пародонтит	0,19±0,12	0,14±0,02	0,77±0,53	1,13±0,03	0,93±0,18 ^{***}	0	0,60±0,51	0,12±0,04
	$p=0,216$		$p=0,211$		$p<0,001$		$p=0,121$	
Контроль (n=50)	0,21±0,04		0,40±0,03		0,33±0,03		0	

Примечание: * , ** , *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 59 – Состояние эпителия десны по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в группе сравнения

Диагноз МКБ10 группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона							
	Клетки промежуточного слоя		Клетки глубоких слоев		Пролиферирующие		Фагоцитирующие	
	до	после	до	после	до	после	до	после
К05.0 (n=26) Острый гингивит	0 ^{***}	0,64±0,21	0,70±0,35 ^{**}	1,74±0,22	0,18±0,06	0	0,63±0,31 ^{***}	0
	$p<0,001$		$p=0,009$		$p=0,078$		$p<0,001$	
К05.1 (n=60) Хронический гингивит	0,39±0,09 [*]	0,72±0,10	0,21±0,12 ^{***}	1,65±0,07	0,49±0,18 [*]	0	0,32±0,20 ^{***}	0
	$p=0,050$		$p<0,001$		$p=0,035$		$p<0,001$	
К05.2 (n=62) Острый пародонтит	0,60±0,15	0,19±0,09	1,60±0,03	1,25±0,11	1,31±0,14 ^{***}	0	0,23±0,16 ^{***}	0,25±0,07
	$p=0,059$		$p=0,243$		$p<0,001$		$p=0,899$	
К05.3 (n=60) Хронический пародонтит	0,20±0,11	0,18±0,05	0,76±0,46	1,10±0,23	0,93±0,19 ^{***}	0	0,62±0,45	0,17±0,04
	$p=0,786$		$p=0,287$		$p<0,001$		$p=0,134$	
Контроль (n=50)	0,21±0,04		0,40±0,03		0,33±0,03		0	

Примечание: * , ** , *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 60 – Состояние эпителия десны по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем

Диагноз МКБ10 С	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)							
	<i>p</i> -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Манна-Уитни							
	<i>p</i> -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Манна-Уитни							
	Клетки промежуточного слоя		Клетки глубоких слоев		Пролиферирующие		Фагоцитирующие	
основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	
K05.0 Острый гингивит(<i>n</i> =26)	0,71±0,03*** <i>p</i> <0,001	0,64±0,21* <i>p</i> =0,048	2,02±0,02*** <i>p</i> <0,001	1,74±0,22*** <i>p</i> <0,001	0*** <i>p</i> <0,001	0*** <i>p</i> <0,001	0 <i>p</i> =1,0	0 <i>p</i> =1,0
	<i>p</i> =0,218		<i>p</i> =0,702		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0	
K05.1 Хронический гингивит(<i>n</i> =60)	0,78±0,10*** <i>p</i> <0,001	0,72±0,10*** <i>p</i> <0,001	1,60±0,03*** <i>p</i> <0,001	1,65±0,07*** <i>p</i> <0,001	0*** <i>p</i> <0,001	0*** <i>p</i> <0,001	0 <i>p</i> =1,0	0 <i>p</i> =1,0
	<i>p</i> =0,267		<i>p</i> =0,922		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0	
K05.2 Острый пародонтит (<i>n</i> =62)	0,16±0,05 <i>p</i> =0,205	0,19±0,09 <i>p</i> =0,332	1,21±0,04*** <i>p</i> <0,001	1,25±0,11*** <i>p</i> <0,001	0*** <i>p</i> <0,001	0*** <i>p</i> <0,001	0,21±0,06*** <i>p</i> <0,001	0,25±0,07*** <i>p</i> <0,001
	<i>p</i> =0,876		<i>p</i> =0,929		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =0,809	
K05.3 Хронический пародонтит (<i>n</i> =60)	0,14±0,02 <i>p</i> =0,105	0,18±0,05 <i>p</i> =0,218	1,13±0,03*** <i>p</i> <0,001	1,10±0,23** <i>p</i> =0,009	0*** <i>p</i> <0,001	0*** <i>p</i> <0,001	0,12±0,04*** <i>p</i> <0,001	0,17±0,04*** <i>p</i> <0,001
	<i>p</i> =0,877		<i>p</i> =0,743		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =0,745	
Контроль (<i>n</i> =50)	0,21±0,04		0,40±0,03		0,33±0,03		0	

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

Таблица 61 – Состояние эпителия десны по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в основной группе

Диагноз МКБ10 группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)					
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона					
	Клетки вакуолизированные		Клетки эпителия десны		Клетки эпителия кармана	
	до	после	до	после	до	после
К05.0 ($n=26$) Острый гингивит	0,30±0,13*	0	0	0	0	0
	$p=0,021$		$p=1,0$		$p=1,0$	
К05.1 ($n=60$) Хронический гингивит	0,19±0,12	0	0	0	0	0
	$p=0,140$		$p=1,0$		$p=1,0$	
К05.2 ($n=62$) Острый пародонтит	0,10±0,05*	0	0,29±0,15***	1,11±0,04	0,19±0,13	0,09±0,04
	$p=0,050$		$p<0,001$		$p=0,211$	
К05.3 ($n=60$) Хронический пародонтит	0,19±0,06**	0	0,27±0,09***	1,22±0,13	0,32±0,18	0,16±0,02
	$p=0,002$		$p<0,001$		$p=0,081$	
Контроль ($n=50$)	0,07±0,03		0,20±0,03		0	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 62 – Состояние эпителия десны по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в группе сравнения

Диагноз группы МКБ10	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)					
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона					
	Клетки вакуолизированные		Клетки эпителия десны		Клетки эпителия кармана	
	до	после	до	после	до	после
K05.0 (n=26) Острый гингивит	0,33±0,12*	0	0	0	0	0
	$p=0,021$		$p=1,0$		$p=1,0$	
K05.1 (n=60) Хронический гингивит	0,18±0,14	0	0	0	0	0
	$p=0,140$		$p=1,0$		$p=1,0$	
K05.2 (n=62) Острый пародонтит	0,09±0,06*	0	0,30±0,14***	1,13±0,06	0,20±0,15	0,29±0,14
	$p=0,050$		$p<0,001$		$p=0,432$	
K05.3 (n=60) Хронический пародонтит	0,22±0,07**	0	0,29±0,08***	1,20±0,03	0,36±0,20	0,38±0,03
	$p=0,002$		$p<0,001$		$p=0,819$	
Контроль (n=50)	0,07±0,03		0,20±0,03		0	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 63 – Состояние эпителия десны по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем

Диагноз МКБ10 С	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$) p -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Манна-Уитни					
	p -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Манна-Уитни					
	Клетки вакуолизированные		Клетки эпителия десны		Клетки эпителия кармана	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
K05.0 Острый гингивит($n=26$)	0 [*] $p=0,041$	0 [*] $p=0,041$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$
	$p=1,0$		$p=1,0$		$p=1,0$	
K05.1 Хронический гингивит($n=60$)	0 [*] $p=0,041$	0 [*] $p=0,041$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$	0 ^{***} $p<0,001$
	$p=1,0$		$p=1,0$		$p=1,0$	
K05.2 Острый пародонтит ($n=62$)	0 [*] $p=0,041$	0 [*] $p=0,041$	1,11±0,04 ^{***} $p<0,001$	1,13±0,06 ^{***} $p<0,001$	0,09±0,04 [*] $p=0,041$	0,29±0,14 [*] $p=0,042$
	$p=1,0$		$p=0,929$		$p=0,120$	
K05.3 Хронический пародонтит ($n=60$)	0 [*]	0 [*]	1,22±0,13 ^{***} $p<0,001$	1,13±0,06 ^{***} $p<0,001$	0,16±0,02 ^{***,###} $p<0,001$	0,38±0,03 ^{***} $p<0,001$
	$p=1,0$		$p=0,743$		$p<0,001$	
Контроль ($n=50$)	0,07±0,03		0,20±0,03		0	

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

- различие основной группы от группы сравнения статистически значимо при $p<0,001$.

Таблица 64 – Количественный состав лейкоцитов по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в основной группе

Диагноз МКБ 10С Группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$) Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона							
	Общее количество лейкоцитов		Сегментоядерные лейкоциты		Разрушенные сегментоядерные		Фагоциты	
	до	после	до	после	до	после	до	после
К05.0 (n=26) Острый гингивит	3,50±1,10***	0,38±0,11	1,90±0,35***	0,42±0,06	3,24±0,13***	2,38±0,04	0,10±0,08	0
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,501$	
К05.1 (n=60) Хронический гингивит	3,1±0,55***	0,66±0,03	1,3±0,43	0,51±0,02	2,63±0,15***	0,51±0,02	0,09±0,04*	0
	$p < 0,001$		$p = 0,064$		$p < 0,001$		$p = 0,045$	
К05.2 (n=62) Острый пародонтит	6,61±0,64***	1,60±0,15	4,61±0,89***	0,41±0,09	3,42±0,18***	2,37±0,14	0,31±0,08**	0
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,004$	
К05.3 (n=60) Хронический пародонтит	8,03±1,09***	2,13±0,22	4,84±0,40***	0,83±0,11	6,12±0,21**	4,58±0,33	0,20±0,16	0
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,002$		$p = 0,198$	
Контроль (n=50)	10,31±4,49		7,81±4,51		6,11±0,21		0	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

Таблица 65 – Количественный состав лейкоцитов по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в группе сравнения

Диагноз МКБ10 группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона							
	Общее количество лейкоцитов		Сегментоядерные		Разрушенные с/я		Фагоциты	
	до	после	до	после	до	после	до	после
К05.0 ($n=26$) Острый гингивит	3,48±1,02	1,40±0,31	1,92±0,33	1,42±0,26	3,22±0,14	2,88±0,24	0,11±0,07	0
	$p=0,116$		$p=0,281$		$p=0,521$		$p=0,476$	
К05.1 ($n=60$) Хронический гингивит	3,21±0,54*	1,26±0,33	1,23±0,46	0,88±0,21	2,65±0,14***	1,52±0,12	0,09±0,05	0
	$p=0,011$		$p=0,276$		$p<0,001$		$p=0,055$	
К05.2 ($n=62$) Острый пародонтит	6,56±0,63***	2,45±0,23	4,65±0,92*	1,91±0,29	3,45±0,17*	2,67±0,19	0,33±0,07***	0
	$p<0,001$		$p=0,021$		$p=0,041$		$p<0,001$	
К05.3 ($n=60$) Хронический пародонтит	8,12±1,05*	4,42±0,43	4,82±0,36***	1,37±0,21	6,14±0,25*	4,85±0,39	0,21±0,15	0
	$p=0,031$		$p<0,001$		$p=0,042$		$p=0,127$	
Контроль ($n=50$)	10,31±4,49		7,81±4,51		6,11±0,21		0	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 66 – Количественный состав лейкоцитов по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем

Диагноз МКБ -10 С	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$) p -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Манна-Уитни							
	p -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Манна-Уитни							
	Общее количество лейкоцитов		Сегментоядерные лейкоциты		Разрушенные сегментоядерные лейкоциты		Фагоциты	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
К05.0 Острый гингивит ($n=26$)	0,38±0,11 ^{***,##} $p<0,001$	1,40±0,31 ^{***} $p<0,001$	0,42±0,06 ^{***} $p<0,001$	1,42±0,26 ^{***} $p<0,001$	2,38±0,04 ^{***} $p<0,001$	2,88±0,24 ^{***} $p<0,001$	0 $p=1,0$	0 $p=1,0$
	$p=0,008$		$p=0,702$		$p=0,075$		$p=1,0$	
К05.1 Хронический гингивит ($n=60$)	0,66±0,03 ^{***} $p<0,001$	1,26±0,33 ^{***} $p<0,001$	0,51±0,02 ^{***} $p<0,001$	0,88±0,21 ^{***} $p<0,001$	0,51±0,02 ^{***,###} $p<0,001$	1,52±0,12 ^{***} $p<0,001$	0 $p=1,0$	0 $p=1,0$
	$p=0,065$		$p=0,070$		$p<0,001$		$p=1,0$	
К05.2 Острый пародонтит ($n=62$)	1,60±0,15 ^{***,#} $p<0,001$	2,45±0,23 ^{***} $p<0,001$	0,41±0,09 ^{***,###} $p<0,001$	1,91±0,29 ^{***} $p<0,001$	2,37±0,14 ^{***} $p<0,001$	2,67±0,19 ^{***} $p<0,001$	0 $p=1,0$	0 $p=1,0$
	$p=0,016$		$p<0,001$		$p=0,156$		$p=1,0$	
К05.3 Хронический пародонтит ($n=60$)	2,13±0,22 ^{***,###} $p<0,001$	4,42±0,43 ^{***} $p<0,001$	0,83±0,11 ^{***} $p<0,001$	1,37±0,21 ^{***} $p<0,001$	4,58±0,33 ^{**} $p=0,007$	4,85±0,39 [*] $p=0,021$	0 $p=1,0$	0 $p=1,0$
	$p<0,001$		$p=0,101$		$p=0,433$		$p=1,0$	
Контроль ($n=50$)	10,31±4,49		7,81±4,51		6,11±0,21		0	

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

#, ##, ### - различие основной группы от группы сравнения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно

Таблица 67 – Количественный состав лейкоцитов по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в основной группе

Диагноз МКБ10 группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)					
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона					
	Эозинофилы		Моноциты		Лимфоциты	
	до	после	до	после	до	после
K05.0 ($n=26$) Острый гингивит	0	0	0,15±0,08	0	0,37±0,06***	0
	$p=1,0$		$p=0,060$		$p<0,001$	
K05.1 ($n=60$) Хронический гингивит	0	0	0,15±0,04***	0	0,18±0,13	0
	$p=1,0$		$p<0,001$		$p=0,456$	
K05.2 ($n=62$) Острый пародонтит	0,02±0,01*	0	0,20±0,03***	0	0,31±0,25	0
	$p=0,050$		$p<0,001$		$p=0,156$	
K05.3 ($n=60$) Хронический пародонтит	0,03±0,02	0	0,11±0,06	0	0,32±0,26	0
	$p=0,062$		$p=0,055$		$p=0,159$	
Контроль ($n=50$)	0		0		0,14±0,13	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 68 – Количественный состав лейкоцитов по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в группе сравнения

Диагноз МКБ10 группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)					
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона					
	Эозинофилы		Моноциты		Лимфоциты	
	до	после	до	после	до	после
K05.0 ($n=26$) Острый гингивит	0	0	0,12±0,10	0	0,37±0,08***	0
	$p=1,0$		$p=0,123$		$p<0,001$	
K05.1 ($n=60$) Хронический гингивит	0	0	0,14±0,03***	0	0,19±0,11	0
	$p=1,0$		$p<0,001$		$p=0,075$	
K05.2 ($n=62$) Острый пародонтит	0,03±0,02	0	0,18±0,05***	0	0,31±0,22	0
	$p=0,062$		$p<0,001$		$p=0,123$	
K05.3 ($n=60$) Хронический пародонтит	0,02±0,01	0	0,12±0,05*	0	0,32±0,24	0
	$p=0,050$		$p=0,033$		$p=0,109$	
Контроль ($n=50$)	0		0		0,14±0,13	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 69 – Количественный состав лейкоцитов по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 у больных ВЗП групп сравнения и основной после лечения между собой и с контролем

Диагноз МКБ10 С	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)					
	<i>p</i> -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Манна-Уитни					
	<i>p</i> -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Манна-Уитни					
	Эозинофилы		Моноциты		Лимфоциты	
основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	
K05.0 Острый гингивит($n=26$)	0	0	0	0	0	0
	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=0,421$	$p=0,421$
	$p=1,0$		$p=1,0$		$p=1,0$	
K05.1 Хронический гингивит($n=60$)	0	0	0	0	0	0
	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=0,421$	$p=0,421$
	$p=1,0$		$p=1,0$		$p=1,0$	
K05.2 Острый пародонтит ($n=62$)	0	0	0	0	0	0
	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=0,421$	$p=0,421$
	$p=1,0$		$p=1,0$		$p=1,0$	
K05.3 Хронический пародонтит ($n=60$)	0	0	0	0	0	0
	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=1,0$	$p=0,421$	$p=0,421$
	$p=1,0$		$p=1,0$		$p=1,0$	
Контроль ($n=50$)	0		0		0,14±0,13	

Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 проводили для основной группы пациентов и группы сравнения до и после комплексного лечения (Таблицы 70, 71, 73, 74, 76, 77), используя критерий Мак-Немара, в случае, когда в одной из групп сравнения частота встречаемости признака была редкая или вовсе не наблюдалась, применяли поправку Йейтса. Межгрупповые сравнения после лечения в основной группе и группе сравнения количественного состава по показателям морфологических типов микроорганизмов проводили используя критерий хи-квадрат, также при необходимости используя поправку Йейтса (Таблицы 72, 75, 78).

Как видно из анализа и для основной группы и для группы сравнения после лечения значимо при $p < 0,001$ снизилось частота выявления микроорганизмов для больных с пародонтитом (острым и хроническим), для этих же больных значимо при $p < 0,001$ снизилось число колоний, (Таблицы 70 и 71). При этом межгрупповых различий после лечения в снижении данных показателей не наблюдалось ($p > 0,1$), (Таблица 72). Морфологические типы микроорганизмов, такие как кокки, диплококки, нитчатые и палочки оставались практически на том же уровне, что и до лечения почти для всех форм ВЗП (Таблицы 73 и 74). Но для обеих групп значимое снижение нитчатых при $p < 0,05$ наблюдалось у больных с острым пародонтитом. Однако в основной группе больных, где применялось предложенное лечение, снижение нитчатых происходило и для больных с хронической формой пародонтита при $p < 0,05$, а количество кокков, наоборот значимо выросло в группе больных с острым гингивитом ($p < 0,05$), (Таблицы 73 и 74), что говорит о восстановлении нормофлоры и эффективности предложенного метода лечения.

И так, инновационный метод эффективней традиционной терапии относительно снижения нитчатых у больных с хроническим пародонтитом при $p < 0,05$, Таблицы 75.

Частота встречаемости фузобактерий, актиномицетов, спирохет и кандиды снизились до нуля, либо резко сократилась (актиномицеты для больных с пародонтитом) после применения обоих методов лечения (традиционной терапии и предложенной) для всех форм ВЗП (Таблицы 76, 77 и 78). При этом с контрольной группой были достигнуты различия при $p < 0,01$ (Таблица 78).

Из таблицы 79 видно, что значимо снижается частота встречаемости для больных с хроническим и острым пародонтитом смешанной флоры ($p < 0,05$) и простейших (амебоидных) ($p < 0,001$) после предложенного метода лечения. Результаты сравнения, сведённые в таблицы 79,80,81 показывают, что после традиционного метода лечения снижение смешанных происходит только для больных с острой формой пародонтита ($p < 0,05$), а снижение простейших (амебоидных) для больных К05.2 и К05.3 значимо только при уровне значимости $p < 0,01$. Результаты показывают, что межгрупповых различий не выявлено после лечений ($p > 0,1$), но смешанная флора стала отличаться после лечения от контроля для всех форм ВЗП ($p < 0,01$).

В препаратах не обнаруживались простейшие (амебоидные), что является подтверждением снижения микробной нагрузки патогенной микрофлоры и явлений воспаления, результатом которого стало увеличение количество микроколоний кокков, что говорит о восстановлении нормофлоры, но микробная нагрузка при тяжелой степени пародонтита в виде ассоциаций нитчатых и кокков сохраняется (Таблица 81).

Таблица 70 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в основной группе

Диагноз МКБ10 группы	Показатели по количеству составу морфологических типов микроорганизмов (n, %)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Мак-Немара							
	Микроорганизмы выявляются		Микроорганизмы не выявляются		Микроорганизмы единичные		Колонии	
	до	после	до	после	до	после	до	после
К05.0 (n=26) Острый гингивит	13 (50,0%)	5 (19,2%)	13 (50,0%)	21 (80,8%)	5 (19,2%)	5 (19,2%)	9 (34,6%)	1 (3,8%)
	$p=0,171$		$p=0,171$		$p=1,0$		$p=0,218$	
К05.1 (n=60) Хронический гингивит	28 (46,7%)	11 (18,3%)	32 (53,3%)	49 (81,7%)	7 (11,7%)	8 (13,3%)	21 (35,0%)	2 (3,3%)
	$p=0,059$		$p=0,059$		$p=0,923$		$p=0,054$	
К05.2 (n=62) Острый пародонтит	57 (92,0%)*	23 (37,0%)	5 (8,0%)*	39 (63,0%)	11 (17,7%)	14 (22,6%)	46 (74,2%)*	4 (6,4%)
	$p<0,001$		$p<0,001$		$p=0,764$		$p<0,001$	
К05.3 (n=60) Хронический пародонтит	59 (98,3%)*	27 (45,0%)	1 (1,7%)*	33 (55,0%)	18 (30,0%)	8 (13,3%)	40 (66,6%)*	4 (6,7%)
	$p<0,001$		$p<0,001$		$p=0,303$		$p<0,001$	
Контроль (n=50)	43 (86,0%)		17 (14,0%)		21 (42,0%)		1 (2,0%)	

Примечание: * - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,001$.

Таблица 71 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в группе сравнения

Диагноз МКБ10 группы	Показатели по количеству составу морфологических типов микроорганизмов (n, %)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Мак-Немара							
	Микроорганизмы выявляются		Микроорганизмы не выявляются		Микроорганизмы единичные		Колонии	
	до	после	до	после	до	после	до	после
К05.0 (n=26) Острый гингивит	13 (50,0%)	6 (23,1%)	13 (50,0%)	20 (76,9%)	4 (15,4%)	5 (19,2%)	9 (34,6%)	3 (11,6%)
	$p=0,224$		$p=0,224$		$p=0,879$		$p=0,343$	
К05.1 (n=60) Хронический гингивит	28 (46,7%)	12 (20,0%)	32 (53,3%)	48 (80,0%)	7 (11,7%)	7 (11,7%)	21 (35%)	4 (6,6%)
	$p=0,074$		$p=0,074$		$p=1,0$		$p=0,082$	
К05.2 (n=62) Острый пародонтит	57 (92,0%) ^{***}	25 (40,3%)	5 (8,0%) ^{***}	37 (59,7%)	12 (19,3%)	15 (24,2%)	47 (75,8%) ^{***}	6 (9,6%)
	$p<0,001$		$p<0,001$		$p=0,756$		$p<0,001$	
К05.3 (n=60) Хронический пародонтит	58 (96,7%) ^{***}	30 (50,0%)	2 (3,3%) ^{***}	30 (50,0%)	18 (30,0%)	10 (16,7%)	41 (68,3%) ^{***}	8 (13,4%)
	$p<0,001$		$p<0,001$		$p=0,405$		$p<0,001$	
Контроль (n=50)	43 (86,0%)		17 (14,0%)		21 (42,0%)		1 (2,0%)	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 72 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 после комплексного лечения в группах сравнения и основной между собой и с контролем

Диагноз МКБ10 С	Показатели по количеству составу морфологических типов микроорганизмов (n, %)							
	<i>p</i> -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса)							
	<i>p</i> -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию хи-квадрат							
	Микроорганизмы выявляются		Микроорганизмы не выявляются		Микроорганизмы единичные		Колонии	
основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	
К05.0 Острый гингивит(n=26)	5 (19,2%) ^{***} <i>p</i> <0,001	6 (23,1%) ^{***} <i>p</i> <0,001	21 (80,8%) ^{***} <i>p</i> <0,001	20 (76,9%) ^{***} <i>p</i> <0,001	5 (19,2%) <i>p</i> =0,079	5 (19,2%) <i>p</i> =0,079	1 (3,8%) <i>p</i> =0,878	3 (11,6%) <i>p</i> =0,408
	<i>p</i> =0,735		<i>p</i> =0,735		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =0,298	
К05.1 Хронический гингивит(n=60)	11 (18,3%) ^{***} <i>p</i> <0,001	12 (20,0%) ^{***} <i>p</i> <0,001	49 (81,7%) ^{***} <i>p</i> <0,001	48 (80,0%) ^{***} <i>p</i> <0,001	8 (13,3%) ^{**} <i>p</i> =0,005	7 (11,7%) ^{**} <i>p</i> =0,003	2 (3,3%) <i>p</i> =0,766	4 (6,6%) <i>p</i> =0,755
	<i>p</i> =0,817		<i>p</i> =0,817		<i>p</i> =0,783		<i>p</i> =0,403	
К05.2 Острый пародонтит (n=62)	23 (37,0%) ^{***} <i>p</i> <0,001	25 (40,3%) ^{***} <i>p</i> <0,001	39 (63,0%) ^{***} <i>p</i> <0,001	37 (59,7%) ^{***} <i>p</i> <0,001	14 (22,6%) <i>p</i> =0,088	15 (24,2%) <i>p</i> =0,104	4 (6,4%) <i>p</i> =0,779	6 (9,6%) <i>p</i> =0,484
	<i>p</i> =0,713		<i>p</i> =0,713		<i>p</i> =0,832		<i>p</i> =0,510	
К05.3 Хронический пародонтит (n=60)	27 (45,0%) ^{**} <i>p</i> =0,002	30 (50,0%) ^{**} <i>p</i> =0,005	33 (55%) ^{**} <i>p</i> =0,002	30 (50%) ^{***} <i>p</i> =0,005	8 (13,3%) ^{**} <i>p</i> =0,005	10 (16,7%) [*] <i>p</i> =0,015	4 (6,7%) <i>p</i> =0,755	8 (13,4%) <i>p</i> =0,283
	<i>p</i> =0,584		<i>p</i> =0,584		<i>p</i> =0,610		<i>p</i> =0,224	
Контроль (n=50)	43 (86,0%)		17 (14,0%)		21 (42,0%)		1 (2,0%)	

Примечание: *, **, *** - различие с контролем статистически значимо при *p*<0,05, *p*<0,01 и *p*<0,001 соответственно.

Таблица 73 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в основной группе

Диагноз МКБ10 группы	Показатели по количеству составу морфологических типов микроорганизмов (n, %)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Мак-Немара							
	Кокки		Диплококки		Палочки		Нитчатые	
	до	после	до	после	до	после	до	после
K05.0 (n=26) Острый гингивит	13 (50,0%)*	22 (84,6%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	6 (22,8%)	1 (3,8%)
	$p=0,03$		$p=1,0$		$p=1,0$		$p=0,503$	
K05.1 (n=60) Хронический гингивит	28 (46,7%)	40 (66,6%)	4 (6,7%)	2 (3,3%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	11 (18,3%)	4 (6,7%)
	$p=0,097$		$p=0,852$		$p=1,0$		$p=0,495$	
K05.2 (n=62) Острый пародонтит	44 (70,9%)	47 (75,8%)	8 (12,9%)	4 (6,5%)	4 (6,4%)	1 (1,6%)	35 (56,5%)**	8 (12,9%)
	$p=0,602$		$p=0,701$		$p=0,784$		$p=0,003$	
K05.3 (n=60) Хронический пародонтит	30 (50,0%)	40 (66,7%)	6 (10,0%)	4 (6,7%)	4 (6,7%)	2 (3,3%)	27 (45%)*	7 (11,6%)
	$p=0,158$		$p=0,561$		$p=0,852$		$p=0,032$	
Контроль (n=50)	43 (86,0%)		17 (14,0%)		0 (0%)		32 (64,0%)	

Примечание: *, ** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$ и $p<0,01$.

Полужирным шрифтом выделены значения p -уровня, рассчитанные согласно тесту Мак-Немара с поправкой Йейтса

Таблица 74 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в группе сравнения

Диагноз МКБ10 группы	Показатели по количеству составу морфологических типов микроорганизмов (n, %)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Мак-Немара							
	Кокки		Диплококки		Палочки		Нитчатые	
	до	после	до	после	до	после	до	после
К05.0 (n=26) Острый гингивит	14 (53,8%)	20 (76,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,8%)	0 (0%)	6 (22,8%)	2 (7,6%)
	$p=0,158$		$p=1,0$		$p=0,945$		$p=0,598$	
К05.1 (n=60) Хронический гингивит	29 (48,3%)	41 (68,3%)	5 (8,3%)	3 (5,0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (16,7%)	4 (6,6%)
	$p=0,090$		$p=0,851$		$p=1,0$		$p=0,561$	
К05.2 (n=62) Острый пародонтит	43 (69,3%)	45 (72,6%)	7 (11,3%)	5 (8,1%)	3 (4,8%)	2 (3,2%)	33 (53,2%)*	12 (19,3%)
	$p=0,739$		$p=0,851$		$p=0,964$		$p=0,019$	
К05.3 (n=60) Хронический пародонтит	30 (50,0%)	33 (55,0%)	6 (10,0%)	3 (5,0%)	5 (8,3%)	2 (3,3%)	27 (45%)	18 (30,0%)
	$p=0,692$		$p=0,851$		$p=0,778$		$p=0,299$	
Контроль (n=50)	43 (86,0 %)		17 (14,0 %)		0 (0%)		32 (64,0%)	

Примечание: * - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$.

Полужирным шрифтом выделены значения p -уровня, рассчитанные согласно тесту Мак-Немара с поправкой Йейтса.

Таблица 75 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 после комплексного лечения в группах сравнения и основной между собой и с контролем

Диагноз МКБ10 С	Показатели по количеству составу морфологических типов микроорганизмов (n, %)							
	p-уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса)							
	p-уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию хи-квадрат							
	Кокки		Диплококки		Палочки		Нитчатые	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
K05.0 Острый гингивит (n=26)	22 (84,6%) <i>p</i> =0,871	20 (76,9%) <i>p</i> =0,319	1 (3,8%)* <i>p</i> =0,009	0 (0%)* <i>p</i> =0,003	1 (3,8%) <i>p</i> =0,999	0 (0%) <i>p</i> =1,0	1 (3,8%)* <i>p</i> <0,001	2 (7,6%)* <i>p</i> <0,001
	<i>p</i> =0,482		<i>p</i> =0,969		<i>p</i> =0,969		<i>p</i> =0,999	
K05.1 Хронический гингивит(n=60)	40 (66,6%)* <i>p</i> =0,019	41 (68,3%)* <i>p</i> =0,030	2 (3,3%)* <i>p</i> <0,001	3 (5,0%)* <i>p</i> <0,001	1 (1,7%) <i>p</i> =0,999	0 (0%) <i>p</i> =1,0	4 (6,7%)* <i>p</i> <0,001	4 (6,6%)* <i>p</i> <0,001
	<i>p</i> =0,846		<i>p</i> =0,998		<i>p</i> =0,999		<i>p</i> =1,0	
K05.2 Острый пародонтит (n=62)	47 (75,8%) <i>p</i> =0,178	45 (72,6%) <i>p</i> =0,086	4 (6,5%)* <i>p</i> <0,001	5 (8,1%)* <i>p</i> =0,002	1 (1,6%) <i>p</i> =0,999	2 (3,2%) <i>p</i> =0,887	8 (12,9%)* <i>p</i> <0,001	12 (19,3%)* <i>p</i> <0,001
	<i>p</i> =0,682		<i>p</i> =0,998		<i>p</i> =0,999		<i>p</i> =0,329	
K05.3 Хронический пародонтит (n=60)	40 (66,7%)* <i>p</i> =0,019	33 (55,0%)* <i>p</i> <0,001	4 (6,7%)* <i>p</i> <0,001	3 (5,0%)* <i>p</i> <0,001	2 (3,3%) <i>p</i> =0,871	2 (3,3%) <i>p</i> =0,871	7 (11,6%)* <i>p</i> <0,001	18 (30,0%)* <i>p</i> <0,001
	<i>p</i> =0,191		<i>p</i> =0,999		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =0,014	
Контроль (n=50)	43 (86,0%)		17 (14,0%)		0 (0%)		32 (64,0%)	

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

- различие основной группы от группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$.

Полужирным шрифтом выделены значения p -уровня, рассчитанные согласно тесту Мак-Немара с поправкой Йейтса.

Таблица 76 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в основной группе

Диагноз МКБ10 группы	Показатели по количеству составу морфологических типов микроорганизмов (n, %)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Мак-Немара							
	Фузобактерии		Актиномицеты		Спирохеты		Кандида	
	до	после	до	после	до	после	до	после
К05.0 (n=26) Острый гингивит	2 (7,6%)	0 (0%)	7 (26,9%)	0 (0%)	4 (15,4%)	0 (0%)	1 (3,8%)	0 (0%)
	$p=0,721$		$p=0,333$		$p=0,614$		$p=0,945$	
К05.1 (n=60) Хронический гингивит	3 (5,0%)	0 (0%)	11 (18,3%)	0 (0%)	6 (10%)	0 (0%)	1 (1,7%)	0 (0%)
	$p=0,818$		$p=0,315$		$p=0,607$		$p=0,964$	
К05.2 (n=62) Острый пародонтит	4 (6,5%)	0 (0%)	16 (25,8%)	2 (3,2%)	24 (38,7%)*	0 (0%)	3 (4,8%)	0 (0%)
	$p=0,750$		$p=0,190$		$p=0,10$		$p=0,821$	
К05.3 (n=60) Хронический пародонтит	5 (8,3%)	0 (0%)	9 (15,0%)	2 (3,3%)	21 (35%)*	0 (0%)	3 (5,0%)	0 (0%)
	$p=0,675$		$p=0,534$		$p=0,040$		$p=0,818$	
Контроль (n=50)	8 (16,0%)		15 (30,0%)		8 (16,0%)		0 (0%)	

Примечание: * - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,01$.

Полужирным шрифтом выделены значения p -уровня, рассчитанные согласно тесту Мак-Немара с поправкой Йейтса

Таблица 77 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитограмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в группе сравнения

Диагноз МКБ10 группы	Показатели по количеству составу морфологических типов микроорганизмов (n, %)							
	Сравнение до и после лечения по критерию Мак-Немара							
	Фузобактерии		Актиномицеты		Спирохеты		Кандида	
	до	после	до	после	до	после	до	после
К05.0 (n=26) Острый гингивит	1 (3,8%)	0 (0%)	6 (23,1%)	0 (0%)	4 (15,4%)	0 (0%)	1 (3,8%)	0 (0%)
	<i>p</i> =0,945		<i>p</i> =0,418		<i>p</i> =0,614		<i>p</i> =0,945	
К05.1 (n=60) Хронический гингивит	3 (5,0%)	0 (0%)	12 (20%)	0 (0%)	6 (10%)	0 (0%)	2 (3,4%)	0 (0%)
	<i>p</i> =0,818		<i>p</i> =0,269		<i>p</i> =0,607		<i>p</i> =0,891	
К05.2 (n=62) Острый пародонтит	5 (8,1%)	0 (0%)	15 (24,2%)	1 (1,6%)	25 (40,3%)**	0 (0%)	3 (4,8%)	0 (0%)
	<i>p</i> =0,681		<i>p</i> =0,194		<i>p</i> =0,008		<i>p</i> =0,821	
К05.3 (n=60) Хронический пародонтит	4 (6,7%)	0 (0%)	9 (15,0%)	2 (3,3%)	21 (35,0%)*	0 (0%)	2 (3,4%)	0 (0%)
	<i>p</i> =0,746		<i>p</i> =0,534		<i>p</i> =0,040		<i>p</i> =0,891	
Контроль (n=50)	8 (16,0%)		15 (30,0%)		8 (16,0%)		0 (0%)	

Примечание: *, ** - различие до и после лечения статистически значимо при $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно.

Полужирным шрифтом выделены значения *p*-уровня, рассчитанные согласно тесту Мак-Немара с поправкой Йейтса.

Таблица 78 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 после комплексного лечения в группах сравнения и основной между собой и с контролем

Диагноз МКБ10 С	Показатели по количеству составу морфологических типов микроорганизмов (<i>n</i> , %)							
	<i>p</i> -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса)							
	<i>p</i> -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию хи-квадрат							
	Фузобактерии		Актиномицеты		Спирохеты		Кандида	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
К05.0 Острый гингивит(<i>n</i> =26)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)**	0 (0%)**	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =0,005	<i>p</i> =0,005	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =1,0	<i>p</i> =1,0
	<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0	
К05.1 Хронический гингивит(<i>n</i> =60)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)***	0 (0%)***	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =1,0	<i>p</i> =1,0
	<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0	
К05.2 Острый пародонтит (<i>n</i> =62)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,2%)**	1 (1,6%)**	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =1,0	<i>p</i> =1,0
	<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =0,998		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0	
К05.3 Хронический пародонтит (<i>n</i> =60)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,3%)***	2 (3,3%)***	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =0,079	<i>p</i> =1,0	<i>p</i> =1,0
	<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0		<i>p</i> =1,0	
Контроль (<i>n</i> =50)	8 (16,0%)		15 (30,0%)		8 (16,0%)		0 (0%)	

Примечание: **, *** - различие с контролем статистически значимо при $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

Полужирным шрифтом выделены значения *p*-уровня, рассчитанные согласно тесту Мак-Немара с поправкой Йейтса.

Таблица 79 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в основной группе

Диагноз МКБ10 группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)					
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона					
	Початки		Смешанная		Простейшие (амебоидные)	
	до	после	до	после	до	после
К05.0 ($n=26$) Острый гингивит	1 (3,8%)	0 (0%)	12 (46,2%) ^{**}	1 (3,8%)	1 (3,8%)	0 (0%)
	$p=0,945$		$p=0,005$		$p=0,945$	
К05.1 ($n=60$) Хронический гингивит	1 (1,7%)	0 (0%)	20 (33,3%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)	0 (0%)
	$p=0,964$		$p=0,078$		$p=0,891$	
К05.2 ($n=62$) Острый пародонтит	11 (17,7%)	2 (3,2%)	28 (45,2%) [*]	3 (4,8%)	34 (54,8%) ^{***}	0 (0%)
	$p=0,420$		$p=0,012$		$p<0,001$	
К05.3 ($n=60$) Хронический пародонтит	8 (13,3%)	2 (3,3%)	23 (38,3%) [*]	2 (3,3%)	41 (68,3%) ^{***}	0 (0%)
	$p=0,600$		$p=0,036$		$p<0,001$	
Контроль ($n=50$)	0 (0%)		21,0 (42%)		0 (0%)	

Примечание: ^{*}, ^{**}, ^{***} - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 80 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 до и после комплексного лечения в группе сравнения

Диагноз МКБ10 группы	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)					
	Сравнение до и после лечения по критерию Вилкоксона					
	Початки		Смешанная		Простейшие (амебоидные)	
	до	после	до	после	до	после
К05.0 ($n=26$) Острый гингивит	2 (7,2%)	1 (3,8%)	11 (42,3%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	0 (0%)
	$p=0,944$		$p=0,134$		$p=0,945$	
К05.1 ($n=60$) Хронический гингивит	1 (1,7%)	1 (1,7%)	19 (31,7%)	2 (3,4%)	1 (1,7%)	0 (0%)
	$p=1,0$		$p=0,944$		$p=0,964$	
К05.2 ($n=62$) Острый пародонтит	10 (16,1%)	2 (3,2%)	28 (45,2%)*	4 (6,6%)	35 (56,4%)**	2 (3,2%)
	$p=0,479$		$p=0,015$		$p=0,002$	
К05.3 ($n=60$) Хронический пародонтит	7 (11,7%)	2 (3,3%)	22 (36,7%)	6 (9,9%)	40 (66,7%***)	5 (8,3%)
	$p=0,670$		$p=0,107$		$p<0,001$	
Контроль ($n=50$)	0 (0%)		21 (42,0%)		0 (0%)	

Примечание: *, **, *** - различие до и после лечения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Таблица 81 – Количественный состав по показателям морфологических типов микроорганизмов по данным цитогрaмм у больных с ВЗП по МКБ -10 после комплексного лечения в группах сравнения и основной между собой и с контролем

Диагноз МКБ - 10 С	Показатели единиц в поле зрения ($m \pm \sigma$)					
	<i>p</i> -уровень сравнения с показателями контроля согласно критерию Манна-Уитни					
	<i>p</i> -уровень сравнения показателей основной группы и группы сравнения согласно критерию Манна-Уитни					
	Початки		Смешанная		Простейшие (амебоидные)	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
К05.0 Острый гингивит($n=26$)	0 $p=1,0$	1 (3,8%) $p=1,0$	1 (3,8%)** $p=0,002$	1 (3,8%)** $p=0,002$	0 (0%) $p=1,0$	0 (0%) $p=1,0$
	$p=0,999$		$p=1,0$		$p=1,0$	
К05.1 Хронический гингивит($n=60$)	0 $p=1,0$	1 (1,7%) $p=0,999$	2 (3,4%)*** $p<0,001$	2 (3,4%)*** $p<0,001$	0 (0%) $p=1,0$	0 (0%) $p=1,0$
	$p=0,999$		$p=1,0$		$p=1,0$	
К05.2 Острый пародонтит ($n=62$)	2 (3,2%) $p=0,573$	2 (3,2%) $p=0,573$	3 (4,8%)*** $p<0,001$	4 (6,6%)*** $p<0,001$	0 (0%) $p=1,0$	2 $p=0,558$
	$p=1,0$		$p=0,999$		$p=1,0$	
К05.3 Хронический пародонтит ($n=60$)	2 (3,3%) $p=0,558$	2 (3,3%) $p=0,558$	2 (3,3%)*** $p<0,001$	6 (9,9%)*** $p<0,001$	0 (0%) $p=1,0$	5 (8,3%)* $p=0,037$
	$p=1,0$		$p=0,273$		$p=1,0$	
Контроль ($n=50$)	0 (0%)		21 (42,0%)		0 (0%)	

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

Полужирным шрифтом выделены значения *p*-уровня, рассчитанные согласно тесту Мак-Немара с поправкой Йейтса.

Далее представлены фотографии цитогрaмм микробных пейзажей у пациентов до и после комплексного лечения в основной группе II и группе сравнения I (Рисунок 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47).

На рисунке 40 представлен пейзаж содержимого пародонтального кармана в группе сравнения до лечения: микст флора, количество лейкоцитов более 40 в поле зрения, из простейших амебоидная клетка.

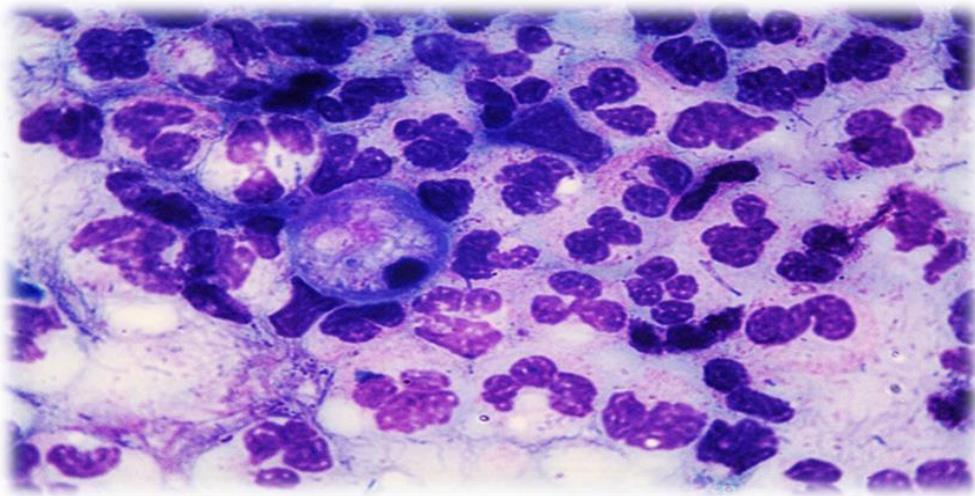


Рисунок 40 - Пациент В., 1960 г.р., цитогрaмма микст флора и лейкоциты увеличение x1000 до лечения (группа сравнения I).

После традиционной терапии в группе сравнения I эпителий с адгезированной кокковой флорой, фон- слизь, единичный сегментоядерный нейтрофил с признаками фагоцитоза, микрофлора на эпителии сохраняется, что показывает о недостаточности традиционной терапии (Рисунок 41).

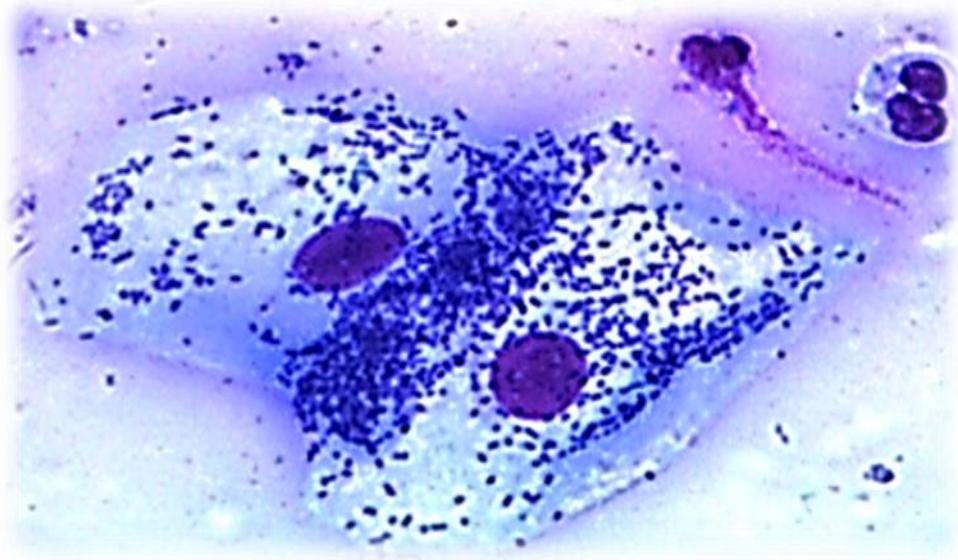


Рисунок 41- Пациент В., 1960 г.р, цитограмма, эпителий с адгезированной кокковой флорой увеличение x1000 (группа сравнения I) после традиционной терапии.

До лечения с диагнозом гингивит выявлено десневой сосочек микст флора: колонии кокков, палочек, нитчатые, фузобактерии (основная группа II) (Рисунок 42).

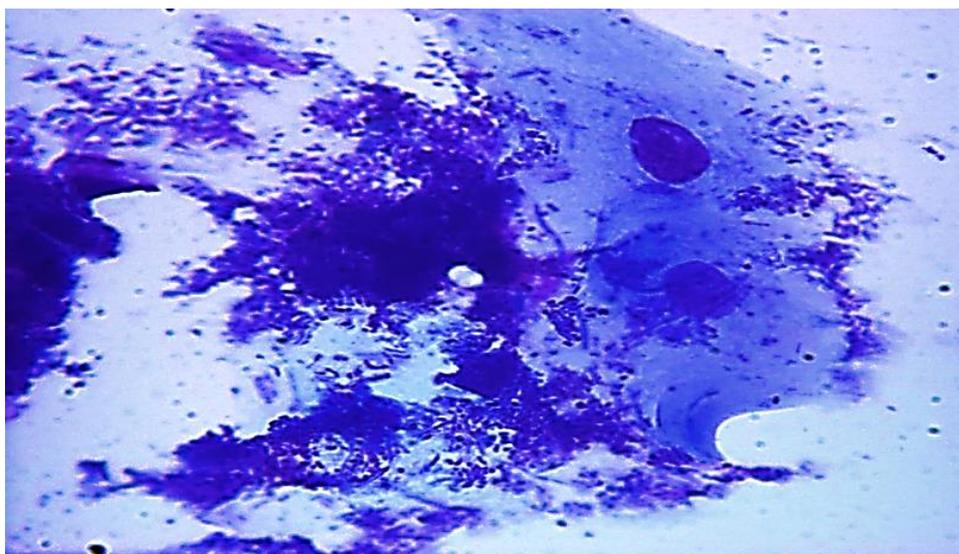


Рисунок 42 – Пациент Н., 1982 г.р, цитограмма, микст флора, увеличение x1000. До лечения гингивит - (основная группа II).

После комплексного лечения гингивита в основной группе II выявляется -десневой сосочек: единичные кокко-бацилярная флора и единичные лейкоциты в поле зрения, что доказывает эффективность предложенного усовершенствованного алгоритма комплексного лечения с применением мази и карандаша (Рисунок 43).

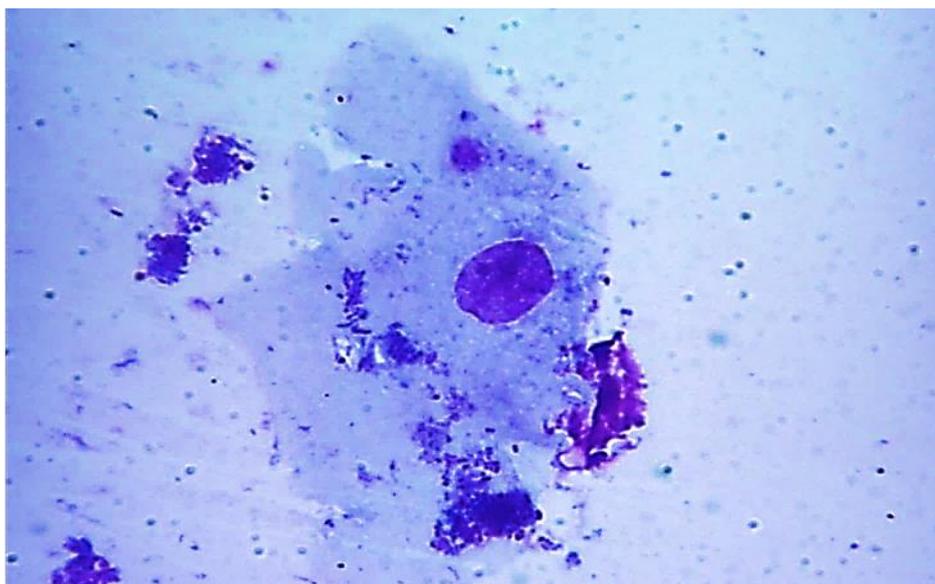


Рисунок 43 - Пациент Н., 1982 г.р., цитограмма, единичная флора в соскобе с десневого сосочка увеличение x1000. После лечения гингивит (основная группа II).

На рисунке 44 представлена цитограмма до лечения пародонтита в основной группе II микст флора: колонии кокков, палочек, нитчатые, извитые, фузобактерии более 40 в поле зрения, лейкоциты более 40 в поле зрения, эритроциты более 40 в поле зрения.

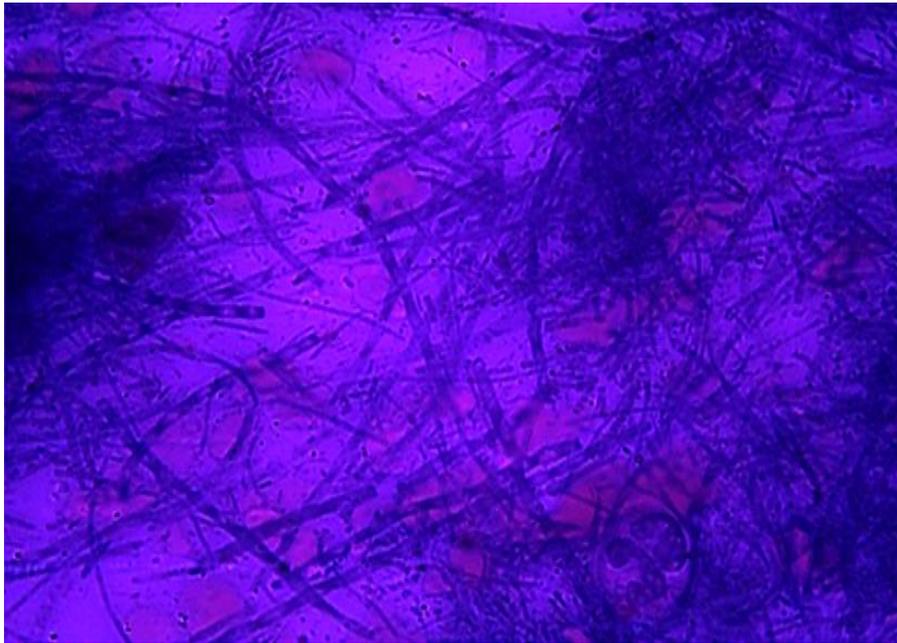


Рисунок 44 – Пациент А., 1977 г.р., цитограмма, микст флора, эритроциты
увеличение x1000 до лечения пародонтит (основная группа II).

Цитограмма пациента после лечения (основная группа II)
микроорганизмы: единичные кокки и лейкоциты в поле (Рисунок 45).

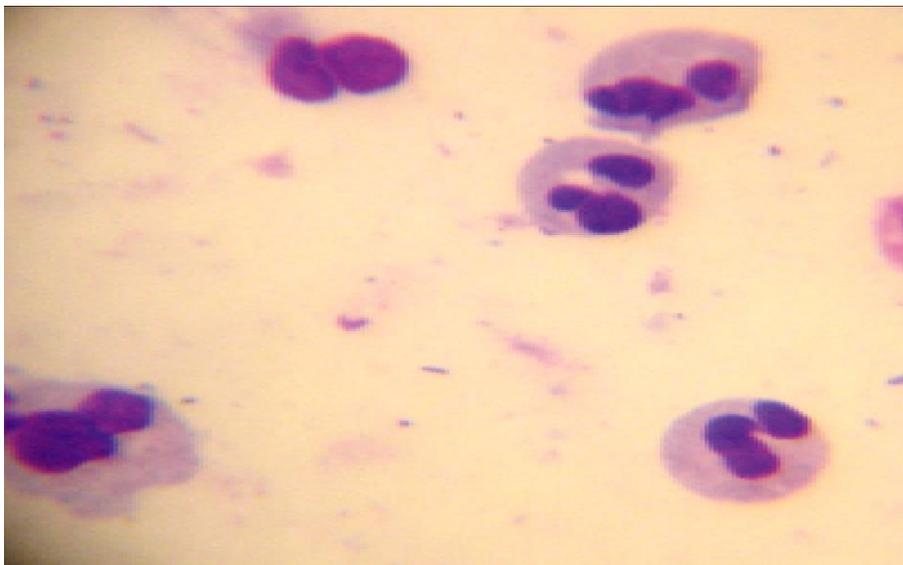


Рисунок 45 - Пациент А., 1977 г., цитограмма, увеличение x1000 после
лечения пародонтит (основная группа II).

На рисунке 46 после лечения пародонтита (основная группа II) эпителиальные клетки полигональной формы, двухъядерные клетки, ядра овальной формы, фибробласты в поле зрения.

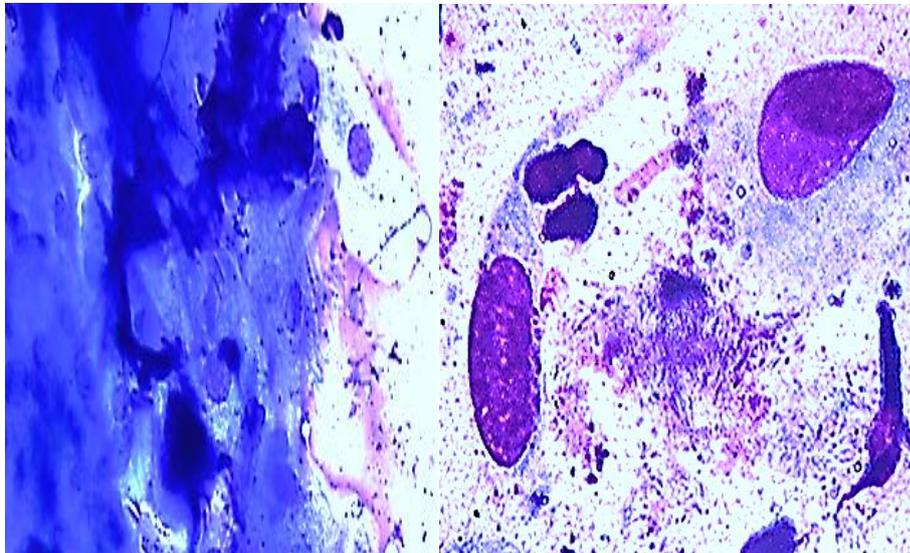


Рисунок 46 - Пациент Р.П.Г., 1986 г., цитограмма увеличение x1000 после лечения пародонтита (основная группа II).

На рисунке 47 цитограмма после лечения пародонтита: нити коллагена (основная группа II). Нормализация структуры клеток плоского эпителия, увеличение количества волокон коллагена. Коллаген стимулирует формирование первичной костной мозоли восстановление органоспецифического строения эпителия, клетки нижних слоев, полигональной формы, плотно прилегают друг к другу, ядра продолговатой формы, эпителизация без рубца (чешуйки отсутствуют), лейкоциты до 10 в поле зрения разрушенные и целые.

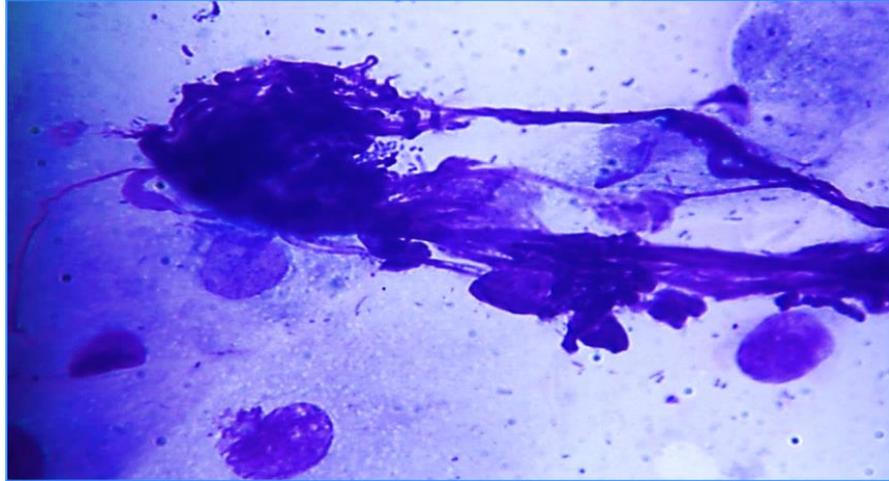


Рисунок 47- Пациент Г.Н.А., 1983 г. цитограмма - нити коллагена
увеличение $\times 1000$ после лечения пародонтита (основная группа II).

В основной группе II в цитологических препаратах выявляется эпителизация кармана: клетки плоского эпителия и ядро вытянутой формы, фибробласты 5-6 в поле зрения. В цитологических препаратах у больных ВЗП в основной группе II: лейкоциты до 15 в поле зрения, разрушенные, скудная смешанная микрофлора, число клеток с признаками деструкции (вакуолизированные, голоядерные) в 1 поле зрения снижалось, ороговения, высокой функциональной фагоцитарной активности (аутоагрессивные), количество поверхностных эпителиальных клеток увеличивалось, т.е. идет формирование поверхностного эпителия, ядра овальной формы, 5-6 фибробластов с интегриновыми рецепторами, осуществляют их миграцию (Рисунок 48).

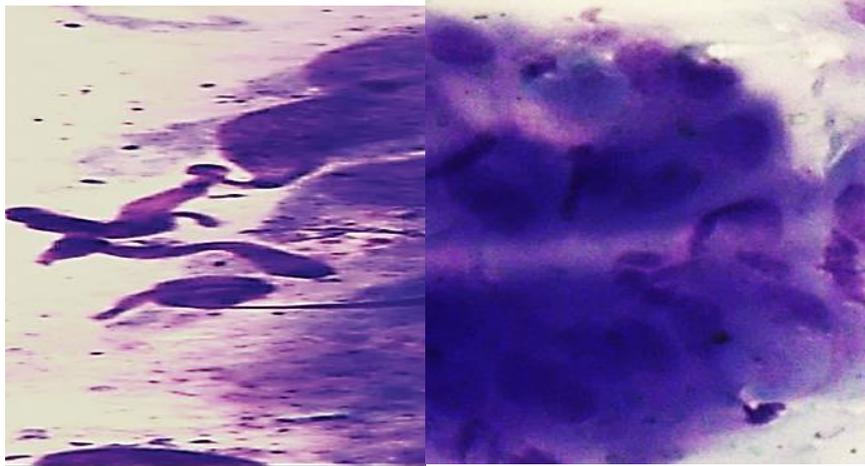


Рисунок 48- Пациент А., 1977 г.р. цитограмма после лечения, увеличение x1000 (основная группа II).

На рисунке 49 представлена цитограмма после лечения восстановление органоспецифического строения эпителия, клетки полигональной формы, плотно прилегают друг к другу, ядра продолговатой формы, эпителизация без рубца (чешуйки отсутствуют), лейкоциты до 10 в поле зрения разрушенные (основная группа II).

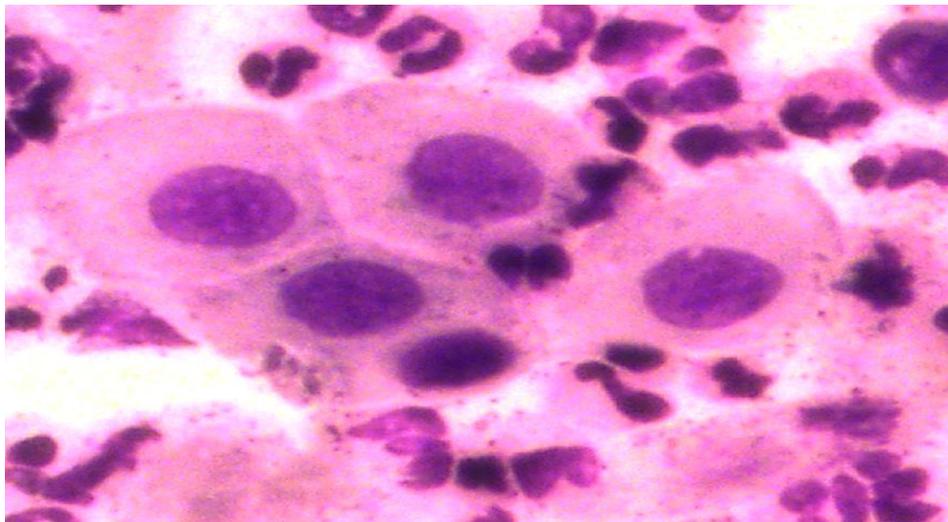


Рисунок 49 – Пациент Н., 1982 г., цитограмма эпителия после лечения, увеличение x1000. После лечения (основная группа II).

Эпителиальные клетки обеспечивают многоуровневую защиту: пассивный гуморальный через антиген-неспецифический врожденный гуморальный к высокоспецифическому адаптивному с переходом от местного к системному иммунитету. Пласт эпителия нормального физиологического строения является не только физическим барьером, но и биологическим, т.к. при воспалении стимулирует продукцию противомикробных пептидов, экспрессию цитокинов, появление дендритных клеток говорит о дисбалансе микробиоты или присутствии патогенной флоры, цитокины на ранних стадиях показывают о нарушении барьерной функции эпителия патогенной микрофлорой, т.е. являются и ранними признаками проявления патологии.

Исследование отпечатков биоматериала с десны после применения комплекса лекарственных форм стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия экспериментально разработанных на основе продукта пчеловодства и впервые в пародонтологии экстракта мелонеллы показали усиление фагоцитарной активности и уменьшение содержания бактериальной флоры, с ранозаживляющей и противовоспалительной активностью, не вызывает дисбактериоза.

Таким образом, местное лечение ВЗП в составе стоматологической мази и карандаша экспериментально разработанных на основе продукта пчеловодства и впервые в пародонтологии экстракта мелонеллы иммуномодулирующего действия (стимулятор метаболических и репаративных процессов в тканях). Комбинированное применение стоматологической мази и карандаша на основе экстракта мелонеллы пролонгированным действием, позволяющий создавать высокую концентрацию действующих веществ в десневой жидкости пародонтального кармана и оказывать непосредственное влияние на штаммы микробов, инициирующие патологический процесс, способствует улучшению

гемодинамики, крово- и лимфообращения в тканях пародонта, нормализует трофику и обмен веществ, угнетает рост патологических грануляций, уменьшает воспалительные и застойные явления, повышает активность соединительной ткани, фагоцитарную активность лейкоцитов и ускоряет регенерацию, стимулирует неспецифическую реактивность тканей и защитных сил организма.

Результаты теста миграции лейкоцитов после комплексного лечения выявили некоторые различия в показателях у больных ВЗП основной группы II и группы сравнения I. Изменения показателей миграции лейкоцитов у пациентов после традиционной терапии в группе сравнения I показали, что на фоне лечения исходное количество лейкоцитов в ротовой полости у пациентов ВЗП не отличались от уровня в контроле: после провокации сохранялась повышенная реакция клеток на действие хематтрактанта в группе больных K05.2 и снижались –K05.3, в группе K05.0 и K05.1 практически не отличались от уровня в контроле. Оценку сравнения исходного уровня лейкоцитов с показателями после проведения провокации спустя 10-20 минут проводили на основе критерия Вилкоксона для зависимых выборок, сравнения значения с контролем проводили согласно критерию Манна-Уитни.

После стимулирующего действия хематтрактанта (через 10-минут) содержание лейкоцитов в смывах полости рта при ВЗП K05.0, K05.1 и K05.2 соответствовало контрольной группе ($p>0,1$), при хроническом пародонтите сохранялись на уровнях, превышавших контроль ($p<0,05$), что свидетельствует о сохранении напряженности иммунного реагирования у больных с K05.3 после проведения традиционной терапии в группе сравнения (Таблица 82). После прекращения действия хематтрактанта содержание лейкоцитов в смывах полости рта при всех формах ВЗП соответствовало уровню группе контроля.

Таблица 82 - Показатели теста миграции лейкоцитов у больных воспалительными заболеваниями пародонта в группе сравнения ($m \pm \sigma$)

Показатели	Группы				
	Контроль (n=50)	K05.0 (n=26)	K05.1 (n=60)	K05.2 (n=62)	K05.3 (n=60)
Количество лейкоцитов: исходное $\times 10^9/\text{л}$	0,50 \pm 0,02	0,53 \pm 0,08	0,77 \pm 0,18	0,63 \pm 0,11	0,46 \pm 0,23
	Сравнение с контролем	$p=0,845$	$p=0,108$	$p=0,207$	$p=0,813$
через 10 мин после провокации (стимуляция) $\times 10^9/\text{л}$.	0,72 \pm 0,04* $p=0,015$	0,72 \pm 0,03* $p=0,017$	0,71 \pm 0,32 $p=0,412$	0,56 \pm 0,19 $p=0,345$	0,25 \pm 0,06 $p=0,121$
	Сравнение с контролем	$p=0,876$	$p=0,945$	$p=0,341$	$p=0,025$
через 20 мин после провокации (восстановление) $\times 10^9/\text{л}$	0,24 \pm 0,06** $p=0,009$	0,22 \pm 0,05** $p=0,008$	0,24 \pm 0,03*** $p<0,001$	0,31 \pm 0,08* $p=0,023$	0,37 \pm 0,09 $p=0,412$
	Сравнение с контролем	$p=0,977$	$p=0,988$	$p=0,265$	$p=0,119$

Примечание: *, **, *** - различие с исходными значениями группы сравнения статистически значимо при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

Изменения показателей миграции лейкоцитов у пациентов после проведения терапии с применением стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия на основе экстракта мелонеллы в основной группе II показал, что на фоне лечения исходное количество лейкоцитов в ротовой полости у больных ВЗП также не отличались от уровня параметров в группе сравнения I: после провокации сохранялась повышенная реакция клеток на действие хематтрактанта в группе пациентов K05.2 и снижалась – при K05.3 ($p<0,05$), при гингивите K05.0 и K05.1 практически не отличались от уровня в группе сравнения ($p>0,05$). После прекращения действия хематтрактанта содержание лейкоцитов в смывах полости рта при гингивите K05.0 и K05.1 соответствовало группе сравнения, при остром пародонтите сохранялись на уровнях, превышающих в группе сравнения только K05.2

($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в тканях десны и незначительном сохранении напряженности иммунного реагирования у больных К05.3 после проведения традиционной терапии в основной группе (Таблица 83).

Таблица 83 - Показатели теста миграции лейкоцитов у больных воспалительными заболеваниями пародонта в основной группе ($m \pm \sigma$)

Показатели	Группы				
	Контроль (n=50)	К05.0 (n=26)	К05.1 (n=60)	К05.2 (n=62)	К05.3 (n=60)
Количество лейкоцитов: исходное $\times 10^9/\text{л}$	0,50 \pm 0,02	0,55 \pm 0,01	0,81 \pm 0,15	0,76 \pm 0,12	0,48 \pm 0,06
	Сравнение с контролем	$p=0,433$	$p=0,109$	$p=0,103$	$p=0,925$
через 10 минут после провокации (стимуляция) $\times 10^9/\text{л}$	0,72 \pm 0,04* $p=0,015$	0,71 \pm 0,02 $p=0,068$	0,73 \pm 0,07 $p=0,456$	0,61 \pm 0,22 $p=0,369$	0,28 \pm 0,11* $p=0,055$
	Сравнение с контролем	$p=0,966$	$p=0,943$	$p=0,784$	$p=0,001$
через 20 минут после провокации (восстановление) $\times 10^9/\text{л}$	0,24 \pm 0,06** $p=0,009$	0,31 \pm 0,14* $p=0,011$	0,37 \pm 0,03* $p=0,014$	0,59 \pm 0,05 $p=0,075$	0,33 \pm 0,22 $p=0,015$
	Сравнение с контролем	$p=0,209$	$p=0,277$	$p=0,051$	$p=0,211$

Примечание: *, **, *** - различие с исходными значениями группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

Полного восстановления фонового количества лейкоцитов в промывной жидкости в тесте миграции лейкоцитов также не наблюдалось, сохранялась высокая миграционная активность лейкоцитов в ротовой полости после стимуляции яичным альбумином, отсутствовало восстановление их количества после прекращения стимуляции хематтрактанта, что отражает сохранение нарушений функциональной активности лейкоцитов у больных ВЗП после лечения.

Таким образом, применение в основной группе стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия на основе экстракта мелонеллы приводило к улучшению клинических показателей по стоматологическим индексам и лабораторным показателям местных факторов защиты по функциональным (sIgA, лизоцим, тест миграции лейкоцитов) данным, в сравнение с показателями до лечения и с традиционной терапией в группе сравнения применявших с Метрогил дента[®], но до уровня контрольной группы не восстанавливались, так как видимо продолжают действовать эндогенные факторы и биологически активные вещества: простагландины, продукты перекисного окисления, свободные радикалы, эндотоксины, экзоэнзимы, антигенный материал и др.

Применение только антисептической и противовоспалительной терапии в ситуации развившегося острого и хронического воспалительного процесса у пациентов с ВЗП при традиционной терапии недостаточно, о чем свидетельствуют полученные нами результаты. Для стабилизации мультифакторной и полирезистентной патологии пародонта необходима пролонгация воздействия на патогенез лечебных средств с применением иммунокорректирующей терапии. Совместное использование нами стоматологической мази и карандаша пролонгированными действия на основе биопрепарата экстракта мелонеллы увеличивает время воздействия активно действующих лекарственных форм оригинального состава на патологический очаг воспаления, даёт возможность стабилизировать процесс, увеличить фазу ремиссии, провести по показаниям следующие этапы лечения оперативные и ортопедические манипуляции в наиболее благоприятном состоянии параметров местного иммунитета, что подтверждено у пациентов в основной группе исследования. Благодаря своей неинвазивности, разработанный алгоритм выглядит наиболее привлекательным в лечении ВЗП и обладает многогранным эффектом,

воздействуя на микробный фактор, воспалительные, иммунные, пролиферативные процессы в тканях пародонта. Своевременная коррекция выявленных нарушений местного иммунитета позволила не только предупредить дальнейшее развитие патологии, но и минимизировать возникновение и течение патологического процесса в пародонтальном комплексе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вышеизложенные результаты исследования дают возможность их обсуждения в аспекте поставленных задач. Необходимо учитывать, что распространённость ВЗП по данным ВОЗ составляет от 65 до 98% в мире. При этом в Российской Федерации распространённость данной патологии составляет от 80% до 90% в группе работающих и ведущих социально-значимую активность населения. В Республике Башкортостан признаки заболеваний пародонта занимают по частоте и распространённости среди всех стоматологических заболеваний второе место после кариеса (Иорданишвили А.К. и др., 2018; Янушевич О.О. и др., 2018; Булгакова А.И. и др., 2019; Кузьмина Э.М. и др., 2019; Орехова Л.Ю. и др., 2019;). Распространённость ВЗП в г. Уфа определяется как высокая и различна в разных стоматологических организациях.

В силу этого, первой задачей нашего исследования стало изучение распространённости и интенсивности ВЗП у населения, проживающих на территории в «промышленной» или в группе I и «административной» группе II части г.Уфа, а также выявление в данных группах различий социально-гигиенических факторов риска, которые могут демонстрировать показатели системной и местной резистентности организма.

Нами установлено, что распространённость ВЗП среди взрослого населения в г.Уфа находится на высоком уровне по индексу КПИ в группе I составило от 93,7% до 89,3% в группе II, что превышает распространённость ВЗП в сравнение со средним по РФ в 1,07 раз. Различия в обращаемости за пародонтологической помощью в группе I больше на 3,16% чем в группе II, а проводимые пародонтологические манипуляции на 4,99% меньше. Показатель заболеваемости ВЗП составил 20,59 в группе I, а в группе II соответственно-17,3, что указывает на различную степень интенсивности эпидемического процесса ВЗП в г.Уфа. Выявленная интенсивность ВЗП в г. Уфа по индексу CPITN тоже различна - в группе I диагностировано ВЗП у 86,3%, а в группе II у 82,6% лиц.

Дополнены факты о приоритетной значимости системных факторов риска: у пациентов с ВЗП в группе I, в которой выявлены более высокие значения: соматической и профессиональной патологии, а также местных факторов риска: в группе I - индексы КПУ, КПИ, нуждаемости в протезировании, аномалии строения мягких и твердых тканей зубочелюстной системы провоцирующие возникновение и прогрессирование воспалительных заболеваний пародонта разной степени тяжести, что подтверждают исследования некоторых авторов (Усманова И.Н. и др., 2015; Шафеев И.Р. и др., 2016; Аверьянов С.В. и др., 2017; Герасимова Л.П. и др., 2017). Риск к развитию заболевания по индексу КПИ в группе I нами выявлено – у 4,2% лиц. В группе II риск к заболеванию определен у 2,5% населения. Здоровые лица, не имеющие заболевания пародонта в группе I в 3,9 раз меньше, чем проживающие в группе II мегаполиса.

У пациентов, обратившихся за пародонтологической помощью установлены некоторые закономерности в процессе обследования: отсутствие системы самоконтроля и самооздоровления населения в г. Уфа; недостаточный уровень гигиенического образования, а так же недостаточное междисциплинарное взаимодействие стоматологов всех специальностей и врачей- интернистов по вопросам диагностики, комплексного лечения и поддерживающей терапии ВЗП, влияющие на уровень оказания пародонтологической помощи населению, что отвечает второй задачи нашего исследования.

При рассмотрении третьей задачи - изучения клинико-иммунологического статуса клеточного и гуморального иммунитета, а также микробиологического пейзажа ротовой полости у лиц с ВЗП, нами установлены данные, дополняющие знания об изменении гуморального и клеточного иммунитета полости рта у больных с ВЗП. Определение выраженности иммунодефицитных состояний у больных ВЗП показало, что с повышением степени тяжести ВЗП увеличивается степень иммунодефицита в 2 раза при гингивите и в 5 раз при пародонтите в сравнение с контрольной группой, сопровождающиеся увеличением

инфекционного синдрома (ОРВИ, бронхолегочной системы) и аллергических заболеваний. Гематологические показатели лейкоцитарного спектра крови отражали развитие выраженной воспалительной реакции у лиц с ВЗП, особенно в группе K05.3 отличались статистически значимым повышением числа (общего числа лейкоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных лейкоцитов, моноцитов и СОЭ), в тоже время результаты показателей красных клеток крови не выявили статистически значимых отклонений их значений от показателей здоровых лиц. Иммунологическое исследование системного иммунитета показали статистически значимое снижение количества лимфоцитов CD3+, CD4+ и индекса (ИРИ) при тяжелой степени воспаления.

Гуморальное В-звено (CD20+) клеток иммунитета снижено у всех групп, особенно с K05.3 в сравнение с группой контроля. Иммуноглобулины основных классов изменялись статистически значимо только для иммуноглобулина IgM в группах K05.1, K05.2 и K05.3 повышен. Уровни ЦИК в сравнение с группой контроля достоверно повышались в 2 раза при K05.0, K05.1, K05.2 и в 3 раза при хроническом течении пародонтита K05.3. Значения естественных факторов защиты по CD16 статистически значимо снижался при всех формах ВЗП. ФАЛ с прогрессированием воспалительного процесса снижался в 1,5 раза K05.2 и в 2 раза при K05.3. НСТ стимулированный индекс и индекс стимуляции не отличались от результатов группы контроля при всех формах ВЗП.

В полости рта неспецифический гуморальный ответ коррелировал со снижением количества вырабатываемой ротовой жидкости у больных с ВЗП: с повышением степени тяжести ВЗП содержание белка снижалось при K05.3 в 1,4 раза, уровень лизоцима на 16,8% в сравнении с контрольной группой лиц.

Специфические гуморальные факторы защиты показали дисбаланс цитокинового профиля и иммуноглобулинов s-A, A, G, M, E в зависимости от уровня степени тяжести воспаления в тканях пародонта. Нами выявлено, что активатор макрофагальных процессов и стимулятор пролиферации и

дифференцировки клеточных звеньев иммунитета ИЛ-6 был увеличен у больных с ВЗП при всех формах от $0,052 \pm 0,17$ до $5,955 \pm 0,25$ пг/мл. Можно предположить, что ВЗП стимулирует макрофагальные процессы как в начальной, так и при средне-тяжелой стадий данной патологии. При рассмотрении результатов исследования клеточного звена иммунитета в полости рта можно утверждать о сохранности подвижности лейкоцитов у больных с острым гингивитом, повышенной их миграции при хроническом гингивите и нарушениях миграции при хроническом течении пародонтита. В тоже время гуморальное звено иммунитета в большей степени статистически различалось от тяжести патологического процесса в пародонте.

Клеточный состав цитограмм у больных с ВЗП характеризовался увеличением общего количества эпителиальных клеток, снижением клеток с признаками ороговения, функционально активных фагоцитирующих эпителиальных клеток. Наиболее высоким количество лейкоцитов было у лиц с хроническим пародонтитом, при этом у пациентов рассматриваемой группы появлялись единичные моноциты, макрофаги, эозинофилы, снижалось число лимфоцитов, отсутствовали проявления фагоцитоза.

Установлено усиление количества колоний и различных ассоциаций микроорганизмов в виде «микста» при хронизации процессов в пародонте, а при средне-тяжелых формах ВЗП и эндодонтологических поражениях дополнительно выявлялись в 55,5-67,5% случаев амебоидные простейшие, что может демонстрировать подавление местного и системного иммунитета.

Количество пациентов со смешанной микрофлорой увеличивалось (до 45,6% K05.2, против 42,5% в контроле). Количество единичной микрофлоры снижалось с увеличением степени прогрессирования ВЗП, а количество колоний увеличивалось на 92,5% при гингивите и 25,5 раз при заболеваниях пародонта. Сравнительный анализ состояния тканей пародонта у больных гингивитом и пародонтитом, установил соответствие всех пародонтальных индексов степени

тяжести ВЗП.

Полученные нами результаты выявили у лиц с ВЗП до лечения нарушения общей реактивности организма, снижение активности местных факторов естественной защиты при выраженном воспалительном процессе тканей пародонта, что диктовало необходимость поиска наиболее эффективных средств воздействия на механизмы воспаления с учетом этиопатогенеза. В связи с этим, для стабилизации воспалительно-деструктивного процесса ВЗП и дальнейшего предотвращения рецидивов заболевания при мультифакторной и полирезистентной патологии пародонта необходимо использование лекарственных форм, обладающих пролонгацией противовоспалительного действия и иммунокоррекцией.

Усиление лечебного эффекта возможно путем усовершенствования противовоспалительной терапии в очаге воспаления за счет введения фармакологических препаратов широкого спектра терапевтической активности и пролонгированного действия. При разработке составов стоматологической мази и стоматологического карандаша исходили из современных требований комплексного противовоспалительного, антимикробного, ранозаживляющего действия на ткани пародонта. Поэтому мы поставили следующие задачи: четвертая – экспериментально разработать оптимальный состав и технологию получения мягких лекарственных форм стоматологической мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы и стоматологического карандаша с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы пролонгированного действия и изучить фармацевтическую доступность и пятая – разработать технологическую схему получения стоматологической мази с метронидазолом, анестезином и экстрактом мелонеллы и стоматологического карандаша с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом мелонеллы и определить сроки годности и условия хранения разработанных средств.

На основании изучения физико-химических свойств нами был

экспериментально обоснован и разработан оригинальный состав и технологическая схема приготовления стоматологической мази, действующей на основные звенья патогенеза ВЗП, на основе активно действующих веществ с метронидазолом, анестезином и впервые в пародонтологии биопрепаратом продукта пчеловодства экстрактом мелонеллы и дополнительными современными вспомогательными – высокомолекулярных соединений, применяемых в мировой практике для улучшения биофармацевтических свойств и повышения биологической доступности мази.

Использование анестезина обусловлено воздействием на гиперемизированные, отечные, болезненные и раздраженные воспалением ткани десны обезболивающим эффектом, что дополнительно вызывало снижение чувство дискомфорта в полости рта и гиперестезии обнаженных шеек твердых тканей зубов к температурным, химическим, механическим и другим раздражителям. Этиология и патогенез заболеваний пародонта предполагает применение антибактериальных препаратов для снижения повторной колонизации микроорганизмами тканей пародонта и дальнейшего прогрессирования патологического процесса. В связи с этим, мы использовали метронидазол, обладающий широким спектром активности в отношении облигатных анаэробных микробов и простейших. Известно, что нормализация микроциркуляции в поврежденных воспалением участках десны под действием антибактериальных средств происходит опосредованно, так как сами они не обладают свойствами восстановления утраченных в результате патологического процесса компонентов тканей пародонтального комплекса. Поэтому, для улучшения микроциркуляции и регенерации пародонта мы впервые в пародонтологии ввели в состав мази экстракт мелонеллы, обладающей широким спектром биологически активных компонентов и проявляющей иммуномодулирующий и регенерирующий эффекты, изучены технологические показатели и стабильность в процессе хранения. Лечебные свойства экстракта

мелонеллы представлены в шестой главе.

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

Дальнейшие исследования проведены по экспериментальной разработке оригинального состава и технологии производства новой мягкой лекарственной формы в виде стоматологического карандаша, содержащего активные вещества противомикробный метронидазол, пробиотик бактисубтил и впервые в пародонтологии биопрепарат продукта пчеловодства экстракт мелонеллы и вспомогательных дополнительных средств установленный в 7 сериях экспериментальных проб. Введение в основу стоматологического карандаша метронидазола обеспечивает противомикробное действие, пробиотика бактисубтила с целью коррекции дисбиоза и оказывает энтероантисептическое, а введение в состав экстракта мелонеллы стимулятора метаболических и репаративных процессов. обеспечивает иммуномодулирующее, противовирусное действие, улучшает кровообращение, микроциркуляцию, реологические свойства крови, стимулирует регенерацию тканей. Кроме проявления известных свойств, каждый компонент заявляемого состава в совокупности

усиливает свое воздействие, способствует эффекту пролонгации лечебных свойств до 5 часов 30 минут. Полученный стоматологический карандаш в сочетании основных и дополнительных веществ: персикового масла, лутрола F127 и кремофора RH-40 способствуют повышению солюбилизации метронидазола, лучшему распределению действующих веществ в основе, а введение в состав сочетания персикового масла, пчелиного воска, лутрола, кремофора, эмульгатора №1, метилпарабена, парафина и НМПЭ обеспечивают лучшее распределение и высвобождение действующих веществ и повышение фармацевтической доступности. Методом диализа *in vitro* определили биологическую доступность карандашей, который проявляет большой антимикробный эффект в отношении группы анаэробных бактерий, по сравнению с гелем для десен «Метрогил-Дента». Методом тонкослойной хроматографии определили постепенное высвобождение метронидазола из карандаша к 12 часу составляет 54,46%. Водородный показатель (рН) водного извлечения карандашей в диапазоне (6,02-6,05). Экспериментально установлено, что карандаш сохраняет органолептические и лечебные свойства при хранении до 12 месяцев, что может являться перспективной лекарственной формой в практической пародонтологии и позволяет расширить спектр стоматологических средств для местного лечения воспалительных заболеваний пародонта. Карандаш цилиндрической формы, в виде губной помады, удобно держать в руке и гигиеничен для индивидуального применения, что возможно рекомендовать для самостоятельного использования в домашних условиях.

Патогенетическим обоснованием применения комбинированного состава экспериментально разработанных на основе экстракта мелонеллы стоматологической мази и стоматологического карандаша пролонгированного действия в комплексной терапии ВЗП являются ответные реакции иммунитета, опосредованно способствующие поддержанию и увеличению иммуносекретирующей функции слизистой полости рта, а также воздействие на 2

звена патогенеза и получения выраженного противовоспалительного и иммунокорригирующего эффектов, что позволяет расширить ассортимент вновь созданных фармакологических форм для местного лечения воспалительных заболеваний пародонта. Учитывая то, что эффективность разработанных нами новых биопрепаратов пролонгированного действия была подтверждена экспериментально, нам представляло интерес оценить целесообразность их клинического применения с позиций доказательной медицины.

Результатом решения шестой задачи стало клинико-иммунологическое обоснование эффективности применения стоматологической мази и карандаша пролонгированного действия экспериментально разработанных биопрепаратов на основе продукта пчеловодства с экстрактом мелонеллы. Нами было пролечено 770 пациентов, из них в группе сравнения по традиционной схеме, а в основной группе с использованием разработанных биопрепаратов. Эффективность комплексного лечения оказалась выше в основной группе по таким показателям как: улучшение общего состояния, купирование начальных признаков воспалительных явлений и болевых ощущений на вторые сутки; снижение индекса гигиены ОНI-S, РВI, РМА, РI; глубина кармана, снижение или отсутствие подвижности зубов, полная эпителизация десны в среднем на 4-6-е сутки, увеличения периода ремиссии более 1 года, полноценное осуществление индивидуальной гигиены полости рта и в целом наблюдалась стойкая положительная клиническая динамика состояния тканей пародонта. После традиционной терапии приступали к хирургическим операциям и ортодонт-ортопедическим манипуляциям в группе сравнения через 3-6 месяцев, в 2 раза раньше в основной группе, так как редукция всех показателей (ГИ, ПИ, РМА, РВI) наступала в данных группах исследования быстрее, чем в группе сравнения.

В процессе лечения больных с ВЗП с биопрепаратами пролонгированного действия гуморальный и клеточный местный иммунитет нормализовался по некоторым показателям, например, неспецифический гуморальный или имел

тенденцию к этому на примере гуморального специфического. У пациентов с начальными патологическими изменениями в тканях пародонта содержание иммуноглобулинов в РЖ пришло к нормальным значениям. А при пародонтите содержание IgA в РЖ основной группы достигло показателей нормы, то есть синтез данного иммуноглобулина нормализовался. Концентрация s-IgA имело бóльшую тенденцию к нормализации у больных в основной группе. Так как молекула антитела IgA из сывороточной в секреторную форму переходит в клетках эпителия при недостаточности содержания s-IgA, можно предположить, что включение в алгоритм комплексного лечения препаратов пролонгированного действия увеличивает длительность нахождения лекарственной формы в РЖ, блокируя адгезию микроорганизмов в полости рта. Эти данные согласуются с нашими исследованиями состояния микрофлоры тканей пародонта. Установлено уменьшение содержания бактериальной флоры, снижение ассоциаций микроорганизмов и усиление фагоцитарной активности не вызывая дисбактериоза. Установленный в ходе исследования разнонаправленный цитокиновый ответ в полости рта у пациентов с ВЗП в результате комплексного лечения, возможно указывает, что на этот процесс могут оказывать влияние и некоторые местные факторы риска, либо компоненты лечебных алгоритмов. Поэтому выявлена необходимость детального исследования цитокинового ответа у пациентов с ВЗП при применении перспективных биопрепаратов на основе экстракта мелонеллы, которые вызывают пролонгацию местных факторов защиты в полости рта. Изучая показатели системного иммунитета, мы не определили видимого отрицательного влияния на организм. Все параметры не выходили за пределы физиологических норм изменения общего иммунитета. Статистические значимые различия в основной группе и группе сравнения после лечения регистрировались для показателей CD16, НСТ спонтанное и НСТ стимулированное, а также для иммуноглобулина IgA. В основной группе определили повышение уровня CD20 в 2 раза и в 1,1 раза IgA, НСТ спонтанное на

26,5% и снижении НСТ стимулированное, индекса стимуляции. Снижение уровня IgG в 2 раза и IgM на 21%, ЦИК в 1,3 раза, что подтверждает эффективность предложенного нами комплексного метода лечения заболеваний пародонта. Изучаемые биопрепараты пролонгированного действия показали усиление местного иммунного реагирования в полости рта, в том числе в тканях пародонта, высокую клиническую эффективность и снижение микробной нагрузки за счет высокой биодоступности препаратов и максимального накопления лечебных концентраций лекарственных веществ в патологических очагах инфекции, выраженным пролонгированным действием в результате увеличения периода полувыведения препаратов, что дало нам возможность разработать и внедрить усовершенствованный алгоритм комплексного лечения больных с ВЗП в стоматологические организации, решая седьмую задачу нашего научного исследования.

В результате вышеизложенных научных экспериментально-клинических исследований мы представили для практического здравоохранения основные принципы и схемы организации оказания пародонтологической помощи для пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в стоматологические организации в г. Уфа в условиях пародонтологического кабинета, что соответствовало восьмой задаче. Организация пародонтологической помощи основывалась на реальной потребности в ней населения, для расчета которой проведено комплексное изучение стоматологической заболеваемости, объема и качества ранее оказанной помощи, а также нуждаемости в комплексном лечении различными современными видами услуг. При определении нуждаемости, обследуемых в пародонтологической помощи учитывались конкретные показания к выбору различных хирургических вмешательств. В условиях нарастающих социально-экономических изменений, когда потребность населения в пародонтологической помощи не снижается, финансовые возможности государства и населения падают, пародонтологическое здоровье населения

ухудшается, в связи с этим необходимо урегулирование и совершенствование пародонтологической помощи в соответствии с российскими, европейскими и международными стандартами.

Представленные нами исследования позволяют сделать обобщение о том, что нам удалось разработать стоматологическую мазь и стоматологический карандаш, воздействующие на основные этиопатогенетические факторы развития ВЗП и патогенетически обосновать разработанный лечебный алгоритм для больных с признаками патологии пародонта. В итоге комплексная терапия лиц с ВЗП с использованием разработанных биологических препаратов пролонгированного действия повышает его эффективность, что подтверждено в процессе рандомизированного, сравнительного, контролируемого в параллельных группах открытого исследования.

ВЫВОДЫ

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

2. Преобладание общих факторов риска в группе I составили профессиональные заболевания – 26% и соматическая патология – 48% по сравнению с таковыми в группе II – 12% и 43% соответственно, а местных в группе I выше по сравнению с группой II по: индексу КПУ – 18,6; нуждаемости в протезировании - 38,3; клиновидный дефект – 46,2. Выявлены закономерности отсутствие системы самоконтроля и самооздоровления, гигиенического образования населения составил 61,9% г. Уфа, а также недостаточное междисциплинарное взаимодействие стоматологов всех специальностей и врачей интернистов по вопросам диагностики, лечения и поддерживающей терапии воспалительных заболеваний пародонта.

3. Дополнены знания о местном гуморальном и клеточном иммунитете полости рта у больных с ВЗП - неспецифический гуморальный ответ в полости рта коррелировал с количеством вырабатываемой ротовой жидкостью у

пациентов с пародонтитом: содержание белка превышало контрольный уровень на 60,2% в сравнении с группой контроля, а лизоцим в группах с гингивитом выше уровня группы контроля в 1,1 раза. Специфические гуморальные факторы представлены дисбалансом основных классов иммуноглобулинов IgA, s-IgA, IgG, IgM, IgE и цитокинового профиля в зависимости от степени тяжести воспалительно-дистрофических процессов в тканях пародонта. Установлено усиление ассоциаций микроорганизмов в виде «микста» при хронизации процессов в пародонте, количества лейкоцитов, эпителия с цитопатологией.

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

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

6. Установлена клинико-стоматологическая эффективность применения разработанного лечебного алгоритма в условиях использования комбинации стоматологических мази и карандаша пролонгированного действия с экстрактом мелонеллы на основе продуктов пчеловодства, воздействующие на два звена этиопатогенеза. Изменения иммунологических факторов защиты полости рта показали эффективность применения разработанных стоматологических мази и карандаша с экстрактом мелонеллы на основе продукта пчеловодств, что проявилось в нормализации показателей гуморального местного иммунитета

(увеличение количества ротовой жидкости, лизоцима) и тенденции к нормализации уровней иммуноглобулинов класса А, s-А, G и цитокинового профиля, а также снижение количества лейкоцитов, колоний миксфлоры и увеличение нормофлоры и количества фибробластов, нитей коллагена и восстановление нормального строения эпителия без цитопатологии в цитограммах. Состояние общего иммунитета показал повышение уровня гуморального звена иммунитета CD20 в 2 раза и в 1,1 раза IgA, снижение уровня IgG в 2 раза и IgM на 21%, ЦИК в 1,3 раза, повышение естественных факторов защиты НСТ спонтанное на 26,5% и НСТ стимулированное в 1,1 раза, индекса стимуляции, что подтверждает эффективность предложенного нами комплексного метода лечения заболеваний пародонта.

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

4. Для дифференциальной диагностики и индивидуализированного подхода в комплексном лечении воспалительной патологии пародонта использовать иммунологические методы исследования гуморального неспецифического и специфического иммунитета полости рта.

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

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПК- антигенпрезентирующие клетки
- ВЗП - воспалительные заболевания пародонта
- вМ-СБР, БП7, ЬВРР, ТвР-3, вРР, ШЫ-у, М1Р, МСР-1, ЛАМТЕБ- факторы
роста
- ВОЗ - всемирная организация здравоохранения
- ГИ – гигиенический индекс
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИДС – иммунодефицитное состояние
- ИК – иммунные комплексы
- ИКК – иммунокомпетентные клетки
- ИЛ-интерлейкин
- ИРИ – иммунорегуляторный индекс
- ИФ-α –интеферон альфа
- КОЕ – колониеобразующая единица
- КПУ –кариозные, пломбированные, удаленные
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛПС – липополисахарид
- НМПЭ- Низкомолекулярный полиэтилен
- НСТ – нитросиний тетразолиевый
- ПИ - пародонтальный индекс
- ПР – полость рта
- РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов
- РЖ- ротовая жидкость
- РПГА – реакция пассивной гемагглютинации
- СОР – слизистая оболочка рта

СПР – слизистая полости рта
ТСХ- тонкослойная хроматография
ТФР – трансформирующий фактор роста
ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты
ЧЛО-челюстно-лицевая область
ЯБЖДК- язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки
С 1, 2,...9 – компоненты системы комплимента
CL-M коллидон
Ig A, M, G, E, D – иммуноглобулины A, M, G, E, D
ОНИ-S –индекс гигиены
РВІ - индекс кровоточивости
РІ-пародонтальный индекс
РН-40 кремофор
РМА- папиллярно-маргинально альвеолярный индекс
CD 4 – Т хелперы
CD16 – естественные киллерные клетки
CD20 – В-лимфоциты
CD3 – популяция зрелых Т-лимфоцитов
CD8 – цитотоксические Т-лимфоциты
TNF α – Tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли – альфа)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманов, А.К. Метагеном сообществ зубодесневой борозды у молодых людей с хроническим гингивитом / А.К. Абдрахманов, Т.Н. Модина, Д.А. Цинеккер // Пародонтология. - 2019. – Т. 24, № 4. - С. 345-350.
2. Абдулмеджидова, Д.М. Факторы риска развития заболеваний пародонта у взрослого населения / Д.М. Абдулмеджидова // Российский стоматологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 18–21.
3. Абдурахманов, Г.Г. Взаимосвязь хронических заболеваний пародонта и заболевания внутренних органов у лиц пожилого и старческого возраста / Г.Г. Абдурахманов, Х.О. Омарова, Э.О. Макаева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 1. – С. 135–140.
4. Аверьянов, С.В. Распространенность и интенсивность заболеваний пародонта у студенческой молодежи г. Уфа / С.В. Аверьянов, Г.Г. Акатьева, Е.В. Пупыкина // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – № 3. – С. 51–54.
5. Азатян, В.Ю. Показатели секреторного иммунитета ротовой жидкости (обзор литературы) / В.Ю. Азатян // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 36–39.
6. Акимова, С.А. Роль нарушений цитокинового профиля десневой жидкости в патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита / С.А. Акимова, Ю.Л. Осипова, Н.И. Баранова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2019. - № 10. - С. 194-196.
7. Активная инфекция *Candida spp.* и *Actinomyces spp.* как возможная причина рефрактерности при лечении пародонтита / Д.М. Нейзберг, Л.Ю.

Орехова, Е.С. Лобода, Э.С. Силина // Пародонтология. - 2022. - Т. 27, № 1. - С. 61-73.

8. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии / Л.Ю. Орехова [и др.] // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 211–222.

9. Актуальные аспекты иммунопатогенеза хронического пародонтита (обзор) / И.И. Антонов, В.П. Мудров, В.Н. Нелюбин, А.А. Мураев // Клиническая стоматология. - 2021. - № 1 (97). - С. 46-58.

10. Александров, Е.И. Особенности микробиологического и иммунологического состояния у беременных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гестационного сахарного диабета / Е.И. Александров // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2020. - № 3 (75). - С. 83-86.

11. Александров, И.Н. Лоскутная операция с цементотомией и одновременной иммобилизацией зубов при пародонтитах / И.Н. Александров, В.Е. Жданов, Т.Л. Озерова // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных работ. – Казань: КГМУ, 2018. – С. 6–10.

12. Александров, Ю.С. Бактерицидные свойства мелонеллы. Прополис / Ю.С. Александров, Л.Н. Данилов. – М.: Издательство Апимондии, 2018. – 38 с.

13. Алиментарные факторы риска и воспалительные заболевания пародонта у 15-летних подростков архангельской области / М.А. Горбатова, Е.И. Уткина, А.М. Гржибовский, Г.Н. Дегтева // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2019. - Т. 19, № 1 (69). - С. 4-10.

14. Анализ качества лечебно–профилактической помощи взрослому населению Санкт–Петербурга с заболеваниями тканей пародонта по программе обязательного медицинского страхования / А.В. Силин [и др.] // Вестник Северо–Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 72–80.

15. Анализ обращаемости за консультативной помощью на кафедру терапевтической стоматологии / Л.Б. Тургенева, Е.В. Петрова, Т.А. Галанова, И.А. Боровая // Смоленский медицинский альманах. - 2020. - № 3. - С. 174-177.
16. Арутюнов, С.Д. Клиническая стоматология. Организационные и профилактические аспекты клинической стоматологии / С.Д. Арутюнов, Л.М. Мишнев, В.Н. Трезубов. – М.: Изд.во: Практическая медицина, 2020. – 104 с.
17. Арьева, Г.Т. Возраст, сердечно–сосудистые заболевания и пародонтит Г.Т. Арьева, А.Л. Арьев // Геронтология и гериатрия: социально–медицинские аспекты: сборник научных работ первой межрегиональной научно–практической конференции / под ред. Л. Н. Нецадим, А. С. Башкиревой. – СПб.: Полет, 2017. – С. 9–13.
18. Ассоциация пародонтопатогенных микроорганизмов с воспалительными заболеваниями полости рта / Д.В. Фокин, К.Э. Добжанская, С.Н. Писарева, Н.Н. Кукалевская // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. - 2020. - № 1 (44). - С. 259-260.
19. Афанасенкова, Т.Е. Изменения слизистой оболочки полости рта при хроническом эрозивном гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori* и герпесвирусной инфекцией / Т.Е. Афанасенкова, Е.Е. Дубская, Л.И. Девликанова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 154, № 6. – С. 16–21.
20. Аширбекова, Ж.Ж. Психоэмоциональный стресс как фактор развития заболеваний пародонта / Ж.Ж. Аширбекова // Международный студенческий научный вестник. - 2018. - № 6. - С. 43.
21. Аширбекова, Ж.Ж. Распространенность заболеваний пародонта студентов – медиков / Ж.Ж. Аширбекова // Студенческий: электронный научный журнал. – 2018. – № 21 (41). – С. 55–57.
22. Аюпова, Ф.С. Анатомио–функциональные разновидности уздечек губ у детей в период сменного прикуса / Ф.С. Аюпова, Т.В. Гайворонская, С.Н.

Алексеевко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 6. – С. 18–27.

23. Бактериальная биопленка пародонтальных карманов: переосмысление опыта пародонтологии / А.М. Ковалевский, А.В. Ушакова, В.А. Ковалевский, Е.Ю. Прожерина // Пародонтология. – 2018. – № 2 (87). – С. 15–29.

24. Батиг, В.М. Лечение обострившегося течения генерализованного пародонтита у больных с преобладанием парасимпатической нервной системы / В.М. Батиг // Современная стоматология. - 2018. - № 1 (90). - С. 37.

25. Белоклицкая, Г.Ф. Новый протокол диспансеризации лиц молодого возраста (18–25 лет) с заболеваниями тканей пародонта / Г.Ф. Белоклицкая, К.О. Горголь // Сучасна стоматологія. – 2020. – № 1. – С. 12–13.

26. Биохимические показатели ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта / О.А. Успенская [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. - Казань, 2018. - С. 452-456.

27. Блашкова, С.Л. Состояние местного иммунитета при развитии комбинированных эндо–пародонтальных поражений (обзор литературы) / С.Л. Блашкова, Е.В. Крикун // Пародонтология. – 2017. – № 4 (85). – С. 25–28.

28. Богачева, Н.В. Оценка перспективы использования наночастиц коллоидного серебра для инактивации *Helicobacter Pylori* / Н.В. Богачева, З.Р. Хасаншина, Н.А. Тунева // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). - 2021. - Т. 6, № 5. - С. 81-91.

29. Бойчук-Толстая, О.Г. Особенности этиологии, патогенеза, лечения и профилактики заболеваний пародонта у беременных женщин на фоне железодефицитной анемии (обзор литературы) / О.Г. Бойчук-Толстая, А.Г. Бойчук // Запорожский медицинский журнал. - 2019. - Т. 21, № 1 (112). - С. 144-149.

30. Болезни пародонта и осложненное течение беременности / И.М.

Макеева, А.А. Игнатко, А.А. Чурганова, В.А. Лебедев // *Стоматология*. - 2019. - Т. 98, № 1. - С. 70-73.

31. Борисенко, А.В. Микробная экология пародонта у лиц молодого возраста / А.В. Борисенко, Ю.Г. Коленко, Ю.Г. Мялковский // *Современная стоматология*. - 2018. - № 5 (94). - С. 28.

32. Борисенко, А.В. Состояние тканей пародонта, которые принимают оральные контрацептивы / А.В. Борисенко, Т.В. Ватанха // *Современная стоматология*. - 2018. - № 2 (91). - С. 34.

33. Булгакова, А.И. Аспекты диагностики и лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, инфицированных герпесвирусом: монография / А.И. Булгакова, Ф.Р. Ахмадеева, Ю.О. Солдатова. – Germany: Lambert Academic Publishing, 2018. – 112 с.

34. Булгакова, А.И. Иммунологические аспекты пародонтита / А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев, Г.Ш. Зубаирова. – [Б.м.]: LAP, 2012. – 125 с.

35. Булгакова, А.И. Клинико–иммунологическая характеристика локального иммунитета у больных с хроническим катаральным гингивитом / А.И. Булгакова, Э.А. Имельбаева, Э.М. Хайбуллина // *Пародонтология*. – 2018. – № 2 (87). – С. 29–36.

36. Булгакова, А.И. Клинико–микробиологическая оценка результатов применения стоматологического геля у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Булгакова, Г.Ш. Зубаирова, А.К. Юнусова // *Пародонтология*. – 2011. – № 1 (58). – С. 19–22.

37. Взаимодействие стоматолога с эндокринологом - командный подход в лечении воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы) / Т.Г. Петрова, Н.Б. Бородина, С.Д. Рымар, О.Д. Рымар // *Пародонтология*. - 2019. - Т. 24, № 2. - С. 140-144.

38. Взаимосвязь воспалительных заболеваний полости рта с патологией сердечно–сосудистой системы. Обзор литературы и определение уровня

стоматологического просвещения / Е.Н. Анисимова [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 301–307.

39. Взаимосвязь клинико-микробиологических и иммунологических аспектов в ранней диагностике воспалительных заболеваний пародонта / И.Н. Усманова [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2019. - № 12 (180). - С. 9-13.

40. Взаимосвязь показателей гемодинамики микрососудистого русла пародонта и продуктов липопероксидации у подростков с артериальной гипертензией / Л.Р. Колесникова [и др.] // Стоматология. - 2020. - Т. 99, № 4. - С. 9-14.

41. Взаимосвязь состояния слизистой оболочки полости рта с количеством выделяемого угарного газа в выдыхаемом воздухе у табакозависимых пациентов / А.И. Булгакова [и др.] // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2016. – № 2. – С. 23–26.

42. Влияние антиоксидантного препарата пролонгированного действия на иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта / Е.А. Халкиди [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. сборник научных трудов. - Пятигорск, 2018. - С. 312-314.

43. Влияние дефицита витамина D на характер течения воспалительных и репаративных процессов челюстно-лицевой области / И.Н. Антонова, А.П. Григорьянц, В.С. Никитин, А.А. Григорьянц // Медицинский совет. - 2019. - № 12. - С. 166-170.

44. Влияние дефицита витамина D на характер течения воспалительных и репаративных процессов челюстно-лицевой области / И.Н. Антонова, А.П. Григорьянц, В.С. Никитин, А.А. Григорьянц // Педиатрия. Consilium Medicum. - 2019. - № 3. - С. 48-51.

45. Влияние комплексного лечения гингивита с применением жевательного фитосубстрата у женщин с отеками, вызванными беременностью,

на содержание провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости / С.В. Чуйкин [и др.] // Проблемы стоматологии. - 2021. - Т. 17, № 2. - С. 68-73.

46. Влияние сорбентов на эффективность действия противовоспалительных и антимикробных средств при лечении пародонтита средней степени тяжести / С.Н. Гаража [и др.] // Вестник Медицинского стоматологического института. - 2019. - № 4 (51). - С. 46-48.

47. Возможность лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом в современных условиях / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Н.С. Левченкова, Е.В. Петрова // Пародонтология. – 2017. – № 2 (83). – С. 40–47.

48. Воспалительные заболевания пародонта как кардиоваскулярный фактор риска у спортсменов / В.С. Василенко, И.Н. Антонова, Ю.Б. Семенова, Е.Б. Карповская // Крымский терапевтический журнал. - 2021. - № 2. - С. 72-76.

49. Воспалительные изменения в тканях пародонта как показатель выраженности системных метаболических нарушений / Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 2. – С. 57–62.

50. Гайсина, Е.Ф. Новые современные стоматологические средства для профилактики воспалительных заболеваний пародонта у профессиональных спортсменов / Е.Ф. Гайсина, Т.П. Спицына // Теория и практика физической культуры. - 2020. - № 11. - С. 29.

51. Галлиулина, Э.Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза (обзор литературы) / Э.Ф. Галлиулина // Пародонтология. – 2017. – № 2 (83). – С. 21–27.

52. Гареев, Е.М. Краткий обзор базовых методов математико–статистической обработки медико–биологической информации / Е.М. Гареев. – Уфа, 2009. – 334 с.

53. Гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне оптимизированной комплексной терапии / Э.Д. Шихнабиева [и др.] // Актуальные

вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ проф. Исааку Михайловичу Оксману. – Казань: КГМУ, 2018. – С. 502–506.

54. Генетические маркеры предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта (пародонта) / Т.В. Руденкова [и др.] // Стоматологический журнал. - 2019. - Т. 20, № 2. - С. 85-90.

55. Геномный состав микробиот зубодесневой борозды и пародонтального кармана у лиц молодого возраста / С.Л. Блашкова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, № 1 (73). – С. 19–25.

56. Герасимова, Л.П. Клинико-рентгенологические особенности тканей пародонта у пациентов с рецессией десны / Л.П. Герасимова, Р.Р. Фархшатова, И.Н. Усманова // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 81–86.

57. Герасимова, Л.П. Особенности состояния стоматологического и микробиологического статуса полости рта у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта в зависимости от возраста / Л.П. Герасимова, И.Н. Усманова, И.Р. Усманов // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 7. – С. 5–9.

58. Гигиеническое состояние полости рта у молодежи в период ортодонтического лечения / Л.Н. Солдатова, В.С. Солдатов, К.А. Керимханов, А.К. Иорданишвили // Известия Российской военно-медицинской академии. - 2020. - Т. 39, № S3-5. - С. 189-193.

59. Глазунов, О.А. Современные взгляды на взаимосвязь между заболеваниями пародонта и ревматоидным артритом / О.А. Глазунов, Д.В. Фесенко // Вестник стоматологии. - 2018. - № 3 (104). - С. 82-88.

60. Голубь, А.А. Влияние курения и соматической патологии на состояние слизистой оболочки полости рта / А.А. Голубь, Т.С. Чемикосова, О.А. Гуляева // Пародонтология. – 2011. – № 3 (60). – С. 66–69.

61. Гризанова, Е.В. Вклад клеточного и гуморального иммунитета личинок *Galleria mellonella* в защиту от оральной инфекции *Bacillus thuringiensis* /

Е.В. Гризанова, И.М. Дубовский, В.В. Глупов // Патология беспозвоночных. - 2014. – Т. 11, № 9. - С. 40–46.

62. Грудянов, А.И. Взаимосвязь пародонтита и заболеваний сердечно–сосудистой системы / А.И. Грудянов, О.Н. Ткачева, Т.В. Аврамова // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 4–7.

63. Грудянов, А.И. Клинико–лабораторное изучение эффективности применения бактериофагов в пародонтологии / А.И. Грудянов, О.А. Фролова, К.Е. Исаджанян // Стоматология для всех. – 2017. – № 3 (80). – С. 34–40.

64. Грудянов, А.И. Новая международная классификация заболеваний пародонта и периимплантатных тканей. Критический обзор / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Стоматология для всех. – 2020. – № 3 (92). – С. 46–51.

65. Губина, О.Ф. Определение взаимосвязи особенностей течения хронического генерализованного катарального гингивита и изменений состава биопленки зубной бляшки у курсантов Уфимского юридического института министерства внутренних дел Российской Федерации в условиях психоэмоционального стресса / О.Ф. Губина, О.Ф. Ситдикова, М.Ф. Кабирова // Проблемы стоматологии. - 2020. - Т. 16, № 3. - С. 38-45.

66. Дефицит витаминов разных групп (С, В1, А, Е, D, К) у студентов медицинской академии города Симферополя как один из факторов, приводящих к пародонтиту / С.В. Иванов, В.В. Лыхин, Г.О. Темиров, З.М. Юлдашева // Вестник науки и образования. - 2019. - № 15 (69). - С. 99-103.

67. Дзампаева, Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / Ж.В. Дзампаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 5. – С. 103–110.

68. Дзампаева, Ж.В. Перспективы использования фитоадаптогенов в комплексном лечении и профилактике заболеваний пародонта (обзор литературы) / Ж.В. Дзампаева, Ф.С. Датиева, О.М. Мрикаева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 3. – С. 26–31.

69. Динамика клинических показателей у больных с хроническим катаральным генерализованным гингивитом при применении пробиотиков / Н.В. Чиркова [и др.] // Тенденции развития науки и образования. - 2020. – Т. 68, № 2. - С. 80-83.
70. Дударева, А.А. Стабильная опора в ортодонтии / А.А. Дударева // Актуальные вопросы стоматологии: тезисы докладов Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – М., 2021. - С. 7-8.
71. Елизова, Л.А. Новая классификация заболеваний пародонта. Пародонтит / Л.А. Елизова, В.Г. Атрушкевич, Л.Ю. Орехова // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 80–82.
72. Естественный комплекс цитокинов в терапии пациентов с генерализованным пародонтитом / З.Ф. Хараева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 212.
73. Зависимость объема перфузии крови в тканях пародонта от степени стрессоустойчивости и уровня тревожности / Н.С. Кузнецова [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2018. - № 6 (161). - С. 20-23.
74. Зайдуллин, И.И. Факторы риска развития болезней пародонта среди населения / И.И. Зайдуллин, А.Б. Бакиров, Э.Т. Валеева // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2017. – № 3 (288). – С. 7–10.
75. Изменение микроциркуляции тканей пародонта у лиц молодого возраста под влиянием табакокурения / Л.Ю. Орехова, Е.В. Косова, С.А. Косов, А.А. Петров // Пародонтология. – 2018. – № 1 (86). – С. 15–19.
76. Изменения физико-химических и биохимических показателей ротовой жидкости при местном лечении гингивита у беременных женщин с гестозом / С.В. Чуйкин, Н.В. Кудашкина, Г.Г. Акатьева, О.С. Чуйкин // Проблемы стоматологии. - 2021. - Т. 17, № 1. - С. 76-82.
77. Изучение аминокислотного состава экстракта большой восковой моли

и гомогената трутневого расплода / Ю.В. Шикова [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2014. - № 3. - С. 133-136.

78. Изучение антивирусной активности экстрактов прополиса и личинок большой восковой моли / А.В. Епифанова [и др.] // Апитерапия сегодня: материалы XVII Всероссийской научной конференции. ФГБНУ «НИИ пчеловодства». – М., 2014. - С. 39-42.

79. Изучение антимикробной и противовоспалительной активности оромукозного геля комбинированного состава / Д.С. Орленко, Л.С. Стрельников, Л.Н. Малоштан, В.К. Яковенко // Вестник фармации. - 2020. - № 3 (89). - С. 70-76.

80. Изучение влияния различных методик профессиональной гигиены на формирование биопленки / О.А. Успенская [и др.] // Институт стоматологии. - 2021. - № 4 (93). - С. 96-97.

81. Изучение клинической эффективности комплекса природных цитокинов и антимикробных пептидов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, О.В. Калюжин, И.С. Беркутова // Стоматология для всех. - 2021. - № 4 (97). - С. 16-20.

82. Изучение микробной ассоциации зубодесневых карманов у больных хеликобактериозом / Н.В. Богачева, Н.А. Тунева, Е.П. Колеватых, И.В. Зайцева // Вятский медицинский вестник. - 2018. - № 3 (59). – С. 85-90.

83. Ильясова, А.В. Изучение жесткости водопроводной воды районов Республики Башкортостан / А.В. Ильясова, Г.М. Зайнуллина, Р.Р. Ильясова // Юный ученый. - 2015. - № 3 (3). - С. 175-176.

84. Имельбаева, Э.А. Иммуноглобулины класса Е в противовирусной защите у практически здоровых лиц / Э.А. Имельбаева, А.Ж. Гильманов, А.И. Имельбаев // Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021). – М., 2021. - С. 110.

85. Иорданишвили, А.К. Истоки прижизненной функциональной диагностики гемомикроциркуляции в тканях пародонта в норме и при патологии в отечественной стоматологии / А.К. Иорданишвили // Пародонтология. - 2019. - Т. 24, № 3. - С. 203-206.

86. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ – высокомолекулярных соединений / Ю.В. Шикова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – № 1. – С. 222–226.

87. Использование показателей молекулярных маркеров Vcl-2, Ki-67, P-53 для оценки пролиферативной активности эпителиоцитов десны у больных быстро прогрессирующим пародонтитом / С.А. Акимова, Ю.Л. Осипова, А.В. Ефремова, К.Е. Фролова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2020. - № 1. - С. 146-150.

88. Исследование антимикробных свойств стоматологических фито пленок с прополисом / Н.В. Кудашкина [и др.] // Традиционная медицина. – 2017. – № 4 (51). – С. 36–38.

89. Исследование местного иммунитета полости рта у пациентов с несъемными эстетическими ортопедическими конструкциями и воспалительными заболеваниями пародонта / И.Р. Шафеев, А.И. Булгакова, И.В. Валеев, Г.Ш. Зубаирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 2 (62). – С. 23–26.

90. Исследование некуриательной никотиносодержащей продукции / Т.А. Дон, А.Г. Миргородская, М.В. Шкидюк, О.К. Бедрицкая // Новые технологии. - 2019. - № 2 (48). - С. 46-560.

91. К вопросу о систематизации и классификациях заболеваний пародонта: бесконечные дискуссии в науке и практике / Л.М. Цепов [и др.] // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – № 3. – С. 178–184.

92. Кабирова, М.Ф. Значение цитокинов ротовой жидкости и пародонтопатогенной микробиоты в развитии гингивита на фоне

психоэмоционального стресса у курсантов ведомственного института / М.Ф. Кабирова, О.Ф. Ситдикова, О.Ф. Губина // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 40-47.

93. Казеко, Л.А. Эпидемиологические исследования в стоматологии: учебно–методическое пособие / Л.А. Казеко, С.П. Сулковская, О.А. Тарасенко. – Минск: БГМУ, 2018. –50 с.

94. Капранова, В.В. Роль генетических полиморфизмов в развитии пародонтита / В.В. Капранова, Р.И. Асадов, В.Д. Дорохова // Научный альманах. – 2017. – № 2–3 (28). – С. 347–350.

95. Каримов, С.М. Влияние анатомических параметров преддверия полости рта на состояние пародонтальных структур у соматических больных с сочетанной патологией пародонта и зубочелюстных аномалий / С.М. Каримов, Г.Г. Ашуров, Д.И. Нуров // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. - 2021. - Т. 11, № 2 (38). - С. 43-48.

96. Качество оказания помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта при сопутствующей соматической патологии / С.И. Токмакова [и др.] // Клиническая медицина. - 2022. - № 1. - С. 25-28.

97. Киселева, Е.А. Заболевания пародонта у подростков – прогноз пародонтальной заболеваемости взрослого населения в регионе / Е.А. Киселева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2011. – № 3 (38). – С. 49–52.

98. Клинико-диагностические критерии оценки воспалительных заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста / М.А.М. Аль Кофиш, И.Н. Усманова, М.И. Гумерова, А.И. Шангареева // Dental Forum. - 2021. - № 4 (83). - С. 9.

99. Клинико–иммунологическое обоснование применения стоматологической мази, разработанной на основе продукта пчеловодства для лечения воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Булгакова [и др.] // Пародонтология. – 2019. – № 1 (90). – С. 94–101.

100. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза полости рта детей и возможности его коррекции с применением пробиотиков на основе саливарных стрептококков / Л.П. Кисельникова, В.Н. Царев, Э.И. Тома, М.С. Подпорин // Клиническая стоматология. - 2021. - Т. 24, № 4. - С. 24-29.

101. Клинико–микробиологическое обоснование комплексного лечения больных пародонтитом со средней и тяжелой степенью тяжести с учетом молекулярно – генетической характеристики микробиоты полости рта / А.И. Булгакова, А.Р. Мавзютов, Э.Р. Тамарова, К.Ю. Швец // Пародонтология. – 2017. – № 1 (82). – С. 70–74.

102. Клинико–морфологические изменения тканей пародонта, обусловленные наличием дрожжеподобных грибов рода *Candida* у лиц молодого возраста / И.Н. Усманова, Л.П. Герасимова, М.Ф. Кабирова, М.М. Туйгунов // Пародонтология. – 2015. – № 3 (76). – С. 62–67.

103. Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологичных вирусных инфекций / В.В. Шкарин [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. - С. 4-12.

104. Клиническая лабораторная диагностика: учебник / под ред. В.В. Долгова. - М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2016. – 668 с.

105. Клинические параметры состояния полости рта у женщин постменопаузального периода при курсовом применении нестероидного противовоспалительного препарата / С.Н. Саблина, Т.М. Еловицова, С.С. Григорьев, А.С. Кощев // Стоматология. - 2021. - Т. 100, № 6. - С. 29-34.

106. Клинические рекомендации (протокол лечения) при диагнозе гингивит / О.О. Янушевич [и др.]. – М., 2014. –72 с.

107. Ковалевский, А.М. Анализ обращаемости пациентов с пародонтитом в терапевтическое отделение клиники стоматологии военномедицинской академии имени С.М. Кирова / А.М. Ковалевский, В.В. Никитенко, А.В. Потоцкая // Медико-фармацевтический журнал Пульс. - 2021. - Т. 23, № 5. - С. 100-105.

108. Коррекция цитокинового баланса и микробиоценоза полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта при помощи пробиотиков / Н.П. Багдасарян [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. - 2019. - Т. 21, № 10. - С. 42-52.

109. Кравец, О.Н. Клиническое обоснование применения препарата на основе бактериофагов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / О.Н. Кравец, Л.В. Дерябина, Э.В. Огородникова // Проблемы медицинской микологии. - 2020. - Т. 22, № 3. - С. 91.

110. Крайнов, С.В. Влияние иммуномодулирующей терапии на клеточный состав десневой жидкости у лиц пожилого возраста, страдающих пародонтитом / С.В. Крайнов, В.Ф. Михальченко, А.Н. Попова // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 21–25.

111. Куватбаева, У.А. Факторы риска заболеваний пародонта у лиц с брекет–системами (по данным литературы) / У.А. Куватбаева // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 3. – С. 181–186.

112. Кузьмина, Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое стоматологическое обследование населения России / Э.М. Кузьмина, О.О. Янушевич, И.Н. Кузьмина. – М.: МГМСУ, 2019. – 304 с.

113. Леонтьев, В.К. О качестве оказания стоматологической помощи / В.К. Леонтьев, А.В. Конарев // Стоматология для всех. – 2017. – № 1 (78). – С. 6–12.

114. Леонтьев, В.К. Технологические и субъективные факторы качества стоматологической помощи / В.К. Леонтьев, А.В. Конарев // Стоматология для всех. – 2017. – № 3 (80). – С. 6–10.

115. Леус, П.А. Индикаторы стоматологического здоровья. На что они указывают? / П.А. Леус // Современная стоматология. – 2015. – № 1 (60). – С. 4–7.

116. Липидный обмен как микрoэкологический и системный фактор развития заболеваний пародонта (обзор) / К.Г. Унаньян [и др.] // Клиническая стоматология. – 2020. – № 3 (95). – С. 36–43.

117. Лисецкая, И.С. Клиническое состояние и особенности микробиоценоза тканей пародонта у подростков с катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом / И.С. Лисецкая, Н.М. Рожко, Р.В. Куцик // Современная педиатрия. – 2018. - № 5 (93). - С. 20-25.

118. Локальный клеточный иммунный ответ при хроническом пародонтите / В.П. Мудров, Н.В. Давыдова, Т.Е. Мишина, С.П. Казаков // Медицинская иммунология. - 2021. - Т. 23, № 6. - С. 1389-1394.

119. Лукичев, М.М. Использование бактериофагов и пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / М.М. Лукичев, Л.А. Ермолаева // Институт стоматологии. - 2018. - № 1 (78). - С. 84-87.

120. Льянова, Д.К. Характеристика параметров воспалительных цитокинов в процессе развития пародонтита на фоне сахарного диабета / Д.К. Льянова, Т.К. Льянова // Евразийское Научное Объединение. – 2017. – № 2 (24). – С. 72–76.

121. Маркушина, А.П. Сахарный диабет и болезни пародонта: частота, взаимосвязь, тактика / А.П. Маркушина, Д.Ш. Шарипова, Н.Ф. Мирзаходжаева // Global Science and Innovations: Central Asia (см. в книгах). - 2021. - Т. 1, № 12 (12). – С. 52.

122. Маслак, Е.Е. Сотрудничество врачей-стоматологов и врачей-эндокринологов по вопросам выявления и ведения пациентов с сахарным диабетом: аспекты междисциплинарного взаимодействия / Е.Е. Маслак, В.Н. Наумова // Сахарный диабет. - 2019. - Т. 22, № 1. - С. 35-43.

123. Матриксные металлопротеиназы и воспалительные цитокины в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами реставраций зубов и зубных рядов / Е.А. Соловых, Т.Б. Караогланова, Н.Е. Кушлинский, О.О. Янушевич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 10. – С. 18–21.

124. Матриксные металлопротеиназы и их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е.В. Маркелова, В.В.

Здор, А.Л. Романчук, О.Н. Бирко // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 4. – С. 11–22.

125. Маянская, Н.Н. Особенности клеточных механизмов, влияющих на патогенез и течение хронического катарального гингивита / Н.Н. Маянская, В.В. Ванюнина // Казанский медицинский журнал. - 2018. - Т. 99, № 3. - С. 368-374.

126. Микляев, С.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта / С.В. Микляев, О.М. Леонова, А.В. Сущенко // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С. 15.

127. Микробиологическое обоснование применения фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта / С.А. Абдурахманова [и др.] // Пародонтология. - 2019. - Т. 24, № 3. - С. 196-202.

128. Микрoэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов / И.П. Балмасова [и др.]. – М.: Практическая медицина, 2021. – 260 с.

129. Мирсаева, Ф.З. Чувствительность пародонтопатогенной микрофлоры и грибов рода *Candida* к двухкомпонентному пробиотику / Ф.З. Мирсаева, Т.Н. Кузнецова // Пародонтология. – 2019. – № 4. – С. 323–327.

130. Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта / Л.М. Цепов [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 127–133.

131. Мотивационные предпосылки обращаемости населения за пародонтологической помощью в стоматологические учреждения / О.Р. Курбанов [и др.] // Вестник Медицинского стоматологического института. - 2018. - № 2 (45). - С. 13-17.

132. Мудров, В.П. Местный иммунный ответ при хроническом пародонтите и системные заболевания / В.П. Мудров, Г.Н. Родкина, С.П. Казаков // Клиническая лабораторная диагностика. - 2021. - Т. 66, № 4. - С. 47.

133. Мхитарян, А.К. Влияние вредной привычки курения на состояние тканей

пародонта / А.К. Мхитарян, А.Н. Бражникова // Dental Forum. - 2020. - № 1 (76). - С. 13-14.

134. Нарушение гемостаза как причина пародонтита у больных сахарным диабетом II типа / Е.А. Шевченко, О.А. Успенская, Е.А. Загребин, С.А. Спиридонова // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 240–244.

135. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев // Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2017. – С. 17–58.

136. Новые возможности в визуализации поддесневой микробной биопленки с помощью сканирующей электронной микроскопии / Е.С. Слажнева [и др.] // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 544–547.

137. Новые возможности в визуализации поддесневой микробной биопленки с помощью сканирующей электронной микроскопии / А.П. Маркушина, Е.С. Лобода, Л.Ю. Орехова, В.Г. Атрушкевич // Медицинский Вестник Северного Кавказа. - 2020. - Т. 15, № 4. - С. 544-547.

138. Обоснование создания и применения пробиотических средств профилактики воспалительных заболеваний ротоглотки человека в искусственной среде обитания / В.К. Ильин [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. - 2019. - Т. 53, № 4. - С. 47-52.

139. Окулич, В.К. Особенности течения хронического периодонтита ассоциированного с биопленкообразующими микроорганизмами / В.К. Окулич, Н.Э. Колчанова, Ю.П. Чернявский // Пародонтология. – 2018. – № 4 (89). – С. 9–15.

140. Омарова, С.М. Микробиология полости рта (норма и патология) / С.М. Омарова, М.С. Саидов. – Махачкала, 2016. – 48 с.

141. Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями / Р.А. Салеев [и др.] // Biomedical Photonics. -

2021. - Т. 10, № 1. - С. 17-24.

142. Оптимизация сроков поддерживающей пародонтальной терапии при использовании фотоактивированной дезинфекции / В.Г. Атрушкевич [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 121–127.

143. Орехова, Л.Ю. Обоснование системного подхода к управлению факторами риска болезней системы кровообращения / Л.Ю. Орехова // Аспирантские чтения – 2018: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – М., 2018. - С. 112-113.

144. Орлова, Е.С. Клинические симптомы, характерные для пациентов стоматологического профиля с *Helicobacter Pylori*-ассоциированной патологией / Е.С. Орлова // Медицинская наука и образование Урала. - 2018. - Т. 19, № 4 (96). - С. 146-148.

145. Орлова, Е.С. Лечение и профилактика пародонтита у пациентов с коморбидной патологией / Е.С. Орлова, А.В. Брагин // Академический журнал Западной Сибири. - 2020. - Т. 16, № 4 (87). - С. 3-7.

146. Осипова, М.В. Лечебно-профилактическое воздействие на пародонт на фоне отказа от курения / М.В. Осипова, Л.Ю. Орехова, Е.А. Белова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. - 2019. - Т. 26, № 4. - С. 40-48.

147. Основные изменения нормальной микрофлоры пародонта при хроническом генерализованном пародонтите, выявленные с помощью метагеномного секвенирования / О.А. Зорина [и др.] // Российская стоматология. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 41–48.

148. Особенности в совершенствовании подходов к лечению заболеваний пародонта воспалительного характера / Н.В. Чиркова, А.Э. Петросян, А.Б. Антонян, Ж.В. Вечеркина // Актуальные научные исследования в современном мире. - 2020. - № 5-9 (61). - С. 136-140.

149. Особенности местных этиологических факторов болезней пародонта у жителей высоких широт / И.Д. Ушницкий [и др.] // Эндодонтия Today. – 2021. – Т.

19, № 4. – С. 350–353.

150. Особенности микроциркуляторного русла у больных гипертонической болезнью с воспалительными заболеваниями пародонта / Ю.А. Сычева [и др.] // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 2 (83). – С. 17–20.

151. Особенности микроциркуляции в пародонте при различных системных заболеваниях (обзор литературы) / Е.А. Степанов [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2021. – № 2 (58). – С. 137–150.

152. Особенности стероидной регуляции врожденных защитных факторов и остеотропных медиаторов ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта / В.А. Проходная [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2018. - Т. 25, № 1. - С. 117-122.

153. Особенности стоматологических заболеваний при нарушении в акушерско-гинекологическом статусе у женщин с отеками, вызванными беременностью / С.В. Чуйкин, А.Г. Ящук, Г.Г. Акатьева, О.С. Чуйкин // Проблемы стоматологии. - 2021. - Т. 17, № 4. - С. 68-75.

154. Оценка гигиенических навыков и стоматологического здоровья у лиц молодого возраста / И.И. Задорина [и др.] // Инновационная стоматология. Сборник научных трудов, посвященный 75-летию победы в Великой отечественной войне. - Уфа, 2020. - С. 90.

155. Оценка местного иммунитета полости рта у пациентов с несъемными эстетическими ортопедическими конструкциями и воспалительными заболеваниями пародонта / И.Р. Шафеев, А.И. Булгакова, И.В. Валеев, Г.Ш. Зубаирова // Пародонтология. – 2016. – № 2 (79). – С. 57–61.

156. Оценка микробиоценоза полости рта на основе ГХ-МС-определения плазмалогена и бактериального эндотоксина в ротовой жидкости / М.В. Самойлова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - Т. 64, № 3. - С. 186-192.

157. Оценка регенераторного потенциала альвеолярно–периодонтальных дефектов / А.И. Еременко [и др.] // Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 304–314.

158. Оценка состояния микроэкологии полости рта у лиц молодого возраста / И.А. Галимова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. - № 7. – С. 22-25.

159. Оценка функционирования жевательного аппарата у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / А.Д. Гончаренко, Л.Б. Накопия, С.Н. Ермольев, Д.А. Немерюк // Dental Forum. - 2018. - № 3. - С. 18-21.

160. Оценка эффективности результатов профессиональной гигиены у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и избыточной массой тела / Е.С. Лобода [и др.] // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 20–27.

161. Пародонтит при ревматоидном артрите / О. Синяченко [и др.] // *Annali d'Italia*. – 2020. – № 14–1. – С. 19–22.

162. Пародонтит. XXI век / К.Г. Гуревич [и др.]; под ред. О.О. Янушевича, Л.А. Дмитриевой, З.Э. Ревазовой. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 136 с.

163. Пародонтология: национальное руководство / под ред. проф. О.О. Янушевич, Л.А. Дмитриевой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 126 с.

164. Пародонтопатогенная микрофлора как фактор риска развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / А.Э. Казимов [и др.] // Опухоли головы и шеи. - 2021. - Т. 11, № 3. - С. 83-93.

165. Парфенова, С.В. Изменение углеводного компонента гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов при воспалительных заболеваниях пародонта / С.В. Парфенова, Ю.А. Кобзева // Морфология. - 2018. - Т. 153, № 3. - С. 214.

166. Парфиненко, В.А. Диагностика и лечение заболеваний пародонта на фоне сахарного диабета (Обзор) / В.А. Парфиненко // Инновации. Наука. Образование. - 2021. - № 30. - С. 1432-1441.

167. Патогенетическая взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, Е.В. Токмакова, Л.В. Башкова // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1. – С. 1–7.

168. Патогенетическое обоснование клинического применения медикаментов в комплексной терапии при воспалительных заболеваниях пародонта (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.В. Петрова, М.М. Нестерова // *Пародонтология*. – 2018. – № 2 (87). – С. 4–11.

169. Пересвет, Л.Д. Стоматологический статус у больных ишемической болезнью сердца на фоне длительного приема статинов / Л.Д. Пересвет, И.С. Попова // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. - 2018. - Т. 7, № 2. - С. 52.

170. Пересторонина, А.А. Влияние соматических заболеваний на формирование зубочелюстных аномалий / А.А. Пересторонина, С.В. Аверьянов, Т.А. Чудинова // *Инновационные технологии в стоматологии: материалы XXIV Международного юбилейного симпозиума, посвященного 60-летию стоматологического факультета Омского государственного медицинского университета*. – Омск, 2017. - С. 372-375.

171. Перспективы и успехи в применении лечебно-профилактических препаратов на основе экстракта личинок большой восковой моли / А.К. Рачков, М.А. Рачкова, Т.Ф. Дымнич, А.И. Циганкова // *Апитерапия*. – М., 2010. – С. 280-281.

172. Петров, А.А. Изучение воздействия употребления кофе и курения сигарет на полость рта и ткани пародонта / А.А. Петров // *Пародонтология*. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 245–250.

173. Петров, А.А. Состояние системы микроциркуляторного русла тканей пародонта при различных клинических случаях / А.А. Петров, Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода // *Боткинские чтения: материалы Всероссийского терапевтического*

конгресса с международным участием. – СПб., 2021. - С. 223-224.

174. Петрова, Т.Г. Состояние полости рта у пациентов с сахарным диабетом типа MODY / Т.Г. Петрова, Н.А. Морева, С.Д. Рымар // Сибирский медицинский журнал. - 2019. - № 3. - С. 74-83.

175. Плахова, А.О. Влияние инфекции *H. pylori* на развитие и прогрессирование ревматоидного артрита / А.О. Плахова // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24, № 4. – С. 190–197.

176. Покровский, В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико. – 3–е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 1008 с.

177. Приверженность стоматологическому лечению пациентов с заболеваниями сердечно–сосудистой системы / Т.Г. Петрова, Н.Б. Бородина, В.Г. Атрушкевич, Л. Пересвет // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 344–348.

178. Применение природных антиоксидантов при лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Субанова, Г.В. Белов, И.Б. Сулайманов, Д.Д. Смайылкулов // Здравоохранение Кыргызстана. - 2021. - № 1. - С. 47-53.

179. Проблемные вопросы оценки гигиенического состояния полости рта и их клиническое решение / М.Т. Александров [и др.] // Стоматология. – 2020. – Т. 99. –№ 4. – С. 21 –26.

180. Протоколы цифровых методов диагностики у пациентов со сниженной нижней частью лица / М.А. Постников, Д.С. Булычева, А.А. Игнатьева, Е.А. Булычева // Клиническая стоматология. — 2021. — № 1 (97). — С. 108-113.

181. Разаков, Б.Ю. Морфометрические особенности зубочелюстного аппарата как факторы риска пародонтита / Б.Ю. Разаков // Экономика и социум. - 2021. - № 3-2 (82). - С. 263-266.

182. Разработка комплекса стоматологических средств для лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта, и их иммунобиологическая оценка / А.И. Булгакова [и др.] // Медицинский вестник

Башкортостана. - 2013. – № 1. – С. 43–48.

183. Разработка новых подходов при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.В. Чиркова, А.Э. Петросян, А.Б. Антонян, А.А. Плутахина // Тенденции развития науки и образования. - 2020. – Т. 59, № 1. - С. 80-82.

184. Распространенность патологии тканей пародонта у лиц с затрудненным носовым дыханием / И.К. Новицкая, М.Б. Друм, А.В. Николаева, С.А. Шнайдер // Вестник стоматологии. - 2019. - Т. 32, № 2 (107). - С. 25-29.

185. Рассказова, В.В. Современные методы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта: обзор литературы / В.В. Рассказова, П.Н. Войтова // Молодой ученый. - 2019. - № 24 (262). - С. 37-39.

186. Расулова, М.М. Клиническая оценка эффективности применения топической фаготерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / М.М. Расулова, М.Х. Шербоева, Х.Х. Охунжонова // Новый день в медицине. - 2020. - № 4 (32). - С. 189-191.

187. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М., «МедиаСфера», 2000. – 312 с.

188. Ревазова, З.Э. Концептуальные подходы к совершенствованию стоматологической помощи пациентам с болезнями пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14 / Ревазова Залина Эльбрусовна. – М., 2015. – 38 с.

189. Рединова, Т.Л. Влияние пробиотиков на состояние мукозального иммунитета полости рта / Т.Л. Рединова, А.Ю. Зорин, А.А. Тимофеева // Стоматология для всех. – 2016. – № 1. – С. 46–51.

190. Рединова, Т.Л. Динамика клинических, иммунологических и микробиологических показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести при лечении пробиотиками / Т.Л. Рединова, О.О. Биктимирова // Пародонтология. - 2016. - Т. 21, № 2 (79). - С. 10-15.

191. Рединова, Т.Л. Частота диагностики различных состояний тканей пародонта на приеме стоматолога-терапевта и факторы риска пародонтита / Т.Л. Рединова, Т.Н. Вершинина, А.Л. Булавина // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2020. - № 2 (80). - С. 61-63.

192. Ремизова, А.А. Влияние метаболического синдрома, ассоциированного с остеопорозом, на распространенность и степень тяжести воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Ремизова, А.Ю. Туркина, К.С. Бабина // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. - Т. 14, № 2. - С. 359-362.

193. Ретроспективный анализ обращаемости пациентов с хроническим пародонтитом в лечебные учреждения стоматологического профиля г. Самары / А.М. Нестеров [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2020. - Т. 16, № 1. - С. 75-80.

194. Решетников, О.В. Инфекции пародонта и их возможное влияние на развитие атеросклероза и его осложнений / О.В. Решетников, С.А. Курилович, Ю.П. Никитин // Атеросклероз. - 2015. - № 1. - С. 74-80.

195. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии воспалительных заболеваний пародонта / Ю.В. Дягтярева, Ю.В. Кореновский, О.В. Орешака, О.А. Атабаева // Пародонтология. – 2018. – № 2 (87). – С. 11–15.

196. Роль микробных биопленок в развитии хронических воспалительных заболеваний пародонта / Н.О. Федотова, М.В. Кухтина, С.Н. Писарева, С.Ю. Лепешкин // Научный медицинский вестник Югры. - 2019. - № 2 (20). - С. 39-41.

197. Роль пробиотиков в коррекции микробиоценоза и цитокинового баланса полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта / Е.С. Овчаренко [и др.] // Пародонтология. - 2020. - Т. 25, № 4. - С. 323-330.

198. Румянцев, В.А. Модуляция иммунного ответа в пародонтологии и имплантологии: потенциал противовоспалительной, антибактериальной терапии и перспективные лекарственные формы. Обзор литературы / В.А. Румянцев, Д.Р.

Авакова, А.В. Блинова // Пародонтология. - 2019. - Т. 24, № 4. - С. 372-377.

199. Сагина, О.В. Состояние стоматологического здоровья женщин при некоторых гинекологических заболеваниях / О.В. Сагина, Э.Ю. Забалуева, Е.В. Несяева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2019. - Т. 27, № 2. - С. 131-134.

200. Садрисламова, А.Р. Бруксизм: этиология, диагностика, лечение / А.Р. Садрисламова, П.М. Гусева, В.В. Корнеева // Молодой ученый. - 2022. - № 3 (398). - С. 42-43.

201. Самаркина, А.Н. Оценка стоматологического статуса пациентов / А.Н. Самаркина, Е.В. Кондюрова, Ю.А. Теплова // Огарёв–Online. – 2018. – № 15 (120). – С. 4.

202. Сафонова, А.В. Ассоциация аллелей генов цитокинов со степенью тяжести воспалительных заболеваний пародонта у человек / А.В. Сафонова // Acta Naturae. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 123–129.

203. Системные факторы и болезни пародонта / Л.Ю. Орехова [и др.]. – СПб.: Издательство человек, 2020. – 64 с.

204. Системный остеопороз и патология костной ткани пародонта: патогенетические связи, статистические корреляции, значение для клинической практики / М.М. Забежинский, М.И. Музыкин, А.К. Иорданишвили, А.В. Васильева // Российские биомедицинские исследования. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 27–35.

205. Ситдикова, О.Ф. Эффективность профилактики заболеваний пародонта среди курсантов УЮИ МВД РФ ПО РБ, находящихся в условиях повышенного стресса / О.Ф. Ситдикова // Научные исследования и разработки 2019 года: материалы международного научно-исследовательского конкурса. – Саратов, 2019. - С. 45-51.

206. Слажнева, Е.С. Пародонтопатогены: новый взгляд. Систематический обзор. Часть 1 / Е.С. Слажнева, Е.А. Тихомирова, В.Г. Атрушкевич //

Стоматология детского возраста и профилактика. - 2020. - Т. 20, № 1 (73). - С. 70-76.

207. Слесарев, О.В. Динамика влияния факторов риска на перспективу терапии и хронизацию височно-нижнечелюстных расстройств / О.В. Слесарев, И.М. Байриков, О.С. Ковшова // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 5. – С. 766–774.

208. Слюна как новый аналитический объект для определения уровня d-димера / Н.Е. Духовская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2021. - Т. 66, № 7. - С. 407-410.

209. Современная концепция поляризации макрофагов и ее значение для пародонтологии (обзор литературы) / В.А. Румянцев [и др.] // Пародонтология. – 2018. – № 3 (88). – С. 64–70.

210. Современные взгляды на профилактику и лечение воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Е.А. Бриль [и др.] // Институт стоматологии. – 2019. – № 3 (84). – С. 84–87.

211. Современные мягкие лекарственные формы, содержащие фитопрепараты / В.Ф. Охотникова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 11. – С. 121–126.

212. Современный взгляд на этиопатогенез пародонтита (обзор литературы) / Л.М. Цепов, Е.Д. Костригина, Л.А. Зулькина, П.В. Иванов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – № 3 (43). – С. 118–128.

213. Содержание микроэлементов слюны у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями десны / Ю.А. Ипполитов [и др.] // Современная ортопедическая стоматология. - 2018. - № 29. - С. 32-34.

214. Состояние барьеров микробной колонизации зубочелюстной системы в условиях имитированной невесомости / В.К. Ильин и [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2020. - Т. 64, № 1. - С. 76-83.

215. Состояние иммунитета ротовой полости у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне бронхиальной астмы / Л.Ю. Орехова, А.Ф. Долгодворов, В.Ю. Вашнева, Е.А. Рубежова // Пародонтология. – 2018. – № 1 (86). – С. 90–92.

216. Состояние пародонта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Р.Я. Гурбанов, М.С.А. Алиев, Г.Г. Алиева, Р.С. Фараджев // Dental Forum. – 2019. – № 4 (75). – С. 32–33.

217. Состояние полости рта и потребность в стоматологической помощи у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / А.О. Балкаров, Л.Б. Глапшокова, Ж.А. Хабжокова, К.А. Шхагапсоева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2018. - № 11. - С. 117-120.

218. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта // Стоматологическая заболеваемость населения России / под ред. О.О. Янушевича. – М.: МГМСУ, 2018. – С. 10–12.

219. Социально–значимые заболевания населения России в 2013 году (статистические материалы) / Росстат. – М., 2014. – 71 с.

220. Сочетанные поражения пульпы и пародонта / Л.Ю. Орехова [и др.] // : Актуальные вопросы современной науки: сборник трудов по материалам IV всероссийского конкурса научно-исследовательских работ. - Уфа, 2021. - С. 124-131.

221. Способ лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степеней тяжести / К.Г. Караков [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 53–58.

222. Сравнение эффективности немедикаментозных методов в комплексе поддерживающей пародонтальной терапии / С.В. Аверьянов [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 51–55.

223. Сравнительный анализ антимикробной активности пародонтальных

антисептиков с использованием автоматизированной системы контроля роста микроорганизмов в режиме реального времени / В.Н. Царев [и др.] // Пародонтология. – 2017. – № 1. – С. 4–7.

224. Стоматологические аспекты проявления нежелательных лекарственных реакций / С.М. Горобец, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.А. Бобкова // Таврический медикобиологический вестник. - 2018. - Т. 21, № 3. - С. 166-174.

225. Стоматологическое здоровье беременных / В.В. Шкарин [и др.]. – Волгоград, 2021. – 184 с.

226. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний / Л.Ю. Орехова В.Г. Атрушкевич, Д.В. Михальченко, И.А. Горбачева // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 15–17.

227. Структура воспалительных заболеваний пародонта и динамика пародонтального статуса беременных на протяжении гестационного периода / В.М. Гринин [et al.]. // Стоматология. - 2020. - Т. 99, № 1. - С. 12-17.

228. Структура воспалительных заболеваний пародонта и факторы риска возникновения патологии у жителей алтайского края / С.И. Токмакова, О.В. Бондаренко, В.А. Сгибнева, Л.Ю. Побединская // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 337–343.

229. Структурные особенности мягких тканей, окружающих имплантат, и факторы, влияющие на развитие воспаления в периимплантационном пространстве / А.А. Султанов, Ю.Ю. Первов, А.К. Яценко, М.А. Султанова // Проблемы стоматологии. - 2019. - Т. 15, № 2. - С. 11-16.

230. Субанова, А.А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы) / А.А. Субанова // Вестник Кыргызско–Российского славянского университета. – 2015. – Т. 15, № 7. – С. 152–155.

231. Суворова, М.Г. Микробный пейзаж основных стоматологических

заболеваний / М.Г. Суворова, Л.С. Медведева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 6. Режим доступа: <https://eduherald.ru/article/view?id=19266> (Дата обращения: 03.11.2021).

232. Тамарова, Э.Р. Использование метода полимерной цепной реакции в режиме реального времени для видовой характеристики микробиоты полости рта и оценки эффективности терапии при пародонтите / Э.Р. Тамарова, К.Ю. Швец, А.Р. Мавзютов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 19–23.

233. Тамарова, Э.Р. Клинико – микробиологическое обоснование комплексного лечения больных пародонтитом со средней и тяжелой степенью тяжести с учетом молекулярно–генетической характеристики микробиоты полости рта / Э.Р. Тамарова, А.И. Булгакова, А.Р. Мавзютов // Пародонтология. – 2017. – № 1. – С. 70–73.

234. Тарасова, Ю.Г. Мониторинг заболеваемости населения болезнями пародонта в Удмуртской республике / Ю.Г. Тарасова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2020. - № 3. - С. 39-41.

235. Теблоева, Л.М. Остеоиммунология и пародонтит / Л.М. Теблоева, К.Г. Гуревич // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т. 58, № 3. – С. 67–72.

236. Теблоева, Л.М. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови и цитокиновый профиль при пародонтите / Л.М. Теблоева, О.А. Гусева, С.В. Хайдуков // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 257–264.

237. Теблоева, Л.М. Факторы риска развития хронического генерализованного пародонтита / Л.М. Теблоева, К.Г. Гуревич // Институт стоматологии. – 2014. – № 2. – С. 54–56.

238. Тихомирова, Е.А. В-дефензины и воспалительные заболевания пародонта: систематический обзор / Е.А. Тихомирова, Е.С. Слажнева, В.Г.

Атрушкевич // Пародонтология. - 2020. - Т. 25, № 4. - С. 276-286.

239. Тихомирова, Е.А. Взаимосвязь концентрации β -дефензина-2 с клиническими показателями у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Е.А. Тихомирова, И.В. Зудина, В.Г. Атрушкевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т. 20, № 1. - С. 83.

240. Тишков, Д.С. Состояние местного иммунитета полости рта у больных с заболеванием желудочно-кишечного тракта / Д.С. Тишков // Региональный вестник. - 2019. - № 24 (39). - С. 15-16.

241. Тобоев, Г.В. Перспективная оценка эффективности направленной костной регенерации при лечении тяжелой формы хронического пародонтита / Г.В. Тобоев, А.А. Епхийев, Е.А. Калинина // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 4. - С. 180.

242. Токсикологическое экспериментальное исследование использования суспензии синбиотика и геля для десен, модифицированного пробиотиком на белых крысах / Н.В. Чиркова, Ж.В. Вечеркина, Е.А. Андреева, А.А. Плутахина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2022. - Т. 16, № 1. - С. 107-111.

243. Тульская, С.Г. Экологическая безопасность окружающей среды при загрязнении нефтепродуктами / С.Г. Тульская, Н.А. Петрикеева, С.В. Чуйкин // Наука и образование – 2019: материалы всероссийской научно-практической конференции. - Мурманск, 2020. - С. 251-257.

244. Тунева, Н.А. Сравнительная оценка микробной контаминации при пародонтите и периимплантите. Обзор / Н.А. Тунева, Н.В. Богачева // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. - 2021. - № 2. - С. 101-109.

245. Улитовский, С.Б. Комплексное применение современных противовоспалительных профилактических средств оральной гигиены при воспалительных заболеваниях пародонта / С.Б. Улитовский, Е.С. Алексеева, А.А. Леонтьев // Институт стоматологии. - 2020. - № 3 (88). - С. 45-47.

246. Усманова, Ш.Р. Состояние системы гемостаза при хроническом генерализованном пародонтите у лиц с хронической ишемией мозга / Ш.Р. Усманова, А.А. Хожиметов // Пародонтология. – 2016. – № 4 (81). – С. 44–47.

247. Успенская, А.А. Герпес–вирусная инфекция как одна из причин возникновения анемии / А.А. Успенская, С.А. Спиридонова // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 161–166.

248. Успенская, О.А. Динамика маркеров перекисного окисления липидов ротовой жидкости при хроническом пародонтите / О.А. Успенская, Е.В. Кондюрова, С.А. Спиридонова // Институт стоматологии. - 2021. - № 2 (91). - С. 74-75.

249. Факторы взаимного отягощения множественных хронических очагов инфекции и генерализованного пародонтита / И.А. Горбачева [и др.] // Ученые записки. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 50–55.

250. Фармацевтическая отрасль: Ингредиенты для фармации. Вспомогательные вещества: расширение возможностей применения новых слаборастворимых лекарственных форм // АФС. – 2016. – № 4 (57).

251. Флейшер, Г.М. Индексная оценка в пародонтологии: руководство для врачей / Г.М. Флейшер. – М., 2019. – 532 с.

252. Характеристика состояния тканей пародонта и гигиены полости рта у лиц старшего возраста при коморбидной патологии и пути ее улучшения / А.К. Иорданишвили [и др.] // Пародонтология. – 2018. – № 4 (89). – С. 4–9.

253. Характеристика факторов риска формирования и развития патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера у населения, проживающего в условиях Севера / И.Д. Ушницкий, А.В. Иванов, Д.В. Михальченко, А.В. Юркевич // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 3 (71). - С. 92-94.

254. Хасаров, Р.А. К вопросу о разработке состава и технологии мягкой лекарственной формы – мази для лечения заболеваний пародонта / Р.А. Хасаров,

Х.А. Хасаров, О.М. Мрикаева // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: материалы VIII Международной научно–практической конференции. – М., 2018. – С. 168–170.

255. Химический фактор в условиях нефтехимических производств и меры по его минимизации / Л.К. Каримова, Н.А. Мулдашева, Т.К. Ларионова, Э.Т. Валеева // Медицина труда и экология человека. - 2021. - № 1 (25). - С. 35-48.

256. Хронический генерализованный пародонтит и ишемическая болезнь сердца: морфофункциональные взаимосвязи / А.В. Еремин [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 219–224.

257. Цепов, Л.М. Концепция одномоментной элиминации пародонтопатогенной микрофлоры в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита Часть 2. Клиническая эффективность различных подходов к комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита легкой степени / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Д.А. Наконечный // Пародонтология. – 2017. – № 2 (83). – С. 3–9.

258. Частота и структура патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера у населения Дальневосточного региона М.Б. Сувырина [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 71–74.

259. Чепурова, Н.И. Корректирующее влияние иммунологических препаратов на микробиоценоз полости рта у больных с хроническим апикальным периодонтитом на фоне дисбиоза полости рта / Н.И. Чепурова, И.Г. Романенко // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 173–179.

260. Чибичян, Е.Х. Особенности пародонтологического статуса и изменение остеотропных медиаторов в ротовой жидкости у беременных женщин при дефиците витамина D / Е.Х. Чибичян // Российская стоматология. - 2018. - Т. 11, № 4. - С. 33-36.

261. Чолокова, Г.С. Факторы, влияющие на состояние полости рта беременных женщин (обзор) / Г.С. Чолокова, Ж.А. Кенеева // Аспирант и

соискатель. - 2021. - № 2 (123). - С. 42-50.

262. Шадлинская, Р.В. Нарушение обмена железа и ультраструктурные особенности слизистой оболочки десны у больных большой β -талассемией / Р.В. Шадлинская, Э.К. Гасымов, С.А. Исрафилова // Российский стоматологический журнал. - 2018. - Т. 22, № 5. - С. 255-261.

263. Шастин, Е.Н. Клинико–патогенетические подходы к совершенствованию терапии больных быстро прогрессирующим пародонтитом / Е.Н. Шастин. – М., 2021. – 121 с.

264. Шевела, Т.Л. *Helicobacter pylori* – как этиологический фактор развития периимплантита (клинический пример) / Т.Л. Шевела // Здравоохранение Кыргызстана. – 2020. – № 2. – С. 11–16.

265. Шикова, Ю.В. Влияние современных вспомогательных веществ на фармацевтическую доступность мягких лекарственных форм / Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, А.И. Булгакова // Фармация. – 2017. – Т. 66, № 6. – С. 30–33.

266. Шикова, Ю.В. Продукты пчеловодства в фармации / Ю.В. Шикова, Р.А. Зарипов // Инновации в здоровье нации: сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – М., 2017. - С. 464-468.

267. Шишкина, А.В. Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм / А.В. Шишкина, В.Л. Багирова // Фармация. – 2013. – № 1. – С. 28–30.

268. Экспериментальное исследование антимикробной и антибиопленочной активности комбинации ципрофлоксацина и тинидазола *in vitro* / В.Н. Царев [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 284–290.

269. Эпидемиологические показатели частичного и полного отсутствия зубов по данным периодических медицинских осмотров сотрудников Кировской государственной медицинской академии (исследование во всех возрастных группах) / И.В. Шешунов [и др.] // Cathedra. – 2014. – № 49. – С. 58–61.

270. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне: методические рекомендации / сост.: Ю.А. Баланова [и др.]. - М., 2016. – 111 с.

271. Эпидемиология неспецифических пародонтитов, вызванных бактериями рода *Leptotrichia*, при хроническом и рецидивирующем течении инфекции / Н.В. Стрельникова, А.А. Антонова, В.Б. Туркутюков, Е.С. Шаповаленко // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2018. — № 4.— С. 71–74.

272. Эпидемиология, этиология и профилактика болезней пародонта. Доклад Научной группы ВОЗ / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2014. – 25 с.

273. Эффективность комплексного применения лечебных физических факторов и рациональной фармакотерапии у больных пожилого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом / З.В. Эдильбиев [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2021. – Т. 5, № 1 (14). – С. 6.

274. Эффективность применения пробиотиков для коррекции микробиоценоза и цитокинового баланса во рту пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта / В.В. Еричев, С.И. Рисованный, Е.С. Овчаренко, С.В. Мелехов // Клиническая стоматология. – 2020. – № 3 (95). – С. 44-47.

275. Яковлев, А.Т. Диагностическая информативность показателей цитокинового профиля десневой жидкости у беременных женщин с железодефицитной анемией / А.Т. Яковлев, Т.Ф. Данилина, В.Ф. Михальченко // Пародонтология. - 2020. - Т. 25, № 4. - С. 295-300.

276. Янушевич, О.О. Пародонтология. Национальное руководство / О.О. Янушевич, Л.А. Дмитриева. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 752 с.

277. Яшнова, Н.Б. Инфицирование пародонтальных карманов *Helicobacter Pylori* при хроническом генерализованном пародонтите / Н.Б. Яшнова, М.А.

Катман // Евразийский Союз Ученых. Клиническая медицина. – 2020. – Т. 75, № 5. – С. 72–75.

278. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification / J.G. Caton [et al.] // *J. Periodontol.* – 2018. – Vol. 89, Suppl. 1. – P. S1–S8.

279. A new subtype of *Entamoeba gingivalis*: *E. gingivalis* ST2, Camaktti variant / G. Garcia [et al.] // *Parasitol. Res.* – 2018. – Vol. 117, № 4. – P. 1277-1284.

280. A possible link between the Epstein–Barr infection and autoimmune thyroid disorders / A. Dittfeld, K. Gwizdek, M. Michalski, R. Wojnicz // *Cent. Eur. Immunol.* – 2016. – Vol. 41, № 3. – P. 297–301.

281. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions / D. Herrera, B. Retamal-Valdes, B. Alonso, M. Feres // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S78–S94.

282. Adequate Treatment of Osteoporosis (A–TOP) research group. Influence of symptomatic periodontal disease on changes in skeletal bone density during medication therapy for osteoporosis in postmenopausal women: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)–04 and JOINT–05 / A. Taguchi [et al.] // *Arch. Osteoporos.* – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 7.

283. Adherence to supportive periodontal treatment / J.H. Echeverria [et al.] // *Periodontology.* - 2019. – Vol. 79, № 1. - P. 200-209.

284. Akram, Z. How effective is adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in treating deep periodontal pockets in periodontal disease? A systematic review / Z. Akram // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. e12345.

285. Albandar, J.M. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations / J.M. Albandar, C. Susin, F.J. Hughes // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, suppl. 20. – P. S171–S189.

286. Analisis 16S rDNA analysis of periodontal plaque in chronic obstructive pulmonary disease and periodontitis patients / X. Wu [et al.] // *J. Oral Microbiol.* – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 1324725.

287. Antagonist effect of probiotic bifidobacteria on biofilms of pathogens associated with periodontal disease / R.M. Argandoña Valdez [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2021. – Vol. 150. – P. 104657.

288. Antibacterial Activity of 2-Hydroxyisocaproic Acid (HICA) Against Obligate Anaerobic Bacterial Species Associated With Periodontal Disease / M. Sakko [et al.] // *Microbiol. Insights.* – 2021. – № 14. – P. 117.

289. Antimicrobial activity of amoxicillin against *Treponema denticola* and other oral spirochetes associated with periodontal disease / L.A. Reed [et al.] // *J. Periodontol.* – 2018. – Vol. 89, № 12. – P. 1467–1474.

290. Antimicrobial photodynamic chemotherapy mediated by PapamBlue on chronic periodontal disease: Study protocol for a randomized, blind, controlled trial / G.G. Anselmo [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, № 6. – P. e18854.

291. Antioxidant therapy (lycopene and green tea extract) in periodontal disease: A promising paradigm / P. Tripathi [et al.] // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 25–30.

292. Araujo, M.G. Peri-implant health / M.G. Araujo, J. Lindhe // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S36–S36.

293. Assessment of the microbial content of periodontal pockets in patients with chronic generalized periodontitis and coronary artery disease / O.I. Hodovana, O.V. Skybchyk, T.M. Solomenchuk, T.M. Rumynska // *Wiad. Lek.* – 2021. – Vol. 74, № 10. – P. 2428–2432.

294. Association between periodontal disease and atherosclerotic cardiovascular diseases: revisited / F. Zardawi [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – № 7. – P. 625579.

295. Association between periodontal disease and comorbidities in Saudi's Eastern Province / M. Madi [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2021. – 2021. – P. 5518195.

296. Association between periodontal pathogens and systemic disease / F.Q. Bui [et al.] // *Biomed. J.* – 2019. – Vol. 42, № 1. – P. 27–35.

297. Atherosclerosis, periodontal disease, and treatment with resolvins / J.A. Hamilton [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 57.

298. Autoantibodies against M₅-muscarinic and beta₁-adrenergic receptors in periodontitis patients / I. Scherbaum [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 12, № 16. – P. 16609–16620.

299. Az odontogén góc és a szisztémás betegségek. Irodalmi áttekintés / L. Párkányi, P. Vályi, K. Nagy, M. Fráter // *Orv. Hetil.* – 2018. – Vol. 159, № 11. – P. 415–422.

300. Berglundh, T. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / T. Berglundh, G. Armitage // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S286–S291.

301. Blocking proinflammatory cytokine release modulates peripheral blood mononuclear cell response to porphyromonas gingivalis / E. Berker, A. Kantarci, II. I-Iasturk, T.E. Van Dyke // *J. Periodontol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1337–1345.

302. Bruers, J.J.M. Inzicht in de prevalentie van parodontitis: een uitdaging! / J.J.M. Bruers // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* – 2021. – Vol. 128, № 12. – P. 581–583.

303. Can resveratrol treatment control the progression of induced periodontal disease? A systematic review and meta-analysis of preclinical studies / E.F. Andrade [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 953.

304. Chakravarty, S.D. Acute rheumatic fever and streptococci: the quintessential pathogenic trigger of autoimmunity / S.D. Chakravarty, J.B. Zabriskie, A. Gibofsky // *Clin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 33, № 7. – P. 893–901.

305. Chapple, I.L.C. Periodontal health and gingival diseases and conditions on

an intact and a reduced periodontium: consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / I.L.C. Chapple, B.L. Mealey // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S68–S77.

306. Characterization of macrophage polarization in periodontal disease / C. Garaicoa–Pazmino [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2019. – Vol. 46, № 8. – P. 830–839.

307. Choi, S.E. Impact of treating oral disease on preventing vascular diseases: a model–based cost–effectiveness analysis of periodontal treatment among patients with type 2 diabetes / S.E. Choi, C. Sima, A. Pandya // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, № 3. – P. 563–571.

308. Clinical effect of a dentifrice containing three kinds of bactericidal ingredients on periodontal disease: a pilot study in patients undergoing supportive periodontal therapy / D. Kita [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 116.

309. Clinical investigation of microbial profile and levels of endotoxins and lipoteichoic acid at different phases of the endodontic treatment in teeth with vital pulp and associated periodontal disease / L.M. Louzada [et al.] // *J. Endod.* – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 736–747.

310. Cold Atmospheric Plasma Jet as a Possible Adjuvant Therapy for Periodontal Disease / G.M.G. Lima [et al.] // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, № 18. – P. 5590.

311. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician / P. Holmstrup [et al.] // *J. Oral Microbiol.* – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 1332710.

312. Comparative analysis of expression of microbial sensing molecules in mucosal tissues with periodontal disease / J.L. Ebersole [et al.] // *Immunobiology.* – 2019. – Vol. 224, № 2. – P. 196–206.

313. Comparative analysis of immune cell subsets in peripheral blood from patients with periodontal disease and healthy controls / W.C. Cheng [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2018. – Vol. 194, № 3. – P. 380–390.
314. Comparison of Blood Bacterial Communities in Periodontal Health and Periodontal Disease / D.C. Emery [et al.] // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2021. – Vol. 10. – P. 577485.
315. Complement–Dependent Mechanisms and Interventions in Periodontal Disease / G. Hajishengallis [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 406.
316. Compositional Data Analysis of Periodontal Disease Microbial Communities / L. Sisk–Hackworth, A. Ortiz–Velez, M.B. Reed, S.T. Kelley // *Front. Microbiol.* – 2021. – № 12. – P. 617949.
317. Cortellini, P. Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations / P. Cortellini, N.F. Bissada // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S199–S206.
318. Cueno, M.E. Gingival Periodontal Disease (PD) Level–Butyric Acid Affects the Systemic Blood and Brain Organ: Insights Into the Systemic Inflammation of Periodontal Disease / M.E. Cueno, K. Ochiai // *Front. Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 1158.
319. Cytokines and Their Genetic Polymorphisms Related to Periodontal Disease / M. Kozak, E. Dabrowska–Zamojcin, M. Mazurek–Mochol, A. Pawlik // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 4045.
320. da Silva, T.A. A meta–analysis on the effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate of chronic kidney disease individuals: A systematic review and meta–analysis was conducted to assess the impact of the periodontal treatment on the glomerular filtration rate of individuals with chronic kidney disease / T.A. da Silva, L.G. Abreu, R.P. Esteves Lima // *Spec. Care Dentist.* – 2021. – Vol. 41, № 6. – P. 670–678.
321. Dannewitz, B. Parodontitis – Therapie einer Volkskrankheit / B.

Dannewitz, B. Holtfreter, P. Eickholz // Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz. – 2021. – Bd. 64, № 8. – S. 931–940.

322. Dental plaque-induced gingival conditions / S. Murakami, B.L. Mealey, A. Mariotti, I.L.C. Chapple // J. Clin. Periodontol. – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S17–S27.

323. Dental treatment procedures for periodontal disease and the subsequent risk of ischaemic stroke: A retrospective population-based cohort study / H.W. Lin [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2019. – Vol. 46, № 6. – P. 642–649.

324. Denture-Associated Oral Microbiome and Periodontal Disease Causing an Anaerobic Pyogenic Liver Abscess in an Immunocompetent Patient: A Case report and Review of the Literature / M.B. Hammami [et al.] // Gastroenterol. Res. – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 241–246.

325. Detection of Biomarkers of Periodontal Disease in Human Saliva Using Stabilized, Vertical Flow Immunoassays / E.H. Yee, S. Lathwal, P.P. Shah, HD. Sikes // ACS Sens. – 2017. – Vol. 2, № 11. – P. 1589–1593.

326. Detection rates of periodontal bacteria and herpesviruses in different forms of periodontal disease / M. Puletic, B. Popovic, S. Jankovic, G. Brajovic // Microbiol. Immunol. – 2020. – Vol. 64, № 12. – P. 815–824.

327. Development and characterization of an oral microbiome transplant among Australians for the treatment of dental caries and periodontal disease: A study protocol / S. Nath [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. e0260433.

328. Diagnostic and Prognostic Markers of Periodontal Disease / N. Risteska [et al.] // Pril. (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). – 2021. – Vol. 42, № 3. – P. 89–95.

329. Discovery of a Novel Periodontal Disease-Associated Bacterium / P.J. Torres [et al.] // Microb. Ecol. – 2019. – Vol. 77, № 1. – P. 267–276.

330. Down-regulated T-reg cells in exacerbated periodontal disease during pregnancy / A. Hays [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2019. – Vol. 69. – P. 299–306.

331. Early markers of periodontal disease and altered oral microbiota are associated with glycemic control in children with type 1 diabetes / E.D. Jensen [et al.] // *Pediatr Diabetes*. – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 474–481.

332. Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy / H. Dommisch [et al.] // *Periodontol*. 2000. – 2018. – Vol. 78, № 1. – P. 129–153.

333. Effect of Periodontal Therapy on Crevicular Fluid Interleukin–18 Level in Periodontal Health and Disease in Central Maharashtra (India) Population / M.J. Mahajani [et al.] // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. 1085–1089.

334. Effect of periodontal therapy on disease activity in patients of rheumatoid arthritis with chronic periodontitis / S. Kaushal [et al.] // *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* – 2019. – Vol. 9, № 2. – P. 128–132.

335. Effect of Periodontal Treatment on HbA1c among Patients with Prediabetes / T. Kocher [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2019. – Vol. 98, № 2. – P. 171–179.

336. Effect of Propolis Paste and Mouthwash Formulation on Healing after Teeth Extraction in Periodontal Disease / M.J. Lisbona–González [et al.] // *Plants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1603.

337. Effect of Resveratrol on biofilm formation and virulence factor gene expression of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease / M.S. Kugaji [et al.] // *APMIS*. – 2019. – Vol. 127, № 4. – P. 187–195.

338. Effect of Subgingival Doxycycline Placement on Clinical and Microbiological Parameters in Inflammatory Periodontal Disease: Both in Vivo and in Vitro Studies / M. Mahajania [et al.] // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 1228–1234.

339. Effectiveness of Propolis in the Treatment of Periodontal Disease: Updated Systematic Review with Meta–Analysis / N. López–Valverde [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 269.

340. Effects of Conventional Synthetic Disease–Modifying Antirheumatic Drugs on Response to Periodontal Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis / G.U. Jung [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – 2018. – P. 1465402.

341. Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial / Y.W. Fu [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2016. – Vol. 20, № 6. – P. 1263-9.

342. Efficacy and safety of PERIODontal treatment versus usual care for Nonalcoholic liver disease: protocol of the PERION multicenter, two–arm, open– label, randomized trial / Y. Kamata [et al.] // *Trials.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 291.

343. Efficacy of scaling and root planning with and without adjunct Nd:YAG laser therapy on clinical periodontal parameters and gingival crevicular fluid interleukin 1–beta and tumor necrosis factor–alpha levels among patients with periodontal disease: A prospective randomized split–mouth clinical study / T. Abduljabbar, F. Vohra, S.V. Kellesarian, F. Javed // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2017. – Vol. 169. – P. 70–74.

344. Einfluss der Parodontitis auf Schwangerschaft und Geburt / J. Opacic, A. Maldonado, C.A. Ramseier, O. Laugisch // *Swiss Dent. J.* – 2019. – Vol. 129, № 7–8. – P. 581–589.

345. Entamoeba gingivalis causes oral inflammation and tissue destruction / X. Bao, R. Wiehe, H. Dommisch, A.S. Schaefer // *J. Dent. Res.* – 2020. – DOI: 10.1177/0022034520901738

346. Evaluation of IL6, IL10 and VDR alleles distribution in an Italian large sample of subjects affected by chronic periodontal disease / S. Luca [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 33. – P. 2058738419840844.

347. Evaluation of recurrence of periodontal disease after treatment in obese and normal weight patients: Two–year follow–up / E.C. Zuza [et al.] // *J. Periodontol.* – 2020. – Vol. 91, № 9. – P. 1123–1131.

348. Expression of MicroRNAs in Periodontal Disease: A Systematic Review / M.V. Cuevas–González [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2021. – 2021. – P. 2069410.

349. Factors influencing tooth loss in European populations / P. Vinay [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2022. – Vol. 49, № 7. – P. 642-653.
350. FDI World Dental Federation. FDI Vision 2020: a blueprint for the profession. – Geneva, FDI World Dental Federation, 2017. URL: <http://www.fdiworlddental.org/resources/journal-articles/fdi-vision-2020-a-blueprint-for-the-profession>. (Accessed on 15 January 2018).
351. Few types of biofilms control inflammatory periodontal disease through commensal microbiota and complement / G. Hajishengallis [et al.] // *Cell microbe Host.* - 2011. - Issue 10. - P. 497-506.
352. Fi, C. Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses / C. Fi, W. Wo // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2021. – Vol. 35, 1 Suppl. 1. – P. 1–9.
353. Fine, D.H. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis / D.H. Fine, A.G. Patil, B.G. Loos // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S.95–S.111.
354. Fogágybetegség kezelésének hatása a terhesség kimenetelére / T. Novák [et al.] // *Orv. Hetil.* – 2018. – Vol. 159, № 24. – P. 978–984.
355. Formulation and Investigation of a Lipid Based Delivery System Containing Antimicrobials for the Treatment of Periodontal Disease / A. Leber [et al.] // *Curr. Drug Deliv.* – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 887–897.
356. Frequency of Occurrence and Quantitative Content of Main Paradontopathogens at Periodontitis of Different Degree of Gravity / A.R. Mavzyutov, A.I. Bulgakova, K.Yu. Shvets, E.R. Tamarova // *Microbiol. Independ. Res. J.* - 2020. - Vol. 16. - P. 12-19.
357. Gautam, A. Treatment of periodontal disease using xanthan based chlorhexidine gel / A. Gautam, K. Manish, R. Kumar // *Bioinformation.* – 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 326–330.
358. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators.

Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. – 2017. – № 390 (10100). – P. 1211–1259.

359. Genco, R.J. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus / R.J. Genco, F. Graziani, H. Hasturk // *Periodontology* 2000. – 2020. – Vol. 83, № 1. – P. 59–65.

360. Glick, M. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health / M. Glick // *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. Publ. Am. Assoc. Orthod. Const. Soc. Am. Board Orthod.* – 2017. – Vol. 151. – P. 229–231.

361. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance / M. Nazir [et al.] // *Sci. World J.* – 2020. – 2020. – P. 2146160.

362. Gonçalves, P.G.P. Immunohistochemical study of CD34 and podoplanin in periodontal disease / P.G.P. Gonçalves, S.I.M. Lourenço, B.C. Gurgel de Vasconcelos // *J. Periodontal. Res.* – 2019. – Vol. 54, № 4. – P. 349–355.

363. Grant, M.M. Pyruvate Kinase, Inflammation and Periodontal Disease / M.M. Grant // *Pathogens*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 784.

364. Green Synthesis of Copper Nano–Drug and Its Dental Application upon Periodontal Disease–Causing Microorganisms / S.M.F.G. El–Rab [et al.] // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2021. – Vol. 31, № 12. – P. 1656–1666.

365. Gross, A.J. The use of dental care: a study of the links between the shortage of medical services and the absence of dental visits over the past 12 months / A.J. Gross, B. Sophie, M. Lipsky // *BMC Public Health*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 265.

366. Hajishengallis, G. C3–targeted therapy in periodontal disease: moving closer to the clinic / G. Hajishengallis, H. Hasturk, J.D. Lambris // *Trends Immunol.* – 2021. – Vol. 42, № 10. – P. 856–864.

367. Hajishengallis, G. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities / G. Hajishengallis, T. Chavakis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2021. – Vol. 21, № 7. – P. 426–440.
368. Hajishengallis, G. Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host / G. Hajishengallis, R.J. Lamont // *Periodontol.* 2000. – 2021. – Vol. 86, № 1. – P. 210–230.
369. Hegde, R. Effects of periodontal disease on systemic health / R. Hegde, K.H. Awan // *Dis. Mon.* – 2019. – Vol. 65, № 6. – P. 185–192.
370. Hepatitis C Infection and Periodontal Disease: Is there a Common Immunological Link? / D.N. Gheorghe [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2018. – 2018. – P. 8720101.
371. High-throughput sequencing analyses of oral microbial diversity in healthy people and patients with dental caries and periodontal disease / T. Chen [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 127–132.
372. Hirschfeld, J. Neutrophil Subsets in Periodontal Health and Disease: A Mini Review / J. Hirschfeld // *Front. Immunol.* – 2020. – № 10. – P. 3001.
373. Hollaar, V.R.Y. Is er een relatie tussen parodontitis en obesitas? / V.R.Y. Hollaar, E. Naumann // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* – 2021. – Vol. 128, № 1. – P. 9–12.
374. Holmstrup, P. Non-plaque-induced gingival diseases / P. Holmstrup, J. Plemons, J. Meyle // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S28–S43.
375. Host response in experimental periodontal diseases / M.A. Taubman [et al.] // *J. Periodont. Res.* – 1984. – Vol. 63. – P. 455–459.
376. Hughes, B. Associations between patients' understanding of periodontal disease, treatment compliance, and disease status / B. Hughes, G. Heo, L. Levin // *Quintessence Int.* – 2018. – Vol. 49, № 1. – P. 17–23.
377. Human Neutrophil Defensins and Their Effect on Epithelial Cells Ulvi / K. Gursoy, E. Kononen, N. Luukkonen, V.J. Uitto // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, № 1. – P. 126–133.

378. Hypericin–glucamine antimicrobial photodynamic therapy in the progression of experimentally induced periodontal disease in rats / P.D. Macedo [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2019. – Vol. 25. – P. 43–49.

379. Immunological Traits of Patients with Coexistent Inflammatory Bowel Disease and Periodontal Disease: A Systematic Review / J.M. de Mello–Neto, J.G.R. Nunes, S.K. Tadakamadla, C.M. da Silva Figueredo // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 17. – P. 8958.

380. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review / M.C. Ferreira [et al.] // *J. Periodontal. Res.* – 2017. – Vol. 52, № 4. – P. 651–665.

381. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action / M.S. Tonetti, S. Jepsen, L.J. Jin, J. Otomo–Corgel // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 456–462.

382. In– vitro–activity of additive application of hydrogen peroxide in antimicrobial photodynamic therapy using LED in the blue spectrum against bacteria and biofilm associated with periodontal disease / D. Kunz, J. Wirth, A. Sculean, S. Eick // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2019. – Vol. 26. – P. 306–312.

383. Inflammatory Status and Glycemic Control Level of Patients with Type 2 Diabetes and Periodontitis: A Randomized Clinical Trial / B. Rapone [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 3018.

384. Influence of iodine deficiency on the dental status of the adult population residing in an area with natural iodine deficiency / S.V. Averyanov, F.Kh. Kamilov, N.S., Chemicosova, O.S. Gileva // *J. Crit. Rev.* - 2020. - Vol. 7, Issue 9. - P. 665-671.

385. Integrin $\alpha 5\beta 1$ -fimbriae binding and actin rearrangement are essential for *Porphyromonas gingivalis* invasion of osteoblasts and subsequent activation of the JNK pathway / W. Zhang [et al.] // *BMC Microbiol.* - 2013. - Vol. 13. - P. 5.

386. Interactive effects of periodontitis and orthodontic tooth movement on dental root resorption, tooth movement velocity and alveolar bone loss in a rat model / C. Kirschneck [et al.] // *Ann. Anat.* – 2017. – Vol. 210. – P. 32–43.

387. Interspecies dynamics among bacteria associated with canine periodontal disease / P. Sanguansermsri, A.H. Nobbs, H.F. Jenkinson, R. Surarit // *Mol. Oral Microbiol.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 59–67.

388. Involvement of interleukin–23 induced by *Porphyromonas endodontalis* lipopolysaccharide in osteoclastogenesis / N. Ma [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 15, № 2. – P. 559–566.

389. Is adjunctive photodynamic therapy more effective than scaling and root planing alone in the treatment of periodontal disease in hyperglycemic patients? A systematic review / F. Javed [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2018. – Vol. 22. – P. 1–6.

390. Issaranggun Na Ayuthaya, B. The immunopathogenic and immunomodulatory effects of interleukin–12 in periodontal disease / B. Issaranggun Na Ayuthaya, V. Everts, P. Pavasant // *Eur. J. Oral Sci.* – 2018. – Vol. 126, № 2. – P. 75–83.

391. Janakiram, C. Public health approach to periodontal disease prevention / C. Janakiram, B.A. Dye // *Periodontology 2000. - 2020.* – Vol. 84, № 1. - P. 202-214.

392. Jepsen, S. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / S. Jepsen, J.G. Caton // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S219–S229.

393. Johnson, T.M. Smoking and periodontal disease US Army / T.M. Johnson // *Med. Dep. J.* – 2017. – № 3–17. – P. 67–70.

394. Jun, H.K. *Treponemadenticola*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythia* induce cell death and release of endogenous danger signals / H.K. Jun, Y.J. Jung, B.K. Choi // *Arch. Oral Biol.* – 2017. – Vol. 73. – P. 7278.

395. Kabisch, S. Periodontitis, age–related diseases and diabetes in an endocrinological outpatient setting (PARADIES): a cross–sectional analysis on

predictive factors for periodontitis in a German outpatient facility / S. Kabisch, O.S. Hedemann, A.F.H. Pfeiffer // *Acta Diabetol.* – 2022. – № 4. – P. 404.

396. Kaur, G. Autoimmunity–Basics and link with periodontal disease / G. Kaur, K. Mohindra, S. Singla // *Autoimmun. Rev.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 64–71.

397. Kim, W.J. Recent Advances of Therapeutic Targets for the Treatment of Periodontal Disease / W.J. Kim, Y. Soh, S.M. Heo // *Biomol. Ther. (Seoul).* – 2021. – Vol. 29, № 3. – P. 263–267.

398. Kumar, P.S. Microbial dysbiosis: The root cause of periodontal disease / P.S. Kumar // *J. Periodontol.* – 2021. – Vol. 92, № 8. – P. 1079–1087.

399. *Lactobacillus helveticus* SBT2171 upregulates the expression of β -defensin and ameliorates periodontal disease caused by *Porphyromonas gingivalis* / E. Kobatake, R. Kobayashi, T. Kabuki, T. Kurita–Ochiai // *Microbiol. Immunol.* – 2019. – Vol. 63, № 8. – P. 293–302.

400. Lam, J. B cell activation and response regulation during viral infections / J. Lam, F. Smith, N. Baumgarth // *Viral Immunol.* – 2020. – Vol. 33, № 4. – P. 294–306.

401. Lamster, I.B. Periodontal disease and the metabolic syndrome / I.B. Lamster, M. Pagan // *Int. Dent. J.* – 2017. – Vol. 67, № 2. – P. 67–77.

402. Loos, B.G. The role of inflammation and genetics in periodontal disease / B.G. Loos, T.E. Van Dyke // *Periodontol. 2000.* – 2020. – Vol. 83, № 1. – P. 26–39.

403. Loss of Neutrophil Homing to the Periodontal Tissues Modulates the Composition and Disease Potential of the Oral Microbiota / A. Hashim [et al.] // *Infect. Immun.* – 2021. – Vol. 89, № 12. – P. e0030921.

404. Marked virulence and azole resistance in *Candida albicans* isolated from patients with periodontal disease / E. Monroy–Pérez [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2020. – Vol. 148. – P. 104436.

405. Mast Cells Act as Phagocytes Against the Periodontopathogen Aggregatibacter *Actinomycetemcomitans* / H.G. Lima [et al.] // *J. Periodontol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 265–272.

406. Mast Cells in Periodontal Disease of Individuals With and Without HIV Undergoing Highly Active Antiretroviral Therapy / T.K. Segundo, G.R. Souto, F.O. Costa, R.A. Mesquita // *J. Periodontol.* – 2012. – Vol. 24. – P. 995–1001.
407. Mean annual attachment, bone level and tooth loss: A systematic review / I. Needleman [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S112–S129.
408. Microbiological aspects of conservative treatment of periodontal disease using gel-based preparations / O.V. Lyubchenko [et al.] // *Pol. Merkur Lekarski.* – 2021. – № 49 (290). – P. 125–128.
409. Microbiology of periodontal disease in adolescents with Type 1 diabetes / P. Chakraborty [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2021. – Vol. 15, № 6. – P. 102333.
410. MicroRNAs and immunity in periodontal health and disease / X. Luan [et al.] // *Int. J. Oral Sci.* – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 24.
411. Narciso–Schavion, J.L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: a clinical perspective / J.L. Narciso–Schavion, L.L. de Schavion // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7, № 8. – P. 1074–1085.
412. NLRC4 inflammasome has a protective role on inflammatory bone resorption in a murine model of periodontal disease / F.R.G. Rocha [et al.] // *Immunobiology.* – 2020. – Vol. 225, № 1. – P. 151855.
413. On the diagnostic discrimination ability of mouthrinse and salivary aMMP–8 point-of-care testing regarding periodontal health and disease / I.T. Räisänen [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 95, № 4. – P. 114871.
414. Oral Microbiome Signatures in Diabetes Mellitus and Periodontal Disease / T.E. Matsha [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2020. – Vol. 99, № 6. – P. 658–665.
415. Ostensen, M. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases / M. Ostensen // *Autoimmun. Rev.* – 2015. – Vol. 14, № 5. – P. 376–386.
416. Papapanou, P.N. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / P.N. Papapanou, M. Sanz // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45,

Suppl. 20. – P. S162–S170.

417. Parodontitis; infectie of ontsteking? / M.L. Laine, P. Rijkschroeff, T.J. de Vries, E. Zaura // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* – 2021. – Bd. 128, № 12. – S. 599–603.

418. Passanezi, E. Role of occlusion in periodontal disease / E. Passanezi, A.C.P. Sant'Ana // *Periodontol.* 2000. – 2019. – Vol. 79, № 1. – P. 129–150.

419. Pathological and Therapeutic Approach to Endotoxin–Secreting Bacteria Involved in Periodontal Disease / R. Marcano, M.Á. Rojo, D. Cordoba–Diaz, M. Garrosa // *Toxins (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 533.

420. Periodontal Condition of Patients With Autoimmune Diseases and the Effect of Anti–Tumor Necrosis Factor–a Therapy / Y. Mayer [et al.] // *J. Periodontol.* — 2012. – Vol. 23. – P. 136–142.

421. Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions: Presentation of a middle–aged patient with localised periodontitis / C. Walter [et al.] // *Br. Dent. J.* – 2019. – Vol. 226, № 2. – P. 98–100.

422. Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis / K. Białowas [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. 455–463.

423. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews / L.A. Daalderop [et al.] // *JDR Clin. Trans. Res.* – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 10–27.

424. Periodontal disease and women's health / M.L. Martelli [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2017. – Vol. 33, № 6. – P. 1005–1015.

425. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease / E.F. Carrizales–Sepúlveda, A. Ordaz–Farías, R. Vera–Pineda, R. Flores–Ramírez // *Heart Lung Circ.* – 2018. – Vol. 27, № 11. – P. 1327–1334.

426. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease / D. Liccardo [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 1414.

427. Periodontal disease: From the lenses of light microscopy to the specs of proteomics and next-generation sequencing / N. Bostanci [et al.] // *Adv. Clin. Chem.* – 2019. – Vol. 93. – P. 263–290.
428. Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease / D. Herrera, A. Molina, K. Buhlin, B. Klinge // *Periodontology 2000.* – 2020. – Vol. 83, № 1. – P. 66–89.
429. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease / A. Priyamvara [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 7. – P. 28.
430. Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism / R. Komazaki [et al.] // *Sci.Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 13950.
431. Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism / R. Komazaki [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 4620.
432. Periodontal Status and Microbiologic Pathogens in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Periodontitis: A Case–Control Study / X. Zhou [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2020. – № 15. – P. 2071–2079.
433. Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis / W. Liu [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 12, № 12. – P. CD009197.
434. Periodontal thermoresponsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded *in-situ* gel for the treatment of periodontal disease: Preparation, *in-vitro* characterization and antimicrobial study / M. Bansal [et al.] // *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 126–133.
435. Periodontal treatment and peripheral arterial disease severity – a retrospective analysis of health insurance claims data / G. Aarabi [et al.] // *Vasa.* – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 128–132.
436. Peripheral neutrophil CD64 index combined with complement, CRP, WBC

count and B cells improves the ability of diagnosing bacterial infection in SLE / M. Feng [et al.] // *Lupus*. – 2019. – Vol. 28. – P. 304–316.

437. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations / L. Trombelli, R. Farina, C.O. Silva, D.N. Tatakis // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S44–S66.

438. Polymicrobial periodontal disease triggers a wide radius of effect and unique virome / L. Gao [et al.] // *NPJ Biofilms Microbiomes*. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 10.

439. Porphyromonas gingivalis induces exacerbated periodontal disease during pregnancy / X. Duan [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2018. – Vol. 124. – P. 145–151.

440. Porphyromonas gingivalis-stimulated macrophage subsets exhibit differential induction and responsiveness to interleukin-10 / A.D. Foey, N. Habil, K. Al-Shaghdali, S. Crean // *Arch. Oral Biol.* – 2017. – Vol. 73. – P. 282–288.

441. Porphyromonas spp., Fusobacterium spp., and Bacteroides spp. dominate microbiota in the course of macropod progressive periodontal disease / S. Yip [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 17775.

442. Pregnancy, parity and periodontal disease / E.L. Morelli, J.M. Broadbent, J.W. Leichter, W.M. Thomson // *Aust. Dent. J.* – 2018. – doi: 10.1111/adj.12623.

443. Prevalence of and Changes in Tooth Loss Among Adults Aged ≥ 50 Years with Selected Chronic Conditions - United States, 1999-2004 and 2011-2016 / M.L. Parker [et al.] // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 69, № 21. – P. 641-646.

444. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / S. Jepsen [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44, Suppl 18. – P. S85–S93.

445. Profiling of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Serotypes B and C and the genotypes in periodontal health and disease / S. Setty [et al.] // Indian J. Med. Microbiol. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 543–550.

446. Quality assessment of randomized controlled trial abstracts on drug therapy of periodontal disease from the abstracts published in dental Science Citation Indexed journals in the last ten years / L. Xie [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2020. – Vol. 25, № 5. – P. e626–e633.

447. Randomized controlled trial of the effect of periodontal treatment on cardiovascular risk biomarkers in patients with stable coronary artery disease: Preliminary findings of 3 months / M.M. Montenegro [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2019. – Vol. 46, № 3. – P. 321–331.

448. Relationship among clinical periodontal, microbiologic parameters and lung function in participants with chronic obstructive pulmonary disease / L. Ta [et al.] // J. Periodontol. – 2019. – Vol. 90, № 2. – P. 134–140.

449. Relationship between NAFLD and Periodontal Disease from the View of Clinical and Basic Research, and Immunological Response / M. Hatasa [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 3728.

450. Reporting quality and spin in abstracts of randomized clinical trials of periodontal therapy and cardiovascular disease outcomes / M. Shaqman [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 4. – P. e0230843.

451. Retrospective long-term analysis of tooth loss over 20 years in a specialized practice: Periodontal healthy / gingivitis and compromised patients / T. Junge, H. Topol, P. Eikholz, H. Petsos // J. Clin. Periodontol. - 2021. – Vol. 48, № 10. - P. 1356-1366.

452. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? / R. Li [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 20, № 12. – P. 1887–1901.

453. Risk factors and socioeconomic condition effects on periodontal and dental health: A pilot study among adults over fifty years of age / C. Bertoldi [et al.] // Eur. J.

Dent. - 2013. – Vol. 7, № 3. - P. 336–46.

454. Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics / J.T. Marchesan [et al.] // *Periodontology* 2000. – 2020. – Vol. 82, № 1. – P. 93–114.

455. Role of Lymphocytes CD4/CD8 Ratio and Immunoglobulin G Cytomegalovirus as Potential Markers for Systemic Lupus Erythematosus Patients with Periodontal Disease / K. Handono [et al.] // *Eur. J. Dent.* – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 544–550.

456. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease / M. Sanz [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44, Suppl. 18. – P. S5–S11.

457. Root–Bernstein, R. Complexities in the relationship between infection and autoimmunity / R. Root–Bernstein, D. Fairweather // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 407.

458. Sakkas, L.I. Infections as a cause of autoimmune rheumatic diseases / L.I. Sakkas, D.P. Bogdanos // *Auto. Immune. Highlights.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 13.

459. Salivary microbiota in periodontal health and disease and their changes following nonsurgical periodontal treatment / Y. Ko [et al.] // *J. Periodontal Implant Sci.* – 2020. – Vol. 50, № 3. – P. 171–182.

460. Salivary Pro–Inflammatory Markers and Smoking Status Influences the Treatment Effectiveness of Periodontal Disease Patients with Hypertension / K.T. Lee [et al.] // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 14. – P. 7364.

461. Salivary β –galactosidase, halitosis parameters in periodontal health and disease, and their changes after periodontal treatment / B. Aliyev [et al.] // *Aust. Dent. J.* – 2021. – Vol. 66, № 4. – P. 377–384.

462. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes:

consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology / M. Sanz [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45. – P. 138–149.

463. Sequential colonization of periodontal pathogens in induction of periodontal disease and atherosclerosis in LDLRnull mice / S.S. Chukkapalli [et al.] // *Pathog. Dis.* – 2017. – Vol. 75, № 1. – P. 98–97.

464. Shaddox, L.M. Periodontal health and disease: The contribution of genetics / L.M. Shaddox, L.A. Morford, L. Nibali // *Periodontol. 2000.* – 2021. – Vol. 85, № 1. – P. 161–181.

465. Smoking on Subgingival Microflora: From Periodontal Health to Disease / Y. Jiang, X. Zhou, L. Cheng, M. Li // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 66.

466. Soluble CD163 as a biomarker of periodontal disease – A biochemical study using enzyme–linked immunosorbent assay / K.S.S. Sai, R.G.S. Manjunath, G. Kumar, B. Chaudhary // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2020. – Vol. 24, № 5. – P. 409–413.

467. Sommakia, S. Regulation of inflammation by lipid mediators in oral diseases / S. Sommakia, O.J. Baker // *Oral Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 576–597.

468. Subgingival microbial profile of obese women with periodontal disease / C.M. Silva–Boghossian, P.C. Cesário, A.T.T. Leão, A.P.V. Colombo // *J. Periodontol.* – 2018. – Vol. 89, № 2. – P. 186–194.

469. Subgingival microbiome of rheumatoid arthritis patients in relation to their disease status and periodontal health / K. Beyer [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 9. – P. e0202278.

470. Teeuw, W.J. Serie: Hora est. Parodontitis, diabetes mellitus, hart– en vaatziekten: een Bermudadriehoek / W.J. Teeuw // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* – 2017. – Bd. 124, № 10. – S. 511–513.

471. Ten-year outcomes of M-MIST therapy for intrabony defects with study and without regeneration materials / P.S. Cortellini [et al.] // *Summar. J. Clin.*

Periodontol. – 2022. – Vol. 49, № 6. - P. 528-536.

472. The Impact of Smoking on Subgingival Microflora: From Periodontal Health to Disease / Y. Jiang, X. Zhou, L. Cheng, M. Li // Front. Microbiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 66.

473. The Prevalence of Canine Oral Protozoa and Their Association with Periodontal Disease / N. Patel [et al.] // J. Eukaryot Microbiol. – 2017. – Vol. 64, № 3. – P. 286–292.

474. The Promising Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Periodontal Disease via the Inhibition of Oxidative Stress Pathways: Updated Insights / T.T.T. Vo [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 1211.

475. The relationship between hormone replacement therapy and periodontal disease in postmenopausal women: a cross-sectional study the Korea National Health and Nutrition Examination Survey from 2007 to 2012 / Y. Lee [et al.] // BMC Oral Health. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 151.

476. The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases / Z. Zhang [et al.] // Front. Cell Infect. Microbiol. – 2021. – № 10. – P. 585917.

477. The salivary microbiome of diabetic and non-diabetic adults with periodontal disease / A. Sabharwal [et al.] // J. Periodontol. – 2019. – Vol. 90, № 1. – P. 26–34.

478. The simplified papilla preservation flap in the regenerative treatment of deep intrabony defects: clinical outcomes and postoperative morbidity / P. Cortellini [et al.] // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72, № 12. – P. 1702-12.

479. The Subgingival Microbiome Relationship to Periodontal Disease in Older Women / R.J. Genco [et al.] // J. Dent. Res. – 2019. – Vol. 98, № 9. – P. 975–984.

480. Tonetti, M.S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition / M.S. Tonetti, H. Greenwell, K.S.

Kornman // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, Suppl. 20. – P. S149–S161.

481. Tooth loss and radiographic bone loss in patients without regular supportive care: A retrospective study / Sh. Al-Harhi [et al.] // *J. Periodontol.* - 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 354-363.

482. Tran, D.T. Assessing periodontitis in populations: a systematic review of the validity of partial-mouth examination protocols / D.T. Tran // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40, № 12. – P. 1064–71.

483. Treatment of experimental periodontal disease by laser therapy in simvastatin-modified rats / A.A. Swerts [et al.] // *J. Appl. Oral Sci.* – 2017. – Vol. 25, № 4. – P. 387–395.

484. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus / T.C. Simpson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. - № 11. – P. CD004714.

485. Treatment planning considerations in the older adult with periodontal disease / D.A. Curtis [et al.] // *Periodontology 2000.* – 2021. – Vol. 87, № 1. – P. 157–165.

486. White Paper on Prevention and Management of Periodontal Diseases for Oral Health and General Health / D. Herrera, J. Meyle, S. Renvert, L.J. Jin. – Geneva: FDI World Dental Federation, 2018.

487. Why patients with cardiovascular risk should go to dentist: is there sufficient evidence of influence of periodontal therapy on cardiovascular disease? / L. Oberti, P. Avantaggiato, A. Pellati, L. Arcuri // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2020. – Vol. 34, № 1 Suppl. 1. – P. 103–108.

488. Why patients with cardiovascular risks go to dentists. Is there sufficient evidence of influence of periodontal therapy on cardiovascular disease? / F. Gabrione, L. Oberti, M. Nardone, M. Di Girolamo // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2019. – Vol. 33, № 3 Suppl. 1. – P. 113–119.

489. Wirth, L. Urbanism as a way of life.– M.: Strelka Press, 2016. – 108 p.

490. World Health Organization. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. – Geneva: World Health Organization, 2014.

491. Ziller, S. Mundgesundheitsziele für Deutschland 2030: Karies und Parodontitis weiter reduzieren sowie Prävention verbessern / S. Ziller, A.R. Jordan, D. Oesterreich // Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. – 2021. – Bd. 64, № 7. – P. 821–829.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Специальная стоматологическая карта

№ (дата) _____ _____ _____ _____ _____

1. _____ Ф.И.О.

_____ Тел. _____

2. Пол мужской женский

3. _____ Диагноз

ортопедический _____ /пародонтологический _____

4. Возраст (полных лет) _____

5. _____ Сопутствующие _____ заболевания

6. Факторы риска: 6.1. Курение (стаж ___ лет) 6.2. Социальные условия проживания 6.3. Вредные профессиональные условия труда 6.4. Неудовлетворительная гигиена 6.5. Избыточный вес 6.6. Компьютерные нагрузки 6.7. Прием лекарственных средств

I Внешний осмотр челюстно-лицевой области

I. Внешний осмотр.

1. Лицо _____

2. Кожа _____

3. Лимфоузлы _____

IV Клинические проявления в слизистой оболочки полости рта.

Субъективные жалобы:	До лечения СОПР	После лечения СОПР
Дискомфорт		
Стоматолгии		
Изменение вкусовых ощущений		
Галитоз		

Объективные жалобы:	До лечения СОПР	После лечения СОПР
Цвет СОПР		
Эритема огарниченная и разлитая		
Дефекты СОПР		
Отпечатки зубов		
Отечность		
Сухость полости рта		

Приложение 2

Информированное добровольное согласие

1. Я, _____ нижеподписавшийся(-аяся), _____ (Ф.И.О.), настоящим подтверждаю, что, согласно моей воле, в доступной для меня форме, проинформирован(а) о состоянии моего здоровья, о целях, методах, ожидаемых результатах лечения и научного исследования, ряде неудобств, связанных с проведением лечебных процедур и научного исследования на тему: «Клинико-иммунологическая оценка ортопедического лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта различными ортопедическими конструкциями».

2. Я даю согласие на просмотр моей медицинской карты сотрудникам, задействованными в исследовании, при условии сохранения ими профессиональной конфиденциальности.

3. Не возражаю против записи медицинского вмешательства на информационные носители и демонстрации лицам с медицинским образованием – исключительно в медицинских, научных или обучающих целях с учетом сохранения врачебной тайны.

4. Я даю согласие на исследование гуморальных и клеточных факторов местного иммунитета, которую проводят по методике ИФА (иммунно-ферментного анализа) моей ротовой жидкости. Мне было разъяснено, что финансово это меня не затрагивает и абсолютно без риска для здоровья.

5. Я удостоверяю, что текст моего информированного согласия на медицинское вмешательство мною прочитан, мне понятно назначение данного документа, полученные разъяснения понятны и меня удовлетворяют.

“ ___ ” _____ 20__ г. _____ / _____ /

(Подпись пациента) (Расшифровка подписи)

Настоящий документ оформлен _____

(лечащий врач)

Цитограмма мазок -отпечаток с десны №

ФИО пациента

Возраст до / после лечения

Диагноз

Показатели	Норма	результ
Эпителий единичный, /пласты / отсутствуют	До10 в п.зр.	
плоский поверхностный, без изменений, абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	До 10 в поле зр.	
Промежуточных слоев (шиповатый, зернистый) абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Единичный	
Глубоких слоев (базальный, парабазальный) абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Единичный	
С признаками дистрофии, деструкция: (<i>базофильная цитоплазма, голоядерные, лизированные</i>) абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Единичный	
Кератоз (чешуйки) абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Единичный	
Вакуолизированный абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Единичный	
Фугирующий абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Единичный	
Пролиферирующий абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Единичный	
Эпителий десневого кармана абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Отсутствует	
Дисплазия	Отсутствует	
Псевдоключевые клетки	Отсутствует	
Элементы соединительной ткани: <i>Фибробласты</i> абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Единичный	
<i>Тучные клетки</i> абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Отсутствует	
<i>Моноциты — макрофаги</i> абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Единичный	
<i>Плазматические клетки</i> абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Отсутствует	
Коллаген	Единичный	
Слизь	+/-	
Фибрин	Отсутствует	

Лейкоциты, абс. (ед.поле зр.) в том числе	До 10	
Нейтрофилы без изменений абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	5-8 (50%)	
С признаками дистрофии, деструкции абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	5-10 (50%)	
Фагоцитирующие, абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Отсутствует	
<i>Лимфоциты</i> , абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Единичный	
<i>Эозинофилы</i> абс.(ед/п.зр.)/отн./(%)	Отсутствует	
Эритроциты (ед/п.зр.)	Единичный	
Микроорганизмы: кокки (единичные, колонии в п.зр.)	Ед./микроколонии	
Палочки (единичные, колонии п.зр.)	Единичный	
Дрожжеподобные грибы (споры, мицелий)	Единичный	
Простейшие: трихомонады (ед/п.зр.)	Единичный	
Амебоподобные (ед/п.зр.)	Единичный	
Смешанная микрофлора:	Отсутствует	
«кукурузные початки» (ед/п.зр.)	Отсутствует	
«ершики» (ед/п.зр.)	Отсутствует	
Фузоспирохетоз ((ед/п.зр.)	Отсутствует	
Другие (ед/п.зр.)	Отсутствует	

ЗаключениеДата Подпись

Анкета на выявление иммунодефицитных состояний (В.И. Федосеева)

Паспортная часть

ФИО.....

Год рождения.....

Место работы.....

Профессиональные вредности.....

Перенесенные и сопутствующие заболевания.....

Диагноз основной.....

Сопутствующий.....

Хронические заболевания и очаги инфекций..... (3 балла)

пневмония.....

бронхит.....

синусит.....

гайморит.....

Рецидивирующие грибковые заболевания слизистых кишечника, бронхов, легких..... (3 балла)

Рецидивирующий герпес..... (3 балла)

Диарея неясного генеза..... (2 балла)

Длительный субфебрилитет, лихорадка неясного генеза..... (1 балл)

Тимомегалия (рентгенологически)..... (3 балла)

По лабораторным данным: лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, анемия..... (3 балла)

Гипогаммаглобулинемия..... (3 балла)

Аллергический синдром. Указать вероятные причины: пищевая, бытовая, химические вещества, лекарства, неизвестное (нужное подчеркнуть)... (3 балла)

Аутоиммунные заболевания (подчеркнуть) — аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная анемия, ревматический артрит, ревматизм, васкулиты, системная склеродермия и др.(3 балла)

Лимфоаденопатия:(3 балла)

хронический тонзилит с рецидивами ангин

лимфоаденопатия увеличение нескольких групп лимфоузлов.....

увеличение печени, селезенки.....

заболевания крови (лейкозы).....

При сумме (3 балла) и более направлять к иммунологу.....

Дата заполнения