

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

На правах рукописи

Маганова Зарема Шарифьяновна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИНГИВИТА У
ЖЕНЩИН С ОТЕКАМИ, ВЫЗВАННЫМИ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Чуйкин Сергей Васильевич

Уфа – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Состояние полости рта у женщин с физиологической беременностью и с отеками, вызванными беременностью.....	15
1.2 Современные подходы и особенности лечения гингивита у беременных женщин.....	30
1.3 Применение фитотерапии в лечении воспалительных заболеваний полости рта	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	38
2.1 Общая характеристика и дизайн научного исследования	38
2.2 Методы клинического обследования беременных лиц.....	48
2.3 Методы исследования ротовой жидкости	49
2.3.1 Физико–химические методы.....	49
2.3.2 Биохимические методы	50
2.4 Статистическая обработка результатов	53
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
3.1 Характеристика стоматологического статуса у женщин с физиологическим течением беременности и с отеками, вызванными беременностью.....	55
3.2 Сравнительный анализ данных антропометрии, акушерско–гинекологического и системного здоровья беременных женщин	62
3.3 Разработка состава и технологии изготовления жевательного фитосубстрата для лечения и профилактики гингивита.....	72
3.3.1 Характеристика антимикробной, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности водных экстрактов лекарственных растений, использованных для изготовления фитосубстрата.....	75
3.3.2 Состав лекарственного сбора и исследование острой токсичности композиции водного настоя из лекарственного растительного сырья.....	81
3.3.3 Оценка влияния комплексного лечения гингивита на стоматологический статус у женщин отеками, вызванными беременностью с применением жевательного фитосубстрата	83
3.5 Оценка влияния комплексного лечения гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками на физико–химические и биохимические показатели ротовой жидкости	99

3.6 Характеристика изменений показателей оксидантно – антиоксидантного состояния ротовой жидкости при комплексном лечении гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками.....	110
3.7 Динамика уровня молекул средней массы в ротовой жидкости при комплексном лечении гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками.....	120
3.8 Влияние комплексного лечения гингивита с применением жевательного фитосубстрата у женщин с вызванными беременностью отеками, на содержание провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости.....	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	133
ВЫВОДЫ.....	146
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	149
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	152
Приложение 1	174
Приложение 2	175
Приложение 3	176
Приложение 4	177

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Охрана репродуктивного здоровья женщин относится к числу важнейших медико-социальных проблем систем здравоохранения многих, включая РФ, стран мира. С учетом сохраняющихся проблем низкой рождаемости во многих регионах нашей страны государственная поддержка обеспечения здоровья беременных женщин не теряет статус приоритетной проблемы национальной безопасности (Мурашко М.А., 2005; Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012). Актуальность медико-социальной проблемы обосновывает принятие значимых государственных мер, зафиксированных в «Концепции охраны репродуктивного здоровья населения РФ на 2016-2025 годы», Приказе МЗ РФ от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология», в которых постулируется необходимость междисциплинарных подходов к сохранению здоровья женщин в период беременности с участием врачей разного профиля, включая врача-стоматолога.

Сохранение стоматологического здоровья в период беременности – обоюдоострая медико-стоматологическая проблема, т. к. беременные женщины, с одной стороны, относятся к числу лиц с повышенным риском возникновения и осложненного течения многих клинических форм патологии полости рта (ПР), а с другой, стоматологические заболевания, возникающие или проявляющиеся в период беременности и по ее завершению, оказывают негативное влияние на течение беременности и достоверно усиливают риск развития перинатальных осложнений, прежде всего, преждевременных родов и рождения ребенка с малой массой тела (Торчинов А.М. и др., 2009; Карахалис Л.Ю. и др., 2021; Moore J., Blair F., 2017; Damante C.A. et al., 2022). Не случайно (Камаев Ю.О. и др., 2021), показатель распространенности осложнений беременности рассматривают как важнейший критерий при мониторинге здоровья всего (женского и мужского) населения страны.

Примерно у половины женщин на 8–12 неделях беременности выявляются признаки воспалительных заболеваний ПР, частота (до 90,0%) и интенсивность которых прогрессивно нарастает по мере увеличения сроков беременности (Макеева И.М. и др., 2019; Проходная В.А., 2019; Макарова О.В. и др., 2021). Даже при физиологическом течении беременности все органы и системы женского организма, включая ткани ПР, подвергаются серьезной функциональной перестройке. Многочисленными исследованиями установлено, что пренатальный период является критическим для стоматологического здоровья рожениц, что связано с инициацией воспалительного процесса в пародонте, обострением и прогрессированием имевшихся до беременности воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) - гингивита и пародонтита, приростом интенсивности кариеса зубов, нарушением функциональной активности многих тканевых комплексов и жидких биологических сред ПР (Попова Н.С., Кисельникова Л.П. 2011; Успенская О.А., Шевченко Е.А., 2018; Сурменева С.О., 2019; Shetty N. et al., 2016), что особенно часто проявляется в третьем триместре беременности.

При осложненном течении беременности нарушения стоматологического статуса могут стать критическими для ее исходов и здоровья ребенка. Особенности изменения и коррекции нарушений стоматологического здоровья при осложненном течении беременности наиболее полно изучены применительно к развившимся, наиболее тяжелым его формам (гестоз 2-ой половины беременности, преэклампсия, эклампсия и др.), в то время как стоматологические проблемы течения (физиологического, патологического) беременности у женщин с проявлением отеков малочисленны, не изучены в сравнительном аспекте. Вместе с тем, вызванные беременностью отеки (012.0 МКБ 10) могут рассматриваться и как распространенный, выявляемый у 50-80% здоровых женщин симптом при физиологическом течении беременности, и как симптом тяжелого осложненного течения III-го триместра беременности с развитием преэклампсии. Отеки беременных имеют сложный многофакторный генез, особенности которого определяют направления диагностики и патогенетической терапии отечно-воспалительных процессов различной локализации

(распространенные, локальные) и степени выраженности (I-II-III). Вызванные беременностью отеки могут распространяться на мягкотканевые комплексы лица и собственно полости рта, включая слизистую губ, щек, пародонта. Всестороннее изучение пародонтологического профиля у беременных с проявлениями отеков, поиск и разработка новых лекарственных средств и патогенетических методов лечения ВЗП у этих пациенток представляют значимую научно-практическую задачу современной консервативной стоматологии, полученные результаты могут оказаться востребованными и специалистами акушерско-гинекологического профиля.

Степень разработанности темы

Многочисленные клинические исследования посвящены общей характеристике стоматологического статуса беременных (Гноевая Л.В., 1988; Александрова А.А., 2017; Сурменева С.О., 2019), оценке распространенности и интенсивности кариеса зубов и пародонта в различные периоды беременности, при различных отклонениях в ее течении (Данилина Е.В., 2019; Голикова А.М., 2020; Александров Е.И. 2020), изучению гигиены ПР у беременных (Апресян С.В., 2015; Микляев С.В., 2019), различным функциональным нарушениям в ПР и челюстно-лицевой области (Кутушева Р.Р., 2009). Результаты обсервационных исследований свидетельствуют, что, в целом, распространенность заболеваний ПР во время беременности возрастает в 3 раза, что объясняет высокую (у 82-98% женщин) нуждаемость в оказании различных видов стоматологической помощи беременным и особенности ее проведения. Всесторонний анализ факторов риска развития и патогенетических особенностей этих заболеваний у беременных позволил разрабатывать и внедрять в стоматологическую практику эффективные лечебно-профилактические комплексы (Калинина О.В., 2013; Анисимова Е.Н., Голикова А.М., 2015), повышать уровень гигиенических знаний у беременных, их мотивированность к поддержанию необходимо высокого уровня стоматологического здоровья для достижения благоприятных исходов беременности (Ахильгова З.С. 2018; Макеева И.М., 2019; Карахалис Л.Ю., 2021) и

улучшения стоматологических составляющих качества жизни пациента (Гилева О.С., Иванова Л.А., Полякова Е.Е., 2018).

Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о вовлеченности ВЗП в физиологию и патологию беременности (Проходная и др., 2019; Балмасова И.П. и др., 2021; Чунихин А.А. и др. 2022). В частности, сообщается, что физиологическом течении беременности во II-ом триместре у каждой второй женщины выявляются признаки генерализованного катарального гингивита, а начальные стадии пародонтита манифестируют у 20-30% беременных. Наиболее тяжелые формы ВЗП развиваются у беременных с ассоциированной системной (чаще сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной) патологией, требующей комплексного междисциплинарного подхода к лечению (Орехова Л.Ю., Бойчук–Толстая О.Г., 2019). Установлено (Дубровская М.В. и др., 2013), что комплекс общих (нарушение цитокинового профиля, иммуносупрессия, наличие вредных привычек) и местных (неудовлетворительная гигиена полости рта) факторов риска, выявляемых у женщин в период беременности, провоцирует и отягощает течение ВЗП, причем активность типичной пародонтопатогенной флоры может провоцировать развитие комплекса системных воспалительных реакций. Последние, в свою очередь, могут серьезно осложнить течение беременности, спровоцировав самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, рождение ребенка с низкой массой тела (Семелева Ж.А. 2017; Чистякова Г.Н. 2020). Описаны клинико-функциональные нарушения при гингивите у женщин с проявлениями гестоза, характеризующиеся генерализацией процесса, выраженной кровоточивостью десен, нарастанием пролиферативной активности эпителия и проницаемости сосудов пародонта, развитием гипоксии и нарушением метаболизма в тканях ПР (Новицкая И.К. и др., 2019; Исомов М. и др., 2020; Микляев С.В. и др., 2021; Роккра Z.A.D. et al., 2021; Raju K., Verens L., 2021; Chen J.J. et al., 2022). Обсуждается мультифакториальная природа гестоза, в которой в числе пусковых механизмов его развития указывается эндотелиальная дисфункция, нарушения гемодинамики и микроциркуляции в ПР, приводящие к оксидативному стрессу, изменениям

минерального и белкового обмена, гемостаза, местного и общего иммунитета, микробиоценоза – т.е тех факторов, которые повышают риск возникновений и осложненного течения ВЗП (Триголос Н.Н. и др., 2018; Проходная В.А., 2019; Chaparro A. et al., 2016; Pozo E. et al., 2016; Iheozor– Ejiofore Z. et al., 2017; Kruse A.V. et al., 2018; Rani Balaji V.C. et al., 2021).

Клинические наблюдения за состоянием здоровья ПР у беременных указывают на особую чувствительность тканей пародонта к действию различных патогенов, никогда не вызывавших реакций до беременности (Данилина Е.В. и др., 2019; Новицкая И.К. и др., 2019; Bao J. et al., 2022). Достоверно доказано наличие корреляционных связей между ВЗП и тяжелыми осложнениями беременности (преждевременные роды, недоношенность, малый вес д при рождении, нарушение роста плода, преэклампсия), во много раз увеличивающими риск материнской, перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности (Семелева Ж.А. и др., 2017; Choi S.E. et al., 2021).

Проведенные исследования акцентируют научно-практическую значимость дальнейших поисков и решений наиболее значимых пародонтологических проблем периода беременности с учетом характера и особенностей ее течения у женщин, отработки рациональной тактики максимально безопасного терапевтического лечения ВЗП у беременных в числе необходимых и значимых междисциплинарных мероприятий по охране материнства и детства. С этих позиций привлекают внимание возможности местной немедикаментозной фитотерапии гингивита и других форм ВЗП во время беременности, поскольку у беременных пациенток имеются ограничения к применению определенных фармпрепаратов и других лечебных воздействий, небезопасных для организма женщины и плода (Жукова Е.Д. и др., 2019; Макеева И.М. и др., 2019; Абдурахманова С.А. и др., 2020; Xu B. et al., 2022). Определено неблагоприятное влияние на течение беременности проведения различных стоматологических вмешательств, увеличивающих риски развития осложнений, вплоть до потери плода в первом триместре – в 9,6% случаев, во втором триместре– у 2,6%

стоматологических пациенток (Шилова Т.Н. и др., 2017; Климов В.А., 2020; da Silva H.E.C. et al., 2017).

Начальным и важнейшим этапом - алгоритме комплексного лечения ВЗП является местная противовоспалительная терапия, традиционно проводимая с использованием широкого спектра медикаментозных препаратов антибактериального, антисептического, противоотечного, анальгезирующего, гемостатического, ранозаживляющего, биостимулирующего и др. действия, а также воздействия различными физическими факторами (лазеротерапия, озонотерапия и др.) (<https://e-stomatology.ru/director/protokols/>). Выбор средств и методов пародонтологического лечения у беременных, особенно при осложненном течении беременности, при наличии у пациентки отягощенного анамнеза, лекарственной непереносимости и сопутствующей системной патологии, значительно ограничен соображениями безопасности (Вейцман Л.Д., 2019). Исходя из этого, поиск и разработка новых эффективных и безопасных для организма беременной лекарственных препаратов для лечения ВЗП является актуальной и важной практической задачей современной клинической стоматологии. Особенно востребованы эти задачи пародонтологического лечения применительно к пациенткам с отклонениями физиологического течения беременности, включая отеки вызванные беременностью.

Цель исследования

Повышение качества комплексного лечения гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью.

Задачи исследования

1. Представить сравнительную характеристику стоматологического статуса пациенток с физиологическим течением беременности и женщин с отеками, вызванными беременностью.

2. Выявить клинические особенности заболеваний пародонта у пациенток с отеками, вызванными беременностью, проанализировать их с учетом

состояния системного здоровья беременных по данным ретроспективного анализа медицинской документации.

3. Изучить патогенетические особенности гингивита у беременных женщин на основе анализа результатов биохимических, физико-химических и иммунологических показателей ротовой жидкости.

4. С учетом выявленных патогенетических особенностей гингивита разработать и обосновать применение жевательного фитосубстрата оригинального состава в комплексе пародонтологического лечения беременных женщин.

5. В проспективном рандомизированном сравнительном контролируемом исследовании оценить клиническую эффективность и безопасность применения, разработанного фитосубстрата при лечении гингивита у беременных; обосновать патогенетическую направленность использования жевательной фитосубстанции по результатам динамики биохимических, физико-химических и иммунологических показателей ротовой жидкости.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на кафедре стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО в соответствии с планом НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, одобрена решением локального Этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. При проведении исследований использована научная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Субъект исследования (клинического стоматологического и акушерско-гинекологического обследования) - женщины с физиологическим течением беременности и отеками, вызванными беременностью. Предмет исследования – клиничко-патогенетические особенности заболеваний пародонта у беременных с проявлениями отеков, рационализация методических подходов к лечению

гингивита для повышения качества пародонтологического лечения беременных. Для достижения цели и задач использованы клинические стоматологические, лабораторные, биохимические и статистические методы. Исследования проведены в лицензированных лабораториях, с использованием сертифицированного оборудования.

Специальность, которой соответствует диссертационная работа.

Область и способы исследования соответствуют специальности «Стоматология» (пункт 2 «Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта»), паспорту специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

Научная новизна исследования

1. Впервые разработан, патогенетически обоснован, интеллектуально защищен и внедрен в клиническую практику способ местного лечения и профилактики гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью, с применением жевательного фитосубстрата (Патент РФ на изобретение № 2687977 «Способ местного лечения и профилактики гингивита у женщин с беременностью, осложненной гестозом, с применением жевательного фитосубстрата» заявл. 17.05.2019; сертификат соответствия РОСС RU.НА39.Н06384 №0496588), применение которого обеспечивает более высокий, в сравнении с применением традиционных методов лечения гингивита, терапевтический эффект.
2. Получены новые данные об особенностях клинических проявлений и генеза развития воспаления в тканях пародонта у женщин с отеками, вызванными беременностью определены дифференциально-диагностические критерии отличия гингивита у женщин с физиологическим течением беременности и при ее отклонениях при развитии отеков, на фоне сопутствующей патологии моче-половой и сердечно-сосудистой систем.
3. Разработан оригинальный состав и предложена технология изготовления новой лекарственной формы жевательного фитосубстрата для лечения гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью патогенетический механизм

действия, терапевтические свойства, и безопасность применения которого при беременности подтверждена в серии лабораторных (физико-химических, биохимических и иммунологических) и экспериментальных исследований.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Результаты проведенных исследований позволили получить клинические, стоматологические и биохимические данные, характеризующие влияние отеков у беременных женщин в III триместре на степень тяжести гингивита, что позволило повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий у данной группы пациенток.

Лечение хронического катарального гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью с применением фитосубстрата позволяет достичь более благоприятного течения заболевания, эффективные результаты коррекции стоматологического статуса, снижения уровня воспалительной реакции десен и антиоксидантной защиты тканей пародонта, физико-химических и биохимических показателей ротовой жидкости.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Пародонтологический статус женщин с отеками, вызванными беременностью, отягощенной системной патологией (моче-половой, сердечно-сосудистой) скомпрометирован в большей степени, чем у женщин с физиологическим течением беременности, что проявляется абсолютной поражаемостью катаральным гингивитом и неудовлетворительной гигиеной полости рта, достоверно более высокой частотой развития генерализованных средне-тяжелых форм поражения с выраженным отечно-болевым и геморрагическим синдромом.

2. В генезе генерализованного воспаления десневого комплекса у женщин с отеками, вызванными беременностью существенное значение имеют нарушения физико-химических (повышение вязкости, снижение скорости секреции и кислотности ротовой жидкости) и биохимических (повышение

содержания общего белка, ионов кальция при снижении содержания мочевины, фосфора и магния) показателей ротовой жидкости, дисбаланс про- и антиоксидантной системы и повышение активности провоспалительных цитокинов в слюне.

3. Высокая клиническая эффективность и безопасность применения жевательного фитосубстрата в комплексе лечения гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью, подтверждается положительной динамикой основных пародонтологических показателей в ходе проспективного сравнительного рандомизированного контролируемого исследования, патогенетически оправдана результатами лабораторных исследований, указывающих на нормализацию жидкостного гомеостаза, баланса про- и антиоксидантной системы и уровней провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости по завершению курсового лечения.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения и результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО и кафедре акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, в лечебную работу на базах клинической стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ГБУЗ Городская клиническая больница №8, ГБУЗ «Родильный дом № 3» г.Уфа.

Степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора в выполнение исследования

Достоверность и обоснованность установленных закономерностей и сформулированных на основе научных положений, выводов и рекомендаций определяется достаточным объемом клинических наблюдений, использованием современных методов исследования, сертифицированного оборудования, актами внедрения результатов работы и проверки первичной документации, применением адекватной статистической обработки результатов. Научные

положения и выводы, сформулированные в работе, основаны на полученных результатах, полностью соответствуют цели и задачам диссертации. Результаты исследований, представленные в работе, не противоречат, данным, опубликованным в независимых источниках по этой тематике.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 6 статей в изданиях, которые входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 патент.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: республиканской научно–практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» (Уфа, 2017); XII Сибирском конгрессе «Стоматология и челюстно–лицевая хирургия» с международным участием (Новосибирск, 2017); XI международном конгрессе Dental forum «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний» (Москва, 2019), XI Международной научно–практической конференции «Scientific Research in XXI century» (Оттава (Канада), 2022).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании Проблемной комиссии – «Стоматология», кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №9 от 20. 04. 2022 года).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, содержит 38 таблиц, 11 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, главы результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающий 189 литературных источников, в том числе 62 зарубежных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Состояние полости рта у женщин с физиологической беременностью и с отеками, вызванными беременностью

Беременность создает для организма женщины особые условия, закономерно приводит к серьезным функциональным изменениям всех органов и систем, ориентированным на поддержание соответствия возможностей адаптивных резервов организма женщины и потребностей развивающегося плода [78, 130]. Беременные женщины относятся к группе лиц повышенного риска возникновения стоматологических заболеваний [46, 111, 185]. Для стоматологического здоровья женщины беременность является критическим периодом, который характеризуется нарастанием частоты и интенсивности кариеса зубов, развитием различных форм гингивита и других воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) или обострением течения исходно имеющихся стоматологических заболеваний [5, 111], что требует особого внимания к оказанию стоматологической помощи с учетом общеклинического, стоматологического и акушерско-гинекологического статусов, а также социальных и психологических особенностей личности беременной [44, 46]. Распространенность кариеса зубов и ВЗП у беременных женщин, по результатам исследований разных авторов [41, 65, 103, 105, 111, 174], варьирует от 50% до 93%, причем как интенсивность, так и распространенность кариеса зубов и ВЗП повышается с увеличением числа беременностей [28, 44, 105].

Этиопатогенез заболеваний пародонта сложен, многофакторен по природе, обусловлен действием целого ряда экзогенных и эндогенных влияний на ткани пародонтального комплекса и опосредованно на состояние многих систем организма. Сложность формирования единой функциональной системы мать – плацента – плод приводит к выраженной перестройке организма женщины, существенно сказывается на зубочелюстной системе, изменения в которой

выявляются и со стороны пародонта, и со стороны твердых тканей зуба и ротовой жидкости. В период беременности метаболические и физиологические сдвиги в процессах имплантации эмбриона и развития плода, образования, прикрепления и функционирования плаценты приводят к сдвигам в гормональном статусе, общем и местном иммунитете, системе естественной резистентности организма женщины, микробном гомеостазе жидких сред полости рта, включая ротовую жидкость.

Особую роль в сохранении и развитии беременности играют женские половые гормоны, секреция прогестерона повышается в 10 раз, а эстрогенов более чем в 30 раз по сравнению с небеременной женщиной, что оказывает прямое влияние на ткани пародонта [128].

Источником повышенной секреции прогестерона становится плацента. К плацентарным гормонам, которые интенсивно продуцируются с четвертого месяца беременности, относятся хориональный гонадотропин, тиреотропный, меланостимулирующие гормоны, а также прогестерон, вазопрессин, соматотропин, окситоцин, релаксин [12, 75]. Повышается и функциональная активность гипофиза, щитовидной и поджелудочной желез, что способствует активации процессов роста и дифференцировки тканей плода и приводит к физиологической перестройке всего организма беременной женщины [44, 185].

Важно, что ткани пародонта экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона и, соответственно, являются мишенями для этих гормонов [73, 153]. Регуляция эстрогенами пролиферации и дифференцировки клеток десны была продемонстрирована в экспериментах на бабуинах с введением ингибиторов ароматазы. Эпителиальные клетки, клетки lamina propria и фибробласты десны преимущественно экспрессируют подтип рецепторов эстрогенов ER- β [97, 157]. В культуре клеток периодонтальной связки человека показано, что эстрогены индуцируют ER- β рецепторы в ядрах и митохондриях, оказывая влияние на митохондриальную функцию и энергетический обмен клеток. Дисбаланс уровней половых гормонов оказывает негативное действие на состояние десны,

провоцируя воспаление маргинальной части десны, особенно при наличии микробной бляшки [142, 159].

Поражение тканей пародонта при гингивите и пародонтите протекает как воспалительная ответная реакция макроорганизма на присутствие микроорганизмов биопленки и их метаболитов, а также продуктов распада самих пораженных тканей. По мнению ряда авторов, [25, 139], высокая концентрация эстрогенов, прогестерона и простагландина E лишь способствует накоплению зубного налета и возникновению гингивита у беременных. Происходит нарушение кровоснабжения десны, повреждается клеточное звено иммунитета, изменяется цитокиновый баланс и состав поддесневой микрофлоры. Состав резидентной микрофлоры характеризуется увеличением общей бактериальной плотности в результате повышения обсемененности условно-патогенными видами, которые выявляются на поверхности всех биотопов полости рта [37, 67, 71, 176], что является основным этиологическим фактором развития ВЗП и ухудшения их течения при беременности. Доказано [157], что воспаление десны при беременности инициируется зубным налетом и усугубляется половыми стероидными гормонами, причем эстрогены и прогестерон могут модулировать активность отдельных форм пародонтопатогенов, местную иммунную систему, клетки тканей пародонта и сосудистую систему [155].

Известно, что наиболее высокую активность при развитии ВЗП проявляют *P.gingivalis*, *A.actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, а также *C. rectus*, *F.nucleatum*, *E.nodatum*, *T.denticola*, *P.micros*, *S.intermedium* и др. [104, 165, 166]. Ряд микроорганизмов вырабатывают ферменты, оказывающие катаболическое действие на ткани пародонта – гиалуронидазу, коллагеназу, хондроэтинсульфатазу и др. Кроме того, гибель таких грамотрицательных микроорганизмов, как *Bacteroides forsythus*, *Actinobasillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, сопровождается выбросом эндотоксинов, негативно действующих на процессы хемотаксиса и фагоцитоза, усиливающих альтерацию тканей и, в конечном итоге, оказывающих негативное влияние на метаболизм тканей всего пародонтального комплекса.

Определенный интерес вызывает изменения характера ассоциативных связей в популяции микроорганизмов на слизистых оболочках десны в зависимости от степени тяжести клинических форм заболеваний пародонта, подчеркивающее сбалансированность биологической экосистемы полости рта. По данным И.Н. Усмановой и соавт. [20,89], на слизистой десен у 97% пациентов выявляется кокковая микрофлора: у 92,2% пациентов были обнаружены *Streptococcus spp.*, у 85,9% – *Staphylococcus spp.*, 84,4% – *Peptostreptococcus spp.*, 34,3% – *Enterococcus spp.* Граммнегативные кокки были высеяны в 54,7% случаев – семейство *Neisseriaceae*, граммнегативные палочки в 25% случаев – семейство *Enterobacteriaceae* (в 20,3%), *Pseudomonas spp.* (в 4,7%). Дрожжеподобные грибы рода *Candida* обнаруживались у 30% пациентов, *Actinomyces spp.* – у 18,7%, *Corynebacterium spp.* – 17,2%. Эти микроорганизмы преимущественно выявлялись в виде трех –, четырех –, пятикомпонентных ассоциации (25%, 50% и 26 % случаев соответственно), меньше в виде двух –, шести – и семикомпонентных (1,5%, 4,7 и 1,5% случаев соответственно). При хроническом катаральном гингивите в ротовой полости представлены преимущественно трехкомпонентные (57%), четырехкомпонентные (28,6%) и двухкомпонентные (14,3%) микробные ассоциации.

Таким образом, изменения в поддесневой микрофлоре выступают как потенциальный механизм усугубления воспаления десен во время беременности. Изменение состава микрофлоры, по данным А. Mariotti [155], связано с повышенным уровнем прогестерона или эстрогенов в крови, которые заменяют потребность в нафтахиноне в патогенах и действуют как факторы роста бактерий. В экспериментах *in vitro* было показано участие как эстрадиола, так и прогестерона в системе фумаратредуктазы подвидов *Bacteroides intermedius* [153, 174], что свидетельствует о непосредственном участии женских половых гормонов в метаболических процессах этих микроорганизмов. Имеется сообщение о возможности использования *Prevotella intermedia sensu lato* эстрадиола в качестве альтернативного источника роста вместо витамина К. В зависимости от дозы, по данным этих авторов, эстрадиол значительно увеличивал

активность такого вирулентного фактора бактерий, как дипептидилпептидазы IV у 8 штаммов *Prevotella*. Развитие гингивита и увеличение поддесневых уровней *P. gingivalis* и *Prevotella intermedia* положительно коррелировало с содержанием половых гормонов во время беременности, причем соотношения поддесневой микрофлоры во время беременности не различались, хотя после родов были установлены значительные изменения состава патогенов. Изучение содержания в нестимулированной слюне таких патогенов, как *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *P. Gingivalis*, *A. Antinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* показали, что уровень *Campylobacter rectus* положительно взаимосвязан с концентрацией эстрадиола у беременных женщин [162].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что дисбаланс биоэкосистемы полости рта у беременных беременности связан со снижением местного иммунитета и общей сопротивляемости организма [63]. Беременность даже при ее физиологическом течении сопровождается изменением клеточного звена иммунитета, проявляющимся падением индекса CD₄/CD₈, связанного с уменьшением относительного и абсолютного показателей общей популяции лимфоцитов и Т-хелперов, повышением относительного числа Т-супрессоров, снижением уровня естественных киллеров [112]. При осложнении беременности гестозом, по данным авторов, наблюдаются более выраженные лимфопения и дисбаланс субпопуляции Т-лимфоцитов.

При заболеваниях пародонта фиксируется повышение активности полиморфноядерных лейкоцитов, сопровождающаяся активным выбросом цитокинов и других биологически активных веществ - химокинов, протеолитических ферментов, свободных радикалов [114, 153, 176], причем эти процессы развиваются синхронно со снижением или полной депрессией их специфических антибактериальных свойств [108, 134, 139].

Известно, что при заболеваниях пародонта отмечаются изменения в процессах антителообразования, нарушаются отдельные звенья гуморального иммунитета. По мнению ряда авторов, имеет значение снижение общих механизмов гуморального звена иммунитета и его локальная активность в части

ограничения бактериальной колонизации биотопов полости рта [108, 175]. Вместе с тем, и при осложненном течении беременности также отмечаются иммунные нарушения [23], негативно отражающиеся на состоянии тканей ротовой полости. Доказано, что общая иммуносупрессия при беременности, особенно при развитии гестоза, увеличивает восприимчивость к инфекции, включая пародонтопатогенную флору, способствуя развитию или отягощая течение ВЗП [36;77].

Гормональные изменения при беременности приводят к перестройке всей системы мукозального иммунитета, обеспечиваемого антибактериальными белками (лизоцим, иммуноглобулины, муцин, лактопероксидаза, лактоферрин, агглютинины), антимикробными пептидами (гистатины, дефензины, кателицидин LL-37) [183], продуцируемые макрофагами и лимфоцитами в эпителии слизистой оболочки рта. Катионные белки как активные хемоаттрактанты для моноцитов, Т-лимфоцитов и дендритных клеток проявляют иммуномодулирующее действие [183]. Доказано, что у беременных женщин в третьем триместре гестационного периода наблюдается дефицит антимикробного потенциала пептидов, снижается уровень дефензинов-1 и-2, нейтрофильного пептида [38], причем концентрация слюнных дефензинов-3 не изменяется. Между концентрацией слюнных дефензинов и уровнем эстрадиола и прогестерона в слюне, а также клиническими параметрами состояния ротовой полости при этом имеются слабые корреляционные связи [92, 154]. В то же время при развитии гингивита беременных содержание лактоферрина в слюне достоверно значимо увеличено в сравнении с таковым у беременных с интактными твердыми тканями зубов и пародонтом [38]. Высказывается гипотеза, что при беременности возникает независимый каскад регулирования уровней антимикробных пептидов в полости рта, несмотря на определенную общность механизмов и направленности их действия.

Продемонстрировано, что в ротовой жидкости пациентов с ВЗП снижено содержание иммуноглобулинов (IgG, IgA, sIgA), в то время как активность лизоцима существенно не изменяется [104]. При беременности уровень IgG

снижается примерно на 20%, однако при развитии гестоза его уровень в слюне более высокий, чем у женщин с физиологической беременностью [133]. Возросшие уровни прогестерона и эстрадиола стимулируют образование простагландинов E1 и E2, что приводит к локальному снижению содержания IgG в слизистой десен, снижению местного иммунитета и приросту частоты и интенсивности ВЗП.

Ведущая роль в развитии ВЗП играет пародонтопатогены зубного налета, которые способны активировать макрофагальную систему тканей пародонта с последующей активной продукцией провоспалительных цитокинов [80]. Цитокины выступают аттрактантами в очаги поражения клеток -фагоцитов, регулируют их активность, обеспечивают гармоничное функционирование иммунной, эндокринной и нервной систем, развитие острофазовых реакций [108]. Цитокины вырабатываются лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами, мастоцитами и др. и активно участвуют в регуляции воспаления, причем баланс про-и противовоспалительных цитокинов во многом определяют ответную реакцию организма на бактериальную агрессию.

М. Miyagi и соавт. (1992) доказали, что высокие уровни прогестерона приводят к усилению, а эстрадиол - к подавлению хемотаксиса полиморфно-ядерных нейтрофилов. Показано, что концентрации эстрадиола, сходная с таковой в крови беременных, регулирует экспрессию химокинов, подавляя индукцию химокинов лиганда 3, повышая лиганда 5, но не влияя на химокиновый лиганд-2 [173]. В ротовой жидкости при физиологическом течении беременности уровень интерлейкина-1бета (IL-1 β) и фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α) повышается незначительно, однако более чем в 3 раза повышается содержание IL-6, что способствует развитию бактериального воспаления [86, 125, 149, 150]. Развитие воспалительного процесса в пародонте в III семестре беременности проявляется увеличением содержания в смешанной слюне IL-1 более чем в 10 раз, TNF- α - более 3 раз. На сходные изменения баланса цитокинов при ВЗП указывают и другие авторы [67, 72, 80, 132]. Наиболее значимый дисбаланс

уровней цитокинов в ротовой жидкости определяется при патологической беременности [74].

М. Yokoуama и соавт. (2008) выявили, что продукция IL-6 и IL-8 человеческими гингивальными фибробластами стимулируется как эстрогенами, так и прогестероном при концентрациях, сопоставимых с таковыми в плазме крови беременных женщин, что может способствовать прогрессированию ВЗП во время беременности. Позднее продемонстрировано ингибирующее действие женских половых гормонов в физиологических концентрациях на секрецию провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6 и TNF- α полиморфно-ядерными нейтрофилами, *in vitro* обработанных липополисахаридами *E. Coli*. [173]. Более того, изучение содержания женских половых гормонов в слюне и панели цитокинов в десневой жидкости 48 беременных женщин со здоровым пародонтом не выявило значительных изменений IL-1 β и простагландина E2, хотя они были выше, чем у небеременных женщин [143]. Не были установлены существенные различия в экспрессии IL-1 α , IL-1 β , IL-8, TNF- α – в жидкости десневых карманов у беременных женщин с гингивитом в первый триместр и в послеродовом периоде [153], что, по мнению авторов, свидетельствует о слабой связи экспрессии цитокинов с беременностью. В то же время определение концентрации простагландина E2 (PG2), TNF- α и 25-гидроксивитамина Д в слюне 59 беременных женщин и 70 здоровых не беременных женщин показали, что уровень TNF- α и PG2 в образцах слюны беременных женщин были значительно ниже, а уровень 25-гидроксивитамина Д выше, чем у небеременных и группы послеродовых женщин [142]. Сопоставление содержания IL-1 β , TNF- α в десневой жидкости, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови, показателей индексов клинического состояния ротовой полости у 30 беременных женщин в 1-м, 2-м и 3-м триместрах и 20 здоровых небеременных женщин показало значительную положительную корреляцию во время беременности содержание гормонов с индексом десен (GI) и индексом кровоточивости (BI). Хотя концентрация IL-1 β и TNF- α была выше у группы беременных женщин, чем у небеременных, но она не коррелировала с содержанием гормонов в сыворотке

крови [174]. Авторы пришли к заключению – увеличение концентрации половых гормонов во время беременности может влиять на активацию воспалительного процесса в пародонте независимо от содержания IL-1 β и TNF- α в десневой жидкости. Указывают [138] на отсутствие зависимости ВЗП от экспрессии генов провоспалительных цитокинов при беременности. Определение мультиплексным анализом концентрации в десневом содержимом IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 p70, IL-17, TNF- α у беременных женщин в течение 20–28 недель беременности, выявило их увеличение по сравнению с контролем. Более того, если пародонтологическая терапия способствовала значительному уменьшению содержания IL-1 β , IL-6, IL-10 и IL-12 p70, то уровни IL-8 и TNF- α существенно нарастали по мере гестации и отсутствие ответа на лечение [133, 138]. Нарастание уровней провоспалительных цитокинов у женщин с гестационным сахарным диабетом и гингивитом установлено в сыворотке крови, смешанной слюне и десневой жидкости содержания, это касается IL-6, IL-8, активатора растворимого рецептора лиганда ядерного фактора-каппа В, остеопротегерина, индуцирующего пролиферацию лиганда и фактора активации В-клеток; аналогичных изменений не было выявлено у женщин без признаков гингивита и беременных без гестационного сахарного диабета [159].

При хроническом воздействии цитокины становятся основой дисфункции полиморфноядерных лейкоцитов, и нейтрофилы из защитных факторов тканей пародонта становятся агентами деструкции [108]. При дегрануляции нейтрофилов в очаге пародонтального воспаления под действием патогенных микроорганизмов [50, 77] высвобождаемые из гранул лейкоцитарные протеиназы вызывают деструкцию микроорганизмов, коллагеновых и эластических волокна базальной мембраны и межзубного вещества соединительной ткани, эндотелия капилляров, периодонтальной связки [168]. Высвобождение протеолитических ферментов вследствие дегрануляции лейкоцитов усиливает активность провоспалительных цитокинов (интерлейкины, фактор некроза опухолей), простагландинов. Плейотропные медиаторы воспаления типа IL-1 β и TNF- α воздействуют на иммунокомпетентные, эндотелиальные и эпителиальные клетки,

фибробласты, стимулируют синтез других цитокинов (IL-2,-3,-6), простагландинов, увеличивают фагоцитоз, хемотаксис, проницаемость сосудов, продукцию активных форм кислорода [78, 134, 140] и матриксных металлопротеиназ [143].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) - Zn^{2+} и Ca^{2+} -зависимые ферменты эндопептидазы вызывают катаболизм большинства белков внеклеточного матрикса при воспалительных процессах, секретируется нейтрофилами, фибробластами, эпителиоцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками эндотелия сосудов, остеобластами и др. Они, также участвуют в реализации иммунного ответа, физиологической перестройке тканей, гемокоагуляции, что объясняет особенности течения ВЗП [150, 161, 181]. Показано достоверное снижение активности ММП-8 и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в стимулированной слюне и десневой жидкости, а также орального дисбиоза с доминированием анаэробной флоры и в период беременности, и в послеродовом периоде [167]. При гингивите активность ММП-8 и эластазы нейтрофилов остается на стабильно низком уровне. Ингибирующий эффект прогестерона на экспрессию ММП гингивальными фибробластами человека продемонстрированы в экспериментах *in vitro* [182], что сопоставляли с падением уровней протеолитических ферментов в тканях, слюне и десневой жидкости во время беременности и чем отчасти объясняли индуцированную или повышенную восприимчивость к гингивиту беременных женщин. Позже установлена прямая корреляция между уровнем эстрадиола и содержанием ММП-8 и ТИМП-1 в ротовой жидкости при гингивите беременных [167].

Нарушения прикуса, скученность зубов, аномалии и деформации челюстей, мягких тканей полости рта, прикрепления уздечки губ, языка, как известно, относятся к местным факторам риска развития ВЗП [8].

К III-му триместру беременности нарастают морфофункциональные изменения эпителия слизистой оболочки рта [18, 19 51, 155], сопровождающиеся увеличением количества аномальных эпителиоцитов, увеличением пролиферативной активности клеток эпителия, замедлению их созревания,

усилением десквамации эпителия, снижением его барьерных функций и повышением бактериальной обсемененности. Показано, что количество клеток в S-фазе клеточного цикла и клеточная пролиферация при стимулировании физиологическими концентрациями эстрадиола (1 нМ) увеличиваются, а продукция коллагеновых и неколлагеновых белков или их биосинтетическая функция снижается [128]. Высокие концентрации эстрадиола (500 нМ) ослабляют пролиферацию эпителиальных клеток десны. Исследователи [158, 171] указывают дозозависимый эффект на увеличение пролиферации клеток периодонтальной связки при стимуляции эстрадиолом. Относительно влияния на эти процессы прогестерона имеется противоречивая недостаточная информация [145].

В характер течения ВЗП значительный вклад вносят нарушения регионарной гемодинамики и микроциркуляторные расстройства в тканях пародонта, коррелируемые с системными изменениями артериального давления [68]. В развитии заболеваний пародонта при беременности существенное значение отводится сосудистым изменениям, которые вызывают расстройства гемодинамики и приводят к нарушению кислородного режима тканей пародонта [104]. При хроническом катаральном гингивите отмечено снижение индекса периферического кровообращения в пародонте [45]. Расстройства кровообращения при беременности усугубляется за счет нарушений прокоагуляционного звена гемостаза, направленных на минимизацию кровотечения во время родов [72]. При беременности также отмечены снижение стойкости капилляров и атрофия клеток поверхностных слоев слизистой оболочки, в конечном итоге снижающие ее резистентность, создающие предпосылки к развитию ВЗП.

В патогенезе развития гингивита и других воспалительных заболеваниях пародонта при беременности значительна роль окислительного стресса. Беременность по своей природе является состоянием окислительного стресса, проявляющегося повышенной метаболической активностью митохондрии плаценты, продуцирующих значительный объем активных форм кислорода [148]. Дисбаланс про- и антиоксидантной системы при воспалительных заболеваниях

пародонта установлен в многочисленных публикациях [182], на аналогичную связь между уровнем показателей окислительного стресса в организме беременной женщины и тяжестью течения заболеваний пародонта указывают другие публикации [164]. Изучение содержания 8-изопростана и С-реактивного белка в сыворотке крови беременных женщин во взаимосвязи с состоянием тканей пародонта позволило [88] высказать предположение о наличии связи воспалительного заболевания пародонта с развитием окислительного стресса и повышенным риском преэклампсии.

С этих позиции особое внимание привлекли сопоставление всесторонне изучена взаимосвязь антиоксидантного статуса и состояния пародонта у беременных. Показано [156], что системные и локальные уровни факторов антиокислительной защиты при беременности снижаются и достигают наименьшего уровня в третьем триместре, когда наблюдается ухудшение пародонтального статуса. При этом биохимические изменение в организме при беременности оказывают большее влияние на снижение антиоксидантной защиты, чем собственно воспаление в тканях пародонта. У беременных женщин с сахарным диабетом по сравнению со здоровыми, в смешанной слюне выявлено заметное увеличения образование бляшек и ухудшения состояния тканей пародонта на фоне повышения антиоксидантной активности слюны и уровня цитокинов [134].

Одним из показателей состояния пародонта является количество выделяемой десневой жидкости, характеризующий проницаемость сосудов околозубных тканей. При физиологическом течении беременности у женщин с гингивитом отмечена гиперпродукция (в 2–3 раза) десневой жидкости, у беременных с гингивитом на фоне токсикоза происходит снижение секреции десневой жидкости, максимально выраженное при наличии пародонтита у беременных женщин с токсикозом [22]. Автор заключают, что при токсикозе беременных снижение выделения десневой жидкости связано со снижением проницаемости стенки сосудов пародонта.

Есть несколько вариантов теорий этиологии и патогенеза развития гестоза. По современным данным [123], гестоз определяется как мультифакторное заболевание, пусковым механизмом в развитии которого является эндотелиальная дисфункция, связанная с действием на эндотелий плацентарных факторов (плацентарная ишемия, иммунная дезадаптация, снижение противотоксической активности плазмы и изменения уровня липопротеинов в крови, развитие оксидативного стресса) и нарушениями в организме матери (артериальная гипертензия, заболевания почек, избыточная масса тела, сахарный диабет и др.).

Медиаторами эндотелиальной дисфункции являются провоспалительные цитокины, которым принадлежит ключевая роль в развитии системной воспалительной реакции.

Важным фактором изменений, приводящих к сужению сосудов, задержке натрия и воды в организме при беременности, осложненной гестозом, является нарушение функции ренин–ангиотензиновой и калликреин–кининовой систем [23].

В целом, повышение общего периферического сопротивления сосудов, артериальная гипертензия, повышение сосудистой проницаемости, гиповолемия, спазм и повышение тромбогенного потенциала периферических сосудов, снижение сердечного выброса, повышение вязкости и осмолярности крови, наблюдаемые при развитии гестоза, вызывают нарушения регионарной гемодинамики и микроциркуляции тканей пародонта. Эти изменения, несомненно, отрицательно сказываются на естественной резистентности и микрофлоре ротовой полости, способствуют снижению специфических и неспецифических механизмов местной защиты, ведут к повышенной агрессивности микробных биопленок и, в конечном итоге, к развитию воспалительной реакции в тканях пародонта.

На развитие воспалительных заболеваний пародонта при беременности определенное влияние оказывает и нерациональное питание, вредные привычки, макро- и микроэлементный и витаминный дефицит [48,101,102].

Развитию воспаления пародонта у беременных способствует плохой гигиенический уход за полостью рта и другие местные факторы пародонтопатогенного риска. Беременность, как правило, характеризуется приростом кариеса и развитием различных форм гингивита, эпюлиса, подвижности зубов, периодонтита [104, 170, 156, 178]. При токсикозах беременности кариес протекает остро, с обширным поражением твердых тканей зубов, характеризуется быстрым прогрессированием процесса, развитием осложненного течения [110], гиперстезией эмали [44].

Наиболее распространенным стоматологическим заболеванием в период беременности у женщин является гингивит, который встречается у 45–60% обследованных [33, 186]. Это хронический катаральный, гипертрофический и язвенный гингивит. По данным В.А. Проходной и соавт. [87] обследовавших около 400 беременных женщин, ВЗП были выявлены в 68,8% случаев. В структуре заболеваний пародонта преобладал гипертрофический гингивит (69%) легкой (37,2%) и средней тяжести (25,2%), хронический катаральный гингивит (8,8%) был генерализованным, язвенный гингивит (преимущественно локальный) – 5,1%. При обследовании 500 беременных хронический генерализованный катаральный гингивит был диагностирован у 38% пациенток с физиологически протекающей беременностью, а у беременных женщин с гестозом поражение тканей пародонта наблюдалось в 62% случаев, у 12% пациенток выявляли хронический генерализованный пародонтит легкой степени [9,176]. Катаральный гингивит беременных характеризуется генерализованным ассиметричным поражением десен, гипертрофический – чаще локализованной гипертрофией, язвенный чаще наблюдается во второй половине беременности у женщин в случае стрессовых ситуаций и имеющих серьезную сопутствующую патологию [9,181].

О.А. Павловской и соавт. (1999) проведено обследование 66 беременных женщин с токсикозом 1-й половины беременности и беременных с физиологическим течением гестации с гингивитом, пародонтитом и без воспалительных заболеваний пародонта с определением УИГР, КПИ и РМА, объема десневой жидкости. Авторами не было выявлено существенных различий

в исследуемых показателях гигиены и состояния тканей ротовой полости у женщин с физиологическим течением беременности и с токсикозом беременности.

Сообщают [44], что гипертрофия тканей десны в результате активации пролиферативных процессов может приводить к развитию в периоде беременности эпулиса, клиническую картину которых, в отличие от идиопатического варианта, которого характеризуется усиленным ростом.

ВЗП у беременных женщин в свою очередь могут оказать влияние на течение гестации, в частности значительно повысить риск развития таких осложнений, как преждевременные роды, недоношенность, низкий вес новорожденного, нарушение роста плода и врожденные пороки, гестоз [99, 44, 131]. Хроническая пародонтальная инфекция у беременных приводит к кумуляции грамотрицательных бактерий, продуктов их жизнедеятельности, цитокинов провоспалительного характера, которые через системный кровоток достигают плодных оболочек, существенно повышая риски негативных материнских, перинатальных и неонатальных исходов [44, 167, 163, 148, 130, 185]. Установлено, что провоспалительные цитокины ($IL-1\beta$, $IL-6$, $TNF-\alpha$), простагландин E, продуцирование которых при пародонтальной патологии возрастает, инициируют маточные сокращения [68, 138]. Риск перинатальной смертности при пародонтальной патологии матерей в 2,3 раза выше, чем у здоровых беременных [147].

Таким образом, данные изученной литературы говорят о необходимости улучшения стоматологического наблюдения за беременными и целенаправленной разработки безопасных терапевтических воздействий и стоматологического лечения, с учетом взаимосвязи между системными и местными реакциями организма при воспалительных процессах в пародонте.

1.2 Современные подходы и особенности лечения гингивита у беременных женщин

Принципы лечения гингивита у беременных, направленные на патогенетические звенья воспаления, должны учитывать влияние общих и местных факторов, приводящих к нарушениям метаболизма и снижению резистентности тканей пародонта и организма в целом, а также безопасность плода [111, 110, 179]. Лечение гингивита должно быть, с одной стороны, комплексным, а с другой – максимально индивидуализированным и включать медикаментозные, ортопедические и физиотерапевтические методы.

При лечении гингивита у беременных нельзя применять лекарственные препараты эмбриотоксического и тератогенного действия, включающее антифолиевые средства, иммунодепрессанты, противоэпилептические, пероральные противодиабетические препараты, глюкокортикоиды, нейролептики и др. Противопоказаны также лекарственные средства, которые могут вызвать пороки развития плода - некоторые транквилизаторы, диуретики, антагонисты нафтахинонов (витамина К), салицилаты, некоторые антибиотики (тетрациклины, левомицетин), метронидазол и др.

Общее лечение гингивита у беременных направлено на нормализацию реактивности организма и повышение резистентности тканей пародонта. Проводится десенсибилизирующая терапия с применением антигистаминных препаратов, включая препараты кальция. Обосновано применение синтетических и природных антиоксидантов: α -токоферола, аскорбата, рутина, ферментного антиоксидантного комплекса, унитиола [104], поливитаминных комплексов, препаратов растительного происхождения, содержащих природные смеси витаминов и микроэлементов, также значима полноценность питания беременной женщины.

Профилактика и лечение ВЗП у беременных преследует важнейшие цели – сохранить стоматологическое здоровье женщины, исключить патологический

очаг инфекции и обеспечить антенатальную профилактику заболеваний ребенка [1, 50, 76, 156, 138].

Стоматологическое обследование беременных женщин рекомендуется проводить в 6 – 8, 16–18, 22–28 и 36–38 недель, лечение кариеса и его осложнений, удаление зубов – проводить до беременности, а если не было проведено это лечение, то в срок 3–6 месяцев [75, 119, 138, 152, 179].

При первом посещении женской консультации беременной помимо стоматологического обследования и контролируемой чистки зубов необходимо проводить собеседование, направленное на мотивацию пациентки на комплексный гигиенический уход за полостью рта [31, 70, 135]. Целенаправленные исследования свидетельствуют о важности и эффективности проведения с беременными женщинами специализированных межпрофессиональных образовательных программ в области гигиены полости рта в этот период [95, 104, 135, 175].

Местное стоматологическое лечение включает устранение дефектов и несостоятельных реставраций и конструкций: удаление нависающих краев пломб, реставрации с восстановлением контактного пункта, по показаниям - адекватное зубопротезирование и устранение дефектов предшествующего протезирования, ортодонтическая /ортопедическая коррекция различных видов зубо-челюстных аномалий.

Лечение гингивита независимо от стадии начинают с тщательного удаления зубных отложений [69, 96]. Однако, есть данные о возникновении некоторых видов осложнений беременности при проведении различных стоматологических вмешательств [14, 130, 166, 138]. Вместе с тем, по данным Н.Е.С. da Silva и соавт. [137], которые провели мета – анализ с версией программного обеспечения Roviev Manager вариант 5.3.5 в базах данных 565 ссылок, эффективная нехирургическая пародонтальная терапия ВЗП во время беременности приводит к снижению уровня провоспалительных биомаркеров в содержимом десневых карманов и сыворотке крови, в конечном итоге снижает риск преждевременных родов до 37 недель беременности. Т.Ф. Данилина и соавт. [65] во 2–ом триместре

беременности рекомендуют плановую санацию полости рта, профессиональную гигиену с кратностью проведения 1–2 раза в триместр.

Для угнетения роста бактериального налета на зубах и снижения количества микрофлоры местно применяются растворы слабых антисептиков. Местное применение антибиотиков при оказании стоматологической помощи беременным резко ограничено, поскольку часто проявляется отрицательными иммунологическими (аллергические и др.) и иными негативными (суперинфекция, появление резистентных микробов и /или грибов) реакциями. Сочетание тщательной гигиены полости рта с применением дезинфицирующих растворов многократно снижает количество грамотригативных бактерий и зубного налета [65, 101]. Для полоскания полости рта в течение 1–2-х мин. обоснованно используются 0,2% раствор хлоргексидина, растворы фурациллина, перекиси водорода и др., успешно применяются антисептические препараты «Лизобакт» и др. [49, 52, 122]. Вместе с тем, ограничено назначение средств, угнетающих саливацию, приводящих к снижению выделения секреторного иммуноглобулина А и других факторов резистентности тканей ротовой полости к вирулентной микрофлоре.

При лечении и профилактике гингивита во время беременности эффективно использовано орошение полости рта озонированной водой (5–6 сеансов, концентрация озона 112–123 мг/л, объем озонированной воды на одну процедуру 250 мл.) в комплексе лечебных мероприятий (снятие над- и поддесневых зубных отложений, санация полости рта, применение фторсодержащих препаратов (гели, зубные пасты, содержащие до 1450 РРМ фторида, ополаскиватели, аппликации) [46, 119].

В тоже время имеются данные о недостаточной эффективности применения антибактериальных полосканий, что объясняется быстрым вымыванием раствора из десневой борозды или пародонтального кармана. В этой связи более широкое применение находят десневые повязки и лекарственные, позволяющие длительно экспонировать лекарственное средство в очаге поражения. Длительное местное поддержание оптимальной терапевтической концентрации медикаментозных

препаратов при лечении гингивитов достигается и иммобилизацией лекарственных веществ на различных носителях (метилцеллюлоза, цианакрилат, винилпирролидон, полиуретан и др.): композиция «СК–1», пленка «Диплен – Дента», десневые пластины «ЦМ» и др.

Определенный интерес вызывают при лечении гингивитов беременных сорбенты (сорбционно–апликационная терапия), благодаря их способности сорбировать микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, токсины, ксенобиотики; обеспечивать противовоспалительное, противоотечное, обезболивающее действие; предупреждать развитие суперинфекции и создавать благоприятные условия для течения репаративных процессов [39].

1.3 Применение фитотерапии в лечении воспалительных заболеваний полости рта

В стоматологической практике на фоне нарастающей частоты возникновения аллергических реакций и осложнений после применения антибиотиков и некоторых антисептиков особое внимание уделено препаратам на основе лекарственных растений, прием которых редко вызывает побочные нежелательные местные и общие реакции организма, что особенно важно при лечении беременных женщин [56, 116]. Зубные пасты, зубные эликсиры, содержащие биологические активные вещества и экстракты лекарственных трав, оказывают благоприятное действие на состояние тканей пародонта и зубов [60, 123, 104]. Настойки, вытяжки и экстракты из лекарственных растений (эвкалипт, кора дуба, шалфей, зверобой, ромашка, эхинацея, календула, череда, солодка, мята, шиповник, тысячелистник, ольха, березовые почки, сушеница и др.) обладая общеукрепляющими, бактериостатическими, бактериоцидными, вяжущими, дубящими, антиаллергическими, противовоспалительными, репаративными, антиоксидантными свойствами, оказывают лечебное действие, вызывая осаждение белков, дегидратацию тканей, снижение высвобождения гистамина и стабилизацию стенок микрососудов с уменьшением отека, кровоточивости и воспалительных изменений в полости рта [104, 118].

Имеются сообщения об успешном применении фитопрепарата «Пластины ЦМ–1», «Пластины ЦМ–2 с кальцием», содержащие экстракты зверобоя, шалфея, тысячелистника, витамины и минеральные вещества, комплексного фитопрепарата «Танзинал» [52], фитопрепарата «Стоматологический карандаш» [115].

Е.И. Александров и соавт. [3] сообщают об успешном применении для лечения хронического катарального гингивита у беременных препарата «Вулнузан» (АО «Софарма», Болгария) в мазевой форме. Предложен эффективный, включающий использование фитокомпозиций алгоритм лечения хронического катарального гингивита у при физиологическом течении беременности. Так, пациенткам в 22 – 23 недели беременности перед началом лечения проводили снятие зубных отложений и обработку десны 3% раствором пероксида водорода и/или 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата, после чего аппликацировали мазь Вулнузан на поверхность пораженной десны на 15–20 минут курсом лечения 14 дней. Для индивидуальной гигиены полости рта пациенткам рекомендовали использовать зубную пасту «Лесной бальзам» на основе облепихи. Отмечали достоверное снижение гигиенического индекса (в 2,6 раза), индекса РМА – в 2,7 раза, индекса СРІ – в 2 раза ($p < 0,05$). Эффективность лечения составила 80,5%. Эффективным оказалось и применение при лечении хронического катарального гингивита у беременных (III триместр) в комплексе лечебно–профилактических мероприятий мази «Генгигель» (Ruirfarma, Италия) (15 –20 минут, в течение 12 – 18 дней) в сочетании с полосканием полости рта зубным эликсиром «Цикорий» (НПА «Одесская биотехнология», Украина) в течение 2 минут 4 раза в день (ГИ снизился в 2,6 раза, индекс РМА – в 2,6 раза, индекс СРІ – в 2 раза) [121].

В перечне средств гигиены полости рта беременных женщин определенное значение отводится жевательным резинкам, не содержащим сахара, с присущим им очищающим и освежающим действием, свойствами стимуляции слюноотделения, повышения буферной емкости, нейтрализации кислотности, повышения реминерализующих свойств слюны, противовоспалительным

эффектом. Обосновано использование жевательных резинок с фитоактивными ингредиентами на основе полиэкстракта листьев боярышника кроваво-красного у пациентов пожилого и старческого возраста, пчелиного воска и полиэкстрактов листьев шалфея лекарственного у детей с церебральным параличом, по некоторым данным сопровождающееся улучшением клинических стоматологических индексов, физико-химических и биохимических показателей ротовой жидкости. Имеются сообщения о положительных результатах применения жевательного фитосубстрата в комплексном лечении комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта как проявления аутоиммунного кожно-слизистого дерматоза.

В стоматологии для лечения гингивита эффективно в различные периоды развития стоматологии применялись и сегодня используется многие препараты растительного происхождения: «Пародонтоцид» (содержит масла шалфея, мяты, гвоздики, тимол, фенилсалицилат, эвгенол, натрия фторид) в форме раствора для полоскания, спрея и зубной пасты; «Мараславин» (содержит экстракты травы полыни, чабера, бутонов гвоздичного дерева, плодов черного перца, корневища имбиря) в форме раствора для полоскания; «Элекасил» (содержит экстракты ромашки, солодки, шалфея, эвкалипта, ноготков череды), «Ротокан» (экстракты ромашки, тысячелистника, календула), «Ромазулин» (экстракт и эфирное масло ромашки), «Стоматофит» (экстракт ромашки, шалфея, тимьяна, коры дуба, аира и арники) и другие. Указанные препараты обладают болеутоляющим, противовоспалительным, бактерицидным, вяжущим, антисептическим эффектами.

Таким образом, целенаправленная разработка лекарственных средств на основе растительного сырья (в оптимальных лекарственных формах, например в форме жевательных фитосубстанций/фитосубстратов) для включения в комплексы лечебных мероприятий у пациентов с ВЗП, в частности гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью, может считаться рациональным подходом, исключая отрицательное действие традиционных лекарственных

препаратов на организм матери и плода, но оказывающим активный терапевтический эффект на состояние тканей пародонта и зубов.

Завершая обзор литературы, следует подчеркнуть, что беременность является фактором риска развития многих воспалительных заболеваний тканей ротовой полости, особенно, гингивита, кариеса и пародонтита. В период беременности у женщин может развиваться повышенная чувствительность твердых тканей зубов к химическим, термическим, механическим и биологическим раздражителям у беременных женщин, ухудшаться уровень гигиены полости рта, изменяться пищевые предпочтения, отмечаться недостаток поступления в организм витаминов и минеральных веществ,- то есть развиваться комплекс физиологических (структурных, функциональных, эстетических, психологических, поведенческих и др.) отклонений и патологических нарушений, которые многократно усиливают риск ухудшения стоматологического статуса беременной женщины. Основным этиологическим фактором развития ВЗП у беременных женщин (как и у женщин без беременности) является активизация пародонтопатогенной микрофлоры в различных биотопах ротовой полости. Многократное увеличение выработки эстрогенов и прогестерона во время беременности, их кумулятивный эффект составляют дополнительные факторы риска развития и прогрессирования гингивита, кариеса и пародонтита, но тонкие биохимические механизмы подобного действия требуют дальнейшего исследования. Требуется углубленного изучения вопрос о роли выраженности изменений активности ферментов, местной иммунологической защиты и резистентности, цитокинового статуса, антиоксидантной защиты в генезе ранних стадий заболеваний пародонта (гингивита) у беременных, выяснение их преимущественного системного или местного характера. Усугубление течения воспалительного процесса в тканях пародонта с течением беременности, а также при осложнении беременности отеками, несомненно, отражают важность системных реакций. С другой стороны, очевидно, что гигиенический уход за полостью рта и местное лечение ранних стадий воспаления в пародонте имеют решающее значение для поддержания

стоматологического здоровья женщины на всех этапах беременности и после ее разрешения. Помимо улучшения клинических показателей и гигиенических индексов состояния полости рта при эффективном лечении происходят статистически значимые сдвиги физико–химических констант, иммунологических и биохимических маркеров в биологических жидкостях (сыворотка крови, ротовая и десневая жидкости) у пациенток. Вместе с тем, лечение и профилактика ВЗП как при физиологической, так и при осложненной гестозом беременности должны иметь существенные методологические особенности и фармакологические ограничения с учетом существующих противопоказаний к применению целого ряда лекарственных средств и лечебных мероприятий во время беременности. В этой связи сохраняет актуальность проблема необходимости дальнейшего поиска путей совершенствования и оптимизации стоматологической (пародонтологической) помощи этой группе пациентов путем разработки новых, максимально безопасных фармакологических средств природного происхождения (фитопрепаратов) и рациональных лекарственных форм (жевательных субстратов), адаптированных к специфике поражения тканей пародонта у беременных.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Общая характеристика и дизайн научного исследования

Для решения поставленных задач с 2019 по 2022 годы на базах: кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ (зав. кафедрой - заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. Чуйкин С.В.), кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ (зав. кафедрой - д.м.н., проф. Галимов Ш.Н.), каф. фармакогнозии ФГБОУ ВО БГМУ (зав. кафедрой - д.ф.н., проф. Кудашкина Н.В.), кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ (зав. кафедрой - заслуженный врач РБ, д.м.н., профессор Ящук А.Г.), УФИХ УФИЦ РАН (директор - д.х.н. Сафиуллин Р.Л., ст.науч.сотр. группы медицинской химии, к.б.н. Сапожникова Т.А.), в ГБУЗ МЗ РБ «Городская клиническая больница № 8 г. Уфа» (гл. врач - Меньшиков А.М.) и в ГБУЗ МЗ РБ «Родильный дом № 3 г. Уфа» (гл. врач - к.м.н. Гурова З.Г.) проведено комплексное исследование по обоснованию целесообразности использования топической фитотерапии для лечения воспалительных заболеваний пародонта у беременных женщин с проявлениями отеков (O12.0).

Структура и методология научного исследования основывалась на принципах доказательной медицины, правилах качественной клинической практики (GSP) и необходимых этических требованиях; структура и методология клинического исследования утверждены решением локального этического комитета (председатель – д.м.н., профессор Хасанов А. Г. протокол 2 от 22.02.2022 г.). Исследование включено в основной план НИР ФГБОУ ВО БГМУ.

В процессе обследования беременных женщин методом стратифицированной рандомизации из 187 беременных в возрасте 18-34 лет, в соответствии с критериями включения и исключения, была сформирована группа

из 127 женщин аналогичного возрастного диапазона (2-й и 3-й триместры беременности).

Исследование проводилось в 3 этапа:

1. Клинический этап включал в себя анализ данных акушерско-гинекологического обследования с оценкой системного здоровья беременных, а также проведение комплексного стоматологического обследования с углубленным анализом пародонтологического статуса. В процессе первого этапа были сформированы основные группы наблюдения из числа пациентов с установленным диагнозом ВЗП.

2. Проведение лабораторных (биохимических, иммунологических, физико-химических) исследований для изучения патогенетических особенностей ВЗП у пациенток групп наблюдения и оценки возможностей использования этих показателей для определения эффективности пародонтологического лечения.

3. Анализ безопасности и эффективности применения различных фитопрепаратов и фитокомплексов (фитосубстратов) для пародонтологического лечения беременных с ранними стадиями ВЗП, поиск оптимальных лекарственных форм для использования в пародонтологической практике; разработка оптимального состава жевательного фитосубстрата для лечения гингивита беременных.

4. Клиника-лабораторный этап применения жевательного фитосубстрата в комплексе лечения гингивита у пациенток групп наблюдения и оценка его патогенетической направленности и эффективности на основе анализа динамики клинико-лабораторных показателей

Комплексное стоматологическое обследование и индексную оценку стоматологического здоровья беременных женщин проводили в стоматологическом кабинете женской консультации ГБУЗ МЗ РБ «Городская клиническая больница № 8 г. Уфа» и в стоматологическом кабинете женской консультации ГБУЗ МЗ РБ «Родильный дом № 3 г. Уфа».

В процессе клинического обследования врачом акушер-гинекологом выявлялись жалобы и собирался анамнез, проводились и анализировались

результаты дополнительных клинико-лабораторных исследований, отражающие состояние системного здоровья беременных в соответствии с приказом Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология"». Диагностика осложнений беременности у женщин проводилась участковыми врачами акушер-гинекологами, результаты обследования регистрировались в индивидуальной карте беременной и родильницы форма 111/у, анализировались совместно с автором в процессе совместной работы. Особое внимание уделялось акушерско-гинекологическому анамнезу, выявлению и развернутой характеристике сопутствующей системной патологии. В процессе анализа акушерско-гинекологического статуса беременных, в соответствии с целевыми задачами работы особое внимание уделяли характеристике проявлений отечного синдрома беременных, используя соответствующий раздел классификации МКБ – 10 (O12) с выделением основного для настоящего исследования кода O12.0 (Вызванные беременностью отеки).

Согласно с клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов (2020 г.) нормальную беременность характеризовали как одноплодную беременность плодом без генетической патологии или пороков развития, длящуюся 37-41 недель, протекающую без акушерских и перинатальных осложнений.

Соответственно этому в сравнительном исследовании выделяли лиц с физиологическим течением беременности и беременностью с инициальными проявлениями отеков, вызванных беременностью по коду МКБ-10 O12.0 (Отеки, вызванные беременностью).

Выделяли скрытые и клинически манифестные формы отеков беременных; по степени тяжести отеков выделялась 1-ая степень (отеки в области нижних конечностей), 2-ая (отеки нижних конечностей, нижней части живота и крестцовой области), 3-я (отеки рук, лица, губ и слизистой полости рта) и 4-ая степени выраженности отеков (генерализованные отеки). Пациентки с наличием отеков беременных и протеинурией в исследование не включались.

Соответственно течению беременности, характеру выявляемых отеков и сочетанной системной патологии 127 беременных- женщин в возрасте 18-34 лет были распределены в группы наблюдения:

- I. 1-ая - *основная группа (ОГ)*: 79 женщин в возрасте 18-34 лет во 2-3 триместре беременности с *отклонениями физиологического течения* в форме отеков (О12.0) и с выявленной сочетанной системной патологией (заболевания мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем и системы крови).
- II. 2-ая - *контрольная группа (КГ)*: 48 женщин в возрасте 18-34 лет во 2-3 триместре *физиологического течения беременности*, без отечных проявлений или с гестационными отеками, не требующих специфической терапии или специального режима.

Субъект исследования - беременные женщины с нормальным течением беременности и его отклонениями (отеками вызванными беременностью), состоящие на диспансерном учете врача стоматолога и акушера-гинеколога женской консультации.

Предмет исследования - качество (эффективность и безопасность) лечения гингивита беременных с применением оригинального жевательного фитосубстрата.

Критерии включения и исключения пациенток в группы наблюдения (ОГ и КГ):

-наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании;

-беременность (1 гр.- отклонения в физиологическом течении при наличии отеков, вызванных беременностью и сочетанной системной патологии; 2гр.- физиологическое течение, без проявлений отеков вызванных беременностью)

-возраст 18-34 года

– наличие хронического катарального гингивита (код по МКБ -10: K05.10 простой маргинальный);

–отсутствие непереносимости лекарственных препаратов, применяемых при местном лечении гингивита.

Критерии исключения:

- беременные старше 34 и младше 18 лет;
- наличие пародонтита;
- наличие гипертрофического гингивита;
- установленные акушером-гинекологом диагнозы: умеренная преэклампсия, тяжелая преэклампсия;
- беременные с сахарным диабетом;
- беременные с обострением заболеваний органов дыхания, пищеварения;
- беременные с отягощённым аллергологическим анамнезом;
- беременные, находящиеся на гормональной терапии кортикостероидами, с бронхиальной астмой;
- беременные с соматической патологией в стадии декомпенсации.

При формулировании критериев не включения в исследование учитывали отклонения в результатах лабораторных исследований:

ОАМ –количество белка в разовой порции более 0,3 г/л;

ОАК– количество тромбоцитов менее 100×10^9 /л;

Биохимические показатели крови– АЛТ - более 35 ед/л; АСТ - более 20 ед/л;

ЛДТ- более 250 ед/л; креатинин - более 90 мкмоль/л.

На следующем этапе из числа лиц основной группы (ОГ) методом простой рандомизации были сформированы 2 подгруппы наблюдения:

1-ая *основная подгруппа* основной группы (ОП/ОГ): 30 женщин в возрасте от 22 до 34 лет, с проявлениями хронического катарального гингивита, в комплексе пародонтологического лечения которых использован жевательный фитосубстрат оригинального состава.

2-ая - *подгруппа сравнения (ПС/ОГ)*: 25 женщин в возрасте от 23 до 34 лет с проявлениями хронического катарального гингивита (3 триместр), которым в качестве плацебо - средства назначались жевательные пластины из воска.

В 3-ю - *подгруппу контроля (ПК/КГ)* вошли 34 женщины в возрасте 21 -34 лет (3 триместр беременности) из числа лиц контрольной группы (КГ), в пародонтологическом лечении которых использована традиционная методика лечения катарального гингивита (<https://e-stomatology.ru/director/protokols>).

В 4-ю *подгруппу* вошли 26 соматически сохранных женщин в возрасте 20 - 34 лет с сохранным стоматологическим здоровьем (интактный пародонт и слизистая полости рта, санированная полость рта), физико–химические и биохимические показатели ротовой жидкости которых были использованы в качестве “чистого” контроля.

Таким образом, этот фрагмент клинической работы выполнен в дизайне проспективного рандомизированного слепого контролируемого сравнительного исследования.

Как правило, стоматологический осмотр и обследование беременных проводили в рамках профилактических медицинских осмотров стоматолога в III-ем триместре беременности, кроме того, врачом -стоматологом проводилось комплексное стоматологическое обследование беременных в II-ом триместре – в случаях выявления жалоб на кровоточивость, неприятный запах изо рта, болевой симптом, отечность десен и др.

Качество пародонтологического лечения рассматривали с позиции эффективности (согласно положительной динамике пародонтологических индексов) и безопасности (с учетом отсутствия признаков местно - раздражающего и алергизирующего действия фитосубстрата на ткани полости рта).

Клиническое обследование проводили по традиционной схеме, включающий опрос, осмотр с применением индексов КПУ, РМА (Shour I., Massler M., 1947), КПИ (Леус П.А., 1988), ИК (Cowell I., 1975), ИЗН (Silness – Loe, 1964). При оценке состояния тканей пародонта использовали классификацию болезней пародонта МКБ–10, степень тяжести гингивита определяли по показателям индекса РМА. Диагноз «гингивит, развивающийся в период беременности», устанавливали на основании данных анамнеза и осмотра ротовой полости.

Стоматологический осмотр беременных проводили с соблюдением необходимых требований к санитарно-противоэпидемическому режиму в хорошо оборудованном и оснащённом стандартным стоматологическим и пародонтологическим инструментарием стоматологическом кабинете, при искусственном освещении; пациент находился в стоматологическом кресле. В процессе обследования отмечали состояние регионарных лимфатических узлов, состояние слизистой оболочки рта, глубину преддверия полости рта, уздечки верхней, нижней губы и языка, особенности прикуса, наличие скученности зубов, трем, диастем, изменения в зубной формуле (индекс КПУ, КПИ).

При оценке состояния тканей пародонта использовали стандартные схемы пародонтологического обследования с расчетом индексов РМА, ИК, ИЗН, которые позволяли представить диагноз гингивита с определенной степенью объективности. В то же время дополнительные методы диагностики, в частности рентгенография, являющейся важным дифференциально-диагностическим критерием, из-за противопоказаний не применялись.

При анализе системного здоровья пациентов соответственно задачам исследования заболевания, не оказывающие прямого влияния на течение беременности (болезни опорно-двигательного аппарата, миопия, увеличение объема щитовидной железы 1-й степени) не учитывали.

У пациентов в группах/подгруппах наблюдения были проведены дополнительные исследования состава и свойств ротовой жидкости, в которой анализировались следующие показатели: физико-химические - скорость саливации, кинематическая вязкость, рН ; биохимические – уровень кальция, фосфора, магния, общего белка, мочевины, ТБК-активных продуктов, активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза), содержание молекул средней массы; иммунологические - содержание провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8 и фактора некроза опухолей-альфа).

Забор материала, его подготовку к исследованию и хранение образцов ротовой жидкости проводили согласно рекомендациям Т.П. Вавиловой и соавт. (2014).

На третьем этапе исследований, под контролем акушер-гинеколога у 89 беременных женщин в III триместре с проявлениями хронического катарального гингивита осуществляли подготовку к проведению комплексного пародонтологического лечения.

На подготовительном этапе система лечебно-профилактических мероприятий включала:

- опрос открытого типа с целью оценки уровня гигиенических знаний;
- оценку уровня мотивации, навыков регулярного ухода за полостью рта, правильности используемых индивидуальных средств гигиены полости рта (зубная паста, зубная щетка, ополаскиватели, эликсиры и др.) и, при необходимости коррекцию и обучение правилам рациональной гигиены полости рта;
- изучение стоматологического статуса и гигиенического состояния полости рта;
- проведение беседы о необходимости регулярных профилактических мероприятий для улучшения здоровья полости рта для самой женщины и ее будущего ребенка - с целью повышения мотивации пациентки к поддержанию здоровья полости рта;
- проведение профессиональной гигиены полости рта;
- назначение (совместно с врачом акушером-гинекологом) поливитаминов с макро- и микроэлементами по схеме, по показаниям - витаминных препаратов – α -токоферола, фолиевой кислоты, кальциферола, препараты кальция, железа;
- контроль рациональной гигиены полости рта, обучение технике и проведение аутомассажа десен;
- составление (совместно с врачом акушером-гинекологом) схем рационального питания с последующим контролем эффективности исполнения.

Пациенткам, входящим в основной подгруппу ОП/ОГ (30 человек, беременные на III триместре с отеками, вызванными беременностью, и хроническим катаральным гингивитом) рекомендовали и контролировали соблюдение рекомендаций по курсовому применению *per os* жевательного фитосубстрата согласно разработанной нами методике (защищена патентом РФ на изобретение № 2687977 от 06.02.2019 как “Способ местного лечения и профилактики гингивита у женщин с беременностью, осложненной гестозом, с применением жевательного фитосубстрата”).

Методика включала применение фитопластин в технике жевания, 2 раза в день между приемами пищи, по одной пластине жевательного фитосубстрата на прием, вплоть до её полного обесцвечивания (примерная экспозиция жевания 12–15 минут) пластины, курсом 14 дней. Используемые в методике жевательные пластины на основе фитосубстра для местного лечения и профилактики гингивита у женщин с беременностью, осложненной гестозом, применялись согласно сертификату соответствия РОСС RU.НА39.Н06384 №0496588.

Пациентки подгруппы сравнения ПС/ОГ (25 беременных в III-ем триместре с отеками, вызванными беременностью и хроническим катаральным гингивитом) рекомендовали и контролировали соблюдение рекомендаций по курсовому применению жевательных пластин на основе пчелиного воска по следующей методике: применение в технике жевания, 2 раза в сутки между приемами пищи, по одной пластине пчелиного воска для разжевывания на прием с экспозицией 12–15 мин., курсом 14 дней.

Пациенткам, входящим в подгруппу контроля ПК/КГ (34 женщины с физиологическим течением беременности (III триместр) с хроническим катаральным гингивитом) проводили традиционное пародонтологическое лечение.

В состав одной пластины фитосубстрата, назначаемого беременным в технике жевания для лечения хронического катарального гингивита, входили: 0,1г сухого экстракта сбора коры дуба, соплодий ольхи, почек березы, цветов ромашки, травы чабреца и 1,0 г пчелиного воска.

Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Наименование исследования	Методы исследования	Объем исследования	
		До лечения	После лечения
Оценка соматического статуса до лечения	Данные анамнеза, индивидуальной карты беременной и родильницы. Определение критериев исключения	187	–
Оценка стоматологического статуса	Клинический осмотр полости рта: определение глубины преддверия, уровня прикрепления уздечек, определение состояния прикуса, индексов КПУ, ИК, РМА, ИЗН	127	89
Исследование ротовой жидкости	Определение скорости слюноотделения, вязкости, рН, содержания Са, Mg, P, общего белка, мочевины, ТБК – активных продуктов, молекул средней массы, ИЛ-1 β , ИЛ – 6, ФНО- α , активности СОД, ГПО и каталазы	115	89
Разработка состава жевательного фитосбора	Оценка противомикробной активности отобранных лекарственных растений методом двукратных серийных разведений по отношению к тест – микроорганизмам; методом бумажных дисков. Оценка антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности экспресс – методом <i>in vitro</i> (стандартные методики)	64 32 16 16	–

2.2 Методы клинического обследования беременных лиц

Оценка стоматологического статуса 127 беременных, входящих в соответствующие группы/подгруппы наблюдения, проведена по следующим параметрам:

1. Стоматологический статус: внешний осмотр, состояние регионарных лимфотических узлов, височно-нижнечелюстного сустава, красной каймы губ, преддверия полости рта, слизистой оболочки рта, прикрепления уздечек губ, прикуса.
2. Интенсивность кариеса зубов по индексу КПУ.
3. Клиническая оценка состояния десен (отек, кровоточивость, зубодесневое прикрепление, рецессия, подвижность зубов, наличие над - и поддесневых зубных отложений).
4. Гигиеническое состояние полости рта с использованием индекса зубного налета ИЗН по Silness – Loe (1964).
5. Состояние тканей пародонта с использованием комплексного периодонтального индекса КПИ (Леус П.А., 1988), папиллярно–маргинального индекса РМА (Shour I., Massler M., 1947), индекса кровоточивости ИК (Cowell I., 1975).

Использовали классификацию болезней пародонта МКБ–10 – стандартная система регистрации стоматологических заболеваний:

- 1) Хронический простой маргинальный гингивит К05.10
- 2) Хронический гиперпластический гингивит К05.11.

Степень тяжести хронического простого маргинального гингивита устанавливали с учетом показателей индекса РМА (легкая, средняя, тяжелая).

Локализацию хронического простого маргинального гингивита:

- локализованный,
- генерализованный.

Распространенность кариеса оценивали в процентах. Для расчета количество лиц, у которых найдены те или иные проявления кариеса зубов (кроме

очаговой деминерализации), делили на общее количество обследованных в данной группе и умножали на 100.

2.3 Методы исследования ротовой жидкости

2.3.1 Физико–химические методы

Определение pH смешанной слюны осуществляли с помощью индикаторных бумажных полосок (ФАН) с колориметрической шкалой с интервалом 5,4–7,8, шагом 0,2.

Определение вязкости (μ) проводили вискозиметром ВПЖ–4. Вискозиметр устанавливали в термостат при 20⁰С так, чтобы резервуар был ниже уровня жидкости в термостате. После выдержки в термостате не менее 15 минут помещали исследуемую ротовую жидкость в колено вискозиметра примерно до $\frac{1}{3}$ высоты резервуара. Затем сообщали колено с атмосферой и определяли время истечения жидкости от отметки M_1 до отметки M_2 . Кинематическую вязкость вычисляли по формуле:

$$\mu = \frac{g}{9,807} \times T - K \text{ мм}^2/\text{сек}, \text{ где:} \quad (1)$$

K – постоянная вискозиметра, равная 0,02907 м²/сек²;

T – время истечения жидкости в сек.;

g – ускорение свободного падения в месте измерения в м/сек².

Скорость нестимулированного слюноотделения (мл/мин) рассчитывали путем деления общего объема собранной слюны (V , мл) на время сбора (мин). Объем ротовой жидкости рассчитывали в мерной пробирке в лаборатории при общем времени сбора 10 мин. Сиалометрию нестимулированной слюны проводили в утренние часы (10–12 часов дня), через 2–2,5 часа после приема пищи, путем сплевывания в мерную пробирку.

2.3.2 Биохимические методы

Содержание белка в ротовой жидкости определяли биуретовым методом с использованием набора реагентов «Ольвекс диагностикум» (Россия). Принцип метода основан на образование окрашенного комплекса при взаимодействии белка с ионами меди в щелочной среде. Интенсивность окраски комплекса пропорциональна содержанию белка в пробе и измеряется при длине волны 540нм.

Определение мочевины осуществляли ферментативным методом наборами реагентов «Новокарб» ЗАО «Ветор – Бест». Метод основан на том, что мочевины под действием уреазы разлагается на CO_2 и NH_3 . Аммиак с салицилатом натрия и гипохлоритом натрия в присутствии нитропруссиды натрия образует окрашенный продукт, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации мочевины в пробе и измеряется при длине волны 640 нм.

Содержание кальция, фосфора и магния изучали с помощью реагентов ЗАО «Вектор–Бест» фотометрическими методом. Принцип метода определения кальция основан на том, что в кислой среде ионы кальция взаимодействуют с индикаторным реактивом арсеназо–III с образованием комплекса малинового цвета, интенсивность окраски которого пропорциональна содержанию кальция в пробе и измеряется при длине волны 650 нм.

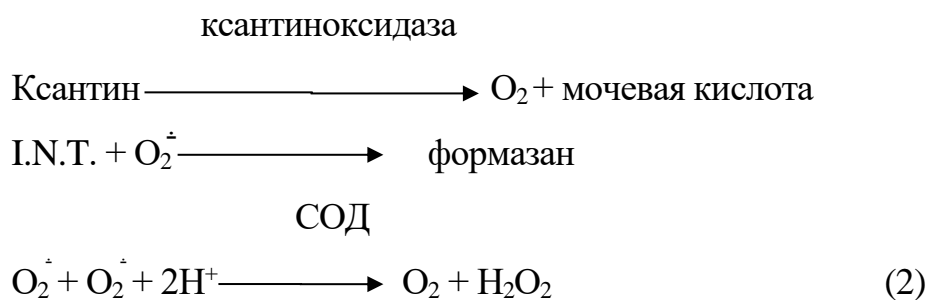
Концентрацию неорганического фосфора определяли без депротенизации в реакции с молибденовокислым аммонием в кислой среде. При этом в присутствии детергента фосфор образует бесцветный фосфорно–молибденовый комплекс. Оптическая плотность образовавшегося комплекса прямо пропорциональна концентрации фосфора в пробе и определяется при длине волны 360 нм.

В основе метода определения магния лежит реакция взаимодействия ионов магния в щелочной среде с индикаторным реактивом ксилидиловым синим с образованием окрашенного комплекса. Интенсивность окраски комплекса прямо

пропорциональна содержанию магния в пробе и измеряется при длине волны 546 нм.

Уровень ТБК-активных продуктов измеряли при помощи набора реагентов «ТБК–Агат» ООО «Агат–Мед». Принцип действия реагентов основан на образовании продуктов перекисного окисления липидов с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) окрашенный комплекс, экстрагируемый бутанолом. Интенсивность окраски комплекса измеряется при длинах волн 535 и 570 нм. Содержание ТБК-активных продуктов рассчитывается с учетом разницы оптической плотности при этих длинах волн, коэффициента молярной экстинкция комплекса малонового диальдегида – ТБК в л/мкмоль/см равной 0,156 и коэффициента разведения ротовой жидкости.

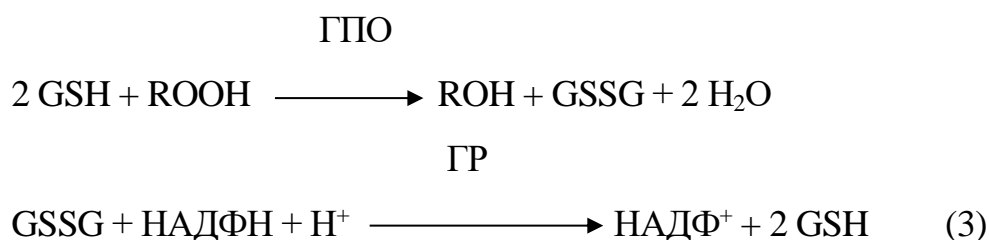
Определение активности супероксиддисмутазы (СОД; КФ 1.15.1.1) осуществляли с использованием набора реагентов «Ransod» фирмы «Randox Labor Ltd». Принцип метода основан на том, СОД катализирует превращение супероксиданионрадикала $O_2^{\cdot-}$, образуемого при окислении ксантина ксантиноксидазой. Супероксиданионрадикалы, вступая в реакцию с хлоридом 2-(4-йодфенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолия (I.N.T), образуют формазан красного цвета. Активность СОД определяется как степень ингибирования этой реакции.



За единицу активности СОД принимает то количество фермента, которое вызывает 50% угнетений образование формазана.

Для определения активности СОД строили график процентного ингибирования для каждой точки стандарта в шкале Log_{10} (концентрация СОД в Ед/мл). Для расчета переводили активность СОД на мг белка в пробе.

Определение активности глутатионпероксидазы (ГПО; КФ 1.11.1.9) проводили, применяя набор реагентов «Glutation Peroxidase» фирмы «Randox Labor Ltd». В основе метода лежит реакция окисления глутатиона ГПО с участием гидроперекиси кумина. В присутствии глутатионредуктазы (ГР) и НАДФН окисленный глутатион восстанавливается с образованием НАДФ⁺, что приводит к снижению абсорбции при длине волны 340 нм.



Расчет активности фермента представляли в Ед/мг белка в пробе с учетом молярного коэффициента образования НАДФ⁺ и объема пробы.

Оценку активности каталазы (КФ 1.11.1.6) осуществляли по методу, описанному М.А. Королюком и соавт. (1988). Метод основан на образовании пероксида водорода с солями молибденовой кислоты стойкого окрашенного комплекса. Интенсивность образования комплекса в присутствии каталазы снижается в результате разложения каталазой пероксида водорода. Интенсивность окраски измеряется при длине волны 410 нм.

Активность фермента выражали в мкмоль/мин*мг белка с учетом объема вносимой пробы, времени инкубации, коэффициента микромолекулярной экстинкции и содержания белка в пробе слюны.

Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы определяли спектрофотометрически по методу, описанному О.Л. Гребневой и Е.А. Ткачук (2005), которые модифицировали определение веществ низкой и средней молекулярной массы, предложенное М.Я. Малаховой (2004).

Метод основан на измерении в ультрафиолетовой области (длины волны 238 нм, 254 нм, 266 нм и 282 нм) величины поглощения образца слюны в кислой среде после осаждения белков раствором трихлоруксусной кислоты.

Для этого к 1,0 мл слюны добавляли 0,5 мл 15% раствора трихлоруксусной кислоты, тщательно перемешивали стеклянной палочкой и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 минут. Затем 0,5 мл супернатанта переносили в пробирку, доводили до 5 мл дистиллированной водой и измеряли величины поглощения образца при длинах волны 238 нм, 254 нм, 266 нм и 282 нм. Значение веществ низкой и средней молекулярной массы рассчитывали по формуле:

$$\text{ВНСММ} = 1,013 (8 * E_{238} + 16 * 283 E_{254} + 44 * E_{266} / 3 + 64 * E_{283} / 3) \quad (4)$$

Определение содержания цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) производили с использованием наборов реагентов ИФА – ИЛ-1 β , ИФА-ИЛ-6, ИФА-ФНО-альфа ТОО «Цитокиновый контур» методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно протоколам производителя, на комплекте полуавтоматического анализатора «Униплан» (Россия).

2.4 Статистическая обработка результатов

Для оценки распределения в выборках определяли ряд описательных статистик: для оценки центрального значения выборки использовали выборочное среднее (M) и медиану (Me), для оценки рассеивания около центрального значения использовали стандартную ошибку SE (σ), как несмещенное выборочное среднее квадратичное отклонение и межквартильный размах между первой и третьей квантилями Q_1 и Q_3 .

Для оценки различий между количественными и номинальными (частотными) признаками использовали для связанных выборок критерии Вилкоксона и Мак-Немара соответственно, для несвязанных выборок – критерии Манна-Уитни и χ^2 . В случае, когда сравнение частотных признаков было с выбокой, в которой один из признаков не наблюдался (был 0) или наблюдался мало (1–2 значения) вводили статистические поправки: для теста χ^2 – поправку на правдоподобие, для критерия Мак-Немара – поправку Йетса. В тестах проверяли нулевую гипотезу об отсутствии различий в центральных значениях выборок (для количественно измеримых признаков) или об отсутствии различий в частоте

встречаемости категорий (для номинальных признаков). Считали различия статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [24].

Наличие статистически значимых зависимостей между изучаемыми в работе признаками проверяли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена и для него проверялась нулевая гипотеза о равенстве его нулю ($R_s=0$), против альтернативной ($R_s \neq 0$). Считали, что между признаками связь имеется, если соответствующий уровень значимости отклонения нулевой гипотезы $p \leq 0,05$. В случае, если знак значимого коэффициента корреляции был отрицательным, то считали, что между признаками имеется устойчивая обратная связь, в противном случае считали, что связь между рассматриваемыми признаками – прямая.

Статистическую обработку выполняли с помощью среды статистического моделирования R Studio с открытым кодом (<https://www.rstudio.com/>).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика стоматологического статуса у женщин с физиологическим течением беременности и с отеками, вызванными беременностью

Согласно критериям исключения, из обследованных 187 беременных женщин методом стратифицированной рандомизации была сформирована группа из 127 лиц с проявлениями хронического катарального гингивита и здоровым пародонтом.

У 45 беременных, исключенных из дальнейшего исследования, был диагностирован гипертрофический гингивит, у 15 пациенток был выявлен хроническим пародонтит (8,02%), на основании изучения индекса КПИ, среднее значение которого составило $2,68 \pm 0,32$. Пациенты с выявленным хроническим пародонтитом соответствовали критериям исключения.

В группы/подгруппы наблюдения вошли беременные женщины сопоставимого возрастного диапазона, с одинаковой степенью тяжести поражения пародонта, сформировавшие соответствующие подгруппы в зависимости от назначаемых лечебных пародонтологических комплексов (гл. Материалы и методы).

Распространенность заболеваний пародонта у женщин с отеками, вызванными беременностью, составила 100%; у беременных с физиологическим течением беременности ВЗП в виде катарального гингивита выявлены в 96,6% наблюдений, при этом риск развития заболевания выявлен у 14,6% случаев.

Дальнейшее обследование проводили у 127 беременных женщин в возрасте 18–34 лет, из которых 79 женщин с вызванными беременностью отеками, составили основную группу (ОГ) и 48 женщин с физиологическим течением беременности (КГ).

При стоматологическом обследовании беременных в группах наблюдения выявлены жалобы на: отек и гиперемию десны – у 28 пациентов (35,4%) ОГ, у 15

пациентов (31,4%) ($p=0,629$) КГ; болезненные ощущения при надавливании на десну – у 10 пациентов (12,6) ОГ, 7 пациентов (14,5%) ($p=0,758$) КГ; боли при приеме пищи и чистке зубов – у 18 пациентов (22,7%) ОГ, у 8 пациентов (16,6%) ($p=0,408$) КГ, кровоточивость десен – у 23 пациентов (29,3%) ОГ, у 18 пациентов (37,5%, ($p=0,168$) КГ. По критерию χ^2 различий в сравниваемых группах достоверных различий в частоте выявляемых жалоб не наблюдалось, $p>0,1$.

При внешнем осмотре – конфигурация лица не изменена, кожные покровы чистые, физиологической окраски, регионарные лимфатические узлы – не пальпируются. Дисфункция височно–нижнечелюстных суставов наблюдалась у 2 пациентов ОГ (2,5%), красная кайма губ – физиологической окраски.

Слизистая в преддверии полости рта в области десны отечна и гиперемирована во фронтальном участке у 37 женщин (46,8%) ОГ и у 21 женщин (43,7%) ($p=0,736$) КГ. У 42 женщин (53,1%) ОГ и у 27 женщин (56,2%) КГ отек, и гиперемия распространяются на десны верхней и нижней челюсти ($p=0,736$).

Глубина преддверия полости рта у женщин ОГ – мелкое, менее 5 мм выявлена у 5 женщин (6,3 %), среднее, 5–7 мм - у 66 (83,6 %), глубокое у 8 (10,1%); у женщин КГ мелкое - у 7 (14,6 %), $p=0,772$), среднее - у 36 (75 %), глубокое у 5 (10,4%, $p=0,959$). Высокое прикрепление уздечки нижней губы у лиц ОГ диагностировано у 6 женщин (7,6%), в КГ – у 5 (10,4%) женщин, $p=0,584$. Низкое прикрепление уздечки верхней губы - у 8 человек женщин ОГ (10,1 %), в КГ – у 10 женщин (20,8 %), $p=0,094$. Укороченная уздечка языка у лиц ОГ - 8 (12,6%), в КГ – у 7 человек (14,5%), $p=0,758$. Аномалии прикуса в ОГ: дистальный - 15 человек (18,9%), мезиальный - 1 (1,2%), глубокий у 25 (31,6%), прямая резцовая окклюзия у 4 (5%) лиц ОГ, у лиц КГ – дистальный прикус - у 14 человек (29,5%, $p=0,186$), глубокий прикус у 14 человек (29,1%, $p=0,770$), прямая резцовая окклюзия у 3 человек (6,25%, $p=0,777$). Аномалии положения зубов в ОГ: скученность зубов во фронтальном участке у 10 человек (12,6%); в КГ – у 8 человек (16,6%), $p=0,531$.

На слизистой оболочке языка выявлены явления легкого гиперкератоза только у лиц ОГ (в 3,7%), ($p>0,05$, согласно точному критерию Фишера).

Распространенность кариеса зубов у женщин ОГ (отеки, вызванные беременностью) составила 100%. Интенсивность кариеса по индексу КПУ у лиц ОГ – $7,8 \pm 0,56$, где П – $5,32 \pm 0,41$, У – $2,48 \pm 1,03$, у лиц КГ – $7,6 \pm 0,71$, где П – $5,74 \pm 0,81$, У – $2,6 \pm 1$. Интенсивность кариеса в обеих группах статистически не различима согласно критерию Манна–Уитни ($p > 0,1$) (Таблица 6).

Проводили санацию полости рта у беременных женщин с вызванными беременностью отеками во II-ом триместре, поэтому в индексе КПУ – отсутствует показатель «К» (Таблица 2).

Таблица 2 – Распространенность и интенсивность кариеса зубов в исследуемых группах (результаты теста Манна–Уитни, Z–статистика и p–уровень)

Показатели	ОГ, n=79		КГ, n=48		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Наличие кариеса	79	100	48	100	127	100
К	–		–		–	
П	$5,32 \pm 0,81$		$5,74 \pm 0,81$		$5,41 \pm 0,86$	
	$Z=1,172, p=0,309$					
У	$2,48 \pm 1,03$		$2,6 \pm 1$		$2,5 \pm 1,07$	
	$Z=0,687, p=0,645$					

У пациентов в группах наблюдения при клиническом обследовании пародонта патологических пародонтальных карманов, обнаженных корней зубов, подвижности зубов не выявлено.

Гигиену полости рта оценивали с использованием индекса зубного налета (ИЗН). Практически 2/3 из числа лиц ОГ имели неудовлетворительную гигиену по ИЗН. Исходные значения ИЗН составили: у лиц ОГ - $2,33 \pm 0,125$, у лиц КГ были достоверно ниже $-1,69 \pm 0,118$ - по критерию Манна–Уитни ($p=0,0081$). На рисунке 1 представлены среднегрупповые значения ИЗН у пациентов сравниваемых групп.

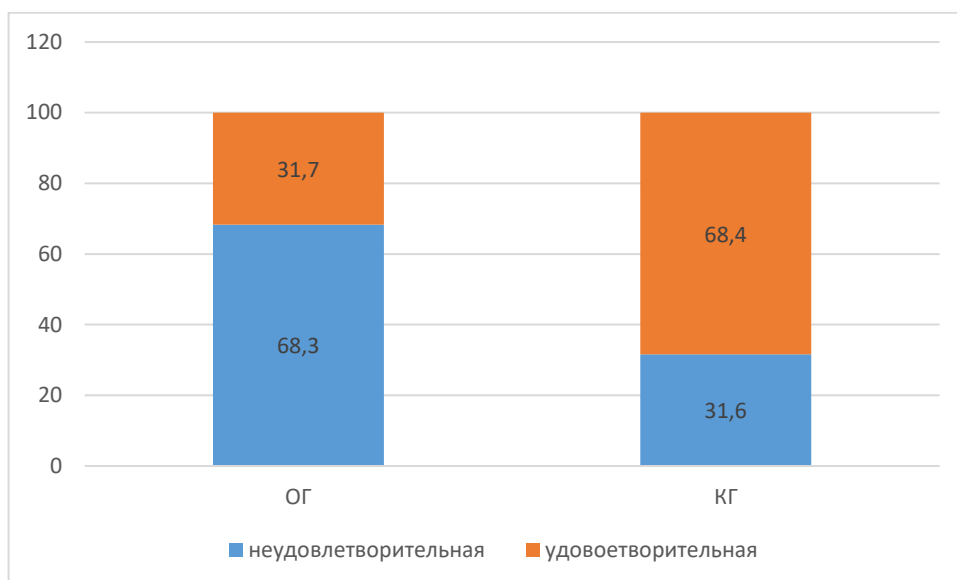


Рисунок 1 – Показатели индекса зубного налета у женщин в группах наблюдения.

У пациенток ОГ с отклонениями физиологического течения беременности хронический катаральный локализованный гингивит, по индексу РМА, выявлялся в легкой и средней степени, соответственно в 13,9%, 24,0% случаев. Хронический катаральный генерализованный гингивит, по индексу РМА, соответствующий легкой, средней и тяжелой степени тяжести выявлен, соответственно, в 16,4 %, 27,8 % и 17,7% случаев.

У пациенток КГ с физиологическим течением гестации: интактный пародонт выявляли у 4,5% обследованных, хронический катаральный локализованный гингивит, по индексу РМА, в 39,5% случаев соответствовал легкой степени тяжести.

В ОГ у женщин с отеками, вызванными беременностью, генерализованные формы гингивита средней (27,8%) и тяжелой (17,7) степени тяжести в сумме выявлялись в 45,5%, что с высокой степенью достоверности было выше, чем у лиц КГ с физиологическим течением беременности (14,5%) - средняя ст. – в 8,3%, тяжелая ст. - 6,2%.

Хронический гипертрофический гингивит не выявлен ни в одной из групп наблюдаемых клинических групп (Таблица 3).

Результаты теста χ^2 , в том числе с поправкой на правдоподобие при малых значениях частоты встречаемости рассматриваемого показателя, выявили

статистически значимые различия в частоте встречаемости хронического локализованного катарального гингивита легкой степени тяжести при $p < 0,001$ и хронического генерализованного катарального гингивита, соответствующего по индексу РМА средней степени тяжести при $p < 0,01$ (Таблица 3).

В зависимости от степени тяжести индекса РМА все обследованные женщины распределились следующим образом (таблица 3). Значимые различия, согласно χ^2 -критерию, наблюдаются при сравнении межгрупповых показателей легкой степени тяжести.

Таблица 3 – Клиническая структура гингивита у женщин в группах наблюдения

Показатель	Пациенты ОГ <i>n</i> =79		Пациенты контрольной КГ <i>n</i> =48	
	абс.	%	абс.	%
Патология отсутствует	0	0	7	14,5
Хронический катаральный локализованный гингивит, по индексу РМА соответствующий легкой степени тяжести	11***	13,9	19	39,5
	$\chi^2 = 10,896; p < 0,001$			
Хронический катаральный локализованный гингивит, по индексу РМА соответствующий средней степени тяжести	19	24,0	12	25,0
	$\chi^2 = 0,015; p = 0,904$			
Хронический катаральный генерализованный гингивит, по индексу РМА соответствующий легкой степени тяжести	13*	16,4	3	6,2
	$\chi^2 = 3,091$ (с поправкой на правдоподобие); $p = 0,079$			
Хронический катаральный генерализованный гингивит, по индексу РМА соответствующий средней степени тяжести	22**	27,8	4	8,3
	$\chi^2 = 7,753$ (с поправкой на правдоподобие); $p = 0,007$			
Хронический катаральный генерализованный гингивит, по индексу РМА соответствующий тяжелой степени	14*	17,7	3	6,2
	$\chi^2 = 3,736$ (с поправкой на правдоподобие); $p = 0,054$			
Хронический гипертрофический гингивит	0	0	0	0

Примечание: *, **, *** – отличия от частоты встречаемости в контрольной группе при $p < 0,1$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

У пациенток ОГ исходные значения индекса РМА составили $53,85 \pm 4,12$, в КГ - $33,6 \pm 2,25$, что является статистически различным согласно критерию Манна–Уитни при $p < 0,001$ в сравнении с показателем в КГ.

Значения индекса кровоточивости зубодесневой бороздки в исследуемых группах имеют различие в зависимости от групповой принадлежности и представлены на рисунке 2. Показатели индекса у лиц ОГ составили $2,96 \pm 0,04$, во КГ - $1,65 \pm 0,35$, что является статистически различным согласно критерию Манна–Уитни при $p < 0,001$.

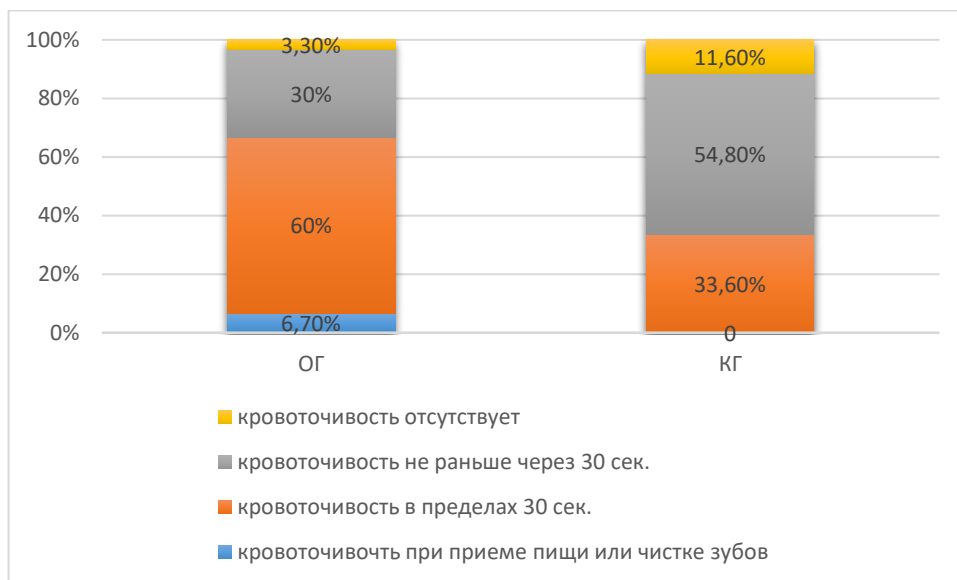


Рисунок 2 – Показатели индекса кровоточивости (ИК) у женщин в группах наблюдения

Сравнительный анализ показателя РМА у пациенток в группах наблюдения представлен в таблице 4. Если у женщин ОГ хронический катаральный гингивит чаще проявлялся в средней и тяжелой степени тяжести, то у женщин с физиологической беременностью (КГ) доминировал (выявлялся в 2 раза чаще) хронический катаральный гингивит легкой степени, а тяжелые формы диагностировали в два раза реже ($p < 0,01$).

Таблица 4 – Клиническая структура (распределение по степени тяжести по индексу РМА) гингивита у женщин в группах наблюдения

Хронический катаральный гингивит соответствующий по РМА степени тяжести	Группа обследованных			
	ОГ, n=79		КГ, n=48	
	абс	%	абс	%
Легкой степени тяжести	9*	11,3	15	31,3
	$\chi^2 = 7,682; p=0,006$			
Средней степени тяжести	55	69,6	27	56,2
	$\chi^2 = 2,333; p=0,127$			
Тяжелой степени тяжести	15	19	6	12,5
	$\chi^2 = 0,911; p=0,340$			
Всего	79	100	48	100

Примечание: * – отличия от частоты встречаемости в контрольной группе при $p < 0,01$.

Среднее значение индекса КПИ у беременных ОГ - $2,38 \pm 0,11$, что достоверно не отличается от такового в КГ ($2,42 \pm 0,21$) согласно тесту Манна–Уитни ($p > 0,2$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Значения индекса КПИ у женщин в группах наблюдения

Показатель степени тяжести по индексу КПИ	ОГ, n=79		КГ, n=48	
	абс	%	абс	%
Имеется риск заболевания	3*	3,79%	7	14,5%
	$\chi^2 = 4,285; p=0,039$			
Легкая степень тяжести	27*	34,17%	25	52,2
	$\chi^2 = 3,959; p=0,047$			
Средняя степень тяжести	49**	62,04%	16	33,3%
	$\chi^2 = 9,838; p=0,002$			
Тяжелая степень тяжести	0	0	0	0
Итого	79	100	48	100

Примечание: *, ** – отличия от частоты встречаемости в контрольной группе при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно.

Таким образом, у женщин ОГ с отеками, вызванными беременностью, преобладал хронический катаральный генерализованный гингивит – 62,0%, тогда как локализованные формы гингивита выявлялись в 1,6 раз реже (в 38,0% случаев).

У женщин КГ с физиологическим течением беременности, наоборот, в 1,8 раза чаще (в 64,5% случаев) выявляли хронический катаральный локализованный

гингивит, тогда как его генерализованные формы диагностировали в 35,5% случаев, что предопределяло особенности и акценты в выборе рационального метода местного лечения пародонтальной патологии при сравниваемых вариантах течения беременности.

3.2 Сравнительный анализ данных антропометрии, акушерско–гинекологического и системного здоровья беременных женщин

Мониторинг характера течения беременности у женщин в группах наблюдения проводился курирующими врачами акушерами–гинекологами согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"».

Данные антропометрии у женщин 1 и 2 группы.

Возраст беременных женщин, добровольно участвующих в диссертационном исследовании, варьировал в пределах от 18 до 34 лет, в ОГ составил $28 \pm 4,2$ года, во КГ – $27 \pm 3,9$ года, статистически достоверных различий по возрасту между группами выявлено не было ($p=0,258$).

Индекс массы тела при постановке на учет по беременности у лиц ОГ (женщины, чья беременность осложнилась отеками) составил в среднем $25,8 \pm 4,9$ кг/м², у лиц КГ – $22,7 \pm 5,6$ кг/м², статистически достоверной разницы между группами по ИМТ выявлено не было ($p=0,14$).

Данные акушерско–гинекологического анамнеза у пациенток в группах наблюдения.

Распределение беременных по количеству беременностей составило: 1 беременность – 34 пациентки ОГ (43,0%) и 31 женщина КГ (64,6%, $p=0,019$), 2 беременности – 21 женщина ОГ (26,6%), 13 женщин КГ (27,1%, $p=0,951$), 3 беременности в анамнезе и более имели 24 женщины ОГ (30,4%) и 4 женщины КГ (8,3%, $p=0,004$). Анализ количества беременностей у женщин сравниваемых

групп представлены на рисунке 3. Согласно тесту по паритету родов были статистические различия наблюдения.

Анализ паритета родов позволил выявить, что в ОГ (женщины, чья беременность осложнилась отеками, вызванными беременностью) частота первородящих женщин составила 42 пациентки (53,2%), повторные вторые роды предстояли 21 пациентке (26,6%), а третьи роды и более были диагностированы у 16 женщин 1 группы (20,3%).

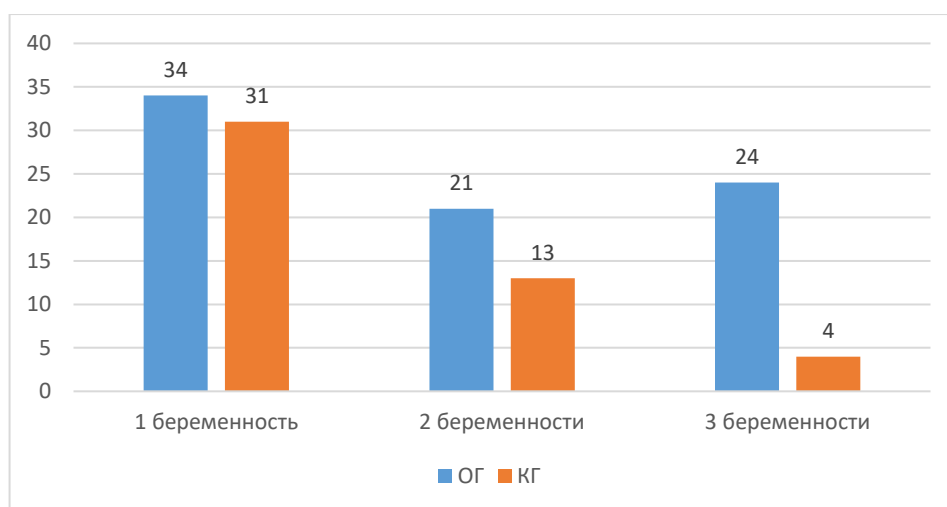


Рисунок 3 – Анализ количества беременностей у обследуемых женщин.

В КГ чаще были представлены женщины, которым предстояли первые роды (29 женщин – 60,42%), повторные вторые роды были у 33,3% женщин (16 человек), количество родов, превышающее 3, было диагностировано у 3 пациенток, что составило 6,25%. Анализ паритета родов у пациенток сравниваемых групп I этапа диссертационного исследования представлен на рисунке 4.

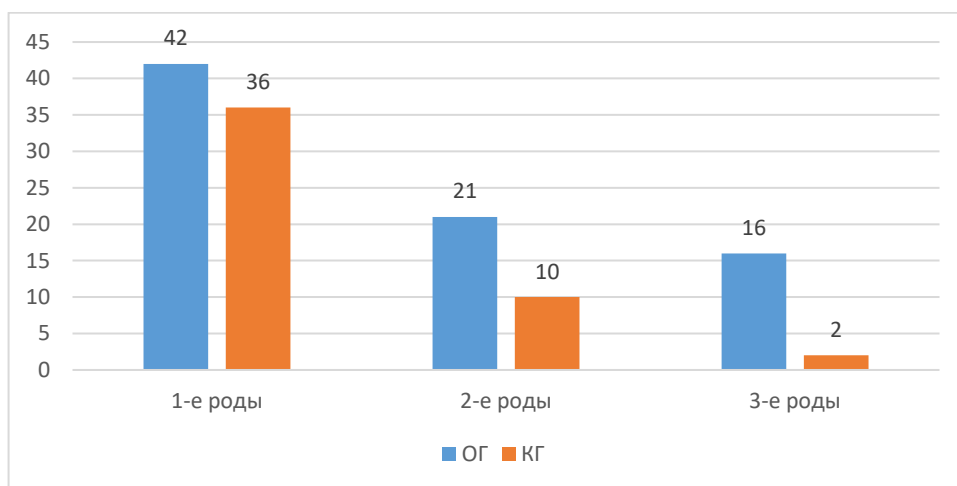


Рисунок 4 – Анализ паритета родов у женщин основной и контрольной групп.

В данном исследовании была проанализирована прибавка в весе к 20 и 30 неделе беременности у всех женщин соответствующего срока беременности в сравниваемых группах, в ОГ она приняла средние значения $5,4 \pm 3,8$ кг к 20 неделе и $12,2 \pm 5,9$ кг к 30 неделе беременности, а в КГ – $4,8 \pm 3,1$ кг к 20 неделе и $7,8 \pm 3,6$ кг к 30 неделе беременности, что достоверно меньше согласно тесту Манна–Уитни, чем у женщин с диагностированными отеками, вызванными беременностью ($p < 0,001$) к 30 неделе беременности.

В зависимости от срока беременности на момент осмотра обследованные женщины распределились следующим образом (Рисунок 5): в ОГ во втором триместре проходили осмотр 24 женщины (30,4%), в третьем триместре – 55 беременных (69,6%); у лиц КГ с физиологическим течением беременности – 14 (29,2%) и 34 женщины (70,8%) соответственно.

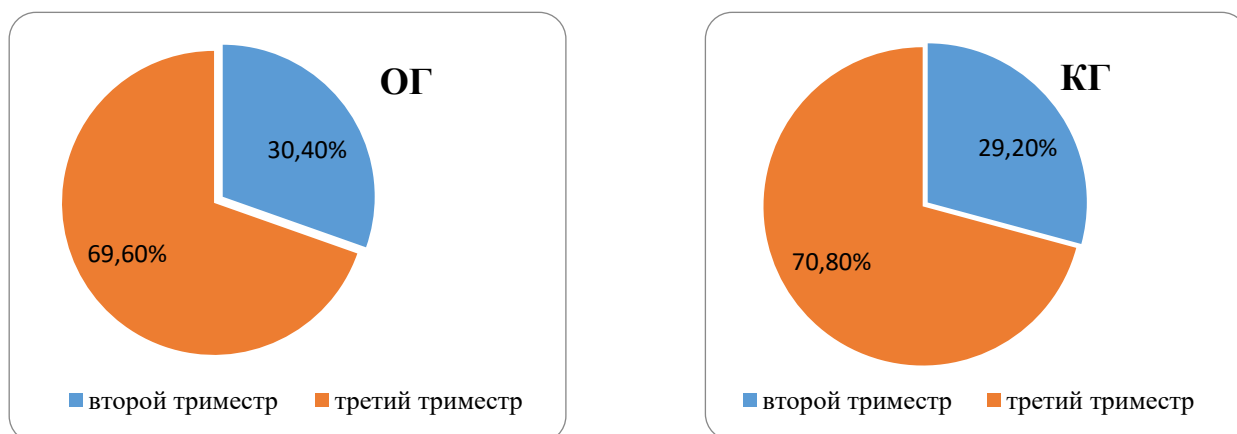


Рисунок 5 – Распределение женщин основной и контрольной групп сравнения в зависимости от срока беременности на момент осмотра (по триместрам).

Общесоматическая заболеваемость у пациенток в группах наблюдения

У 79 женщин ОГ (с отеками, вызванными беременностью), выявлена следующая структура сопутствующей системной патологии. Наиболее распространенными (52,9%) заболеваниями оказались болезни мочевой системы (34 женщины имели хронический пиелонефрит и 7 пациенток – хронический цистит), на втором месте по распространенности (15,2%) - заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая артериальная гипертензия была диагностирована у 12 женщин, расстройство вегетативной нервной системы по гипертоническому типу (РВНС) – 10 женщин), а на третьем месте (13,9%) – железодефицитная анемия (11 пациенток). Со структурой экстрагенитальной заболеваемости женщин с диагностированными отеками во время беременности, можно ознакомиться в таблице 6.

У 48 женщин КГ с физиологически протекающей беременностью среди системной патологии наиболее часто выявлена железодефицитная анемия (9 женщин), расстройства вегетативной нервной системы по гипотоническому типу (8 пациенток), заболевания мочевой системы (5 женщин).

Статистически чаще при $p < 0,05$ у беременных ОГ выявлена артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит и железодефицитная анемия.

Таблица 6 – Структура системной патологии у женщин в группах наблюдения

Нозологии	ОГ, n=79		КГ, n=48	
	абс.	%	абс.	%
Артериальная гипертензия	12*	15,2	0	0
	$\chi^2= 6,374$ (с поправкой на правдоподобие); $p=0,012$			
РВНС	10	12,7	8	16,7
	$\chi^2= 0,431$; $p=0,512$			
Хронический пиелонефрит	34***	43,03	2	4,2
	$\chi^2= 22,212$ (с поправкой на правдоподобие); $p<0,001$			
Хронический цистит	7	8,8	3	6,3
	$\chi^2= 0,036$ (с поправкой на правдоподобие); $p=0,850$			
Железодефицитная анемия	11	13,9	9	18,8
	$\chi^2= 0,524$; $p=0,470$			
Ожирение	9*	11,4	0	0
	$\chi^2= 4,282$ (с поправкой на правдоподобие); $p=0,039$			
Сахарный диабет I и II типа	6	7,6	0	0
	$\chi^2= 2,325$ (с поправкой на правдоподобие); $p=0,128$			
Хронический бронхит	3	3,8	3	6,3
	$\chi^2= 0,040$ (с поправкой на правдоподобие); $p=0,842$			

Примечание: *, *** – отличия от частоты встречаемости в контрольной группе при $p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно.

Данные лабораторных исследований у женщин ОГ и КГ

Проведен анализ индивидуальных карт беременной и роженицы (форма 111/у) на предмет оценки результатов последних лабораторных исследований перед явкой на стоматологический прием. Оценивались следующие результаты исследований:

1. Общий анализ крови;
2. Коагулограмма;
3. Биохимический анализ крови;
4. Общий анализ мочи.

Среди показателей общего анализа крови были проанализированы: количество лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрит и тромбоцитрит. Статистически достоверных различий согласно критерию Манна–

Уитни, между показателями 1 и 2 групп сравнения выявлено не было ($p>0,5$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение показателей общего анализа крови перед первым стоматологическим приемом у пациенток сравниваемых групп

Показатели	ОГ, <i>n</i>=79	КГ, <i>n</i>=48	<i>p</i>-уровень согласно Манна–Уитни
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,4\pm 2,2$	$6,8\pm 3,7$	$p=0,457$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$4,3\pm 0,7$	$4,0\pm 0,8$	$p=0,542$
Гемоглобин, г/л	$109,0\pm 12,0$	$115,0\pm 16,0$	$p=0,398$
Гематокрит, %	$34,1\pm 2,1$	$33,0\pm 2,6$	$p=0,756$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$313,0\pm 36,0$	$326,0\pm 54,0$	$p=0,137$
Тромбокрит, %	$0,24\pm 0,06$	$0,22\pm 0,09$	$p=0,671$

Также был произведен анализ показателей коагулограммы: АЧТВ, ПТВ, МНО, фибриноген. Между группами сравнения среди беременных женщин (с диагностированными отеками во время беременности или при физиологически протекающей беременности) статистически значимых отличий не выявлено ($p>0,5$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение показателей коагулограммы перед первым стоматологическим приемом у пациенток сравниваемых групп

Показатели	Беременные с отеками, <i>n</i>=79	Женщины с физиологической беременностью, <i>n</i>=48	<i>p</i>-уровень согласно Манна– Уитни
АЧТВ, сек	$28,6\pm 5,7$	$27,0\pm 6,9$	$p=0,634$
ПТВ, г/л	$2,8\pm 0,8$	$2,4\pm 0,9$	$p=0,599$
МНО, у.е.	$1,1\pm 0,2$	$1,1\pm 0,2$	$p=0,998$
Фибриноген, г/л	$3,0\pm 0,6$	$2,6\pm 0,4$	$p=0,753$

В данном исследовании был произведен анализ биохимических показателей крови беременных женщин, составивших ОГ и КГ. Были проанализированы следующие показатели в плазме крови беременных женщин: общий белок, АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза.

Результаты биохимического исследования крови также не имели статистических различий ($p > 0,2$) между группой женщин с диагностированными отеками во время беременности и у женщин с неосложненной беременностью (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение показателей биохимического анализа крови перед первым стоматологическим приемом у пациенток сравниваемых групп

Показатели	Основная группа, $n=79$	Контрольная группа, $n=48$	p -уровень согласно Манна– Уитни
Общий белок, г/л	68,0±9,0	72,0±12,0	$p=0,316$
АЛТ, ед/л	22,0±6,0	24,0±5,0	$p=0,431$
АСТ, ед/л	18,0±4,0	16,0±6,0	$p=0,409$
Общий билирубин, мкмоль/л	3,5±1,2	2,8±2,2	$p=0,278$
Креатинин, мкмоль/л	69,2±12,6	72,0±14,0	$p=0,298$
Мочевина, ммоль/л	8,9±2,6	7,9±3,5	$p=0,219$
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,7	4,3±0,5	$p=0,701$

В рамках оценки результатов лабораторных методов исследования у беременных женщин, вошедших в исследование, была произведена сравнительная интерпретация последнего общего анализа мочи на момент первого стоматологического осмотра. Оценивались следующие параметры анализа мочи: удельная плотность мочи, рН, количество белка, глюкозы в разовой порции мочи. Достоверных отличий в общем анализе мочи между показателями пациенток ОГ и КГ найдены не были ($p > 0,8$). Данные отображены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение показателей общего анализа мочи перед первым стоматологическим приемом у пациенток сравниваемых групп

Показатели	Основная группа, <i>n</i> =79	Контрольная группа, <i>n</i> =48
Удельная плотность мочи	1018,0±5,0	1017±9,0
	Z=0,289, p=0,865 (согласны тесту Манна–Уитни)	
рН	Кисл (100%)	Кисл (100%)
Белок, г/л	Отр (100%)	Отр (100%)
Глюкоза	Отр (100%)	Отр (100%)

Критериями отбора на II этап исследования было определение:

– подписанное информированное согласие к проведению профессионально–гигиенических и лечебных стоматологических процедур, неотягощённый аллергологический статус, в том числе отсутствие аллергических реакций на фитопрепараты;

- возраст от 18 до 34 лет;
- срок беременности – третий триместр;
- диагностированные отеки, вызванные беременностью в III триместре;
- хронический катаральный гингивит (код по МКБ 10 K05.10 простой маргинальный).

Критериями исключения пациенток из клинических групп были:

- возраст старше 34 лет;
- наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации;
- наличие острых или обострение хронических инфекционных заболеваний (включая СПИД, гепатиты В и С, сифилис), аутоиммунных заболеваний, аллергической реакции на фитопрепараты, онкозаболеваний, длительной гормональной терапии кортикостероидами, психических заболеваний, сахарного диабета I и II типов;
- выставленный диагноз: умеренная преэклампсия, тяжелая преэклампсия;
- хронический гиперпластический гингивит;

- пародонтит;
- отклонение в результатах лабораторных исследований:
 ОАМ – количество белка в разовой порции более 0,3 г/л;
 ОАК – количество тромбоцитов менее 100×10^9 /л;
 Биохимических показателей крови– АЛТ более 35 ед/л
 АСТ более 20 ед/л
 ЛДТ более 250 ед/л
 Креатинин более 90 мкмоль/л.

В последующее исследование (II и III этапы) были включены женщины на третьем триместре беременности с хроническим простым гингивитом: 30 женщин с вызванными беременностью отеками, которые составили основную подгруппу ОП/ОГ (получали комплексное лечение гингивита с использованием жевательного фитосубстрата), 25 женщин с вызванными беременностью отеками (подгруппа сравнения ПС/ОГ, получавших лечение с применением пчелиного воска), 34 женщины с физиологическим течением беременности (подгруппа контрольная контрольной группы ПК/КГ, получавших стандартное лечение гингивита) и 26 здоровых женщин для изучения физико–химических и биохимических данных ротовой жидкости (интактная группа ИГ). В основную группу и группу сравнения женщины были распределены методом случайной выборки.

У всех углубленно обследуемых женщин по стандартным методикам были изучены скорость саливации, кинематическая вязкость и рН смешанной слюны. Кроме того, в ней исследовали уровень кальция, фосфора, магния, общего белка, мочевины, ТБК–активных продуктов, активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, содержание молекул средней массы и провоспалительных цитокинов (интерлейкина–1 β , интерлейкина–6, интерлейкина–8 и фактора некроза опухолей–альфа).

Подготовку к исследованию, хранение образцов ротовой жидкости проводили согласно рекомендациям, Т.П. Вавиловой и др. (2014).

На третьем этапе исследований у 89 беременных женщин осуществляли подготовку к проведению комплексного лечения хронического катарального гингивита (под контролем акушер–гинекологов). Система лечебно–профилактических мероприятий включала:

- опрос открытого типа с целью оценки уровня гигиенических знаний,
- мотивации и навыков регулярного ухода за полостью рта, характера используемых индивидуальных средств гигиены полости рта (зубная паста, зубная щетка, ополаскиватели, эликсиры и др.) и при необходимости коррекция и обучение гигиене полости рта;
- изучение стоматологического статуса и гигиенического состояния полости рта;
- проведение беседы о необходимости регулярных профилактических мероприятий для улучшения здоровья полости рта для самой женщины и ее будущего ребенка, с целью повышения мотивации пациентки к поддержанию здоровья полости рта;
- проведение профессиональной гигиены полости рта;
- прием по 1 драже в сутки поливитаминов с макро– и микроэлементами, при необходимости витаминные препараты – α -токоферола, фолиевой кислоты, кальциферола, препараты кальция, железа;
- контроль рациональной гигиены полости рта, аутомассаж;
- соблюдение рационального питания.

Женщины- пациентки основной подгруппы основной группы ОП/ОГ (30 человек, беременные на III триместре вызванными беременностью отеками и гингивитом) 2 раза в день между приемами пищи жевали по одной пластинке жевательного фитосубстрата до обесцвечивания (12–15 минут) в течение 14 суток. Пациентки подгруппы ПС/ОГ (25 беременных на III триместре с вызванными беременностью отеками и хроническим катаральным гингивитом также 2 раза в сутки между приемами пищи жевали по одной пластине пчелиного воска 12–15 минут в течение двух недель. Пациентки подгруппы ПК/КГ (34

человек, беременные на III триместре с физиологическим течением беременности) проводили стандартные лечебно–профилактические мероприятия.

3.3 Разработка состава и технологии изготовления жевательного фитосубстрата для лечения и профилактики гингивита

Для лечения воспаления слизистой оболочки полости рта у беременных целесообразно использовать средства растительного происхождения, которые имеют ряд преимуществ. Они обладают биологически активными веществами, которые оказывают комплексное воздействие, при этом имеют низкую токсичность и мягкое действие. Эти свойства важны, поскольку применение многих лекарственных препаратов во время беременности небезопасно [99]. Лекарственные растения редко вызывают нежелательные побочные реакции, хорошо переносятся пациентами. Особое внимание привлекают растения, обладающие бактериостатическим и бактерицидным (зверобой, эвкалипт, кора дуба, шалфей), противовоспалительным (ромашка, смородина, цветки липы, чабрец, полынь, бузина), вяжущими и дубящими (кора дуба, соплодия ольхи, березовые почки, шалфей, зверобой, календула, плоды можжевельника, цветки ромашки, тысячелистник), антиаллергическими (череда, фиалка, солодка, ромашка, мята), антиоксидантными (соплодия ольхи, кора дуба, рябина черноплодная, облепиха) и обволакивающими (листья мальвы и шалфея, корни алтея) свойствами [55, 116].

Для изготовления фитосбора для лечения хронического катарального гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью, было выбрано пять видов лекарственного сырья, разрешенных к применению в медицине (ГФ–XI), обладающие необходимыми фармакологическими свойствами при лечении гингивита (Таблица 11).

Кора дуба, соплодия ольхи оказывают вяжущее действие, что устраняет кровоточивость десен. Дубильные вещества, проникая в ткани слизистых, вызывают сужение и уплотнение мелких кровеносных сосудов и агглютинацию

тромбоцитов, снижая микрокровотечение из расширенных при воспалении сосудов. При местном воздействии на слизистую дубильные вещества образуют нерастворимые соединения с белками – альбуминаты. Пленка осажденного белка защищает нервные окончания от раздражения продуктами метаболизма и жизнедеятельности микроорганизмов, что уменьшает боль. Вещества, содержащиеся в выбранном нами растительном сырье, кроме того вызывают сужение патологически расширенных сосудов, уплотняют их стенки, снижают их проницаемость и развитие отека, т.е. уменьшают выраженность экссудативной фазы воспаления. При этом снижается и выход биологически активных компонентов, участвующих в развитии воспаления, а также группы ферментов – протеиназ, нуклеаз, гликозидаз. Противовоспалительное действие этих веществ может быть связано и с воздействием на иммунологические звенья воспаления, пролиферативные и другие процессы. Ромашка снимает отек, обладает антисептическим, противовирусным действием, а чабрец – антибактериальным, противовоспалительным и дезинфицирующим действием. Березовые почки также обладают противовоспалительным и дезинфицирующим действием.

В состав жевательного фитосубстрата было включено 0,1г сухого экстракта, изготовленного из коры дуба, соплодий ольхи, почек березы, цветов ромашки, травы чабреца, и 1,0г пчелиного воска.

При разработке оптимального состава и технологии лекарственной формы использовали материалы, качество которых соответствовало требованиям нормативной документации: воск пчелиный (ГОСТ 21179 – 2000); вода очищенная (ФС 42–2619). Все использованные вспомогательные вещества соответствовали требованиям Нормативной документации.

Пчелиный воск ГОСТ 21179–2000 – твердое зернистое вещество, выделяемое восковыми железами молодых пчел при употреблении ими меда или пыльцы. Натуральный пчелиный воск белого или желтого с буроватым оттенком цвета.

Состав воска сложен и в более 300 различных соединений (сложные эфиры, свободные жирные кислоты, углеводороды, витамины, аминокислоты,

каротиноиды, углеводороды, ароматические и красящие вещества, минеральные соединения, белки, ферменты, питательные био–элементы, коферменты).

Таблица 11 – Химический состав и фармакологические свойства выбранных лекарственных растений

№	Название лекарственного растительного сырья	Химический состав	Фармакологические свойства
1	Кора дуба (<i>cortex Quercus</i>)	Дубильные вещества до 20%, тритерпеноиды, ситостерин, фенолы, эллаговая кислота, кумарины, флавоноиды	Антиоксидантные, вяжущие, противовоспалительные, противовирусные, антибактериальные, цитостатические
2	Соплодия ольхи (<i>fructus Alni</i>)	Дубильные вещества, тритерпеноиды, ситостерин, фенолы, галловая и эллаговая кислоты, флавоноиды	Антиоксидантные, вяжущие, мембраностабилизирующие, анальгезирующие, антиэкссудативные, антипролиферативные, антибактериальные, противоопухолевые
3	Почки березы (<i>gemmae Betulae</i>)	Эфирное масло до 6,3% (пинен, камфен, борнилацетат, бизаболен, бетуленол, кариофиллен, гумулен), тритерпеноиды, ситостерин, флавоноиды, витамины E, P, C	Противовоспалительные, мочегонные, желчегонные,
4	Цветки ромашки (<i>flores Chamomillae</i>)	Полисахариды Эфирное масло 0,95–1,09% (бизаболол, бизаболен, хамазулен, азулен, матрицин, гвайазулен, каламен, и др.) Каротиноиды, дубильные вещества 2,25%, Фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды 1,18%, кумарины	Потогонные, спазмолитические, антисептические, вяжущие, противовоспалительные, противовирусные
5	Трава чабреца (<i>herba Serpilli</i>)	Эфирное масло 0,8–1,33% (карвакрол, тимол, пинен, лимонен, цитраль, линалоол, борнеол, камфен, борнилацетат и др.) Урсоловая и олеаноловая кислоты	Антибактериальные, отхаркивающие, анальгетические, антисептические, противогрибковые

Пчелиный воск рекомендуется как лекарство противовоспалительного, ранозаживляющего, смягчающего характера, используется для очищения полости рта и укрепления десен. Он обладает уникальным свойством адсорбировать вредные вещества, и поэтому используется при воспалительных процессах. Эти свойства пчелиного воска было использовано нами для улучшения гигиены полости рта у беременных женщин, осложненной отеками.

Сухой экстракт получали по методике Государственной Фармакопеи XI издания (ГФ XI) «Определение экстрактивных веществ». В качестве экстрагента использовали воду, очищенную с соотношением сырья и экстрагента 1:10. Водное извлечение высушивали с использованием лиофильной сушки, позволяющей максимально сохранить биологически активные вещества экстракта.

Жевательный фитосубстрат был изготовлен по следующей технологии: воск пчелиный расплавляли в выпарительной чашке, затем вводили сухой экстракт, перемешивали и выливали в подготовленные формы. После застывания лекарственную форму вынимали и упаковывали. Полученные жевательные фитосубстраты имели прямоугольную форму, темно-коричневого цвета с равномерными или неравномерными вкраплениями темного вещества. В одной лекарственной форме содержалась половина суточной профилактической дозы экстракта.

3.3.1 Характеристика антимикробной, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности водных экстрактов лекарственных растений, использованных для изготовления фитосубстрата¹

Антимикробную активность водных извлечений изучали методом серийных разведений на твердых питательных средах и методом бумажных дисков, аналогичным методу определения антимикробной активности антибиотиков [32, 100].

¹ микробиологические исследования проводили на лабораторных штаммах в экспериментальной лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., профессор М.М. Туйгунов)

Метод серийных разведений. 10 мл водной вытяжки индивидуальных лекарственных растений или их композиций смешивали с 10 мл стерильной расплавленной и охлажденной до 45°C питательной средой. После тщательного перемешивания 10 мл смеси переносили во 2-ю пробирку с 10 мл питательной среды, снова тщательно перемешивали и переносили в 3-ю пробирку с 10 мл питательной среды. Смесью среды с настоем лекарственного вещества заливали чашки Петри, и на поверхность застывшей селективной питательной среды высевали культуры тест-микроорганизмов, наиболее часто встречающихся при гингивите: *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus citrus*, *Candida albicans*, *Escherihia coli*.

Контролем служила питательная среда без добавления водных извлечений. Опытные и контрольные посева выдерживали в термостате при 37°C в течение 2-х суток. Результаты учитывали по наличию (+) или отсутствию (-) роста культур. Полученные результаты представлены в таблице 12.

Антимикробную активность по отношению ко всем тест-микроорганизмам проявляли извлечения из коры дуба при разведении питательной средой 1:2, почек березовых 1:2 и соплодия ольхи 1:2. Водные извлечения из травы чабреца были активными к трем из 4-х штаммов в разведении 1:1, а из цветков ромашки подавляли рост всех штаммов при разведении питательной средой 1:1 и трех из 4-х в разведении 1:2.

В последующем были проведены исследования антимикробной активности при составлении разных вариантов растительных композиций из данных лекарственных растений. Водные извлечения из растений, входящих в растительные композиции, были взяты в равных количествах (1:1). Водные извлечения из растительного сырья готовили также в соответствии с требованиями ГФ-ХІ (ст. «Настои и отвары»).

Если в состав композиции входили растения различных морфологических групп, то отдельно готовились отвары и полученные извлечения объединялись. Результаты представлены в настое, отдельно таблице 13.

Таблица 12 – Антимикробная активность водных извлечений лекарственных растений

№ п/п	Вид растения	Разведение	Тест–микроорганизмы			
			<i>S. albus</i>	<i>S.citrus</i>	<i>C.albicans</i>	<i>E.coli</i>
1	2	3	4	5	6	7
1.	Кора дуба	1:1	–	–	–	–
		1:2	–	–	–	–
		1:4	+	+	+	+
2.	Почки березовые	1:1	–	–	–	–
		1:2	–	–	–	–
		1:4	–	+	–	–
3.	Соплодия ольхи	1:1	–	–	–	–
		1:2	–	–	–	–
		1:4	+	+	+	+
4.	Трава чабреца	1:1	–	–	–	+
		1:2	+	–	+	+
		1:4	+	–	+	+
5.	Цветки ромашки	1:1	–	–	–	–
		1:2	+	–	–	–
		1:4	+	+	+	+

Как видно, растительная композиция, включающая в своем составе водные извлечения коры дуба, цветков ромашки, почек березовых, соплодия ольхи, травы чабреца, проявила антимикробную активность ко всем тест–микроорганизмам.

Таблица 13 – Антимикробная активность композиций водных извлечений лекарственных растений в разведении с питательной средой 1:1

№ сбора	Композиция	Тест–микроорганизмы			
		<i>S. albus</i>	<i>S. citrus</i>	<i>C.albicans</i>	<i>E.coli</i>
1	Цветки ромашки, соплодия ольхи	–	+	+	–
2	Цветки ромашки, кора дуба	–	+	+	–
3	Цветки ромашки, почки березовые	+	–	–	+
4	Почки березовые, кора дуба	+	–	–	–
5	Почки березовые, соплодия ольхи	+	–	–	–
6	Кора дуба, соплодия ольхи	+	+	–	–
7	Цветки ромашки, почки березовые, кора дуба	–	+	+	–

Продолжение таблицы 13

8	Цветки ромашки, почки березовые, соплодия ольхи	–	–	+	–
9	Цветки ромашки, кора дуба, соплодия ольхи	–	+	–	–
10	Почки березовые, кора дуба, соплодия ольхи	+	–	–	–
11	Цветки ромашки, почки березовые, кора дуба, соплодия ольхи, трава чабреца	–	–	–	–

Метод бумажных дисков. Стерильные бумажные диски с помощью стерильного пинцета обмакивали в водное извлечение лекарственного растения или сбора и накладывали на поверхность селективной питательной среды с высеянной культурой тест–микроорганизмов на чашках Петри, помещали в термостат и учитывали активность по зоне роста микроорганизмов в мм на 8 эталонных штаммах: *St. Aureus*, *Candida albicans*, *E. Coli*, *Pseudomonas aureg*, *Str. Pyogenus*, *Prevotella Vulgaris*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.* Результаты исследования показывают, что наилучшую активность по отношению ко всем видам культур проявляет извлечение из коры дуба (Таблица 14), что, по всей вероятности, связано с наиболее высоким содержанием в нём дубильных веществ.

Таблица 14 – Антимикробная активность водных извлечений лекарственных растений

№ п/п	Индивидуальное растительное сырье	Тест–микроорганизмы							
		<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Serratia spp.</i>	<i>Prevotella. Vulgaris</i>	<i>Str. pyogenus</i>	<i>Pseudomonas aureg.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>St. Aureus</i>
1	Почки берёзы	2 мм	–	2 мм	2 мм	2 мм	1 мм	1 мм	1 мм
2	Плоды ольхи	–	1 мм	–	–	4 мм	1 мм	1 мм	1 мм
3	Цветки ромашки	–	–	6 мм	–	–	1 мм	1 мм	2 мм
4	Кора дуба	8 мм	8 мм	8 мм	6 мм	6 мм	2 мм	1 мм	2 мм

В следующих сериях экспериментов были изучены *антиоксидантная и мембраностабилизирующая активность водных извлечений исследуемых лекарственных растений* на модели *in vitro* экспресс–методом на культуре клеток. В биотестировании наиболее широкое распространение получили тесты на одноклеточных организмах, в частности инфузории парамеции. Парамеции используются для выявления у фитопрепаратов способности активировать защитные свойства на клеточном уровне при попадании культур в неблагоприятные для жизни условия. О мембраностабилизирующей антиоксидантной активности судят по способности исследуемых веществ повышать толерантность парамеции к клеточным ядам. Клетки *Paramecium caudatum* (тип *Protozoa*, класс *Infusoria*, подкласс *Ciliata*) имеют постоянную форму в виде эллипса размерами 200x40 мкм, покрыты продольными рядами мелких ресничек, с помощью которых плавают со скоростью до 2,5 мм/сек.

Выбор парамеций в качестве живой модели для исследования биологической активности лекарственных средств обусловлен, прежде всего, тем, что они сочетают в себе морфологические признаки клетки и реакции самостоятельного организма на различные воздействия. Кроме того, важное значение в использовании парамеций в качестве тест–объектов имеют простота их культивирования в лабораторных условиях, высокая воспроизводимость результатов, возможность получения стандартизированного биотеста, проводить эксперименты в любое время года и получать результаты в короткий срок от 3 до 20 минут. Парамеции культивировали в лабораторных условиях на среде Лозина–Лозинского (содержит 0,1г NaCl, по 0,01г LiCl, CaCl₂, MgCl₂ и 0,02г NaHCO₃ в 1 литре) при температуре 22–25⁰С, естественном освещении без попадания прямых солнечных лучей. Для питания инфузории использовали настои зерен овса (2–3 зерна на 10 мл культуры). Культивирование осуществляли в колбах емкостью 30–50 мл. Для свободного проникновения кислорода высота культурного слоя была не более 3 см.

Антиоксидантную и мембраностабилизирующую активность водных извлечений изучали по Э.Ф. Степановой и соавт., согласно описанию В.Е.

Сазоновой (1998). Для этого к культуре парамеции добавляли испытуемое извлечение и выдерживали в течение 24–72 часов (период формирования у парамеции защитных механизмов) и создавали патологическую модель повреждения клеточных мембран добавлением 14% раствора этанола и 3% раствора H_2O_2 , засекая при этом время полной остановки движения клеток.

Далее, повышая процентное содержание этанола и пероксида водорода, фиксировали концентрацию, вызывающую лизис клеток. Контролем служили интактные парамеции без добавления водных извлечений лекарственных растений. Для оценки эффективности действия водных извлечений использовали следующие критерии (Таблица 15).

Таблица 15 – Критерии оценки антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности водных извлечений растений

Активность	Время остановки, мин		Лизирующая концентрация, %	
	14% C_2H_5OH	3 % H_2O_2	C_2H_5OH	H_2O_2
Высоко–	>10	>5	>22	>10
Умеренно–	8–10	3–5	20–22	10–8
Средне–	5–8	1–3	16–20	8–5
Мало–	<5	<1	<16	<5

Из представленных данных в таблице 16 следует то, что водные извлечения изучаемых лекарственных сборов обладают умеренной, средней и малой активностью. Наибольшей антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью обладают водные извлечения коры дуба.

Таблица 16 – Оценка антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности

Индивидуальные растения и их композиции (№ сбора)	Время остановки парамеций, мин		Лизирующая концентрация клеточных ядов, %		Оценка активности
	14% C ₂ H ₅ OH	3 % H ₂ O ₂	C ₂ H ₅ OH	H ₂ O ₂	
Кора дуба	6,8±0,20	4,6±0,07	27	9	Умеренно активный
Почки березы	6,1±0,16	3,4±0,06	21	6	Средне/умеренно активный
Контроль	0,2±0,01	0,5±0,01	14	1	Неактивный

Таким образом, результаты проведенных экспериментов с различными штаммами микроорганизмов позволяют прийти к заключению, что водные извлечения взятых видов растительного сырья, используемых при формировании жевательного фитосубстрата для местного лечения и профилактики гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью, обладают антимикробным, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием.

3.3.2 Состав лекарственного сбора и исследование острой токсичности композиции водного настоя из лекарственного растительного сырья

Объектом исследования явился разработанный нами сбор при лечении хронического катарального гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью. В состав сбора вошли следующие виды лекарственного растительного сырья, не обладающие тератогенными свойствами, разрешенные к применению в медицинской практике [27]:

- березы почки (*Betulae gemmae*) – ФС.2.5.0006.15, ГФ IVX–го издания,
- чабреца трава (*Thymi serpylli herba*) – ст. 54 ГФ XI–го издания,
- ольхи соплодия (*Alni fructus*) – ФС.2.5.0087.18, ГФ IVX–го издания,
- дуба кора (*Quercus cortex*) – ФС.2.5.0071.18, ГФ IVX–го издания,

– ромашки аптечной цветки (*Chamomillae recutitae flores*) – ФС.2.5.0037.15, ГФ IVX–го издания.

Острую токсичность композиции водного настоя изучали на 36 белых беспородных мышах обоего пола массой 18–22 г 2–х месячного возраста при однократном пероральном способе введения 10% свежеприготовленного настоя в дозах: 5000, 7500, 10000 мг/ кг. в перерасчете на сухой вес сырья. Каждую дозу исследовали на животных обоего пола по 6 особей в группе.

О степени токсичности водных извлечений объектов исследований судили по изменению состояния животных (внешний вид, поведенческая реакция, активность, частота дыхания), наблюдение за которыми продолжалось в течение 14 дней. Для питания животных использовали полноценный сухой комбикорм для лабораторных животных «Чара» производства ООО «Ассортимент– Агро» Россия. При работе с животными соблюдались Международные рекомендации по проведению медико–биологических исследований с использованием лабораторных животных и Приказ Минздрава Российской Федерации № 199н от 01.04.2016г «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики по поддержанию, уходу, выводу, из эксперимента и последующей утилизации». При исследовании острой токсичности соблюдали требования, описанные в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [64]. Параметры острой токсичности вычислялись по методу Литчфилда и Уилкоксона [11].

Наблюдение вели в течение 14 дней. При введении исследуемых доз настоя из сбора не было отмечено никаких признаков интоксикации, все животные были живы, подвижны, аппетит хороший. Результаты опытов представлены в таблице 17.

Дальнейшее увеличение дозы было невозможным из–за большого объема, вводимого 10% настоя. Поэтому вычислить LD₅₀ сборов при введении внутрь не удалось. Дальнейшие токсикологические исследования при введении внутрь не проводились из–за явной нетоксичности сырья.

Таблица 17 – Определение острой токсичности

Доза, мг/кг	Путь введения	Наблюд. эффект	Наблюд. эффект, %	Ожид. эффект, %	Разница	Слагаемое для X 2
Контроль						
5000	Внутрь	0/6	0	–	–	–
7500	Внутрь	0/6	0	–	–	–
10000	внутри	0/6	0	–	–	–
Сбор						
5000	Внутрь	0/6	0	–	–	–
7500	Внутрь	0/6	0	–	–	–
10000	внутри	0/6	0	–	–	–

По классификации ГОСТ 12.1.007.76 исследуемый сбор был отнесен к классу малотоксичных соединений, что позволяет судить его безопасности, и дает возможность для дальнейших исследований (ГОСТ 12.1.007–76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности).

3.3 Оценка влияния комплексного лечения гингивита на стоматологический статус у женщин отеками, вызванными беременностью с применением жевательного фитосубстрата

На третьем этапе исследований беременные женщины были выбраны на третьем триместре беременности из первой (55 человек) и второй группы (34 человек). В основную подгруппу и подгруппу сравнения женщины были распределены методом случайной выборки из ОГ: 30 беременных женщин с вызванными беременностью отеками, которые составили основную подгруппу ОП/ОГ (получали комплексное лечение хронического катарального гингивита с использованием жевательного фитосубстрата), 25 беременных женщин с вызванными беременностью отеками (подгруппа сравнения ПС/ОГ, получавшая лечение с применением только пчелиного воска), 34 женщины с физиологическим течением беременности (подгруппа контрольная ПК/КГ, получавшая стандартное лечение гингивита).

Индекс зубного налета в группе женщин с вызванными беременностью отеками (ОП/ОГ и ПС/ОГ) до лечения был статистически значимо выше, чем у женщин контрольной подгруппы с физиологически течением беременности ($p < 0,005$ и $p < 0,01$ соответственно). После комплексного лечения в ОП/ОГ женщин с вызванными беременностью отеками ИЗН снизился до $0,24 \pm 0,016$ и был достоверно ниже, чем ПС/ОГ и ПК/КГ. После проведенного лечения наблюдалось выраженное снижение ИЗН (Таблица 18, Рисунок 6).

Таблица 18 – Изменение индекса зубного налета у беременных женщин после проведенного лечения гингивита, $M \pm \sigma$

Группа пациенток	До лечения	После лечения
ОП/ОГ, $n=30$	$2,23 \pm 0,121$ $p_1=0,004$	$0,24 \pm 0,016$ $p < 0,001$
	$p_2=0,782$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ПС/ОГ, $n=25$	$2,14 \pm 0,116$ $p_1=0,002$	$1,13 \pm 0,103$ $p < 0,001$ $p_1=0,564$
ПК/КГ, $n=34$	$1,65 \pm 0,094$	$1,18 \pm 0,088$ $p=0,041$
Здесь p – различия до и после лечения согласно критерию Вилкоксона, p_1 – с контрольной группой согласно критерию Манна–Уитни, p_2 – с группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни		

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p < 0,05$.

При этом в ОП/ОГ существенно увеличилась доля пациенток с хорошей гигиеной полости рта, достигая 100,0 % уровня. Улучшение гигиены полости рта по показателю ИЗН в других группах было менее выраженным (Рисунок 6). Это же подтверждает анализ на основе критерия Мак–Немара (Таблица 19).

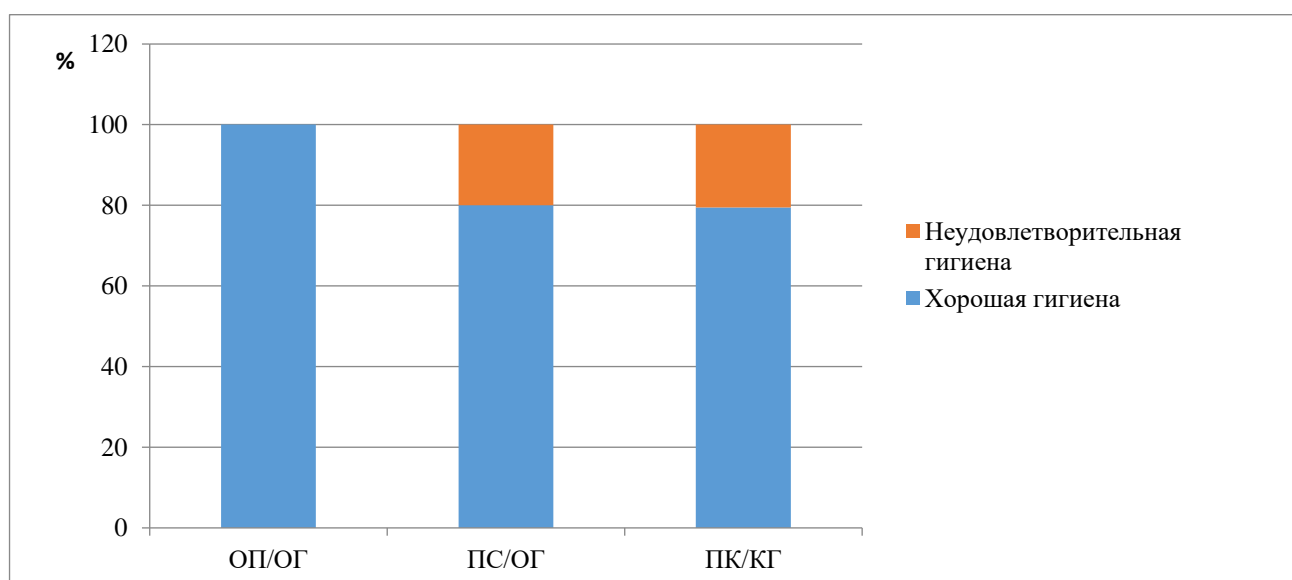


Рисунок 6 – Изменения ИЗН в обследуемых группах женщин после проведенного лечения.

Таблица 19 – Эффективность применения жевательного фитосубстрата у беременных женщин обследуемых групп с помощью индекса ИЗН (результаты теста Мак–Немара)

Показатель	ОП/ОГ				ПС/ОГ				ПК/КГ			
	30		30		25		25		34		34	
	до		после		до		после		до		после	
Индекс зубного налета	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Хорошая гигиена	11	36,66	30	100,00	9	36	20	80	21	61,47	27	79,5
	$\chi^2= 19,0$ (с поправкой Йетса); $p<0,001$				$\chi^2= 5,762$; $p=0,017$				$\chi^2= 1,8$; $p=0,180$			
Итого до лечения	41 (46,06%)											
Итого после лечения	77 (86,5%)											
Неудовлетворительная гигиена	19	63,33	0	0,00	16	64	5	20	13	43,33	7	21,5
Итого до лечения	48(53,93%)											
Итого после лечения	12 (13,48%)											

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p<0,05$.

У пациенток (III триместр беременности) ОП/ОГ, в комплексном лечении хронического катарального гингивита которых применяли жевательный фитосубстрат после профессиональной чистки зубов, среднее значение индекса

ИЗН до лечения составило $2,23 \pm 0,121$; после лечения $0,24 \pm 0,016$, различие средних значений до и после лечения статистически достоверно согласно критерию Вилкоксона ($p < 0,001$) (Таблица 19).

У пациенток (III триместр беременности) ПС/ОГ, в комплексе лечения хронического катарального гингивита у которых применяли пластины пчелиного воска после профессиональной чистки зубов, среднее значение индекса ИЗН до лечения составило $2,14 \pm 0,116$; после лечения $1,13 \pm 0,103$ различие средних значений до и после лечения статистически достоверно согласно критерию Вилкоксона ($p < 0,001$)

У пациенток (III триместр беременности) ПК/КГ после стандартного лечения хронического катарального гингивита среднее значение ИЗН до лечения составило $1,65 \pm 0,094$; после лечения $1,18 \pm 0,088$, различие средних значений до и после лечения согласно критерию Вилкоксона статистически достоверно ($p = 0,04$).

Средние значения ИЗН после проведенного местного лечения между этими тремя подгруппами статистически достоверно различаются согласно критерию Манна–Уитни ($p < 0,01$).

Как видно из данных, представленных на рисунке 7 и таблице 20, до проведения комплексного лечения хронического катарального гингивита значения индекса кровоточивости в ОП/ОГ и ПС/ОГ существенно не отличались, составляли в среднем $3,03 \pm 0,121$ и $2,90 \pm 0,118$ ($p > 0,5$), однако значения индекса в ОП/ОГ и ПС/ОГ были статистически значимо выше, чем в подгруппе ПК/КГ, где индекс кровоточивости десневой бороздки составил в среднем $1,46 \pm 0,092$ ($p < 0,001$).

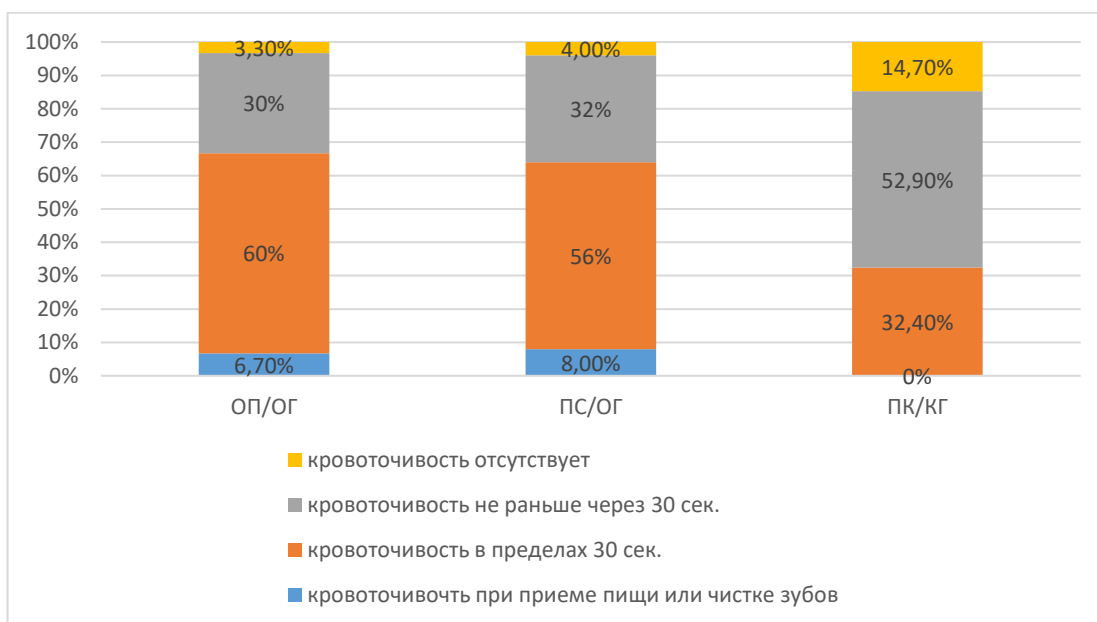


Рисунок 7 – Показатели индекса кровоточивости (ИК) у обследуемых женщин до лечения.

Таблица 20 – Влияние комплексного лечения гингивита с использованием жевательного фитосубстрата на индекс кровоточивости (ИК), $M \pm \sigma$

Группа пациенток	До лечения	После лечения
ПК/КГ, $n=34$	$1,46 \pm 0,092$	$1,12 \pm 0,064$ $p=0,012$
ПС/ОГ, $n=25$	$2,90 \pm 0,118$ $p_1 < 0,001$	$1,54 \pm 0,142$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,009$
ОП/ОГ, $n=30$	$3,03 \pm 0,121$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,565$	$0,66 \pm 0,111$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,002$ $p_2 < 0,001$

Здесь p – различия до и после лечения согласно критерию Вилкоксона, p_1 – с контрольной группой согласно критерию Манна–Уитни, p_2 – с группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p < 0,05$.

После проведенного комплексного лечения хронического катарального гингивита с применением жевательного фитосубстрата значение индекса кровоточивости зубодесневой борозды в группе женщин с вызванными,

беременностью отеками снизился до $0,66 \pm 0,111$ ($p < 0,001$, согласно критерию Вилкоксона).

В ПС/ОГ индекс кровоточивости хоть и отличался от первоначального значения при $p < 0,001$, но оставался на достаточно высоком уровне, составлял $1,54 \pm 0,142$, что статистически значимо отличалось от ИК в ОП/ОГ после лечения ($p < 0,001$), согласно критерию Манна–Уитни).

Составляющие индекса кровоточивости также показали статистически значимые различия в частоте встречаемости воспаления (Таблица 20) для основной подгруппы до и после лечения, согласно критерию Мак–Немара (в том числе с поправкой Йетса) ($p < 0,01$) по некоторым показателям.

Таким образом, жевательный фитосубстрата оказал эффективное лечебное действие, снижая кровоточивость десен. Об этом свидетельствуют и данные, представленные на рисунке 8, таблице 21.

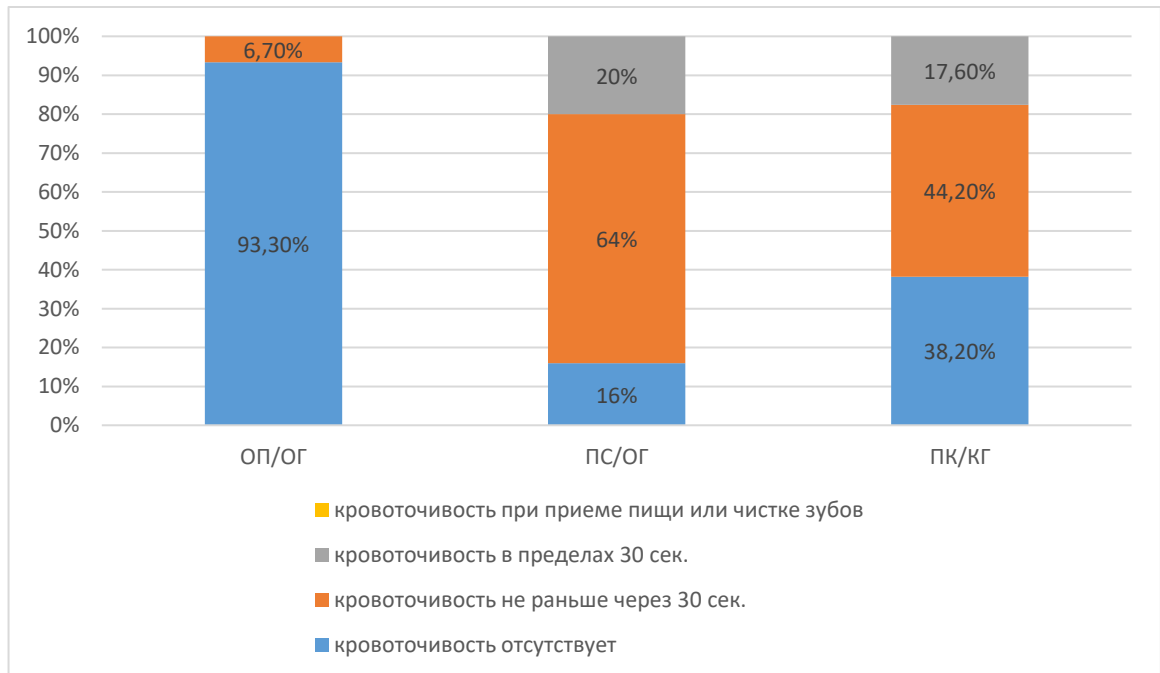


Рисунок 8 – Показатели индекса кровоточивости (ИК) у женщин после проведенного лечения.

Таблица 21 – Эффективность применения жевательного фитосубстрата по индексу кровоточивости (ИК) (результаты теста Мак–Немара с поправкой Йетса)

Показатель	ОП/ОГ				ПС/ОГ				ПК/КГ			
	30		30		25		25		34		34	
	до		после		до		после		до		после	
Индекс кровоточивости	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Кровоточивость отсутствовала	1	3,3	28	93,3	1	4,0	4	16	5	14,7	13	38,2
	$\chi^2= 31,080; p<0,001$				$\chi^2= 0,20; p=0,635$				$\chi^2= 3,756; p=0,053$			
Итого до лечения	7 (6,7%)											
Итого после лечения	27 (30,3%)											
Воспаление межзубного сосочка	9	30,0	2	6,7	8	32,0	16	64,0	18	52,9	15	44,2
	$\chi^2= 0,962; p=0,354$				$\chi^2= 2,462 p=0,117$				$\chi^2= 0,020; p=0,889$			
Итого до лечения	35 (39,3%)											
Итого после лечения	48 (53,9%)											

Продолжение таблицы 21

Воспаление маргинальной десны	18	60,0	0	0,00	14	56,0	5	20	11	32,4	6	17,6
	$\chi^2= 7,292; p=0,007$				$\chi^2= 2,613; p=0,106$				$\chi^2= 0,49; p=0,484$			
Итого до лечения	43 (48,4%)											
Итого после лечения	11(12,4%)											
Воспаление альвеолярной десны	2	6,66	0	0,00	2	8,0	0	0	0	0	0	0
	$\chi^2= 0,039; p=0,844$				$\chi^2= 0,047; p=0,829$				–			
Итого до лечения	20 (22,47%)											
Итого после лечения	3 (3,37%)											

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p<0,05$.

В ОП/ОГ женщин с отеками, вызванными беременностью, после проведенного комплексного лечения существенно изменилось соотношение лиц с ИК: пациенток, у которых кровоточивость отсутствовала возросло до 93,3%, а лиц, у которых кровоточивость появлялась позже 30 секунд – до 6,7%, пациенток

с кровоточивостью десен в пределах 30 секунд не стало и с кровоточивостью при приеме пищи или чистке зубов также отсутствовали (Рисунок 7, 8).

Что касается индекса КПИ, то в ОП/ОГ, где применяли жевательный фитосубстрат после профессиональной чистки зубов в комплексном лечении хронического катарального гингивита в III триместре среднее значение индекса КПИ до лечения составило $2,41 \pm 0,21$; после лечения $0,71 \pm 0,09$, различие средних значений до и после лечения статистически достоверно согласно критерию Вилкоксона ($p < 0,001$) (Таблица 22).

В ПС/ОГ где применяли пластину пчелиного воска после профессиональной чистки зубов и традиционного лечения гингивита в III триместре среднее значение индекса КПИ до лечения составило $2,29 \pm 0,22$; после лечения $0,80 \pm 0,08$; различие средних значений до и после лечения также статистически достоверно согласно критерию Вилкоксона для связанных выборок ($p < 0,001$).

Таблица 22 – Эффективность местного комплексного лечения гингивита с применением жевательного фитосубстрата по индексу КПИ у женщин в группах/подгруппах наблюдения ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов	До лечения	После лечения
ОП/ОГ, $n=30$	$2,41 \pm 0,21$ $p_1=0,654$ $p_2=0,588$	$0,71 \pm 0,09$ $p < 0,001$ $p_1=0,806$ $p_2 < 0,001$
ПС/ОГ, $n=25$	$2,29 \pm 0,22$ $p_1=0,511$	$0,80 \pm 0,08$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ПК/КГ, $n=34$	$2,49 \pm 0,24$	$2,52 \pm 0,18$ $p=0,875$
Здесь p – различия до и после лечения согласно критерию Вилкоксона, p_1 – с контрольной группой согласно критерию Манна–Уитни, p_2 – с группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни		

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p < 0,05$.

Продолжение таблицы 23

	$\chi^2=1,805; p=0,180$				$\chi^2= 0,360; p=0,549$				$\chi^2= 0,610; p=0,435$			
Итого до лечения	40(44,94%)											
Итого после лечения	22 (24,71%)											
Средняя степень	20	66,6	0	0,00	11	44,0	2	8%	12	35,2	6	17,6
	$\chi^2=10,0; p=0,002$				$\chi^2= 2,189; p=0,139$				$\chi^2= 0,720 p=0,397$			
Итого до лечения	43 (48,3%)											
Итого после лечения	8 (9,0%)											
Тяжелая степень	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Итого до лечения	0 (0,00%)											
Итого после лечения	0 (0,00%)											

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p<0,05$.

В таблице 24 представлены данные по изменению индекса РМА, указывающего на наличие и обширность воспалительного процесса слизистой десны. В группах женщин с отеками, вызванными беременностью индекс РМА до начала лечения был статистически значимо выше, чем в контрольной подгруппе женщин с физиологическим течением беременности ($p_1<0,001$).

Между основной подгруппой и подгруппой сравнения до начала лечения нет существенных различий согласно критерию Манна–Уитни ($p_2>0,5$), что подтверждает корректность деления групп на основную подгруппу и подгруппу сравнения. Через 2 недели после начала комплексного лечения хронического катарального гингивита с применением жевательных пластинок наблюдается снижение воспалительного процесса.

В ПС/ОГ с $54,6\pm 4,18$ до $34,8\pm 3,11$ ($p<0,001$), в ОП/ОГ – с $53,1\pm 4,07$ до $21,6\pm 2,18$ ($p<0,001$). После проведенного лечения в основной подгруппе индекс РМА был ниже, чем в подгруппе сравнения ($p<0,01$), характеризуя более эффективное влияние комплексного лечения.

Таблица 24 – Эффективность комплексного лечения гингивита с применением пластин жевательного фитосубстрата по индексу РМА у женщин в группах/подгруппах наблюдения ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов	До местного лечения	После местного лечения
ОП/ОГ, $n=30$	53,1±4,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,645$	24,6±2,18 $p < 0,001$ $p_1 = 0,375$ $p_2 = 0,003$
ПС/ОГ, $n=25$	54,6±4,18 $p_1 < 0,001$	34,8±3,11 $p < 0,001$ $p_1 = 0,291$
ПК/КГ, $n=34$	32,4±2,43	28,1±2,66 $p = 0,142$

Здесь p – различия до и после лечения согласно критерию Вилкоксона, p_1 – с контрольной группой согласно критерию Манна–Уитни, p_2 – с группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p < 0,05$.

При этом в ОП/ОГ после лечения превалировал хронический катаральный гингивит степени тяжести по индексу РМА – легкой степени (Таблица 24, Рисунок 9), составлял 29 (96,7%), хронический катаральный гингивит по индексу РМА соответствующий средней степени тяжести был лишь у 1 (3,3%) пациентки, что статистически различается от распределения по степеням тяжести до лечения согласно тесту Мак–Немара при $p < 0,001$.

В ПС/ОГ хронический катаральный гингивит по индексу РМА соответствующий легкой степени тяжести был у 16 (64,0%) женщин, хронический катаральный гингивит по индексу РМА соответствующий средней степени тяжести – у 9 (36,0%), что не является статистически различимым согласно тесту Мак–Немара при $p > 0,2$ (Таблица 25).

В ПК/КГ, в лечении которых использовались только традиционные методы, хронический катаральный гингивит по индексу РМА соответствующий по степени тяжести – легкой степени был установлен у 20 (58,8%), хронический катаральный гингивит по индексу РМА соответствующий средней степени тяжести – у 10 (29,4%), хронический катаральный гингивит по индексу РМА

соответствующий тяжелой степени тяжести – у 4 (11,8%) пациенток, что не является статистически различимым согласно тесту Мак–Немара при $p > 0,2$ с показателями до лечения (Таблица 25).

Таблица 25 – Изменение тяжести течения гингивита при комплексном лечении гингивита с применением жевательного фитосубстрата по индексу РМА у пациенток в группах/подгруппах наблюдения (результаты теста Мак–Немара)

Степень тяжести по индексу РМА	Группа обследованных											
	ОП/ОГ, n = 30				ПС/ОГ, n = 25				ПК/КГ, n = 34			
	до		после		до		после		до		после	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Легкой	8	26,6	29	96,7	7	28,0	16	64,0	17	50,0	20	58,8
	$\chi^2 = 19,174; p < 0,0001$				$\chi^2 = 3,0; p = 0,084$				$\chi^2 = 0,290; p = 0,591$			
Средней	16	53,3	1	3,33	14	56,0	9	36,0	11	32,3	10	29,4
	$\chi^2 = 5,233; p = 0,023$				$\chi^2 = 0,926; p = 0,336$				$\chi^2 = 0,021; p = 0,885$			
Тяжелой	6	22,4	0	0	4	16,0	0	0	6	12,6	4	11,8
	$\chi^2 = 0,560; p = 0,465$ с поправкой Йетса				$\chi^2 = 0,266; p = 0,606$ с поправкой Йетса				$\chi^2 = 0,069; p = 0,793$			
Итого	30	100	30	100	25	100	25	100	34	100	34	100

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p < 0,05$.

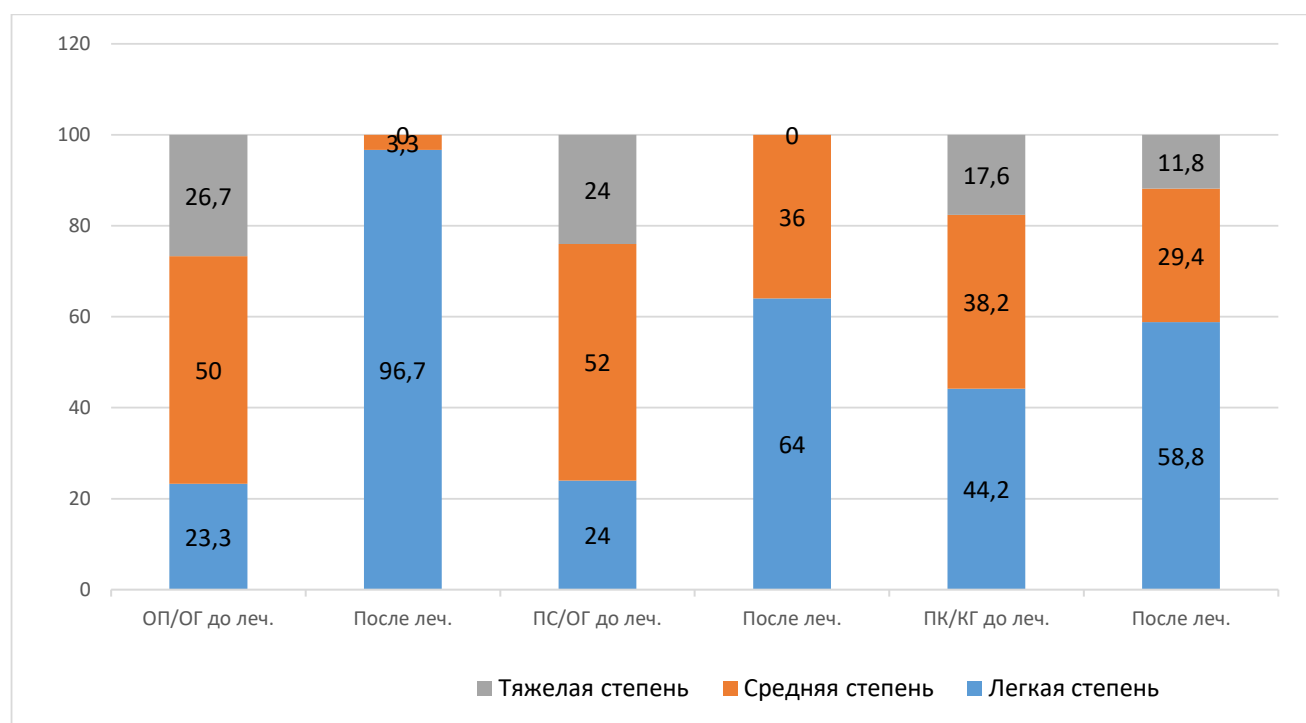


Рисунок 9 – Динамика изменения тяжести гингивита по индексу РМА(%).

Согласно классификации МКБ–10 в структуре воспалительных заболеваний пародонта в группах беременных женщин с вызванными беременностью отеками после проведенного лечения произошли следующие изменения (Таблица 25).

В ОП/ОГ не были снижены показатели таких форм как хронический катаральный локализованный гингивит по индексу РМА легкой степени тяжести до 6,6%, хронический катаральный генерализованный гингивит по индексу РМА соответствующий тяжелой степени тяжести до 10,0%, однако данные снижения после лечения не являются статистически различимыми согласно критерию Мак–Немара для связанных выборок ($p>0,2$). Если до лечения у всех обследованных женщин обнаруживался хронический катаральный гингивит, то после проведенного лечения в течение двух недель после профессиональной чистки зубов и применения пластинок жевательного фитосубстрата патология отсутствовала у 60,0 % пациенток, а хронический катаральный генерализованный гингивит по индексу РМА соответствующий средней степени тяжести лишь у 10,0 % пациенток, что является статистически различимым при $p<0,01$ согласно критерию Мак–Немара.

Полученные данные отражают эффективность применения жевательного фитосубстрата в комплексном лечении хронического катарального гингивита, у женщин с вызванными беременностью отеками. В ПС/ОГ, где проводилось профессиональная чистка зубов, традиционное лечение и жевание пластинок только пчелиного воска эффективность лечения была менее успешной: патология отсутствовала лишь у 24,0 %, в разной степени выраженности сохранились локализованные и генерализованные формы хронического катарального гингивита.

Положительный эффект проведенного комплексного лечения выразался в заметном уменьшении признаков воспаления в слизистой десны: снижением отечности, гиперемии, кровоточивости независимо от степени тяжести хронического катарального гингивита.

Таким образом, данным исследованием установлена клиническая эффективность применения оригинального жевательного фитосубстрата,

обладающего выраженным противовоспалительным, антимикробным, регенерирующим и кровоостанавливающим действием. Ни у одной из исследуемых пациентов не было отмечено аллергических реакций, побочных эффектов и признаков непереносимости компонентов жевательного фитосубстрата.

Таблица 26 – Эффективность применения жевательного фитосубстрата в комплексном лечении гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью, (результаты теста Мак–Немара)

Показатель	Группа обследованных											
	Основная подгруппа, n = 30				Подгруппа сравнения, n = 25				Контрольная подгруппа, n = 34			
	до		после		до		после		до		после	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Патология отсутствует	0	0	18	60,0	0	0	6	24,0	6	17,6	7	20,5
	$\chi^2 = 7,292; p = 0,007$ с поправкой Йетса				$\chi^2 = 0,818; p = 0,366$ с поправкой Йетса				$\chi^2 = 0,893018; p = 0,$			
Хронический катаральный локализованный гингивит по индексу РМА соответствует легкой степени тяжести	4	13,3	2	6,6	4	16,0	2	8,0	11	32,3	10	29,4
	$\chi^2 = 0,074; p = 0,786$				$\chi^2 = 0,091; p = 0,764$				$\chi^2 = 0,021; p = 0,885$			
Хронический катаральный локализованный гингивит по индексу РМА соответствует средней степени тяжести	7	23,3	2	6,6	7	28,0	5	20,0	5	14,7	5	14,7
	$\chi^2 = 0,490; p = 0,484$				$\chi^2 = 0,105; p = 0,746$				$p = 1,0$			
Хронический катаральный генерализованный гингивит по индексу РМА соответствует легкой степени тяжести	4	13,3	2	6,6	3	12,0	2	8,0	2	6	2	5,8
	$\chi^2 = 0,074; p = 0,786$				$\chi^2 = 0,022; p = 0,882$				$p = 1,0$			

Продолжение таблицы 26

Хронический катаральный генерализованный гингивит по индексу РМА соответствует средней степени тяжести	9	30,0	3	10,0	7	28,0	6	24,0	4	11,8	4	11,7
	$\chi^2=0,750; p=0,387$				$\chi^2=0,027; p=0,870$				$p=1,0$			
Хронический катаральный генерализованный гингивит по индексу РМА соответствует тяжелой степени тяжести	6	20,0	3	10,0	4	16,0	4	16,0	6	17,6	6	17,6
	$\chi^2=0,176; p=0,675$				$p=1,0$				$p=1,0$			
Хронический гипертрофический гингивит	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p<0,01$.

3.5 Оценка влияния комплексного лечения гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками на физико–химические и биохимические показатели ротовой жидкости

Ротовая жидкость (смешанная слюна) играет важнейшую роль в сохранении постоянства химического состава тканей ротовой полости, в адекватной адаптации течению физиологических и биохимических процессов изменяющимся условиям. Характер слюноотделения, количественные и качественные сдвиги в ротовой жидкости в значительной степени отражают изменения биологических процессов, наблюдаемых в полости рта при развитии патологических процессов и воздействии применяемых лечебно–профилактических мероприятий [34, 43, 53].

У женщин с отеками, вызванными беременностью в III триместре (ОГ), с физиологическим течением беременности (КТ) до и после лечения хронического катарального гингивита был изучен ряд биофизических и биохимических показателей ротовой жидкости.

Для полного анализа до лечения были определены биофизические и биохимические показатели в ротовой жидкости у соматически сохранных, небеременных женщин (4-я подгруппа, “чистый контроль”). Полученные результаты изучения физико – химических показателей до лечения приведены в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнительный анализ физико-химических показателей ротовой жидкости женщин в группах/подгруппах наблюдения на III триместре беременности ($M \pm \sigma$)

Показатели	Пациентки 4-ой подгруппы (не беременные), $n=26$	Пациентки КТ $n=34$	Пациентки ОГ, $n=55$
Скорость саливации, мл/мин	$0,42 \pm 0,021$	$0,36 \pm 0,015$ $p=0,217$	$0,30 \pm 0,016$ $p < 0,001$ $p_1=0,069$
Кинематическая вязкость η ($\text{мм}^2/\text{с}$)	$1,6 \pm 0,09$	$2,12 \pm 0,152$ $p=0,008$	$2,54 \pm 0,12$ $p < 0,001$ $p_1=0,102$

Продолжение таблицы 27

pH	7,02±0,127	6,57±0,061 p=0,048	6,45±0,084 p=0,045 p ₁ =0,195
p – различия с интактной группой согласно критерию Манна–Уитни, p ₁ – с группой женщин с физиологическим течением беременности согласно критерию Манна–Уитни.			

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p < 0,05$.

В физиологических условиях секреции слюны зависит от множества факторов: времени года, времени суток, положения тела во время сбора образцов, возраста, пола, принадлежности этнической группе и др. Хотя функции тканей полости рта в норме обеспечивается очень широкими колебаниями слюноотделения и, учитывая гетерогенность показателей скорости слюноотделения, очень трудно оценить функциональное состояние слюнных желез по однократному ее определению, из представленных данных видно, что беременность при физиологическом течении вероятнее всего, не оказывает существенного влияния на скорость саливации. Однако при этом происходит увеличение вязкости слюны и ее закисление. Вязкость слюны в III триместре при физиологическом течение беременности составляла $2,12 \pm 0,15 \text{ мм}^2 \times \text{с}$ по сравнению с $1,6 \pm 0,09 \text{ мм}^2 \times \text{с}$ ($p < 0,01$) у небеременных здоровых женщин. pH ротовой жидкости в группе интактных женщин составлял $7,02 \pm 0,127$, а в контрольной группе женщин с физиологическим течением беременности $6,57 \pm 0,061$ ($p < 0,05$). На снижение скорости слюноотделения во II и III триместрах беременности указывают и другие авторы. По данным авторов, с увеличением сроков беременности, несмотря на значительный диапазон варибельности величин, происходит угнетение функции слюнных желез. Так, у небеременных здоровых женщин скорость саливации составляла $0,92 \pm 0,06 \text{ мл/мин}$, а у беременных во II триместре снизилась до $0,33 \pm 0,04 \text{ мл/мин}$, а в III триместре – до $0,3 \pm 0,05 \text{ мл/мин}$. При этом у беременных женщин с удлинением срока гестации происходило снижение pH с $7,42 \pm 0,31$ до $6,43 \pm 0,12$ в III триместре и повышение вязкости слюны с $1,63 \pm 0,37 \text{ мм}^2 \times \text{с}$ до $2,67 \pm 0,61 \text{ мм}^2 \times \text{с}$ соответственно.

При осложнении беременности отеками, по нашим данным наблюдается статистически значимое снижение скорости саливации, рН ротовой жидкости и увеличение ее вязкости по сравнению с группой беременных без осложнений. Так, у данной группы обследуемых женщин скорость саливации составила $0,30 \pm 0,011$ мл/мин, что незначительно различимо с аналогичным показателем для женщин с физиологической беременностью при $p < 0,1$, значение рН слюны в среднем $6,45 \pm 0,024$, а уровень вязкости ротовой жидкости $2,54 \pm 0,12$ мм²×с не отличающиеся от соответствующих показателей для женщин с физиологической беременностью согласно критерию Манна–Уитни ($p > 0,1$).

Не исключено, что замедление скорости слюноотделения, существенное снижение рН и увеличение вязкости ротовой жидкости при беременности, с одной стороны, способствует ухудшению гигиенического состояния полости рта и усилению бактериальной контаминации тканей пародонта, а, с другой стороны, является в определенной мере их следствием. Эти изменения вызваны не только беременностью, но и клиническим состоянием полости рта. Они благоприятствуют развитию патогенной микрофлоры в полости рта и усугубляют течение кариеса и воспалительного процесса в тканях пародонта.

Увеличение вязкости слюны при беременности и особенно при осложнении вызванными беременностью отеками, вероятно, связано также с замедлением скорости саливации и нарушениями, наблюдаемыми в регионарной гемодинамики и микроциркуляции при развитии отеков, а также с изменениями химического состава ротовой жидкости.

При беременности значительные сдвиги претерпевает водно–солевой и минеральный обмены, особенно в III триместре – в сроки окончательного формирования костного скелета плода.

С этих позиции представлял интерес изучение в ротовой жидкости ряда биохимических показателей (Таблица 28).

Таблица 28 – Биохимические показатели смешанной слюны у пациенток в подгруппах наблюдения на III триместре беременности до лечения, $M \pm \sigma$

Показатели	Пациентки 4-й подгруппы (не беременные) $n = 26$	Пациентки КГ $n = 34$	Пациентки ОГ $n = 55$
Ca, ммоль/л	2,19±0,058	2,48±0,032 $p=0,005$	2,42±0,030 $p=0,009$ $p_1=0,375$
Mg, ммоль/л	0,92±0,026	0,82±0,030 $p=0,019$	0,78±0,011 $p=0,006$ $p_1=0,215$
P, ммоль/л	4,43±0,261	3,88±0,223 $p=0,121$	2,95±0,098 $p<0,001$ $p_1<0,001$
Белок, г/л	1,74±0,097	2,46±0,115 $p<0,001$	3,31±0,170 $p<0,001$ $p_1<0,001$
Мочевина, ммоль/л	4,45±0,271	3,62±0,148 $p=0,05$	3,76±0,12 $p=0,032$ $p_1=0,588$
<i>p</i> – различия с интактной группой согласно критерию Манна–Уитни, <i>p</i> ₁ – с группой женщин с физиологическим течением беременности согласно критерию Манна–Уитни.			

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p<0,05$.

В группе женщин с физиологическим течением беременности (КГ) в ротовой жидкости наблюдается увеличение содержания белка до 2,46±0,115 г/л по сравнению с не беременными здоровыми женщинами (4-ая подгруппа) – 1,74±0,097 г/л ($p<0,001$) и снижение содержания мочевины с 4,45±0,27 ммоль/л у не беременных женщин до 3,62±0,148 ммоль/л ($p=0,05$). Повышение содержания белка в смешанной слюне, несомненно, отражается на вязкости слюны. Корреляционный анализ указывает на наличие между этими показателями положительной сильной взаимосвязи, о чем свидетельствует значимость коэффициента корреляции Спирмена $R_s=0,76$, ($p<0,001$). Содержание мочевины в смешанной слюне так же прямо коррелирует со скоростью саливации ($R_s=0,65$, $p=0,013$), и это, вероятно, не случайно. Концентрация мочевины в слюне зависит от ее содержания в крови, т.к. мочевина легко проходит через гемато–саливарный

барьер. Содержание мочевины в плазме крови у беременных женщин снижается [83], что происходит на фоне значительного увеличения активности аланинаминотрансферазы и некоторого снижения аспартатаминотрансферазы и содержания общего белка. Данную ситуацию авторы рассматривают как адаптационную реакцию, направленную на сохранение эффективного глюконеогенеза и обеспечения обезвреживания аминокрупп за счет интеграции белкового и углеводного обменов.

При осложнении беременности отеками в ротовой жидкости наблюдается более выраженное увеличение содержания белка в смешанной слюне, чем при физиологическом течении гестации ($p < 0,001$), что коррелирует со снижением скорости саливации.

Снижение содержания мочевины в смешанной слюне при развитии отека, вызванного беременностью, вероятно, связано со снижением ее уровня в плазме крови женщин, беременность которых была отягощена отеками, вызванными беременностью [83], и дальнейшей активацией биохимических процессов, направленных на компенсацию нарушений пластических процессов в организме беременных, ведущих к дефициту при развитии вызванными беременностью отеками.

Данные о содержании кальция, магния и фосфора в смешанной слюне свидетельствует о том, что при беременности развивается увеличение кальция ($p < 0,01$), снижение магния ($p < 0,02$) и наблюдается тенденция к снижению концентрации фосфора, но статистически значимые различия для данного показателя достигаются для беременных женщин с наличием отеков, $p < 0,001$. На снижение содержания магния и фосфора в смешанной слюне при беременности указывают и другие авторы [13], снижение Mg и P в ротовой жидкости у беременных авторы связывают с развитием гипомagneзиемии и гипофосфатемии, в результате повышенной потребности в этих биоэлементах в тканях плаценты и плода. Содержание кальция в ротовой жидкости при беременности повышается, в то время как одни авторы отмечали в плазме крови снижение уровня кальция [13], а другие – повышение по сравнению с небеременными женщинами [83].

Осложнение в виде отеков, вызванных беременностью существенно не сказывается на концентрации кальция в крови по сравнению с физиологическим течением беременности. При физиологическом течении беременности содержание Са составляло $2,48 \pm 0,032$ ммоль/л, а у женщин с осложненной гестацией оно сохранялось на этом уровне, составляя $2,42 \pm 0,030$ ммоль/л ($p > 0,5$), что отличается от уровня кальция небеременных женщин ($p < 0,01$). Не подвергался значительным изменениям в смешанной слюне при гестации и уровень магния по сравнению с группой беременных с физиологическим течением гестации – $0,82 \pm 0,030$ и $0,78 \pm 0,011$ ммоль/л соответственно ($p > 0,5$). В то же время концентрация фосфора при развитии отека в слюне значительно снижалась ($p < 0,01$).

Отеки, вызванные беременностью женщин, сопровождаются более существенными нарушениями фосфорно–кальциевого обмена в организме женщины, чем при физиологической беременности [13]. Нарушается реабсорбция кальция и фосфора в дистальных отделах почечных канальцев, развивается гиперкальциурия и фосфатурия с возникновением отрицательного кальциевого баланса. Установленная авторами гиперкальциемия и гиперфосфатемия при отеках, вызванных беременностью связана с вымыванием этих элементов из костной ткани на фоне развивающегося гиперпаратиреоза [79].

Изменения содержания минеральных элементов, прежде всего Са и Р в ротовой жидкости сказывается на процессах минерализации и деминерализации эмали и оказывает влияние на возникновение кариесогенной ситуации, воспалительных заболеваний пародонта. Снижение рН смешанной слюны менее 7,0 также способствует выходу кальция из эмали в слюну [60].

Таким образом, развитие отека, вызванного беременностью, приводит к изменению физико–химических и биохимических показателей ротовой жидкости, которые проявляются снижением скорости слюноотделения, рН, повышением её вязкости, содержания в ней общего белка, снижением уровней мочевины, фосфора и магния, увеличением кальция.

Комплексное лечение хронического катарального гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками, включающая профессиональную гигиену

полости рта, соблюдение рационального режима питания, витаминотерапию, использование дополнительных средств гигиены полости рта (эликсиры, ополаскиватели, флоссы), аутомассаж и применение пластинок жевательного фитосубстрата два раза в день в течение 14 дней (основная подгруппа), способствовало улучшению физико–химических показателей ротовой жидкости (Таблица 29), в частности достоверному увеличению согласно тесту Вилкоксона скорости саливации с $0,31\pm 0,018$ мл/мин до $0,47\pm 0,021$ мл/мин ($p<0,001$), снижению вязкости слюны с $2,52\pm 0,18$ μ до $1,97\pm 0,161$ μ ($p<0,05$) и кислотности слюны – повышение pH с $6,46\pm 0,088$ до $6,91\pm 0,066$ ($p<0,01$).

Таблица 29 – Влияние лечения гингивита на биофизические показатели ротовой жидкости пациенток в подгруппах наблюдения, до и после лечения $M\pm\sigma$

Группа обследованных		Показатели		
		Скорость слюноотделения, мл/мин	Вязкость слюны, μ	pH слюны
ПК/КГ, $n = 34$	До лечения	$0,36\pm 0,015$	$2,12\pm 0,152$	$6,57\pm 0,061$
	После лечения	$0,40\pm 0,022$ $p=0,212$	$1,89\pm 0,123$ $p=0,335$	$6,62\pm 0,092$ $p=0,402$
ПС/ОГ, $n = 25$	До лечения	$0,29\pm 0,016$ $p_1=0,055$	$2,55\pm 0,136$ $p_1=0,062$	$6,44\pm 0,067$ $p_1=0,193$
	После лечения	$0,42\pm 0,019$ $p<0,001$ $p_1=0,585$	$2,01\pm 0,084$ $p=0,024$ $p_1=0,363$	$6,81\pm 0,111$ $p=0,014$ $p_1=0,205$
ОП/ОГ, $n = 30$	До лечения	$0,31\pm 0,018$ $p_1=0,068$ $p_2=0,755$	$2,52\pm 0,180$ $p_1=0,072$ $p_2=0,902$	$6,46\pm 0,088$ $p_1=0,198$ $p_2=0,714$
	После лечения	$0,47\pm 0,021$ $p<0,001$ $p_1=0,184$ $p_2=0,131$	$1,97\pm 0,161$ $p=0,022$ $p_1=0,403$ $p_2=0,764$	$6,91\pm 0,066$ $p=0,002$ $p_1=0,091$ $p_2=0,499$
Пациентки 4-й подгруппы (не беременные), $n = 26$	До лечения	$0,42\pm 0,021$ $p_1=0,217$ $p_2=0,065$ $p_3=0,0685$	$1,6\pm 0,09$ $p_1=0,008$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	$7,02\pm 0,127$ $p_1=0,048$ $p_2=0,044$ $p_3=0,047$
	После лечения	$p_1=0,475$ $p_2=0,809$ $p_3=0,385$	$p_1=0,117$ $p_2=0,019$ $p_3=0,035$	$p_1=0,05$ $p_2=0,109$ $p_3=0,423$

Здесь p – различия до и после лечения согласно критерию Вилкоксона, p_1 – с контрольной группой согласно критерию Манна–Уитни, p_2 – с группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни, p_3 – с основной группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни.

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p<0,05$.

При этом скорость слюноотделения статистически значимо не превышала таковую у женщин с вызванными беременностью отеками подгруппы сравнения после проведенного лечения, которая включала все мероприятия в основной группе кроме того, что они два раза в день жевали пластинки пчелиного воска вместо жевательного фитосубстрата, ($p>0,1$) и женщин контрольной подгруппы – беременные с физиологическим течением гестации в III триместре ($p>0,1$). Скорость слюноотделения у женщин подгруппы сравнения после проведенного лечения также статистически значимо увеличилось с $0,29\pm 0,016$ мл/мин до $0,42\pm 0,019$ мл/мин ($p<0,001$).

Вязкость слюны в ПК/КГ практически не изменилась после традиционного лечения ($p>0,3$), а ПС/ОГ после проведенного лечения, как и в ОП/ОГ имела значимую тенденцию к снижению ($p<0,05$). Что касается кислотности ротовой жидкости, то в ПК/КГ она практически не изменилась ($p>0,3$), рН ротовой жидкости при этом в ПС/ОГ понизился с $6,44\pm 0,067$ до $6,81\pm 0,111$ ($p<0,05$), но был несколько выше, чем в ОП/ОГ ($6,91\pm 0,066$, $p>0,2$), при этом в ОП/ОГ было достигнуто на фоне лечения значимое при $p<0,01$ понижение кислотности с $6,46\pm 0,088$ до $6,91\pm 0,066$.

Также следует отметить, что показатель скорости слюноотделения после лечения в подгруппе контроля, основной подгруппе и подгруппе сравнения практически не отличалась от аналогичного показателя для группы небеременных женщин ($p>0,2$). Показатель вязкости слюны для женщин с физиологическим течением беременности не стал значимо отличаться от аналогичного показателя небеременных женщин ($p>0,1$), однако для беременных женщин с отеками даже после лечения различия при уровне $p<0,05$ сохранились. рН слюны после лечения для женщин из основной подгруппы и подгруппы сравнения не стал значимо отличаться от рН слюны небеременных женщин после проводимого лечения, тогда как для женщин из контрольной подгруппы, где применялось традиционное лечения, такие различия сохранились ($p<0,05$).

Таким образом, жевание пластинок пчелиного воска и жевательного фитосубстрата в комплексе лечебных мероприятий хронического катарального

гингивита у женщин с беременностью в III триместре, осложненной отеками, усиливает скорость саливации, снижает вязкость и кислотность ротовой жидкости. Использование жевательного фитосубстрата при этом оказывает более выраженный эффект.

В таблице 30 представлены данные, характеризующие эффект воздействия лечебных мероприятий в терапии хронического катарального гингивите у беременных женщин на некоторые биохимические параметры ротовой жидкости. Проведенное комплексное лечение с использованием жевательного фитосубстрата оказывало не существенное влияние на концентрацию в ней кальция ($p > 0,3$) при сохранении различий с интактной группой ($p < 0,05$), но приводило к снижению уровня магния ($p < 0,05$) и повышению фосфора ($p < 0,05$).

Таблица 30 – Влияние лечения гингивита на биохимические показатели ротовой жидкости в подгруппах наблюдения, $M \pm \sigma$

Показатели		Группа обследуемых			
		Пациентки ПК/КГ, $n = 34$	Пациентки ПС/ОГ, $n = 25$	Пациентки ОП/ОГ, $n = 30$	Пациентки 4-й подгруппы ИТ, $n = 26$
Са, ммоль/л	До лечения	2,48±0,032	2,43±0,032 $p_1=0,381$	2,39±0,030 $p_1=0,370$ $p_2=0,588$	2,19±0,058 $p_1=0,005$ $p_2=0,008$ $p_3=0,013$
	После лечения	2,40±0,086 $p=0,372$	2,36±0,048 $p=0,216$ $p_1=0,501$	2,37±0,053 $p=0,612$ $p_1=0,548$ $p_2=0,901$	$p_1=0,096$ $p_2=0,042$ $p_3=0,041$
Mg, ммоль/л	До лечения	0,82±0,030	0,77±0,027 $p_1=0,167$	0,81±0,019 $p_1=0,356$ $p_2=0,212$	0,92±0,026 $p_1=0,019$ $p_2=0,005$ $p_3=0,014$
	После лечения	0,78±0,025 $p=0,404$	0,70±0,016 $p=0,05$ $p_1=0,045$	0,68±0,016 $p=0,031$ $p_1=0,039$ $p_2=0,554$	$p_1=0,007$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
P, ммоль/л	До лечения	3,88±0,223	2,93±0,126 $p_1=0,021$	3,08±0,088 $p_1=0,032$ $p_2=0,643$	4,43±0,261 $p_1=0,121$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Продолжение таблицы 30

	После лечения	3,76±0,163 <i>p</i> =0,601	3,07±0,142 <i>p</i> =0,627 <i>p</i>₁=0,025	3,56±0,133 <i>p</i>=0,031 <i>p</i> ₁ =0,285 <i>p</i>₂=0,038	<i>p</i> ₁ =0,101 <i>p</i>₂<0,001 <i>p</i>₃=0,009
Белок, г/л	До лечения	2,46±0,115	3,28±0,118 <i>p</i>₁<0,001	3,40±0,146 <i>p</i>₁<0,001 <i>p</i> ₂ =0,388	1,74±0,097 <i>p</i>₁<0,001 <i>p</i>₂<0,001 <i>p</i>₃<0,001
	После лечения	2,36±0,108 <i>p</i> =0,512	2,96±0,122 <i>p</i> =0,255 <i>p</i>₁=0,009	2,44±0,128 <i>p</i><0,001 <i>p</i> ₁ =0,391 <i>p</i>₂=0,035	<i>p</i>₁<0,001 <i>p</i>₂<0,001 <i>p</i>₃<0,001
Мочевина, ммоль/л	До лечения	3,62±0,150	3,20±0,103 <i>p</i> ₁ =0,099	3,41±0,114 <i>p</i> ₁ =0,175 <i>p</i> ₂ =0,172	4,45±0,271 <i>p</i>₁=0,05 <i>p</i>₂<0,001 <i>p</i>₃<0,001
	После лечения	3,84±0,162 <i>p</i> =0,406	3,26±0,121 <i>p</i> =0,752 <i>p</i>₁=0,049	3,78±0,109 <i>p</i> =0,087 <i>p</i> ₁ =0,204 <i>p</i>₂=0,043	<i>p</i> ₁ =0,122 <i>p</i>₂<0,001 <i>p</i> ₃ =0,079

Здесь *p* – различия до и после лечения согласно критерию Вилкоксона, *p*₁ – с контрольной группой согласно критерию Манна–Уитни, *p*₂– с группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни, *p*₃– с основной группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни.

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при *p*<0,05.

Уровень магния в ОП/ОГ женщин после проведенного лечения снизился с 0,81±0,019 ммоль/л до 0,68±0,016 ммоль/л, что является статистически значимо согласно критерию Вилкоксона при *p*<0,05, в ПС/ОГ снижение его содержания было менее выраженным, но также достоверным (*p*=0,05). В результате, после лечения хронического катарального гингивита уровень магния в ротовой жидкости у беременных женщин в III триместре оставался на более низком уровне, как и до лечения, по сравнению с ПК/КГ женщин с физиологической беременностью (*p*<0,05) и женщин небеременных с интактным парадонтом (*p*<0,05), таким образом, отражая выраженное влияние на содержание магния в слюне состояние его метаболизма в организме в целом, по сравнению с местными процессами, поскольку, как уже отмечалось, при беременности у женщин, как правило, развивается гипомagneзиемия [83].

Концентрация фосфора в ротовой жидкости при беременности, как и в сыворотке крови снижается [13]. Проведение комплексного лечения с

использованием жевательного фитосубстрата способствовало увеличению содержания фосфора в смешанной слюне. Так, у женщин ОП/ОГ уровень фосфора после лечения повысился с $3,08 \pm 0,088$ ммоль/л до $3,56 \pm 0,133$ ммоль/л ($p < 0,05$), в подгруппе сравнения, где лечение катарального гингивита проводилось традиционными методами в сочетании с жеванием пластинок пчелиного воска концентрация фосфора в смешанной слюне сохранялась на низком уровне $3,07 \pm 0,142$ ммоль/л ($p > 0,5$), что отличается от среднего показателя для пациенток ПС/ОГ, ($p < 0,05$).

Лечение хронического катарального гингивита у беременных способствовало снижению содержания общего белка в ротовой жидкости. В ОП/ОГ его содержание снизилось в процессе лечения с $3,4 \pm 0,146$ г/л до $2,44 \pm 0,128$ г/л ($p < 0,001$) и не стало отличаться от показателя после лечения для женщин с физиологической беременностью ($p > 0,3$), в ПС/ОГ с $3,28 \pm 0,118$ г/л до $2,96 \pm 0,122$ г/л, что не являлось статистически различимым ($p > 0,2$). Тем не менее, уровень белка у беременных женщин всех групп и после проведения лечебных мероприятий оставался более высоким, чем в ротовой жидкости небеременных здоровых женщин ($p \leq 0,05$).

В ОП/ОГ после проведенного лечения в ротовой жидкости содержание мочевины несколько увеличилось ($p < 0,1$), ее уровень стал незначительно ниже, чем у здоровых небеременных женщин ($p < 0,1$).

Подводя итоги изучения ряда физико–химических и биохимических показателей, можно резюмировать следующее. В III триместре при физиологической беременности и особенно при ее осложнении отеком, вызванным беременностью происходит снижение саливации, повышение вязкости и кислотности ротовой жидкости. Использование в комплексном лечении пластинок жевательного фитосубстрата, содержащего в своем составе 0,1 г сухого экстракта сбора (кора дуба, соплодий ольхи, почки березы, цветы ромашки, трава чабреца) и 1,0 г пчелиного воска увеличивает скорость слюноотделения до 156,7 %, снижает вязкость ротовой жидкости до 78,2 % и ее кислотность. При этом в ротовой жидкость выявляется статистически значимое

снижение уровней магния ($p < 0,05$), общего белка ($p < 0,001$), повышение фосфора ($p < 0,05$) и мочевины (только при $p < 0,1$).

3.6 Характеристика изменений показателей оксидантно – антиоксидантного состояния ротовой жидкости при комплексном лечении гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками

В процессах метаболизма с участием молекулярного кислорода в большинстве реакций его восстановление осуществляется поэтапно с одноэлектронным переносом, в результате которых происходит образование промежуточных высокореактивных форм кислорода (активные формы кислорода, АФК). АФК участвуют в формировании клеточного иммунитета, индукции апоптоза, синтезе простагландинов, необходимы для процесса самообновления биологических мембран и других процессов. АФК также инициируют цепные окислительные реакции, нарушающие структуру многих органических молекул. Наиболее подвержены действию АФК белки и липиды биологических мембран. Ненасыщенные жирные кислоты биологических мембран легко подвергаются перекисной деструкции – перекисному окислению липидов (ПОЛ). В норме процесс ПОЛ протекает в стационарном режиме, поддерживаемом системой антиоксидантной защиты. ПОЛ лежит в основе развития различных патологических процессов [7, 17]. ПОЛ сопровождает и воспалительные процессы. Основным этиологическим агентом развития воспалительных заболеваний пародонта является условно–патогенная микрофлора полости рта [85], воспалительный процесс запускает механизм ПОЛ. Дисбаланс между интенсивностью образования АФК и антиоксидантной защиты приводит при воспалительных заболеваниях пародонта к избыточному накоплению первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в десневой и ротовой жидкостях [16, 182]. Состояние беременности с резким увеличением продукции эстрогенов и прогестерона, с одной стороны, усугубляют течение воспалительного процесса пародонта в результате модулирования состава микрофлоры полости рта, местной

иммунной системы, сосудистой системы и клеток тканей пародонта [155]. С другой стороны, по мнению некоторых авторов [148], беременность по своей природе является состоянием окислительного стресса, связанного с интенсивной продукцией АФК плацентарных митохондрии. Целенаправленные исследования показали наличие связи между содержанием показателей окислительного стресса в организме беременных женщин и тяжестью течения воспалительных заболеваний пародонта [164]. Наличие воспалительного заболевания пародонта у беременных женщин с развитием окислительного стресса является, фактором повышенного риска преэклампсии. Изучение системных в крови и локальных в ротовой полости факторов антиокислительной защиты при беременности показало, что наименьший их уровень выявляется в III триместре беременности [141].

Развитие отеков, вызванных беременностью, сопровождается дальнейшей интенсификацией оксидативного стресса. Гестоз характеризуется развитием гипоксии органов и тканей [6, 125]. Оксидативный стресс является одной из главных причин повреждения эндотелия, возникающей на фоне ишемии тканей в результате дисбаланса между прооксидантными и антиоксидантными силами в сторону превалирования прооксидантов, приводящие к истощению антиоксидантной системы и потенциальному повреждению клеток и тканей [23]. По данным авторов, на эндотелиальных клетках, которые культивировались с плазмой беременных с тяжелым гестозом, обнаруживалось четырехкратное увеличение малонового диальдегида с последующей активации экспрессии адгезивных молекул ICAM-1. При гестозе увеличенный уровень липидных пероксидов отмечен в тромбоцитах и эритроцитах, но одним из главных источников свободных радикалов кислорода являются активированные лейкоциты и плацента. Вместе с тем, определение активности каталазы в нестимулированной слюне и уровня образования бляшек у беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, показало, что источником развития окислительного стресса с повышением антиоксидантной активности является в полости рта инфекция.

Таким образом, изучение влияния комплексного лечения хронического катарального гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками, с использованием жевательного фитосбора на показатели оксидантно–антиоксидантного статуса ротовой жидкости представляется как важный компонент успешности проводимой терапии.

Среди методов оценки интенсивности ПОЛ наиболее широко используется определение первичных, вторичных и конечных продуктов, особенно различных альдегиды. В количественном отношении наиболее значимы малоновый диальдегид и 4–гидроски–2 ноненаль [7], которые активно вступают в реакцию с тиобарбитуровой кислотой.

Естественными звеньями антиоксидантной системы являются ферментативные антиоксиданты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатион–S–трансфераза, каталаза), металлсвязывающие белки (трансферин, церулоплазин и др.) и неэнзиматические антиоксиданты (токоферол, убихинон, аскорбиновая кислота, глутатион и другие низкомолекулярные тиолы, флаваноиды и др.). При вызванной беременностью отеках наблюдается снижение активности антиоксидантных ферментов (СОД, глутатион–S–трансферазы), витамина С, глутатиона и цистеина [23].

Результаты изучения показателей оксидантно–антиоксидантной системы в различных изучаемых нами группах беременных женщин представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Влияние комплексного лечения с применением жевательного фитосубстрата в подгруппах наблюдения на показатели оксидантно–антиоксидантного статуса в ротовой жидкости, Me [Q₁ – Q₃]

Группа наблюдения		Показатели			
		ТБК – АП, мкмоль/л	СОД, Ед/мг белка	ГПО, Ед/мг белка	Каталаза, мкмоль/мин Ч мг белка
Пациентки 4-ой подгруппы (не беременные), n= 26		0,25 [0,23–0,31]	46,1 [42,0–58,2]	0,37 [0,28–0,43]	12,8 [11,6±14,1]
ПК/КГ, n= 34	До лечения	0,34 [0,27–0,48] p₁=0,0216	57,2 [49,3–60,6] p₁=0,0363	0,40 [0,38–0,47] p₁=0,2561	14,8 [13,0–16,2] p₁=0,0425
	После лечения	0,30 [0,26–0,32] p=0,2621 p₁=0,1712	52,6 [46,1–62,4] p=0,1263 p₁=0,1094	0,41 [0,33–0,47] p=0,7988 p₁=0,3126	14,0 [13,1–17,1] p=0,4356 p₁=0,0473
ПС/ОГ, n = 25	До лечения	0,65 [0,53–0,74] p₁<0,0001 p₂<0,0001	30,2 [25,4–33,2] p₁<0,0001 p₂<0,0001	0,24 [0,2–0,31] p₁<0,0001 p₂<0,0001	8,5 [7,2–9,6] p₁=0,0008 p₂<0,0001
	После лечения	0,49 [0,41–0,71] p=0,0158 p₁=0,0028 p₂=0,0005	34,6 [26,0–38,8] p=0,0632 p₁=0,0408 p₂=0,0081	0,26 [0,23–0,31] p=0,3234 p₁=0,0032 p₂=0,0028	9,2 [7,8–10,3] p=0,0588 p₁=0,0013 p₂=0,0026
ОП/ОГ, n= 30	До лечения	0,68 [0,58–0,77] p₁<0,0001 p₂<0,0001 p₃=0,7026	30,0 [22,9–32,9] p₁<0,0001 p₂<0,0001	0,30 [0,25–0,32] p₁=0,0178 p₂<0,0001 p₃=0,6242	8,3 [7,2–9,5] p₁=0,0003 p₂=0,0006 p₃=0,8066

Продолжение таблицы 31

	После лечения	0,36 [0,27–0,49] $p < 0,0001$ $p_1 = 0,0212$ $p_2 = 0,2916$ $p_3 = 0,0034$	38,9 [29,6–44,7] $p = 0,0428$ $p_1 = 0,0344$ $p_2 = 0,0162$ $p_3 = 0,0775$	0,39 [0,32–0,45] $p = 0,0138$ $p_1 = 0,2016$ $p_2 = 0,1275$ $p_3 = 0,0241$	10,0 [8,4–11,2] $p = 0,0375$ $p_1 = 0,0011$ $p_2 = 0,0032$ $p_3 = 0,0438$
ТБК–АП–продукты, активно реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, СОД – супероксиддисмутаза, ГПО – глутатионпероксидаза, p – уровень различия до и после лечения согласно критерию Вилкоксона, p_1 – с группой интактных (не беременных) женщин согласно критерию Манна–Уитни, p_2 – с контрольной группой согласно критерию Манна–Уитни, p_3 – с группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни					

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p < 0,05$.

В ротовой жидкости ПК/КГ медиана содержания продуктов (ТБК–АП), реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (малоновый деальдегид, 4–гидрокси–2–ноненаль и др.) достоверно выше, чем у здоровых небеременных женщин ($p < 0,05$). Одновременно в данной подгруппе в ротовой жидкости выявляется увеличение по сравнению с интактной группой активность и антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутаза (СОД), ($p < 0,05$), каталазы ($p < 0,05$), в то время как активность глутатионпероксидазы (ГПО) повышается статистически не значимо ($p > 0,2$). Полученные данные указывают на то, что при беременности в III триместре в ротовой жидкости активируются как прооксидантные, так и антиоксидантные факторы, что приводит к более высокому уровню состояния местного оксиданто – антиоксидантного статуса в полости рта. Проведение профессиональной гигиены и соблюдение рациональной гигиены полости рта с использованием дополнительных средств гигиены в контрольной подгруппе женщин в течение 2–х недель способствовали некоторому снижению уровня ТБК – активных продуктов и активности антиоксидантных энзимов (Рисунок 10). Однако эти изменения не достигали статистической значимости.

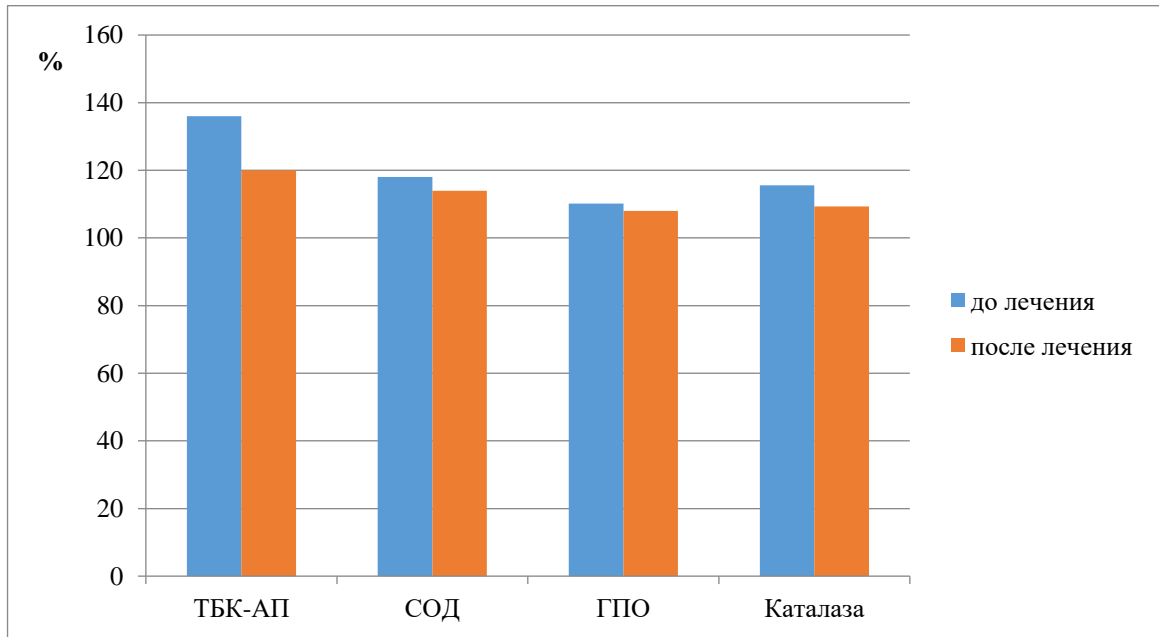


Рисунок 10 – Изменение показателей оксидантно–антиоксидантного статуса в ротовой жидкости в ПК/КТ беременных женщин до и после лечения (в % к группе небеременных женщин, принятой за 100%).

При отеках, вызванных беременностью содержание ТБК–АП – вторичных продуктов ПОЛ в ротовой жидкости значительно повышается, характеризуя активацию процессов свободнорадикального окисления. Так, уровень ТБК–АП в ротовой жидкости в ПС/ОГ достигает 260% относительно группы небеременных женщин (Рисунок 11), а в ОП/ОГ – 272%. Следовательно, течение хронического катарального гингивита при осложнении отеками, вызванными беременностью в III триместре, приводит к выраженной интенсификации процессов ПОЛ в полости рта. При этом наблюдается достоверное снижение активности всех основных ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) до 65,1% в ОП/ОГ и до 65,5% в ПС/ОГ ($p < 0,001$), глутатионпероксидазы (ГПО) до 59,5% и 63,5% ($p < 0,001$) соответственно, каталазы до 64,8% и 66,4% ($p < 0,001$) соответственно. Проведение комплексного лечения хронического катарального гингивита в ОП/ОГ, включающего профессиональную гигиену полости рта, двоекратную ежедневную чистку зубов и массаж десен, а также дважды в день жевание пластинок жевательного фитосубстрата (кора дуба, соплодии ольхи, почки березы, цветы ромашки, трава чабреца в пчелином воске) в течение 14

дней, привело к статистически значимому снижению уровня вторичных продуктов ПОЛ, одновременному повышению активности ферментативного звена антиоксидантной системы ротовой жидкости.

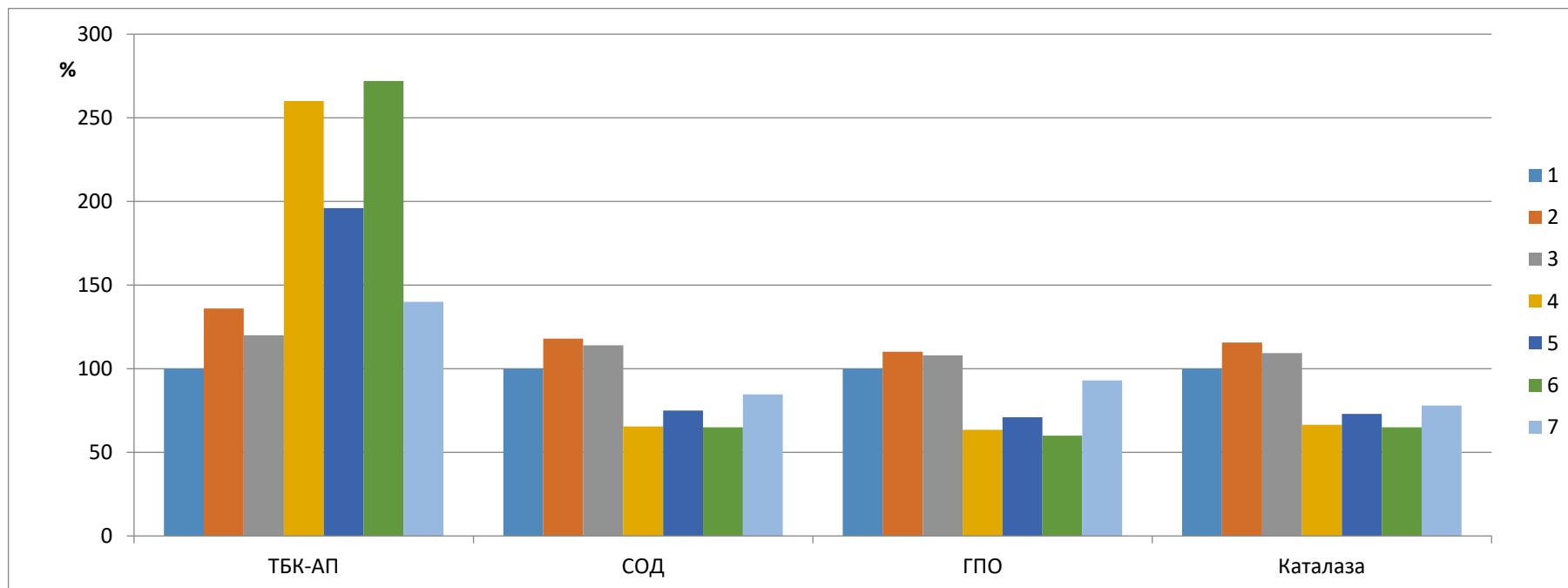


Рисунок 11 – Влияние лечения на уровень биомаркеров оксидантно–антиоксидантного статуса в ротовой жидкости обследуемых групп беременных женщин: 1 – интактная, 2 – ПК/КГ до лечения, 3 – ПК/КГ после лечения, 4 – ПС/ОГ до лечения, 5 – ПС/ОГ после лечения, 6 – ОП/ОГ до лечения, 7 – ОП/ОГ после лечения.

Содержание ТБК–активных продуктов в ОП/ОГ женщин с вызванными беременностью отеками снизилось с 272% до 140% относительно интактной группы, активность СОД увеличилась с 65,1% до 84,7% ($p<0,05$), ГПО – с 59,5% до 92,9% ($p<0,05$), каталазы – с 64,8% до 78,0% ($p<0,05$). В ПС/ОГ женщин с вызванными беременностью отеками, лечение которых включало аналогичные основной подгруппе мероприятия, но вместо пластинок жевательного фитосубстрата женщины этой группы жевали пластинки пчелиного воска, выявилось достоверное снижение ТБК–активных продуктов с 260 % до 196 % ($p=0,0158$), однако повышение активности антиоксидантных ферментов не достигало статистической значимости: активность СОД повышалась после лечения с 65,5% до 75,1% ($p<0,1$), ГПО – с 63,99% до 71,1% ($p>0,2$) и каталаза – с 66,4% до 72,7% ($p<0,1$).

Подводя итоги анализа полученных результатов, можно констатировать, что беременность при физиологическом течении гестации приводит к повышению в полости рта уровня оксидантно–антиоксидантного статуса, усиливая его прооксидантное, так и антиоксидантное звенья. Осложнение у женщин с вызванными беременностью отеками на фоне развития хронического катарального гингивита приводит в полости рта к развитию оксидативного стресса с выраженным усилением образования продуктов свободнорадикального окисления липидов. При этом, по всей вероятности, происходит истощение резервов физиологической антиокислительной защиты тканей полости рта, поскольку наблюдается значительное падение активности основных антиоксидантных ферментов первой – супероксиддисмутаза и второй – глутатионпероксидазы и каталазы линий защиты, а дисбаланс между уровнем продукции радикальных соединений (АФК и др.) и возможностями антиоксидантной системы по их нейтрализации является одним из неотъемлемых условий для развития окислительного стресса. Активные формы кислорода обладают значительной способностью ингибировать активность основных антиоксидантных ферментов – СОД, ГПО и каталазы.

Интересно то обстоятельство, что каждый из этих ферментов способен защитить друг друга от инактивирующего действия АФК. СОД, дисмутируя супероксиданионрадикал, предохраняет ГПО и каталазу от разрушающего его действия, поскольку, например, простетическая группа гемопротейна–каталазы подвергается конверсии из ферроксильного в неактивное феррильное под действием супероксиданиона. ГПО и каталаза, в свою очередь, разрушая пероксид водорода, предохраняют СОД от инактивации [7, 17]. Сравнительно давно показано также ингибирующее действие пероксида водорода, аниона гипохлорита и гидроксилрадикала на активность каталазы и глутатионпероксидазы. Таким образом, в условиях окислительного стресса важно кооперативное действие антиоксидантных ферментов, осуществляющих как биологическую защиту тканей от действия АФК, так и синергическую защиту от них друг друга.

Результаты исследования кроме того свидетельствуют об эффективности использования оригинального жевательного фитосубстрата в комплексном лечении хронического катарального гингивита по индексу РМА соответствующий легкой и средней степени тяжести локальной и генерализованной форм, обладающего выраженным антиоксидантным действием, снижая интенсивность течения в полости рта процессов ПОЛ с одновременным повышением активности основных ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидазы и каталазы.

Подводя итоги по данному разделу работы, необходимо также отметить, что трудно не согласиться с мнением некоторых авторов указывающих на ведущую роль гигиены полости рта, прежде всего уровня ее инфицированности в выраженности развития оксидативного стресса у беременных в тканях пародонта.

Однако, существует гипотеза, что провоспалительные цитокины, особенно фактор некроза опухолей–альфа (TNF- α), могут вносить вклад в оксидативный стресс при отеках, вызванных беременностью [23], а антиоксиданты ингибируют продукцию TNF- α . В свою очередь TNF- α снижает в митохондриях мембранный

потенциал, способствуя высвобождению АФК с последующим формированием липидных пероксидов.

В этой связи представляя интерес исследовать влияние комплексной терапии хронического катарального гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью на содержание некоторых цитокинов в ротовой жидкости.

3.7 Динамика уровня молекул средней массы в ротовой жидкости при комплексном лечении гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками

Поздний гестоз сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации [15]. Синдром эндогенной интоксикации – это полиэтиологический и полипатогенетический синдром, который сопровождается функциональными и морфологическими изменениями на уровне систем и органов организма, характеризующие действие токсических субстанций–физиологических метаболитов или молекулярных комплексов по месту, силе и интенсивности и является звеном общесистемного, типового ответа организма на факторы агрессии [94]. В качестве биохимического «субстрата эндогенной интоксикации» выступают вещества низкой и средней молекулярной массы (300–5000 дальтон), для которых также используют термины – средние молекулы, молекулы средней массы, среднемoleкулярные пептиды. Синдром эндогенной интоксикации связан со степенью тяжести гестоза, проявляется повышением содержания молекул средней массы в крови и интегрального индекса эндогенной интоксикации, определяемого по М.Я. Малаховой (1995), нарастанием фазы эндогенной интоксикации [125].

Химический состав молекул средней массы неоднороден, включает более 2000 веществ нормального и аномального метаболизма. К ним относятся высокие и сверхвысокие концентрации естественных метаболитов, повышение концентрации межклеточных метаболитов, образующихся при нарушенном метаболизме, а также медиаторы воспаления, регуляторные и нерегуляторные пептиды, продукты липопероксидации, иммунные комплексы, токсины

микроорганизмов и другие. Травмирующую массу средних молекул (80%) составляют – продукты белкового обмена [94]. Неудивительно, что молекулы средней массы из-за разнообразия компонентов проявляют высокую биологической активностью: обладают нейротоксичностью; участвуют в развитии состояния вторичной иммуносупрессии, оказывают ингибирующее действие на эритропоэз, биосинтез белка, нуклеотидов, тканевое дыхание; изменяют проницаемость мембран; нарушают натрий–калиевый баланс, процессы транспорта аминокислот, выведения креатинина; усиливают перекисное окисление липидов в тканях; вызывают нарушения микроциркуляции и лимфодинамики [108].

Изучение содержаний молекул средней массы при ряде неотложных состояний свидетельствует о возможности его использования как лабораторного критерия для оценки метаболического гомеостаза организма, тяжести течения, эффективности проводимого лечения и исхода заболевания [94].

У больных с гингивитом и пародонтитом выявлены количественные и качественные различия в содержании веществ среднемoleкулярного пула в биологических жидкостях – плазме крови, смешанной слюне, эритроцитах [34].

В группе обследуемых с простым маргинальным гингивитом (РМА=35,5±0,9 %, кровоточивость десны при зондировании по Muhlemann 1,6±0,05, PI=2,3±0,05 и OHIS=1,8±0,1 ед) содержание веществ низкой и средней молекулярной массы составило в плазме крови 10,45±0,3 усл. ед. ($p<0,05$) при норме 10,29±0,31 усл. ед., в эритроцитах 19,83±0,3 усл. ед. ($p<0,05$) при норме 19,19 10±0,2 усл. ед., в слюне 19,32±1,04 усл. ед. ($p<0,02$) при норме 16,13±1,10 усл. ед. соответственно. Коэффициент распределения молекул средней массы между плазмой крови и смешанной слюной у людей с болезнями пародонта был достоверно выше (0,69±0,02) по сравнению со здоровыми (0,52±0,03, $p<0,001$).

О. Л. Гребнева и Е. А. Ткачук (2005) предложили изменить расчет уровня веществ низкой и средней молекулярной массы, проводя 4 вместо 16 измерений величины поглощения образца при длинах волн 238, 254, 266 и 282 нм. Согласно данным авторов, модификация расчета характеризуется отсутствием различий

совокупности величин с таковыми, полученными методом М.Я. Малаховой (1995) T–критерии Вилкоксона: $p=0,079$; $n=297$.

В связи с этим, в своих исследованиях содержание молекул средней массы в смешанной слюне обследуемых групп женщин мы провели по модифицированному О.Л. Гребневой и Е.А. Ткачук спектрографическому методу М.Я. Малаховой. Полученные результаты (Таблица 32) показывают, что при физиологически протекающей гестации в ротовой жидкости беременных уровень молекул средней массы статистически значимо увеличивается.

Осложнение вызванные беременностью отеками в III триместре приводит к еще более значительному повышению концентрации веществ средномолекулярной массы в ротовой жидкости.

Таблица 32 – Содержание молекул средней массы в ротовой жидкости у беременных женщин в группах наблюдения, $Me [Q_1 - Q_3]$

Показатель, усл. ед.	Группа обследованных		
	4-ая подгруппа (небеременные женщины), $n=26$	КГ, $n=34$	ОГ, $n=55$
Молекулы средней массы	14,79 [12,65–16,38]	16,34 [14,08–17,11] $p=0,0188$	19,86 [18,41–20,95] $p<0,0001$ $p_1=0,0072$
Здесь p –уровень значимости различий с интактной группой согласно критерию Манна–Уитни, p_1 –с контрольной группой согласно критерию Манна–Уитни			

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p<0,05$.

В доступной литературе нам не удалось найти данных об изменении содержания молекул средней массы в ротовой жидкости у женщин с физиологически протекающей беременностью и хроническим катаральным гингивитом.

Имеются указания о повышении уровня веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови, эритроцитах и смешанной слюне при гингивите и пародонтите у небеременных лиц [34], хронический стоматологический эндотоксикоз у людей с вторичным сниженным прикусом [65,

91], а также у пациентов с наличием очагов хронической одонтогенной инфекции [68]. С другой стороны, как уже отмечалось, развитие гестоза сопровождается синдромом эндогенной интоксикации [15, 125]. Уровень тирозинсодержащих пептидов и веществ низкой и средней молекулярной массы повышается в плазме крови и эритроцитах в зависимости от тяжести течения гестоза. Кроме того, по данным О.В. Яковлевой и соавт. [127], в плазме крови беременных с гестозом отмечены существенные изменения липидного состава, также зависящее от тяжести гестоза, с резким возрастанием содержания мезоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот, обладающих хаотропным действием. А мембранодеструктивные явления представляют собой один из важнейших процессов, участвующих в «насыщении» организма токсическими веществами и связанных с интенсивностью развития при отеках, вызванных беременностью отеками процессов перекисного окисления липидов на фоне усиления активности фосфолипазы A_2 и снижения активности супероксиддисмутазы.

Обращает внимание однонаправленность повышения показателей содержания веществ среднемолекулярного пула при болезнях пародонта (гингивит, пародонтит) в плазме крови, эритроцитах и смешанной слюне по сравнению со здоровыми людьми, установленное Т. В. Вавиловой и соавт. (2014). Авторы подчеркивают при этом, что состав веществ плазмы крови и слюны характеризуются статистически значимым увеличением доли катаболической составляющей у пациентов с воспалением тканей десны, включающей преимущественно конечные и промежуточные продукты обмена и протеолиза тканевых и плазменных белков, продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Проведение лечебных мероприятий приводило к снижению уровня молекул средней массы в ротовой жидкости беременных женщин (Таблица 33).

Проведение лечебно–профилактических мероприятий в КП/КГ (беременные женщины без отеков) привело к некоторому снижению уровня молекул средней массы в ротовой жидкости ($p < 0,1$), в ПС/ОГ и ОП/ОГ женщин с вызванными беременностью отеками лечение хронического катарального гингивита

сопровождалось статистически значимым снижением молекул средней массы ($p < 0,05$).

Таблица 33 – Уровень молекул средней массы в ротовой жидкости у беременных женщин в группах/подгруппах наблюдения, Me [Q₁–Q₃]

Показатель, усл. ед.	Группа обследованных					
	ПК/КГ, n = 34		ПС/ОГ, n = 25		ОП/ОГ, n = 30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Молекулы средней массы	16,34 [14,08– 17,11]	15,64 [14,0– 16,72] <i>p</i> =0,0842	19,66 [18,52– 21,3] <i>p</i> ₁ =0,0079	18,31 [17,4– 19,26] <i>p</i> =0,0238 <i>p</i> ₁ =0,0016	19,93 [18,34– 20,88] <i>p</i> ₁ =0,0068	17,14 [16,11–17,8] <i>p</i> =0,0024 <i>p</i> ₁ =0,0042 <i>p</i> ₂ =0,0316
Здесь <i>p</i> – уровень значимости различий до и после лечения согласно критерию Вилкоксона, <i>p</i> ₁ – с контрольной группой согласно критерию Манна–Уитни, <i>p</i> ₂ – с группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни.						

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p < 0,05$.

В ПС/ОГ медиана содержания веществ средней молекулярной массы уменьшилось с 19,66 [18,52–20,3] усл. единиц до 18,31 [17,4–19,26] усл. ед. ($p < 0,05$), а в ОП/ОГ с 19,93 [18,34–20,88] усл. ед. до 17,14 [16,11–17,8] усл. ед. ($p < 0,01$). При этом в ОП/ОГ после проведенного комплексного лечения с использованием пластинок жевательного фитосубстрата уровень молекул средней массы в ротовой жидкости снизился статистически достоверно выраженный, чем в подгруппе сравнения с традиционным лечением гингивита и использованием пластинок пчелиного воска для жевания ($p < 0,05$).

Таким образом, подводя итоги полученных результатов, можно резюмировать, что комплексное лечение хронического катарального гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью в III триместре с использованием разработанного жевательного фитосубстрата путем жевания дважды в сутки в течение 12–15 минут между приемами пищи в течение двух недель после проведения профессиональной гигиены полости рта, контроля ее рациональной гигиены, массажа десен и использования дополнительных средств гигиены полости рта (ополаскиватели, эликсиры) оказывало положительное влияние,

снижая уровень в ротовой жидкости веществ среднемолекулярной массы, обладающих выраженным токсическим действием, способным проникать через плацентарный барьер, оказывая непосредственное негативное влияние на развитие плода.

3.8 Влияние комплексного лечения гингивита с применением жевательного фитосубстрата у женщин с вызванными беременностью отеками, на содержание провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости

Цитокины представляют собой группу полипептидных факторов, принимающих участие в реализации практически всех сторон развития воспаления и иммунного ответа. Развитие местных защитных реакций при действии патогенов осуществляется формированием воспалительной реакции, являющийся частью клеточного ответа на нарушения их целостности. Взаимодействие с Toll-рецепторами фагоцитирующих клеток микроорганизмов или их компонентов запускают каскад внутриклеточных передач сигнала, который индуцирует синтез группы провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , хемокины), а также цитокинов, стимулирующих дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов I типа [30, 47, 153, 173]. Провоспалительные цитокины усиливают фагоцитоз и продукцию АФК, направленных на элиминацию патогена, активируют эндотелий, приводящий к увеличению проницаемости, усилению экспрессии адгезионных молекул и повышению прокоагуляционной активности. Кроме, того они активируют метаболические процессы в соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и эпителиальных клеток [93].

Воспалительный процесс сопряжен с активацией генерации АФК в нейтрофилах и других фагоцитирующих клетках, генерация активных кислородных радикалов зависит от интенсивности воспаления при гингивите и пародонтите. Процесс дегрануляции лейкоцитарных клеток стимулируют провоспалительные интерлейкины, TNF- α , простагландины E [136, 169, 180].

В таблице 34 представлено содержание цитокинов в ротовой жидкости у беременных женщин с катаральным гингивитом и у здоровых небеременных женщин.

Таблица 34 – Содержание провоспалительных цитокинов в смешанной слюне женщин в группах/подгруппах наблюдения, *Me* [Q₁–Q₃]

Показатель, пг/мл	Группа обследованных		
	Интактная (небеременные здоровые женщины), <i>n</i> = 26	КГ, <i>n</i> = 34	ОГ <i>n</i> = 55
ИЛ–1 β	18,4 [15,8–20,0]	26,6 [21,8–28,9] <i>p</i> =0,0318	64,3 [60,1–70,4] <i>p</i> <0,0001 <i>p</i> ₁ =0,0021
ИЛ–6	1,05 [0,82–1,26]	3,13 [2,0–3,58] <i>p</i> <0,0001	12,44 [10,03–15,35] <i>p</i> <0,0001 <i>p</i> ₁ <0,0001
ФНО– α	21,6 [16,3–24,6]	29,8 [25,4–33,8] <i>p</i> =0,0381	44,5 [41,1–50,5] <i>p</i> =0,0006 <i>p</i> ₁ =0,0043

Здесь p– уровень значимости различий с интактной группой согласно критерию Манна–Уитни, *p*₁ – между женщинами с физиологическим течением беременности и с отеками, вызванными беременностью согласно критерию Манна–Уитни.

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при *p*<0,05.

У беременных женщин с физиологически протекающей гестации по сравнению с здоровыми женщинами вне этого состояния концентрация провоспалительных цитокинов статистически значимо была больше: ИЛ–1 β до 144,6% (*p*<0,05), ИЛ–6 до 298,1% (*p*<0,0001), ФНО– α до 138,0% (*p*>0,1). В группе женщин с отеками, вызванными беременностью и хроническим катаральным гингивитом содержание провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости многократно возрастало. ИЛ–1 β увеличивалось в 3,5 раза по сравнению с небеременными здоровыми женщинами и в 2,4 раза по сравнению с КГ (здоровыми беременными женщинами), ИЛ–6 – соответственно в 11,8 раз и 4,0 раза, фактор некроза опухолей–альфа – в 2,1 раза и 1,5 раза.

ИЛ-1 β вырабатывается фибробластами, NK-лимфоцитами, эндотелиальными и дендритными клетками, но в основном продуцируется моноцитами/макрофагами. Это плеiotропный медиатор воспаления, который быстро включается в защитную реакцию при действии патогенитических факторов, обладает разнообразным спектром действия, являясь ключевым компонентом развития и регуляции неспецифической и специфической иммунной защиты. Он активирует T- и B-лимфоциты, нейтрофилы, гемопоэтические клетки, стимулирует синтез других цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, TNF- α , простагландинов, усиливает хемотаксис, фагоцитоз, проницаемость сосудов и продукцию АФК [93, 114].

ИЛ-6 также вырабатывается моноцитами/ макрофагами, фибробластами, T-, B-, NK-лимфоцитами, эндотелиальными клетками. Его продукцию индуцирует бактерии, контактные воздействия, продукты жизнедеятельности или распада микроорганизмов. Клетками-мишенями для ИЛ-6 являются T- и B-лимфоциты, NK-естественные киллеры, иммунопоэтические клетки, пролиферацию, дифференцировку T- и B-лимфоциты, индуцируют в гепатоциты и др. Так, он стимулирует активацию, фагоцитирующих клетках кислородный взрыв, продукцию острофазовых белков [93, 122, 127]. ИЛ-6 контролирует активацию трансформации B-лимфоцитов в плазматические клетки, последующий синтез ими иммуноглобулинов, фиксацию комплемента и секрецию хемотаксических веществ [52]. Увеличение содержания ИЛ-6 в периферической крови и ротовой жидкости у здоровых беременных женщин по сравнению с уровнем в периферической крови и ротовой жидкости здоровых небеременных женщин (доноры-волонтеры) установленном и другим авторами [85], что авторы связывают с переходом цитокинов через плаценту и участием в фетальной, планцентарной и материнской циркуляции крови, тем более, что уровень ИЛ-6 в гомогенате плаценты при нормальных родах и физиологически протекающей беременности был многократно выше. В регуляции воспалительного процесса эффекты ИЛ-6 носят как бы двойственный характер, являясь провоспалительным цитокином, он может оказывать и противовоспалительное действие, ограничивая

выработку других провоспалительных цитокинов, что, вероятно, связано с участием ИЛ-6 в завершении формирования воспалительного процесса [127].

Одним из важнейших провоспалительных цитокинов является фактор некроза опухолей – альфа (ФНО- α , TNF- α), обладающего также плеiotропным действием, участвующим в регуляции воспалительной и иммунологических реакций, обладающим цитотоксическим эффектом, регулирующим пролиферацию, дифференцировку и гибель различных клеток. TNF- α принимает непосредственное участие в регуляции всех звеньев воспалительного и иммунного ответов на действие повреждающего агента. Он является ведущим фактором, индуцирующим поляризацию M-1 фенотипов макрофагов, продуцирующих воспалительные цитокины, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др., активные кислородные радикалы, простагландины, тромбоксан В₂, лейкотриен В₄, группу хемокинов и антимикробных молекул [127, 140].

Беременность является состоянием, характеризующимся увеличением содержания провоспалительных цитокинов в крови и ротовой жидкости [86, 125]. Исследования, проведенные в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН Л.А. Ивановой (2003) [цит. по Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая, 2008] цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α показали, что в периферической крови у здоровых беременных содержание ИЛ-1 β и ФНО- α значительно превышало концентрацию у здоровых небеременных женщин. А у беременных с преэклампсией уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в периферической и пуповинной крови были многократно выше, чем у беременных без осложнений. Уровень ИЛ-8 в крови здоровых беременных и беременных с преэклампсией не имел тенденции к повышению. Вероятно, по мнению авторов, хроническая активация иммунной системы при длительно текущих отеках, вызванных беременностью, приводит к функциональному истощению некоторых иммунокомпетентных клеток крови, а цитокины играют основную роль эндотелий – активирующих молекул при преэклампсии, приводящих в конечном итоге к эндотелиальной дисфункции.

В.А. Проходной и соавт. [38, 72] проведено изучение цитокинов в периферической, пуповинной и ретроплацентарной крови, в ротовой жидкости у

здоровых беременных женщин, у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта (гингивиты, хронический генерализованный пародонтит) на 36–40 недели, а также их содержание в периферической крови и ротовой жидкости здоровых женщин доноров–добровольцев. Содержание ИЛ–1 β , ИЛ–4, ИЛ–6, ФНО– α и интерферона–гамма (γ –ИФ) у здоровых беременных выше, чем у небеременных женщин–доноров. При наличии воспалительных заболеваний пародонта наблюдалось статистически значимое повышение в периферической крови провоспалительных цитокинов – ИЛ–1 β , ИЛ–6 и ФНО– α , а содержание ИЛ–4 и γ –ИФ увеличилось статистически не значимо. У пациенток с хроническим генерализованным пародонтитом цитокиновый дисбаланс был выражен в большей степени, чем у беременных с гингивитом. Многократное повышение уровня изучаемых цитокинов было установлено в пуповинной по сравнению с периферической кровью у здоровых беременных женщин, а у беременных с воспалительными заболеваниями пародонта содержание провоспалительных цитокинов был выше, чем у здоровых беременных. Определение цитокинов в ротовой жидкости у этих же групп женщин показало, что содержание ИЛ–4, ИЛ–6 и γ –ИФ у здоровых беременных статистически значимо больше, чем у здоровых женщин–волонтеров, увеличение уровней ИЛ–1 β и ФНО– α незначительно. Однако в группе беременных женщин с воспалительными процессами в тканях пародонта наблюдается увеличение концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Уровень возрастания, провоспалительных цитокинов при этом был значительно выраженным по сравнению с противовоспалительных. Так при хроническом генерализованном пародонтите с повышением степени тяжести заболевания уровень провоспалительных цитокинов ИЛ–1 β , ИЛ–6 и ФНО– α повышался, а противовоспалительных цитокинов ИЛ–4 и γ –ИФ снижалась. Полученные результаты, свидетельствуют о низкой активности иммунной и противовоспалительной защиты в полости рта у беременных женщин, что способствует затяжному характеру течения имеющихся клинических проявлений воспалительных заболеваний пародонта [38, 85].

Аналогичные выводы были сделаны и другими авторами при изучении показателей клеточного иммунитета и содержания некоторых цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8 и трансформирующий фактор роста бета-1) в ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта и здоровых беременных женщин [112].

В итоге, результаты проведенных нами исследований подтверждают данные литературы, свидетельствующие о том, что при патологии пародонта в его тканях происходит интенсификация продукции провоспалительных цитокинов, а повышение уровней ФНО- α и ИЛ-1 β в слюне или десневой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом положительно коррелирует с тяжестью поражения [150].

Цитокиновый дисбаланс в механизмах воспалительных заболеваний пародонта первостепенен, а пародонтальная микрофлора зубной бляшки является триггерным механизмом в активации макрофагов, что в свою очередь вызывает повреждение тканей пародонта [108]. С этих позиций повышение содержания провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости, вероятно, связана с изменением общего иммунологического статуса организма женщины со значительным системным увеличением их продукции и многократным возрастанием их уровня в периферической и пуповинной крови. Об этом свидетельствует однонаправленность, в частности резкое повышение уровней провоспалительных цитокинов в периферической крови и ротовой жидкости у женщин при беременности, осложненной преэклампсией, особенно при наличии воспалительной патологии пародонта [86, 112]. С другой стороны, очевидно и то, что чистота и тяжесть воспалительных заболеваний пародонта достаточно значима. Тем не менее, изменения цитокинового профиля в смешанной слюне прежде всего зависят и отражают состояние местного иммунитета и тканей полости рта, одновременно свидетельствуя об участии в ответной реакции на воспалительный процесс иммунокомпетентных клеток плаценты и плода.

Результаты изучения содержания провоспалительных цитокинов после комплексного лечения гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Динамика содержания провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости при лечении гингивита у женщин в группах/подгруппах наблюдения, $Me [Q_1 - Q_3]$

ГПоказатель/этап наблюдения		Группа обследуемых		
		КП/КГ, $n = 34$	ПС/ОГ, $n = 25$	ОП/ОГ, $n = 30$
ИЛ-1 β	До лечения	26,6 [21,8–28,9]	68,3 [61,1–70,8] $p_1 < 0,0001$	62,9 [59,3–70,1] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,6156$
	После лечения	20,4 [18,5–26,0] $p = 0,4077$	54,8 [41,3–59,6] $p = 0,0147$ $p_1 < 0,0001$	40,6 [37,1–46,8] $p = 0,0012$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0419$
ИЛ-6	До лечения	3,13 [2,90–3,58]	11,87 [9,30–15,55] $p_1 < 0,0001$	13,2 [10,06–15,21] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,8706$
	После лечения	2,56 [2,42–3,14] $p = 0,1788$	8,74 [7,03–12,42] $p = 0,0862$ $p_1 < 0,0001$	6,58 [6,00–10,43] $p = 0,0091$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0352$
ФНО- α	До лечения	29,8 [25,4–33,8]	42,3 [40,7–50,6] $p_1 = 0,0005$	45,8 [41,6–49,4] $p_1 = 0,0007$ $p_2 = 0,2836$
	После лечения	25,4 [21,1–28,4] $p = 0,2586$	37,3 [35,4–42,6] $p = 0,1466$ $p_1 = 0,0137$	34,8 [32,0–38,2] $p = 0,0082$ $p_1 = 0,0019$ $p_2 = 0,0452$

Здесь p – уровень значимости различий до и после лечения согласно критерию Вилкоксона, p_1 – с контрольной группой согласно критерию Манна–Уитни, p_2 – с группой сравнения согласно критерию Манна–Уитни

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p < 0,05$.

У здоровых беременных женщин (КП/КГ) проведение лечебных мероприятий (профессиональная гигиена, контроль соблюдения рациональной гигиены полости рта, использование дополнительных средств гигиены полости рта (эликсиры, ополаскиватели, аутомассаж) в течение 14 дней способствовали некоторому снижению уровня провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости, которое не достигало статистической значимости ($p > 0,1$). У женщин с отеками, вызванными беременностью комплексное лечение гингивита с применением жевательного фитосубстрата (ОП/ОГ) в течение 14 дней привело к значительному уменьшению содержания изучаемых провоспалительных цитокинов ($p < 0,01$). При этом концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в ротовой жидкости после лечения статистически значимо была ниже, чем в ПС/ОГ ($p < 0,05$), хотя до лечения в ОП/ОГ и ПС/ОГ их содержание не имело статистического различия ($p > 0,5$).

Полученные результаты, таким образом, свидетельствуют об эффективности использования в комплексе терапевтических мероприятий при лечении хронического катарального гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками в III триместре оригинального жевательного фитосубстрата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность является критическим периодом для стоматологического здоровья женщины. Особенно часто у беременных женщин выявляются кариес и воспалительные заболевания пародонта, и прежде всего гингивит. Гингивиты выявляются у абсолютного большинства беременных в III триместре, а когда беременность осложняется отеками, ситуация становится критической. Эндотелиальная дисфункция является основным пусковым механизмом отеков, вызванных беременностью. Статистические данные свидетельствуют о статистически значимой взаимосвязи между заболеваниями пародонта в период беременности и тяжелыми осложнениями. Причины высокой чувствительности тканей пародонта к действию различных патогенетических факторов, которые не вызывают реакцию вне беременности продолжают быть предметом дискуссии. Одни авторы особое внимание уделяют влиянию многократно усиливающейся продукции женских половых гормонов на состояние клеток тканей пародонта, имеющим к ним специфические рецепторы и отвечающие изменением индукции пролиферации, энергетического и других видов обмена, секреции факторов иммунных защитных реакций, включая воспалительную, другие – изменению состава микрофлоры и обсемененности полости рта. Вероятно, нарушение сбалансированности биологической экосистемы полости рта во время беременности происходит в результате одновременного воздействия на состояние системного клеточного и гуморального звеньев организма женщины в целом, связанном с формированием функциональной системы мать–плацента–плод, на местный иммунитет и естественную резистентность ротовой полости и разбалансированности резидентной ее микрофлоры. Совершенно очевидно при этом, что основным этиологическим агентом воспалительных заболеваний пародонта является микрофлора полости рта, а беременность способствует его развитию и модулирует его течение.

Осложнение в виде отеков, вызванных беременностью, усугубляет изменения, происходящие в организме женщины в целом и в ротовой полости в частности при физиологически протекающей беременности. Развитие эндотелиальной дисфункции при отеках, вызванных беременностью сопровождается повышением периферического сопротивления и сужением периферических сосудов, артериальной гипертензией, снижением сердечного выброса, гемоконцентрацией, повышением вязкости и осмолярности крови, тромбогенного потенциала и нарушением проницаемости сосудов. Эти изменения неблагоприятно отражаются на процессах кровоснабжения, вызывая нарушения регионарной гемодинамики и микроциркуляции тканей пародонта. Поражение почек и нефротический синдром, рано развивающиеся при отеках, вызванных беременностью дополняют сосудистые сдвиги, приводят к нарушениям водно-солевого баланса и минерального обмена.

Таким образом, нарушения, наблюдаемые при развитии отеков, вызванных беременностью в сердечно-сосудистой системе, органах и тканях, в иммунной системе способствуют дальнейшему усугублению развития и течения воспалительных процессов в ротовой полости, что находит свое отражение в более выраженных сдвигах в клеточном (лимфопения, дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов) и гуморальном (уровень иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, про- и противовоспалительных цитокинов) звеньях иммунитета в крови, десневой и ротовой жидкостях. Отек, вызванный беременностью сопровождается интенсификацией развивающейся при беременности оксидативного стресса с накоплением в биологических жидкостях организма женщины продуктов пероксидации липидов на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов и уровня неферментативных антиоксидантов. Системный воспалительный ответ при отеках, вызванных беременностью приводит также к развитию эндогенной интоксикации, который также сопровождается выраженной гипоксией тканей, тканевой деструкцией и хронической интоксикацией организма женщины и плода.

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза воспалительных заболеваний пародонта при беременности, уровень развития кариеса, гингивита и пародонтита у беременных женщин не снижается, что свидетельствует о необходимости дальнейшей оптимизации стоматологического мониторинга и разработки стоматологического лечения данной категории пациенток. При этом нельзя упускать из внимания то важное обстоятельство, что у беременных женщин имеются определенные ограничения применения фармакологических средств и других лечебно–профилактических подходов. Основным компонентом комплексного лечения гингивита является местная противовоспалительная и антибактериальная терапия, выбор средств для которой при беременности и особенно, осложненной отеком, вызванным беременностью, значительно ограничен. Неслучайно наибольшее распространение для лечения воспалительных заболеваний пародонта у беременных получили лекарственные средства растительного происхождения, которые содержат биологически активные вещества, оказывающее комплексное воздействие и обладающие мягкостью действия и низкой токсичностью.

Современная стоматология для комплексного лечения гингивита использует растительные препараты, выпускаемые в различных формах (раствор для полоскания, орошений и примочек, спреи, зубные пасты, элексиры, жевательные резинки, пластинки, мази и др.).

В связи с изложенным целью проведенного настоящего исследования явилась оценка эффективности комплексного лечения хронического катарального гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью с использованием жевательного фитосубстрата. При этом одной из задач исследования была разработка этого оригинального эффективного жевательного фитосубстрата. При определении эффективности проводимого лечения хронического катарального гингивита в III триместре у женщин с физиологическим течением беременности и у женщин с отеками, вызванными беременностью, изучали стоматологический статус и гигиеническое состояние тканей пародонта до и после 14 дней лечебно–профилактических мероприятий. Кроме, того в ротовой жидкости здоровых

небеременных женщин, здоровых беременных женщин и женщин с отеками, вызванными беременностью определяли уровень некоторых физико–химических и биохимических показателей, провоспалительных цитокинов, продуктов перекисного окисления липидов, активность антиоксидантных ферментов и веществ среднемoleкулярной массы.

Система лечебно–профилактических мероприятий согласовывалась с акушером–гинекологом и осуществлялась в течение 14 дней и все изучаемые стоматологические и лабораторные показатели определялись у женщин до и после лечения. Лечебно–профилактические мероприятия включали опрос и проведение беседы о навыках, мотивации и необходимости регулярных профилактических мероприятий здоровья полости рта, изучение стоматологического статуса и гигиенического состояния полости рта, проведение профессиональной гигиены, прием витаминов и макро– и микроэлементов, соблюдение рационального питания, рациональную и контролируемую гигиену полости рта, аутомассаж при чистке зубов, использование дополнительных средств гигиены полости рта (элексиры, ополаскиватели). Кроме того, одна группа женщин с отеками, вызванными беременностью (ОП/ОГ) и хроническим катаральным дважды в сутки жевала пластинки жевательного фитосубстрата, состоящие из 1,0 г пчелиного воска и 0,1 г экстракта сбора, включающего кору дуба, соплодьё ольхи, почки березы, цветки ромашки, травы чабреца, а другая группа женщин с отеками, вызванными беременностью и хроническим катаральным гингивитом (ПС/ОГ) пластинки, состоящая из 1,0 г пчелиного воска.

Состав жевательного фитосубстрата был разработан с учетом лекарственных растений, обладающих противовоспалительным, бактериостатическим, бактерицидным, вяжущим, антиоксидантным и антиаллергическим действием, разрешенных к применению в медицине (Государственная фармакология–XI). Предварительное изучение в условиях *in vitro* показало наличие у экстракта антимикробной, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностей. Проведено исследование острой токсичности сбора лекарственных растений.

После обследования 79 женщин с вызванными беременностью отеками и 48 пациентов с физиологическим течением беременности в возрасте 18–34 года во II и III триместрах, для последующих исследований были отобраны женщины с хроническим катаральным гингивитом: 55 с беременностью, отягощенной отеками, вызванными беременностью и 34 с физиологическим течением гестации в III триместре. Кроме того была получена для исследования ротовая жидкость у 26 здоровых небеременных женщин–добровольцев, соизмеримых по возрасту с группой пациентов для изучения физико–химических и биохимических показателей ротовой жидкости.

В последующем исследовании женщины с отеками, вызванными беременностью были разделены методом случайной выборки на основную подгруппу основной группы (30 пациенток, получали комплексное лечение с использованием жевательного фитосубстрата) и подгруппу сравнения основной группы (25 пациенток, получали комплексное лечение с использованием пластинок пчелиного воска для жевания). По степени тяжести воспалительного поражения пародонта (РМА) ОП/ОГ и ПС/ОГ практически не отличались, более, чем у половины пациенток был хронический катаральный гингивит по индексу РМА средней степени тяжести, хронический катаральный гингивит по индексу РМА легкой и тяжелой степени диагностировался примерно в равных соотношениях. В ПК/КГ беременных без осложнений превалировал хронический катаральный гингивит по индексу РМА легкой и средней степени тяжести и лишь в 17,6 % случаев по индексу РМА тяжелой степени.

При оценке гигиены полости рта по ИЗН до лечения 2/3 пациенток ОП/ОГ и ПС/ОГ имели неудовлетворительную гигиену, после проведенного лечения в ОП/ОГ неудовлетворительной гигиены не наблюдалось ($p < 0,001$), а улучшение показателя ИЗН в другой группе было также статистически значимым ($p < 0,001$), но менее выраженным по сравнению с ОП/ОГ ($p < 0,001$). Определение ранговой корреляции (коэффициент Спирмена, R_s), [24] между этими показателями (индексами ИЗН и КПИ) не случайно выявил наличие высокой положительной взаимосвязи ($R_s = 0,92$, $p < 0,0001$). После проведенного лечения в ОП/ОГ резко

снизились и индекс кровоточивости (ИК), статистически значимо превышая таковой после лечения в ПС/ОГ ($p < 0,01$). В ОП/ОГ после комплекса лечебно – профилактических мероприятий женщин с кровоточивостью десен в пределах 30 секунд и кровоточивостью при приеме пищи или чистке зубов не было выявлено, в то время как в ПС/ОГ и ПК/КГ они сохранились.

Терпевтический эффект комплексного лечения с применением жевательного фитосредства было установлено и при изучении степени выраженности и обширности воспалительного процесса слизистой десны согласно индекса РМА. В основной подгруппе женщин после проведенной терапии тяжесть гингивита соответствовала состоянию, имелся риск заболевания, в то время как при проведении традиционных лечебно – профилактических мероприятий (ПС/ОГ) у 12 % женщин она соответствовала средней степени тяжести и 32,0 % – легкой степени. Индексы РМА в ОП/ОГ и ПС/ОГ до лечения не отличались, составлял соответственно $53,1 \pm 4,07$ и $54,6 \pm 4,18$ ($p > 0,5$), а после лечения в ПС/ОГ снизился до $34,8 \pm 3,11$, в ОП/ОГ – значительно до $24,6 \pm 2,18$ ($p < 0,01$). При этом после проведенного лечения в ОП/ОГ преимущественно выявлялся хронический катаральный гингивит по индексу РМА легкой степени тяжести (96,7%), а в ПС/ОГ пациенты с легкой степенью тяжести по индексу РМА составляли только 64,0 %, а у остальных 36,0 % диагностировалась средняя степень тяжести. Более того в ОП/ОГ после лечения хронического катарального гингивита отсутствовал у 60,0 % женщин с вызванными беременностью отеками в III триместре, а в ПС/ОГ таковые беременные женщины в III триместре с отеками, вызванные беременностью составили лишь 24,0 %.

Положительный эффект проведенного комплексного лечения выразились в заметном уменьшении признаков воспаления – отека и гиперемии десны, болезненных ощущений при надавливании на десну, болей в деснах при приеме пищи и при чистке зубов, кровоточивости десен независимо от степени тяжести гингивита. В целом получены объективные данные у женщин с вызванными беременностью отеками в III триместре, свидетельствующие о преимуществе применения пластинок жевательного фитосубстрата в комплексном лечении

хронического катарального, включающем профессиональную чистку зубов, аутомассаж, рациональную и контролируемую гигиену полости рта с использованием при необходимости элексиров, ополаскивателей, по сравнению с применением в комплексе указанных мероприятий для жевания пластинок пчелиного воска, а так же при стандартном лечении гингивита у беременных женщин без осложнений. Важно при этом отметить то обстоятельство, что при осложнении отеками, вызванными беременностью в III триместре, наблюдается статистически значимый рост всех пародонтальных и гигиенических индексов состояния полости рта относительно физиологического течения гестации ($p < 0,1$).

Об эффективности лечения хронического катарального гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками свидетельствуют и данные, полученные при изучении некоторых физико-химических и биохимических показателей ротовой жидкости.

При физиологическом течении беременности в III триместре у женщин наблюдались снижение скорости саливации и рН смешенной слюны, повышение ее вязкости, а при осложнении отеками, вызванными беременностью эти изменения, нарастали. При комплексном лечении с использованием жевательного фитосубстрата скорость слюноотделения значительно возрастала ($p < 0,001$), рН слюны повышалась ($p < 0,05$), вязкость снижалась ($p < 0,05$). Наблюдаемые сдвиги в ОП/ОГ были статистически значимы. В ПС/ОГ после проведенного лечения достоверные изменения претерпевали также скорость слюноотделения, вязкость слюны и рН, но при уровне значимости лишь $p < 0,05$, а в ПК/КГ изменения физико-химических показателей не были достоверны ($p > 0,2$). Оценка ранговой корреляции между физико-химическими показателями ротовой жидкости и пародонтальными индексами выявили наличие средней силы отрицательной взаимосвязи между РМА и рН ($R_s = -0,56$, $p < 0,01$), между КПИ и рН ($R_s = -0,39$, $p < 0,05$), между КПИ и показателем скорости слюноотделения ($R_s = -0,37$, $p < 0,05$), между ИК и рН ($R_s = -0,42$, $p < 0,05$), между ИК и скоростью слюноотделения ($R_s = -0,36$, $p < 0,05$). Также была выявлена слабая положительная связь между показателями вязкостью слюны и индексом кровоточивости (ИК) ($R_s = 0,31$,

$p<0,05$). Među другими показателями (скорость слюноотделения, вязкость смешанной слюны) с индексами РМА, КПА и ИЗН корреляция практически отсутствовала (Таблица 36).

Таблица 36 – Ранговая корреляция (коэффициент Спирмена, R_s) между физико–химическими показателями и стоматологическими индексами в ротовой жидкости в группах наблюдения в III триместре ($n=55$)

Показатели	Скорость слюноотделения	Вязкость слюны, μ	pH слюны
ИЗН	-0,22 $p=0,231$	0,20 $p=0,465$	-0,19 $p=0,504$
РМА	-0,17 $p=0,523$	0,18 $p=0,511$	-0,56 $p=0,008$
КПИ	-0,37 $p=0,031$	0,27 $p=0,058$	-0,39 $p=0,028$
ИК	-0,36 $p=0,033$	0,31 $p=0,043$	-0,42 $p=0,023$

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p<0,05$.

Беременность в сочетании с хроническим катаральным гингивитом отражалась на содержание некоторых биохимических показателей в ротовой жидкости. В ротовой жидкости беременных с хроническим катаральным гингивитом при физиологическом течении гестации (КГ) по сравнению с небеременными повышались уровни Са (незначительно) и белка, снижались уровни Mg, P и мочевины. Осложнения в виде отеков, вызванных беременностью, сопровождались снижением в ротовой жидкости содержания фосфора и повышением белка, уровни кальция, магния и мочевины не претерпевали достоверных изменений. Проведение лечения способствовало снижению содержания в ротовой жидкости кальция, магния и белка, повышению фосфора и мочевины. Статистически значимые различия при этом между ОП/ОГ и ПС/ОГ выявлялись лишь относительно содержания фосфора, мочевины и белка при $p<0,05$.

Воспалительный процесс сопровождается усиленным образованием активных форм кислорода, интенсификацией процессов свободнорадикального окисления. Повышение ПОЛ при воспалительных заболеваниях пародонта происходит на фоне снижения факторов физиологической антиоксидантной защиты ферментативного и неферментативного звена в полости рта. Беременность сопровождается развитием окислительного стресса, который связан прежде всего с активной продукцией свободных радикалов плацентой. Осложнение отеками, вызванными беременностью, приводит к усилению оксидативного стресса, с превалированием прооксидантных факторов. Определение такого маркера липидпероксидации как продукты, взаимодействующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК–АП), в наших исследованиях также показало увеличение их содержания в ротовой жидкости в III триместре у беременных женщин с физиологическим течением гестации и с хроническим катаральным гингивитом, и еще более значительное повышение их уровня на этом фоне при осложнении беременности отеками. При этом активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы при хроническом катаральном гингивите у женщин с физиологическим течением беременности несколько повышалось (КГ). В ОП/ОГ и хроническим катаральным гингивитом их активность статистически значимо снижалась, характеризуя истощение резервов физиологической антиоксидантной защиты тканей пародонта. Проведение лечебных мероприятий приводило к снижению содержания ТБК–АП и повышению активности СОД, ГПО и каталазы, характеризуя повышение антиокислительного потенциала ротовой жидкости. Включение в комплексное лечение хронического катарального гингивита пластинок жевательного фитосубстрата (ОП/ОГ) приводило к более выраженному улучшению антиоксидантного статуса тканей пародонта и снижению уровня интенсивности окислительного стресса по сравнению с традиционным лечением (ПС/ОГ), отражая эффективность проводимой терапии. При этом, вероятно, ключевую роль играют не только улучшение стоматологического статуса и гигиены полости рта пациенток, но и общего

состояния организма женщины. В пользу такого предположения свидетельствуют результаты определений ранговой корреляции между показателями оксидантно–антиоксидантного статуса и пародонтологических индексов РМА, ИЗН, КПИ и ИК (Таблица 37).

Стоматологические индексы имели статистически значимую прямую корреляцию средней силы (для ИЗН, $p < 0,05$ и для КПИ, $p < 0,05$) и высокой силы (для РМА, $p < 0,001$) с уровнем ТБК–активных продуктов в ротовой жидкости беременных женщин. Из определяемых антиоксидантных ферментов обратную корреляционную связь средней силы ($R_s > 0,3$, $p < 0,05$) выявила лишь активность каталазы ротовой жидкости с определяемыми стоматологическими индексами, а активности СОД и ГПО имели статистически незначимую отрицательную корреляцию.

Таблица 37 – Ранговая корреляция (коэффициент Спирмена, R_s) показателей оксидантно–антиоксидантного статуса со стоматологическими индексами в ротовой жидкости в подгруппах наблюдения в III триместре ($n=55$)

Показатели	ТБК – АП	СОД	ГПО	Каталаза
ИЗН	0,32 $p=0,038$	–0,16 $p=0,543$	–0,18 $p=0,512$	–0,30 $p=0,040$
РМА	0,66 $p < 0,001$	–0,15 $p=0,522$	–0,24 $p=0,189$	–0,37 $p=0,031$
КПИ	0,35	–0,17	–0,19	–0,35
	$p=0,035$	$p=0,524$	$p=0,481$	$p=0,036$
ИК	0,25 $p=0,067$	–0,21 $p=0,202$	–0,12 $p=0,623$	–0,29 $p=0,047$

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p < 0,05$.

Воспалительный процесс сопряжен с изменением цитокинового баланса. Цитокины усиливают фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода, активируют эндотелий, способствуя экспрессии адгезионных факторов, повышению прокоагулянтной активности крови и проницаемости сосудов. Определение уровня провоспалительных цитокинов – ИЛ1 β , ИЛ–6 и ФНО– α показал, что при хроническом катаральном гингивите у беременных с

физиологическим течением в ротовой жидкости их уровень резко увеличивается, а при осложнениях в виде отеков, вызванных беременностью, повышается многократно. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости, вероятно, связана с изменением общего иммунологического статуса организма женщины при беременности, осложненной отеками, с увеличением их уровня в периферической крови в результате развития системного воспалительного ответа и участия в этом процессе иммунокомпетентных клеток плаценты и плода.

В результате проводимого лечения хронического катарального гингивита у беременных женщин с отеками, вызванными беременностью с включением жевательного фитосубстрата в ротовой жидкости содержание провоспалительных цитокинов статистически значимо уменьшилось по сравнению с группой женщин с вызванными беременностью отеками, получавших традиционное общепринятое лечение.

Корреляционный анализ между стоматологическими индексами и уровнем провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости (Таблица 38) показывает наличие статистической достоверности прямой связи преимущественно средней силы ($p < 0,05$). Статистически сильная связь имеется между показателями индекса кровоточивости и ФНО- α ($p < 0,0001$), а также между ИЛ-6 и ИЗН ($p < 0,001$).

Эти результаты позволяют прийти к заключению, что изменения цитокинового профиля в ротовой жидкости, прежде всего, отражает состояние тканей и местного иммунитета полости рта.

Таблица 38 – Ранговая корреляция (коэффициент Спирмена, R_s) уровня провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости со стоматологическими индексами в III триместре в подгруппах наблюдения ($n=55$)

Показатели	ИЗН	ИК	РМА	КПИ
ИЛ-1в	0,51 $p=0,019$	0,68 $p < 0,001$	0,62 $p=0,009$	0,48 $p=0,020$

Продолжение таблицы 38

ИЛ–6	0,71 <i>p<0,0001</i>	0,47 <i>p=0,020</i>	0,47 <i>p=0,020</i>	0,49 <i>p=0,020</i>
ФНО–6	0,52 <i>p=0,018</i>	0,84 <i>p<0,0001</i>	0,36 <i>p=0,034</i>	0,54 <i>p=0,010</i>

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия при $p<0,05$.

Эффективность проводимого комплекса лечения хронического катарального гингивита у женщин с вызванными беременностью отеками была установлена и при изучении содержания в смешанной слюне веществ среднемoleкулярной массы, характеризую наличие взаимосвязи эндогенной интоксикации, развивающейся при развитии отека, с состоянием тканей полости рта. Эти результаты косвенно подтверждают данные литературы взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта с такими осложнениями беременности, как преждевременные роды и недоношенность, низкий вес детей при рождении, нарушение роста плода, гестоз и преэклампсия [99, 129, 160].

Таким образом, проведенные исследования и анализ литературы показывают, что осложнение беременности в виде отеков, вызванных беременностью, сопровождается увеличением частоты развития и тяжести течения воспалительных заболеваний пародонта, чаще всего гингивита. Об этом свидетельствуют повышение показателей стоматологических индексов – ИЗН, ИК, и РМА. Комплекс лечения хронического катарального гингивита, включающий проведение профессиональной гигиены полости рта, использование в течение 14 дней дважды в день пластинок оригинального жевательного фитосубстрата, включающего экстракта коры дуба, соплодии ольхи, почки березы, цветов ромашки и травы чабреца, оказывало выраженный терапевтический эффект, снижая показатели пародонтального статуса и гигиены полости рта, вязкости слюны, повышая скорость саливации и рН смешанной слюны, способствуя уменьшению в ней содержания кальция, магния и общего белка, увеличению – фосфатов и мочевины. Комплексное лечение хронического катарального гингивита, кроме, того более эффективно, чем стандартная (общепринятая) терапия изменяло прооксидантно–антиоксидантный профиль

ротовой жидкости, снижая уровень вторичных продуктов перекисного окисления липидов и повышая активность антиоксидантных ферментов, способствовал падению в ней содержания провоспалительных цитокинов и молекул средней массы.

ВЫВОДЫ

1. Отклонения в состоянии стоматологического здоровья у женщин с отеками вызванными беременностью проявляются абсолютной (100%) поражаемостью и средним уровнем интенсивности кариеса зубов ($KПУ= 7,8\pm 0,56$), неудовлетворительной гигиеной полости рта ($PI= 2,33\pm 0,13$), 100%-ой поражаемостью гингивитом, преимущественно (62,0%) в форме генерализованного катарального гингивита средне-тяжелого течения (среднегрупповые индексы $KПИ=2,38\pm 1,1$ и $РМА = 53,85 \pm 4,12\%$) с манифестными отечно-болевым и геморрагическим симптомами ($ИК=2,96\pm 0,04$), нечасто на фоне аномалий мягкотканного комплекса губ и языка и скученного положения зубов (соответственно в 10,1% и 12,6% случаев). Пародонтологический статус женщин с физиологическим течением беременности отличают достоверно менее высокие, в сравнении с пациентами основной группы, показатели индекса зубного налета ($PI= 1,69\pm 0,12$; $p=0,0081$), индекса кровоточивости ($1,65\pm 0,35$ $p<0,001$) и индекса $РМА$ ($33,6\pm 2,25$ $p< 0,01$), что объективизирует меньшую частоту выявления, преимущественно (6,45%) локализованный характер и легкое течение хронического катарального воспаления десны ($K05.10$). Различия в структуре, тяжести клинических проявлений воспаления десневого комплекса у пациенток сравниваемых групп определяют особенности методических подходов к лечению гингивита при различном течении беременности.

2. Включение в комплекс пародонтологического лечения женщин с отеками, вызванными беременностью жевательного фитосубстрата способствует нормализации физико-химического гомеостаза ротовой жидкости: снижению вязкости до $1,97\pm 0,161 \mu$ и кислотности до $6,91\pm 0,066$, содержания магния до $0,68\pm 0,016$ ммоль/л и белка до $2,44\pm 0,128$ г/л, а также повышению концентрации фосфора до $3,56\pm 0,133$ ммоль/л и мочевины до $3,78\pm 0,109$ ммоль/л.

3. Развитие хронического катарального гингивита у пациенток с отеками, вызванными беременностью, ассоциировано с достоверным, в сравнении с показателями соматически сохраненных женщин с интактной полостью рта,

изменениями физико-механических (снижение рН, скорости саливации и повышение вязкости), биохимических (повышение содержания общего белка и кальция, снижение уровня мочевины, фосфора и магния, снижение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы на фоне нарастания продуктов перекисного окисления липидов) и иммунологических показателей (нарастание уровня провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-6, TNF-a) ротовой жидкости.

4. Разработаны оригинальный состав и технология изготовления новой лекарственной формы жевательного фитосубстрата для лечения гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью; в условиях эксперимента продемонстрирована антимикробная, антиоксидантная, мембраностабилизирующая активность и отсутствие токсичности его водных растворов, обосновывающие патогенетическую направленность и безопасность применения для пародонтологического лечения беременных женщин.

5. Разработан и защищен патентом РФ оригинальный способ лечения хронического катарального гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью, эффективность которого подтверждена достоверно более положительной, в сравнении с традиционным лечением гингивита, динамикой пародонтологических показателей в проспективном сравнительном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании (снижение ИЗН до показателя хорошей гигиены полости рта – $0,24 \pm 0,016$, кровоточивости десен по ИК до $0,66 \pm 0,11$, КПИ до $0,71 \pm 0,09$, степени воспаления десны по РМА до $21,6 \pm 2,18$).

6. Результаты биохимических исследований ротовой жидкости у лиц сравниваемых групп обосновывают патогенетическую направленность, преимущества, высокую клиническую эффективность лечения хронического катарального гингивита с использованием жевательного фитосубстрата у пациенток с отеками, вызванными беременностью (снижение уровня молекул средней массы до $17,14 [16,11-17,8]$ усл.ед., интенсивности перекисного окисления липидов ТБК–АП - с $0,68 [0,58-0,77]$ мкмоль/л до $0,36 [0,27-0,49]$

мкмоль/л, повышение активности ферментов - СОД с 30,0 [22,9–32,9] ЕД/мг белка до 38,9 [29,6–44,7] ЕД/мг белка, ГПО – с 0,30 [0,25–0,32] ЕД/мг белка до 0,39 [0,32–0,45] ЕД/мг белка, каталазы - с 8,3 [7,209,5] мкмоль/мин×мг белка до 10,0 [8,4–11,2] мкмоль/мин×мг белка.

7. Результаты сравнительного анализа клинко-иммунологических параллелей подтверждают терапевтический противовоспалительный эффект комплексного, с использованием жевательного субстрата, лечения гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью, по достоверному снижению уровней противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости IL-1 β до 40,6 [37,1–46,8] пг/ мл, IL-6 соответственно до 6,58 [6,0–10,43] пг/ мл; TNF- α до 34,8 [32,0–38,2] пг/ мл.

Полученные нами результаты исследования позволяют определить эффективность применения оригинального фитосубстрата в комплексном лечении хронического катарального гингивита, курс лечения, которых составляет 14 дней.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Проведенный клинических и лабораторных исследований установили наличие изменений в тканях пародонта у беременных женщин в виде хронического катарального гингивита более выраженные в ОП/ГО. Выявлены биохимические отклонения в составе ротовой жидкости: увеличение молекулы средней массы, кальция, магния, белка, содержания провоспалительных цитокинов, вязкости, снижением активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы, скорости саливации, мочевины, рН и фосфора. Исходя из полученных данных доказана эффективность применения в комплексном лечении хронического катарального гингивита беременных, разработанного нами оригинального фитосубстрата.

Результаты определения физико–химических и биохимических показателей смешанной слюны могут быть использованы при оценке эффективности профилактики и лечения хронического катарального у женщин, при беременности, осложненной вызванными беременностью отеками.

В комплексном лечении хронического катарального гингивита у женщин с отеками, вызванными беременностью рекомендуется использовать пластинки жевательного фитосубстрата на основе 1,0 г пчелиного воска с добавлением 0,1 г водного экстракта коры дуба, соплодий ольхи, почки березы, цветков ромашки, травы чабреца, обладающего противовоспалительным, бактериоцидным, антиоксидантным действием. Курс использования в течение 14 дней по 2 раза в день между приемами пищи до полного обесцвечивания (12–15 мин) жевательной пластинки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
АФК – активные формы кислорода
АЧТВ–активированное частичное тромбопластиновое время
БХА – биохимический анализ крови
ВЗП - воспалительные заболевания пародонта
ГПО – глутатионпероксидаза
ГР – глутатионредуктаза
ИЗН – индекс зубного налета
ИК – индекс кровоточивости
ИЛ – интерлейкины
ИМТ – индекс массы тела
ИФ – интерферон
КПУ – интенсивность кариеса
КПИ – комплексный периодонтальный индекс
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ММП – матриксная металлопротеиназа
МНО–международное нормализованное отношение
МСМ – молекулы средней массы
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПТВ–протромбиновое время
ПР - патологии полости рта
РВНС – расстройство вегетативной нервной системы
СОД – супероксиддисмутаза
ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТХУ – трихлоруксусная кислота

ТИМП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ

ФНО – фактор некроза опухолей

CD – (cluster или center differentiation) – кластеры или центры дифференциации, антигены поверхности клеточной мембраны

IL – интерлейкины

PMA – папиллярно–маргинальный индекс

TNF – семейство факторов некроза опухолей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода, В.Г. Атрушкевич [и др.] // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 211-222.
2. Алгоритм оказания стоматологической помощи беременным / Е.Н. Анисимова, Л.А. Аксамит, А.А. Цветкова, А.М. Голикова // Эндодонтия Today. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 65-68.
3. Александров, Е.И. Особенности микробиологического и иммунологического состояния у беременных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гестационного сахарного диабета / Е.И. Александров // Вестник ВолгГМУ. – 2020. – № 3 (75). – С. 83–86. DOI 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-83-86
4. Александрова, А.А. Оценка стоматологического статуса и разработка комплекса индивидуальной гигиены полости рта у беременных с сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Александрова Анна Алексеевна. – СПб., 2017. – 16 с.
5. Анализ распространенности заболеваний тканей пародонта у беременных женщин / С.В. Микляев, А.В. Сущенко, А.Д. Козлов [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 2 (70). – С. 25–28.
6. Апресян, С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях / С.В. Апресян; под ред. В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 535 с.
7. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина; под ред. В. Х. Хавинсона. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 103 с.

8. Ахильгова, З.С. Заболевания пародонта и преждевременные роды (обзор литературы) / З.С. Ахильгова // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2018. – № 1. – С. 159–165.
9. Балвант, Р. Пародонтит матери в период беременности: риски развития системных заболеваний и влияние на плод / Р. Балвант // Пародонтология. – 2018. – Т. 17, № 2 (65). – С. 43–47.
10. Бахмудов, Б.Р. Чистота развития, клиническая картина, гистологическая характеристика и лечение эпулиса у беременных женщин / Б.Р. Бахмудов // Новое в стоматологии. – 2015. – № 1. – С. 54–60.
11. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л. : Медгиз, 1963. – 146 с.
12. 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.
13. Булатова, В.Р. Пилотное исследование содержания кальция и фосфора в ротовой жидкости беременных женщин / В.Р. Булатова, А.В. Бутвиловский, А.С. Волчок // Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний: сборник статей международной научно–практической конференции 2-й кафедры терапевтической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». - Минск, 2019. – С. 26–28.
14. Вейцман, Л.Д. Особенности медикаментозной терапии беременных женщин на стоматологическом приеме / Л.Д. Вейцман // Молодой ученый. – 2019. – № 18 (256). – С. 145–147.
15. Веркина, Е.Н. Синдром эндогенной интоксикации как предиктор осложненного течения беременности и родов у женщин различных возрастных групп / Е.Н. Веркина, В.В. Давыдов, В.Г. Чикин // Международный научно–исследовательский журнал. – 2018. – № 1–2 (67). – С. 39–41.

16. Влияние компонентов метаболического синдрома на развитие хронического генерализованного пародонтита / К.Г. Карakov, Г.В. Касимова, А.В. Еременко [и др.] // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 1 (82). – С. 15–19.
17. Влияние окислительного стресса на организм человека / В.Э. Цейликман, А.А. Лукин // Международный научно–исследовательский журнал. – 2022. – № 3–1 (117). – С. 206–211.
18. Возрастзависимые изменения буккального эпителия человека / Е.А. Семенцова, Л.Г. Полушина, Е. В. Мандра [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 47-52.
19. Возрастные особенности буккального эпителия практически здоровых людей. / В.В. Базарный, Ю.В. Мандра, А.П. Сиденкова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 6. – С. 345-349.
20. Геномный состав микробиот зубодесневой борозды и пародонтального кармана у лиц молодого возраста / С.Л. Блашкова, Т.Н. Модина, А.К. Абдрахманов [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 19-25.
21. Гестоз как фактор риска стоматологического здоровья беременных женщин / А.М. Торчинов, Э.М. Кузьмина, М.В. Мазуркевич [и др.] // Проблемы репродукции. - 2009. - Специальный выпуск: Материалы III Международного конгресса по репродуктивной медицине. — С. 123-124.
22. Гингивит беременных, причины, формы, клиника. Влияние на организм матери и плода / Ж.А. Семелева, Л.Н. Галегашвили, Е.Д. Костригина, Л.А. Зюлькина // Тенденции развития современного естествознания и технических наук: сборник научных трудов по материалам научно–практической конференции. – Белгород, 2017. – С. 143–145.
23. Гинекология: Национальное руководство / А.Н. Абубакиров, Л.В. Адамян, О.В. Азиев [и др.] ; под ред. Г.М. Савельевой [и др.]. – 2–е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 1006 с.
24. Гланц, С. Медико – биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 438 с.

25. Гноевая, Л.В. Клинико–иммунологические особенности заболеваний пародонта у беременных женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21; 14.00.36 / Гноевая Людмила Валентиновна. – М, 1988. – 22 с.
26. Голикова, А.М. Особенности оказания стоматологической помощи беременным женщинам в условиях амбулаторного стоматологического приём: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Голикова Анастасия Михайловна. – М., 2020. – 18 с.
27. Государственная Фармакопея Российской Федерации : в 4–х т. – 14–е изд. – М. : Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2018. – Т.4. – 1832 с.
28. Грудянов, А.И. Заболевания пародонта : учебно–методическое руководство / А.И. Грудянов. – 2–е изд., доп. и перераб. – М. : ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2022. – 416 с.
29. Данилина, Е.В. Клинико – иммунологическое обоснование эффективности профилактики и лечения заболеваний пародонта беременных женщин с железодефицитной анемией: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Данилина Екатерина Владимировна. – Саратов, 2020. – 28 с.
30. Диагностические возможности лабораторного контроля цитокинового статуса десневой жидкости при воспалительных и остеодеструктивных процессах в пародонте / К.В. Миронычева, Ш.Г. Кипиани, Е.С. Максюкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 9 (177). – С. 28–32.
31. Динамика клинических и иммунологических показателей при комплексном лечении эндопародонтальных поражений, включающем лазерную терапию / С.Л. Блашкова, Е.В. Крикун, И.Г. Мустафин [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2021. - Т. 102, №3. - С. 322-328. doi: [10.17816/KMJ2021-322](https://doi.org/10.17816/KMJ2021-322)
32. Дубинская, В.А. Использование биотест – систем при поиске фитопрепаратов, обладающих антимикробным действием / В.А. Дубинская, Н.Б. Попова, А.Г. Тадевосян // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы III международного съезда. – СПб. : Пушкин, 1999. – С. 24–27.

33. 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.
34. Еловикова, Т.М. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта: учебное пособие / Т.М. Еловикова, С.С. Григорьев. – Екатеринбург: Издательский Дом "ТИРАЖ", 2018. – 136 с.
35. Жукова, Е.Д. Исследование биохимического статуса ротовой жидкости у беременных / Е.Д. Жукова, А.О. Мутных // Молодежь и медицинская наука в XXI веке : сборник трудов XX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Киров : КГМУ, 2019. – С. 328.
36. Замалеева, Р.С. Гестоз / Р.С. Замалеева // Здоровье семьи. – 2019. – С. 15–19. Режим доступа: <https://zdorovie7i.ru/blog/gestoz-avtor-stati-vrach-akusher-ginekolog-doktor-medicinskih-nauk-professor-zamaleeva-rozaliya-semenovna.html> (Дата обращения: 02.02.2019)
37. Зойиров, Т.Э. Стоматологическое здоровье беременных женщин (обзор литературы) / Т.Э. Зойиров, Ш.А. Содикова // Вестник науки и образования. – 2020. – № 22–3 (100). – С. 44–52.
38. Изменение врожденных защитных иммунных механизмов полости рта у беременных женщин в динамике гестационного периода / В.А. Проходная, И.М. Быков, Т.В. Гайворонская [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1. – С.70–73.
39. Изучение осмотической активности поликомпонентного геля репаративного действия / Е.Б. Никифорова, К.И. Мелконян, Д.В. Веселова [и др.] // Медико–фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24, № 6. – С.79–83.
40. Интоксикационный синдром у стоматологических больных и его верификация / Л.Б. Петросян, А.В. Цимбалистов, Т.А. Лопушанская, М.Я. Малахова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация – 2018. – № 3 (41). – С. 379–392.
41. Исомов, М. Мониторинг стационарной и амбулаторной реабилитации беременных женщин с воспалительными заболеваниями челюстно–лицевой

области / М. Исомов, К. Шомуродов, К. Олимжонов // *Стоматология*. – 2020. – № 2 (79). – С. 21–24.

42. Исследование роли слюнных желез в патогенезе стоматологических заболеваний у беременных / Ю.Г. Чумакова, К.Н. Косенко, А.П. Левицкий, О.И. Скиба // *Вестник стоматологии*. – 1995. – № 3. – С. 199–202.

43. Камилов, Ф.Х. Биохимия ротовой полости: учебное пособие / Ф.Х. Камилов. – Уфа: Изд – во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015. – 123 с.

44. Карахалис, Л.Ю. Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности / Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцев, Н.В. Ли // *Доктор. Ру*. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 21–25.

45. Киселева, Е.А. Иммунокоррекция в комплексном лечении и профилактике хронических воспалительных и неопластических стоматологических заболеваний / Е.А. Киселева. – Кемерово: КемГМА, 2011. – 121 с.

46. Климов, В.А. Стоматологическая помощь беременным / В.А. Климов // *Справочник врача общей практики*. – 2020. – № 2. – С. 49–54.

47. Клиническая информативность хемокинов ротовой жидкости при хроническом пародонтите / В.В. Базарный, Ю.В. Мандра, Л.Г. Полушина [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 345–352.

48. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева, Е.В. Ших. – М. : ГЭОТАР–МЕДИА, 2021. – 880 с.

49. Клиническая эффективность применения препарата «Лизобакт» для профилактики и лечения заболеваний пародонта беременных женщин с железодефицитной анемией (ЖДА) / Е. В. Данилина, В.Ф. Михальченко, Т.Ф. Данилина [и др.] // *Медико–фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2019. – Т. 21, № 9. – С. 83–87.

50. Князева, Т.П. Лечение и профилактика гингивита у беременных женщин / Т.П. Князева // *Актуальные проблемы детской стоматологии и ортодонтии : сборник научных статей XI международной научно–практической конференции по детской стоматологии в рамках IV Дальневосточного Стоматологического конгресса*. – Хабаровск, 2021. – С. 91–95.

51. Козорез, Е.М. Морфологический анализ эпителия слизистой оболочки десны в различные периоды беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.15 / Козорез Елена Михайловна. – Новосибирск, 2005. – 22 с.
52. Комбинированное применение фитопрепаратов у пациентов с хроническим пародонтитом: экспериментальные и прикладные аспекты / С.А. Абдурахманова, Г.С. Рунова, Е.В. Ипполитов [и др.] // Клиническая стоматология. – 2020. – № 1 (93). – С. 12.
53. Концентрация прокальцитонина ротовой жидкости в норме и при пародонтите / О.С. Гилева, Ю.В. Мандра, Е.Ю. Сивак [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2021. - Т. 38, № 4. - С. 62-69.
54. Концепция охраны репродуктивного здоровья населения РФ на 2016-2025 годы утверждена Указом Президента в октябре 2007 года (Указ от 09.10.2007 №1351: [Электронный ресурс]. Режим доступа://vosp.sr.ru/wp-content/uploads/2017/02/konceptsiya.pdf
55. Коршикова, Ю.И. Фитотерапия (по материалам лекций) / Ю.И. Коршикова. – М. : СпутникПлюс, 2019. – 487 с.
56. Кузьмина, Э.М. Эффективность применения зубной пасты, содержащей антиоксидант и экстракты лекарственных растений, у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Э.М. Кузьмина, С.А. Васина, К.К. Борчалинская // Dental Forum. – 2015. – № 2. – С. 54–56.
57. Леонтьев, В.К. Полость рта – понятие, особенность структуры, функции и процессов / В.К. Леонтьев // Dental community. – 2019. – № 1. - С. 89–92.
58. Макарова, О.В. Оценка стоматологического статуса и информированности по вопросам медицинской профилактики основных стоматологических заболеваний беременных женщин в 1–й женской консультации Минска / О.В. Макарова, А.Г. Третьякович, Л.Г. Борисенко // Современные технологии в медицинском образовании: материалы международной научно–практической конференции, посвященной 100–летию Белорусского государственного медицинского университета. – Минск, 2021. – С. 1296–1298.

59. Макеева, И.М. Болезни пародонта и осложненное течение беременности / И.М. Макеева, А.А. Игнатко, А.А. Чурганова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 107–113.
60. Мануйлов, Б.М. Некоторые научно–практические обоснования высокой терапевтической эффективности инновационных фитопрепаратов в медицине / Б.М. Мануйлов, В.К. Леонтьев // Новое в стоматологии. – 2017. – № 4. – С. 44–48.
61. Маргарян, Э.Г. Половые особенности слюноотделения / Э.Г. Маргарян, М.Г. Аракелян // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 37–39.
62. Микляев, С.В. Оценка стоматологического статуса беременных женщин / С.В. Микляев, И. А. Микляева // Вестник ВолгГМУ. – 2020. – № 3 (75). – С. 166–169.
63. Микроэкология пародонта : Взаимосвязь локальных и системных эффектов / И.П. Балмасова, В.Н. Царев, О.О. Янушевич [и др.]. – М. : ООО "Практическая медицина", 2021. – 264 с.
64. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
65. Мотивация здорового образа жизни и формирование пищевого статуса беременных женщин / Т.Ф. Данилина, Д.В. Михальченко, А.Д. Доника [и др.] // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2017. – № 3 (63). – С. 45 – 47.
66. Мурашко, М.А. Современные аспекты акушерской помощи в регионе с низкой плотностью населения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01, 14.00.33 / Мурашко Михаил Альбертович. - М., 2006. – 46 с.
67. Мустафаева, Н.Р. Роль сдвигов цитокинового профиля в формирования пародонтита / Н.Р. Мустафаева, К.И. Едиханова // Бюллетень медицинских интернет–конференций. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 45.
68. Общность патогенеза сердечно–сосудистых заболеваний и воспалительных процессов полости рта и челюстно–лицевой области с позиций взаимосвязи системных провоспалительных биомаркеров / И.А. Лебедева, Г.Н. Маградзе, С.А.

Парцерняк [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 1 (26). – С. 39–48.

69. Определение значимости профессиональной гигиены полости рта у беременных / М.Г. Перепелкина, О.Н. Чевычелова, К.Г. Исламов, А.Ю. Тутова // Студенческие научные достижения : сборник статей VI Международного научно-исследовательского конкурса. – Пенза, 2019. – С. 202–204.

70. Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с эндодонтогенными поражениями / Р.А. Салеев, С.Л. Блашкова, Е.В. Крикун [и др.] // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 17-24.

71. 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 [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 7 (151). – С. 5–9.

72. Особенности стероидной регуляции врожденных защитных факторов и остеотропных медиаторов ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта / В.А. Проходная, С.О. Сурменова, Е.Х. Чибичян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 117–122.

73. Особенности течения и способы лечения гипертрофического гингивита у беременных женщин / А.А. Чунихин, Э.А. Базилян, А.С. Клиновская, А.А. Петросян // Российская стоматология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 74–76.

74. Особенности функциональной активности эндотелия у беременных женщин с гипертензивными расстройствами и их новорожденных детей / Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, С.В. Бычкова, И.В. Данькова // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 95–103.

75. Оценка состояния полости рта у беременных / Л.А. Недельская, Н.В. Прозорова, А.А. Бритова, М.В. Романова // Научное образование. – 2019. – № 5. – С. 99–101.

76. Оценка эффективности результатов профессиональной гигиены у пациентов с сахарным диабетом I типа и избыточной массой тела / Е.С. Лобода, Л.Ю. Орехова, Э.В. Гриненко [и др.] // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 20-27.
77. Передкова, Е.В. Влияние беременности на течение аллергических заболеваний / Е.В. Передкова, О.В. Себекина // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 37. – С. 18–26.
78. Перетяцько, И.С. Оценка возможности диагностики риска геморрагических осложнений у беременных с тяжелой формой преэклампсии методом ротационной тромбоэластографии / И.С. Перетяцько, Е.В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, № 2. – С. 37–44.
79. Першина, И.М. Этиология и патогенез гестозов / И.М. Першина, А.С. Елисеева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4. – С. 283–285.
80. Пляскина, Е.С. Роль цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваниях тканей пародонта (обзор литературы) / Е.С. Пляскина, А.М. Петрова // Актуальные проблемы патофизиологии : материалы научно–практической конференции с международным участием. – Чита, 2020. – С. 97–100.
81. Попова, Н.С. Стоматологический статус и профилактика стоматологических заболеваний у беременных / Н.С. Попова, Л.П. Кисельникова // Тихоокеанский мед. журн. Институт стоматологии – 2011. – № 1. – С. 86.
82. Приказ от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2020.
83. Прогнозируемые и экспериментально подтвержденные особенности гликопротеинов А и В системы крови АВО в формировании variability метаболизма / Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, Е.А. Рыскина [и др.] // Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева : материалы Всероссийской научно–практической конференции студентов и молодых специалистов с международным участием (Рязань, 04–06 февраля 2016 года). –

Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2016. – С. 115–119.

84. Прокопенко, В.М. Эндогенная интоксикация в плаценте при преждевременных родах / В.М. Прокопенко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 51–59.

85. Проходная, В.А. Кортизол ротовой жидкости как неинвазивный маркер хронического пародонтита у беременных / В.А. Проходная, Е.Ф. Комарова, Е.Ю. Комарова // Врач. – 2019. – Т. 30, № 1. – С. 55–57.

86. Проходная, В.А. Оценка цитокинового профиля ротовой жидкости в динамике беременности у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом / В.А. Проходная, С.О. Сурменева, Е.А. Чибичян // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 169–173.

87. Проходная, В.А. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта / В.А. Проходная, Т.В. Гайворонская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3. – С. 655–660.

88. Результаты проведения мероприятий по хирургической санации полости рта у беременных женщин / З.Б. Алиева, Е.А. Брагин, Б.Р. Бахмудов, М.Б. Бахмудов // Клиническая стоматология. – 2019. - № 1 (89). – С. 92—95.

89. Роль взаимосвязи оральной микробиоты и факторов местного иммунитета в развитии воспалительных заболеваний пародонта / И.Н. Усманова, Л.П. Герасимова, М.М. Туйгунов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 9 (177). – С. 45–49.

90. Роль пробиотиков в коррекции микробиоценоза и цитокинового баланса полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта / Е.С. Овчаренко, В.В. Еричев, С.И. Рисованный [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 323–330.

91. Русских, И.С. Эндогенные интоксикации в стоматологии / И.С. Русских // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 2. – С. 16.

92. Саливарные факторы роста у пациентов с хроническим пародонтитом / В.В. Базарный, Л.Г. Полушина, Е.А. Семенцова [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2021. – Т. 102, № 5. - С. 636-641
93. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев. – СПб. : ООО "Издательство Фолиант", 2018. – 512 с.
94. Системная оценка эндогенной интоксикации при различных неотложных состояниях / С.Б. Матвеев, Е.В. Клычникова, А.С. Богданова, М.А. Годков // Неотложная медицинская помощь. – 2012. – № 4. – С. 18.
95. 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. – С. 70-76.
96. Современные методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта (литературный обзор) / П.В. Иванов, Л.А. Зюлькина, У.В. Удальцова [и др.] // Клиническая медицина. Сер. Естественные и технические науки - 2020 . – № 6. – С. 84–87.
97. Современные методы лечения пародонтита / С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, Р.А. Давтян [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – № 5. – С. 8–16.
98. Состояние здоровья беременных в Российской Федерации за период с 2000 по 2015 год / Ю.О. Камаев, С.Н. Черкасов, С.В. Черкасова [и др.] // Бюллетень национального научно–исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2017. – № 7. – С. 34–44.
99. Состояние тканей пародонта у беременных женщин с сопутствующей соматической патологией / И.К. Новицкая, Н.В. Горбатовська, Д.К. Косенко, А.В. Николаева // Вестник стоматологии. – 2019. – Т. 31, № 1 (106). – С. 53–56.
100. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. М.О. Биргера. – 3–е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1982. – 464 с.
101. Сравнительная оценка изменения микробиома пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом после проведения Вектор-терапии

- / Е.С. Слажнева, В.Г. Атрушкевич, Л.Ю. Орехова [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 190-200.
102. Стародубов, В.И. Репродуктивные проблемы демографического развития России / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова. - М., 2012.
103. Стоматологический статус и профилактика стоматологических заболеваний у беременных / С.В. Микляев, И.А. Микляева, О.М. Леонова [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т. 44, № 1. – С. 68–78.
104. Стоматологическое здоровье беременных / В.В. Шкарин, Т.Ф. Данилина, Л.Ю. Орехова [и др.]. – Волгоград, 2021. – 184 с.
105. Структура воспалительных заболеваний пародонта и динамика пародонтального статуса беременных на протяжении гестационного периода / В.М. Гринин, И.М. Макеева, Н.С. Гостева [и др.] // Стоматология. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 12–17.
106. Сурменева, С.О. Оптимизация диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Сурменева Светлана Олеговна. – Краснодар, 2019. – 22 с.
107. Сурменева, С.О. Сравнительный анализ диагностической значимости определения антимикробного и цитокинового профиля в ротовой и десневой жидкости у беременных женщин при хроническом генерализованном пародонтите / С.О. Сурменева // Российская стоматология. – 2018. – № 4. – С. 28–32.
108. Сушкевич, А.С. Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности / А.С. Сушкевич // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы V Международной научной конференции. – СПб. : Свое издательство, 2018. – С. 35–40.
109. Триголос, Н.Н. Стоматологический очаг инфекции как фактор риска неблагоприятных исходов беременности. Часть 2 / Н.Н. Триголос, Ю.А. Македонова, И.В. Фирсова // Пародонтология. – 2018. – [Т. 23, № 1](#). – С. 10–14.
110. Улитовский, С.Б. Современные представления о роли инфекции в развитии основных стоматологических заболеваний у женщин чадородного возраста / С.Б.

Улитовский, О.В. Калинина // Стоматологический научно–образовательный журнал. – 2019. – № 3/4. – С. 2–7.

111. Успенская, О.А. Стоматология беременных / О.А. Успенская, Е.А. Шевченко. – Н. Новгород: Изд–во НижГМА, 2018. – 44 с.

112. Факторы риска формирований заболеваний пародонта у беременных / М.В. Дубровская, О.В. Еремин, Е.А. Савина [и др.] // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 383–386.

113. 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 лёгкой степени / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Д.А. Наконечный // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 2 (83). – С. 3–8.

114. Цитокиновый профиль десневой жидкости пациентов с различными формами заболеваний периодонта / Н.А. Юдина, М.О. Яковлева, С.А. Костюк, Т.В. Руденкова // Современная стоматология. – 2021. – Т. 83, № 2. – С. 58–62.

115. Чуйкин, С.В. Оптимизация комплексного лечения гингивита / С.В. Чуйкин, Р.Р. Кутушева // Уральский медицинский журнал. – 2007. – Т. 40, № 12. – С. 48–52.

116. Чуйкин, С.В. Особенности клинического течения красного плоского лишая с локализацией на слизистой оболочке полости рта / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Н.Д. Чернышева // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 72–75.

117. Шадиева, Ш.Ш. Роль иммунных механизмов у больных с воспалительной патологией пародонта / Ш.Ш. Шадиева // Новый день в медицине. – 2020. – № 4 (32). – С. 707–709.

118. Шереметьева, А.С. Сравнительный анализ антимикробной активности настоев календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.) и ромашки аптечной (*Chamomilla recutita* L.) / А.С. Шереметьева, Н.А. Дурнова, С.В. Райкова //

Бюллетень Ботанического сада Саратовского государственного университета. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 41–49.

119. Шилова, Т.Н. Современные подходы к оказанию стоматологической помощи беременным женщинам / Т.Н. Шилова, С.Д. Макарова, О.В. Маннак // Современная стоматология. – 2017. – № 4. – С. 13.

120. Эффективность модульных технологий реконструктивной терапии зубов в критериях качества жизни стоматологического пациента / С.Г. Михайловский, Л.М. Ломиашвили, О.С. Гилева [и др.] // Институт Стоматологии. – 2018. - № 1 (78). - С. 42.

121. Эффективность препарата вулнузан при лечении катарального гингивита у беременных / Е.И. Александров, Р.П. Александрова, Г.Ю. Агафонова [и др.] // Медико – соціальні проблеми сім'ї – 2015. – Т. 17, № 3–4. – С.108–110.

122. 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.

123. Эффективность применения стоматологического геля на основе экстракта барбариса при лечении катарального гингивита у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники / А.Г. Скубицкая, И.В. Фирсова, С.В. Поройский, О.Г. Струсовская // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2021. – Т. 21, № 1 (77). – С. 51–56.

124. Эффективность терапии воспалительной патологии пародонта у пациентов с различными неспецифическими адаптационными реакциями организма / В.В. Еричев, Т.В. Аксенова, Е.С. Овчаренко [и др.] // Клиническая стоматология. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 42–49.

125. Являются ли саливарные цитокины семейства ил-1 биомаркерами хронического пародонтита? / В.В. Базарный, Л.Г. Полушина, Е.А. Семенцова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 18–22.

126. Яковлева, О.В. Сравнительная эффективность предикторов преждевременных родов / О.В. Яковлева, Т.Н. Глухова // *Лечащий врач*. – 2019. – № 3. – С. 52–55.
127. Ярилин, Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов / Д.А. Ярилин // *Иммунология*. – 2014. – Т. 35, № 4. – С. 195–201.
128. Are Sex Steroid Hormones Influencing Periodontal Conditions? A Systematic Review / A. Akcali, Z. Akcali, F. Batool [et al.] // *Curr. Oral Health Rep.* – 2018. – № 5. – P. 33–38.
129. Association among gestational diabetes mellitus, periodontitis and prematurity: a cross-sectional study / C.A. Damante, G.A. Foratori Junior, P. de Oliveira Cunha [et al.] // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2022. – Vol. 66, № 8. – P. 58–67.
130. Association between high risk for preterm birth and changes in gingiva parameters during pregnancy—a prospective cohort study / A.B. Kruse, A.C. Kuerschner, M. Kunze [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2018. – Vol. 22, № 3. – P. 1263–1271.
131. Association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: an analysis of claims data / S.E. Choi, A. Choudhary, J.M. Ahern [et al.] // *Fam. Pract.* – 2021. – Vol. 38, № 6. – P. 718–723.
132. Association between Maternal Periodontitis and Development of Systematic Diseases in Offspring / A. Starzyńska, P. Wychowański, M. Nowak [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 2473.
133. Association between periodontal indexes and biomarkers in gingival crevicular fluid and preterm birth in pregnancy: a nested case-control study / C.–J. Ye, M. Wu, S.–W. Chen [et al.] // *West China J. Stom.* – 2021. – Vol. 39, № 1. – P. 58–63.
134. Cardoso, E.M. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases / E.M. Cardoso, C. Reis, M.C. Manzanares-Céspedes // *Postgrad Med.* – 2018. – Bd. 130, № 1. – S. 98–104.

135. Clinical practice guidelines for oral health care during pregnancy: a systematic evaluation and summary recommendations for general dental practitioners / J. Bao, X. Huang, L. Wang [et al.] // *Quintessence Int.* – 2022. – Vol. 53, № 4. – P. 362–373.
136. Cytokines and Chemokines in Periodontitis / D.E. Ramadan, N. Hariyani, R. Indrawati [et al.] // *Eur. J. Dent.* – 2020. – Vol. 14, № 3. – P. 483–495.
137. Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis / H.E.C. da Silva, C.M. Stefani, N. de Santos Melo [et al.] // *System. Rev.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 197.
138. Effect of periodontal treatment in pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta – analysis / W.G. Bi, E. Emami, Z.C. Luo [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34, № 19. – P. 3259–3268.
139. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes / M. Miyagi, H. Aoyama, M. Morishita, Y. Iwamoto // *J. Periodontol.* – 1992. – Vol. 63, № 1. – P. 28–32.
140. Epigenetic regulation of macrophages: from homeostasis maintenance to host defense / S. Chen, J. Yang, Y. Wei, X. Wei // *Cell. Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 36–49.
141. Evaluation Of Salivary IL–1Beta And IL–6 Levels In Pregnant And Postpartum Women / P. Gümüş, V. Özgen Öztürk, G. Belibasakis [et al.] / *Kabul Tarihi.* – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 126–130.
142. Evaluation of the gingival inflammation in pregnancy and postpartum via 25-hydroxy-vitamin D₃, prostaglandin E₂ and TNF- α levels in saliva / P. Gümüş, V.O. Öztürk, E. Bozkurt, G. Emingil // *Arch. Oral Biol.* – 2016. – Vol. 63. – P. 1–6.
143. Expression of β -catenin and MMP–8 in gingival crevicular fluid and gingival tissue indicates the disease severity of patients with chronic periodontitis / L. Zhu, Y. Yao, J. Liu [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 2131–2139.
144. Female sex hormones and periodontal health-awareness among gynecologists – A questionnaire survey / S.N. Patil, N.B. Kalburgi, A.C. Koregol [et al.] // *Saudi Dent. J.* – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 99–104.

145. Fu, Y.–W. Expression of deubiquitinases in human gingiva and cultured human gingival fibroblasts / Y.–W. Fu, H.–Z. Xu // *BMC Oral Health*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 290.
146. Human antimicrobial peptides in autoimmunity / E.S. Umnyakova, M.S. Zharkova, M.N. Berlov [et al.] // *Autoimmunity*. – 2020. – Vol. 53, № 3. – P. 137–147.
147. Impact of Scaling and Periodontal Treatment during Pregnancy on the Risk of Adverse Birth Outcomes / J.J. Chen, D.R. Wu, W.S. Lin [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 137.
148. Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease // P. Rodríguez–Rodríguez, D. Ramiro–Cortijo, C.G. Reyes–Hernández [et al.] // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 602.
149. Interleukin–1 Beta–A Friend or Foe in Malignancies / R. Bent, L. Moll, S. Grabbe, M. Bros // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 8. – P. 2155.
150. Interleukin–1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review/ R. Cheng, Z. Wu, M. Li [et al.] // *Int. J. Oral Sci.* – 2020. – Vol. 12, № 2. – DOI: 10.1038/s41368–019–0068–8.
151. Is the use of contraceptives associated with periodontal diseases? A systematic review and meta–analyses / M.M. Lopes Castro, M.K.M. Ferreira, I.E.E. Prazeres [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2021. – Vol. 21. – P. 48.
152. Knowledge and Experience of Women about Dental Services Utilization during Pregnancy: A Cross–Sectional Questionnaire Study / K. Swathi, R.K. Koothati, R.R. Motor [et al.] // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 1042–1046.
153. Lasisi, T.J. Pregnancy–induced periodontal inflammation: Influence of salivary cytokines and antimicrobial proteins / T.J. Lasisi, R.A. Abdus–salam // *Saudi Dent J.* – 2018. – Vol. 30, № 4. – P. 306–311.
154. Lee, Y.–H. Relationship between Early Menopause and Periodontal Disease in Korean Postmenopausal Women / Y.–H. Lee, S.–M. Kim, E. Ahn // *J. Dent. Hygien. Sci.* – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 312–318.

155. Mariotti, A. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium / A. Mariotti, M. Mawhinney // *Periodontology* 2000. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 69–88.
156. Moore, J. Periodontal health and pregnancy / J. Moore, F. Blair // *Brit. J. Midwifery*. – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 289–292.
157. Nguyen, P.A. Effects of platelet-rich plasma on human gingival fibroblast proliferation and migration in vitro / P.A. Nguyen, T.A. Vu Pham // *J. Appl. Oral Sci.* – 2018. – Vol. 26. – P. e20180077.
158. Oestrogen regulates proliferation, osteoblastic differentiation, collagen synthesis and periostin gene expression in human periodontal ligament cells through oestrogen receptor beta / A. Mamalis, C. Markopoulou, A. Lagou [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2011. – Vol. 56, № 5. – P. 446–455.
159. Oxidative stress markers in saliva and periodontal disease status: modulation during pregnancy and postpartum / P. Gümüş, G. Emingil, V.Ö. Öztürk [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 261.
160. Periodontal conditions and pathogens associated with pre-eclampsia: a scoping review / J. Gare, A. Kanoute, N. Meda [et al.] // *Int J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 13. – P. 324–325.
161. Periodontal Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes: Review of Two Decades of Clinical Research / Z.A.D. Pockpa, A. Soueidan, N.T. Koffi-Coulibaly [et al.] // *Oral Health Prev. Dent.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 77–83.
162. Periodontal status during pregnancy and postpartum / M. González-Jaranay, L. Téllez, A. Roa-López [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. 0178234.
163. Periostin Mediates Oestrogen-Induced Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Stromal Cells in Ovariectomised Rats / C. Li, X. Li, X. Wang [et al.] // *BioMed. Res. Int.* – 2020. – Vol. 29. – P. 9405909.
164. Placental biomarkers and angiogenic factors in oral fluids of patients with preeclampsia / A. Chaparro, D. Gaedechens, V. Ramirez [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2016. – Vol. 36, № 5. – P. 476–482.

165. *Porphyromonas gingivalis*–Derived Lipopolysaccharide Combines Hypoxia to Induce Caspase–1 Activation in Periodontitis / R. Cheng, W. Liu, R. Zhang [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2017. – Vol. 14, № 7. – P. 474.
166. Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers / E. Pozo, F. Mesa, M.H. Ikram [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 231–237.
167. *Prevotella* species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions / E. Könönen, D. Fteita, U.K. Gursoy, M. Gursoy // *J. Oral Microbiol.* – 2022. – Vol. 14. – P. 2079814.
168. Raju, K. Periodontology and pregnancy: An overview of biomedical and epidemiological evidence / K. Raju, L. Berens // *Periodontology 2000.* – 2021. – Vol. 87, № 1. – P. 132–142.
169. Ramamurthy, J. Role of estrogen and progesterone in the periodontium / J. Ramamurthy // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Scien.* – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 1540–1547.
170. Ramos–E–Silva, M. Oral and vulvovaginal changes in pregnancy / M. Ramos–E–Silva, N.R. Martins, G. Kroumpouzou // *Clin. Dermatol.* – 2016. – Vol. 34, № 3. – P. 353–358.
171. Rani Balaji, V.C. Periodontal health in first trimester of pregnancy and birth weight outcomes / V.C. Rani Balaji, K. Saraswathi, S. Manikandan // *Indian J. Dent. Res.* – 2021. – Vol. 32, № 2. – P. 181–186.
172. Salivary proteome signatures in the early and middle stages of human pregnancy with term birth outcome / A.K. Dey, B. Kumar, A. Kumar Singh [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 8022.
173. Salivary Proteomic Profiling Identifies Role of Neutrophil Extracellular Traps Formation in Pregnancy Gingivitis / P. Balan, Y.S. Chong, Q. Lin [et al.] // *Immunol. Invest.* – 2022. – Vol. 51, № 1. – P. 103–119.

Secretory leukocyte protease inhibitor regulates human periodontal ligament cell production of pro-inflammatory cytokines / D. Svensson, A. Aidoukovitch, E. Anders [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2017. – Vol. 66. – P. 823–831.

174. Sex hormones enhance gingival inflammation without affecting IL-1 β and TNF- α in periodontally healthy women during pregnancy / M. Wu, S.-W. Chen, W.-L. Su [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4897890.

175. Shetty, N. Oral health issues in women: An overview / N. Shetty, M. Kundabala, B.S. Suprabha // *Indian J. Public Health Res. Developm.* – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 26–31.

176. Surface-Enhanced Raman Scattering-Based Technique for Detecting Periodontal Disease / H. Yang, M.L. Zhang, Y. Chen [et al.] // *J. Appl. Spectrosc.* – 2022. – Vol. 88. – P.1189–1194.

177. Systemic alterations and their oral manifestations in pregnant women / C.S. de A. Figueiredo, C.G.C. Rosalem, A.L.C. Cantanhede [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 16–22.

178. Systemic Inflammation in Pregnant Women With Periodontitis and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Prospective Case-Control Study / S. Mohr, S.K. Amylidi-Mohr, P. Stadelmann [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2624.

179. The Oral Health Knowledge and Self-care Practices of Pregnant Women in Saudi Arabia / S. Moawed, A.S. Badawy, S. Alotaibi, M. Alrowily // *Amer. J. Nurs. Res.* – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 643–651.

180. The plasmatic and salivary levels of IL-1 β , IL-18 and IL-6 are associated to emotional difference during stress in young male/ I. La Fratta, R. Tatangelo, G. Campagna [et al.] // *Sci. Rep.* - 2018. – № 8 (3031). DOI: doi.org/10.1038/s41598-018-21474-y

181. The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease / V. Checchi, T. Maravic, P. Bellini [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17. – P. 492.

182. The Role of Reactive Oxygen Species and Autophagy in Periodontitis and Their Potential Linkage / C. Lui, L. Mo, Y. Niu [et al.] // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 439.
183. Transforming Growth Factor–Beta1 and Human Gingival Fibroblast–to–Myofibroblast Differentiation: Molecular and Morphological Modifications / G.D. Marconi, L. Fonticoli, T.S. Rajan [et al.] // *Front. Physiol.* – 2021. – Vol. 8. – P. 676512.
184. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women / Z. Iheozor–Ejiofor, P. Middleton, M. Esposito, A.M. Glenny // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 6, № 6. – CD 005297.
185. Treatment strategies during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta–analysis / Q.A. Le, G.D. Eslick, K.M. Coulton [et al.] // *J. Evid. Based Dent. Pract.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 101666.
186. Vigarios, E. Pregnancy gingivitis / E. Vigarios, D. Maret // *Q.J.M.* – 2020. – Vol. 113, № 10. – P. 760–761.
187. Viruses, periodontitis, and comorbidities / F.Teles, R.G. Collman, D. Mominkhan, Y. Wang // *Periodontology - 2000.* – 2022. – Vol. 89, № 1. – P. 190–206.
188. Xu, B. Oral bacteria, oral health, and adverse pregnancy outcomes / B. Xu, Y.W. Han // *Periodontology - 2000.* – 2022. – Vol. 89, № 1. – P. 181–189.
189. Xylitol Chewing Gums on the Market: Do They Prevent Caries? / A. Alanzi, E. Soderling, A. Varghese, E. Honkala // *Oral Health Prev. Dent.* – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 459–466.



СИСТЕМА СЕРТИФИКАЦИИ ГОСТ Р
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ



СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ

№ **РОСС RU.НА39.Н06384**

Срок действия с **07.11.2022**

по **06.11.2025**

№ **0496588**

ОРГАН ПО СЕРТИФИКАЦИИ Общество с ограниченной ответственностью "Лидер", Место нахождения: Российская Федерация, 117630, г. Москва, шоссе. Старокалужское, дом 62, этаж 2, помещение VIII, комнаты 12, 13. Телефон: +7 4996820193, Адрес электронной почты: lider.certification@gmail.com Аттестат аккредитации регистрационный № RA.RU.10НА39. Дата регистрации аттестата аккредитации: 14.03.2018 года

ПРОДУКЦИЯ жевательная пластина для местного лечения и профилактики гингивита у женщин с беременностью, осложненной гестозом, с применением жевательного фитосубстрата, патент на изобретение № RU2687977 от 17.05.2019.
Серийный выпуск.

код ОК

21.20.10.111

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ

Нормативная документация производителя. ГФ РФ XIV издание, статья ФС 25.0006.15; ГФ РФ XIV издание, статья ФС 25.0037.15; ГФ РФ XIV издание, статья ФС 25.0047.15; ГФ РФ XIV издание, статья ФС 25.0071.18; ГФ РФ XIV издание, статья ФС 25.0087.18; ГОСТ 21179-2000

код ТН ВЭД

300490

ИЗГОТОВИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 450008, Россия, РБ, г. Уфа, ул. Ленина д.3 ОГРН: 1020202561136, Телефон: 8 3472 724173. Адрес электронной почты: rectorat@bashgmu.ru

СЕРТИФИКАТ ВЫДАН

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 450008, Россия, РБ, г. Уфа, ул. Ленина д.3 ОГРН: 1020202561136, ИНН 0274023088, КПП 027401001. Телефон: 8 3472 724173. Адрес электронной почты: rectorat@bashgmu.ru

НА ОСНОВАНИИ

Протокол испытаний № 32311.ИЛ01.СС5434, от 07.11.2022 года. Испытательной лаборатории Общество с ограниченной ответственностью «АРТАЛИКС», Свидетельство об уполномочивании № ARTALIX.RU.32311.ИЛ01. Дата регистрации свидетельства: 05.10.2020 года.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Схема сертификации: 3

Вес 2 грамма, срок годности 1 год, хранить при комнатной температуре.



Руководитель органа

подпись

Р. С. Флеров

инициалы, фамилия

Эксперт

подпись

О. Е. Баранова

инициалы, фамилия

Сертификат не применяется при обязательной сертификации

«Утверждаю»
2022 г.
Директор УФИХ УФИЦ РАН,
д.х.н. Сафиуллин Р.Л.



Заключение

об исследовании острой токсичности композиции водного настоя из
лекарственного растительного сырья

Острая токсичность композиции 10-ти процентного водного настоя из лекарственного растительного сырья, состоящего из почек березы, травы чабреца, соплодий ольхи, коры дуба и цветков ромашки аптечной была изучена на 36 белых беспородных мышах обоего пола, массой 18-22 г. Водный настой вводили внутривентрикулярно с помощью зонда в дозах 5000 мг/кг, 7500 мг/кг и 10000 мг/кг. На каждую дозу брали 12 мышей (6 самцов + 6 самок). Ввиду невозможности введения указанных выше доз однократно из-за большого объема, каждую дозу настоя вводили дробно по 0,3 мл на мышшь в течение суток. После введения водного настоя наблюдение за животными осуществляли в течение 14 дней. Каждый день фиксировали общее состояние животных, интенсивность и характер двигательной активности, потребление корма и воды. Параметры острой токсичности вычисляли по методу Литчфилда и Вилкоксона.

В течение суток после введения водного настоя в дозах от 5000 мг/кг до 10000 мг/кг гибель животных не наблюдали. При наблюдении за животными в течение 14 дней не было отмечено видимых признаков интоксикации, одышки, снижения двигательной активности, отказа от корма и воды. По окончании наблюдений во всех группах не наблюдали отсроченной гибели мышей. Средняя летальная доза (ЛД₅₀) композиции 10-ти процентного водного настоя из лекарственного растительного сырья не была определена из-за ее низкой токсичности. Максимальная введенная доза водного настоя составила 10000 мг/кг.

По результатам изучения острой токсичности композиции 10-ти процентного водного настоя из лекарственного растительного сырья можно отнести к 4 классу малоопасных веществ согласно ГОСТ 12.1.007.76.

С.н.с. группы медицинской
химии, к.б.н
Н.с. группы медицинской
химии




Сапожникова Т.А.

Макара Н.С.

Приложение 4

Объектом фармакогностического исследования явился растительный сбор, разработанный на кафедре фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России для профилактики и лечения гингивита у беременных женщин. Сбор включает 5 видов ЛРС, разрешенных к применению в медицине на территории Российской Федерации в качестве лекарственных растительных препаратов (Государственный реестр лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>) и имеющих соответствующую НД [ГФ – 14 издания]:

- кора дуба (*cortex Quercus*) – ФС.2.5.0071.18, ГФ XV-го издания,
- соплодия ольхи (*fructus Alni*) – ФС.2.5.0087.18, ГФ XV1-го издания,
- почки березы (*gemmae Betulae*) – ФС.2.5.0006.15, ГФ XV1-го издания,
- цветки ромашки аптечной (*flores Chamomillae*) – ФС.2.5.0037.15, ГФ XV1-го издания,
- трава чабреца (*herba Serpylli*) – ФС.2.5.0047.15, ГФ XV1-го издания.

Для приготовления лекарственной формы использовали воск пчелиный - ГОСТ 21179-2000.

Лекарственное растительное сырьё было закуплено в аптечных учреждениях и проанализировано с целью установления соответствия его качества требованиям нормативной документации.

Получают фитосубстрат из сбора, используя методику Государственной Фармакопеи XVI издания «Определение экстрактивных веществ». В качестве экстрагента использовали воду, очищенную при соотношении сырья и экстрагента 1:10. Водное извлечение высушивали с использованием лиофильной сушки, позволяющей максимально сохранить биологически активные вещества экстракта.

Технология приготовления жевательного фитосубстрата была следующей. Воск пчелиный расплавляли в выпарительной чашке, затем вводили сухой экстракт, перемешивали и выливали в подготовленные формы. Полученные жевательные фитосубстраты имели прямоугольную форму, темно-коричневого цвета с

равномерными или неравномерными вкраплениями темного вещества. В одной лекарственной форме содержалась 0,1 г экстракта (1/5 терапевтической дозы).

Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания решает стратегические задачи обеспечения качества лекарственных средств, находящихся в обращении на отечественном фармацевтическом рынке, и их соответствия требованиям как российских, так и мировых стандартов.

В XIV издание ГФ РФ вошли 319 общих фармакопейных статей (ОФС) и 661 фармакопейная статья (ФС). Впервые введены 72 ОФС, среди которых 5 ОФС регламентируют общие положения, 16 описывают методы анализа, 18 – лекарственные формы, 1 – методы определения фармацевтико–технологических показателей лекарственных форм, 1 – метод анализа лекарственного растительного сырья и фармацевтических субстанций растительного происхождения, 21 – группы биологических лекарственных средств и методы их анализа (включая лекарственные препараты, полученные из крови и плазмы крови человека), 1 – генотерапевтические лекарственные препараты, 3 – лекарственное сырье различного происхождения, используемое в гомеопатической практике, и 6 – лекарственные формы, в которых применяются гомеопатические лекарственные препараты.

Впервые в ГФ РФ XIV издания вводятся 164 ФС, среди которых 40 ФС описывают фармацевтические субстанции синтетического и минерального происхождения, 75 – лекарственные препараты на основе этих субстанций, 8 – биологические лекарственные препараты различного происхождения (в том числе получаемые из крови и плазмы крови человека), 41 – гомеопатические фармацевтические субстанции растительного и минерального происхождения.

В последнее издание ГФ РФ включены часть действовавших до настоящего времени ОФС и ФС Государственной фармакопеи СССР (ГФ СССР) X и XI издания, ГФ РФ XII (часть 1) и XIII изданий, которые были пересмотрены и дополнены материалами с учетом современных требований, научных и практических достижений в области фармакопейного анализа. Ряд ОФС и ФС,

ранее представленных в ГФ СССР X и XI изданий, ГФ РФ XII издания (часть 1), исключены из практики современного фармакопейного анализа.

ОФС и ФС, составляющие ГФ РФ XIV издания, утверждены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России». Приказом установлено, что до 1 января 2022 года подлежит приведению в соответствие с ОФС и ФС, утвержденными настоящим Приказом, следующая нормативная документация: – на зарегистрированные лекарственные препараты для медицинского применения и входящие в их состав фармацевтические субстанции; – на фармацевтические субстанции, произведенные для реализации и включенные в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения; – на лекарственные препараты для медицинского применения, заявления о государственной регистрации которых представлены в Минздрав России до введения в действие ОФС и ФС, утвержденных настоящим Приказом, и входящие в их состав фармацевтические субстанции; – на фармацевтические субстанции, заявления о включении в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения которых представлены в Минздрав России до введения в действие ОФС и ФС, утвержденных настоящим Приказом.