

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

*На правах рукописи*

Сабитова Регина Игоревна

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА У РАБОЧИХ  
НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

14.01.14 – стоматология

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

М.Ф. Кабирова

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Д.Ф. Шакиров

Уфа – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Заболевания тканей пародонта как значимая медико-социальная проблема. Современные представления о патогенетических механизмах развития воспалительных заболеваний пародонта .....	12
1.2 Современные представления о роли различных профессиональных факторов в генезе заболеваний пародонта; характеристика условий труда и производственных рисков здоровья у работающих в условиях нефтехимического производства .....	20
1.3 Биохимический и иммунный гомеостаз ротовой жидкости и роль его нарушений в генезе стоматологических заболеваний .....	24
1.4 Лечение и профилактика заболеваний пародонта у рабочих, подвергающихся действию профессионально вредных производственных факторов .....	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Этапы, объём и основные методы исследования. Критерии включения и исключения.....	38
2.2 Объем и направления клинических исследований .....	41
2.3 Современные методы биохимического исследования в клинической пародонтологической практике .....	44
2.4 Комплекс мероприятий по лечению и профилактике заболеваний пародонта у рабочих нефтехимического производства (на примере ЗАО «Опытный завод Нефтехим», РБ) .....	48
2.5 Статистические методы .....	53
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1 Результаты комплексной оценки состояния полости рта у работников нефтехимического производства (на примере ЗАО «Опытный завод Нефтехим») .....	58

3.2 Состояние цитокинового статуса и sIgA в ротовой жидкости у работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим» .....	68
3.3 Состояние оксидантно-антиоксидантной системы в ротовой полости работников нефтехимического производства (на примере ЗАО «Опытный завод Нефтехим»).....	72
3.4 Анализ эффективности лечения хронического пародонтита работчих нефтехимического производства .....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	119
ВЫВОДЫ .....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Нефтехимическое производство, входящее в крупнейший производственный комплекс современной отечественной химической промышленности (Валеев Т.К. и др., 2016; Рахматуллин Н.Р. и др., 2018), является наиболее устойчиво работающим сектором экономики Республики Башкортостан. Предприятия нефтехимического производства относят к классу максимального профессионального риска, поскольку имеется высокая вероятность воздействия ряда вредных и опасных производственных факторов на организм работающих (Карамова Л.М. и др., 2015). Среди широкого спектра токсичных соединений, используемых в технологических циклах нефтехимического производства, ведущая роль принадлежит углеводородам и их производным, к числу которых относятся хлорорганические вещества, оказывающие негативное влияние на функционирование многих органов и систем организма работающих. Органами-мишенями у работающих на нефтехимическом производстве нередко становятся органы и ткани полости рта, включая пародонтальный органо-тканевой комплекс (Березин В.А. и др., 2017).

Из всех заболеваний пародонта наиболее распространенной клинической формой заболевания является хронический пародонтит, выявляемый у 98-100% трудоспособного населения страны, нередко характеризующийся рецидивирующим течением, и, при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения, приводящий к развитию местных и системных осложнений и снижению качества жизни пациента (Лукиных Л.М., Круглова Н.В., 2015; Гилева О.С., 2018; Цепов Л.М. и др., 2019; Tonetti M.S. et al., 2015; Jepsen S. et al., 2017). Клиническая картина ранних стадий заболевания характеризуется маломанифестным, нередко латентным течением, что затрудняет своевременную диагностику (Аймадинова Н.К., 2015) и отдаляет начало адекватных лечебных и реабилитационных меропри-

ятий (Янушевич О.О. и др., 2017). Несмотря на достигнутые успехи в лечении заболеваний пародонта, частота выявления пародонтальной патологии кардинально не меняется, и, по некоторым данным, (у лиц молодого трудоспособного возраста, пациентов с сочетанной, часто полиморбидной системной патологией, лиц, профессионально контактирующих с вредными производственными факторами и др.) – нарастает (Олесов Е.Е. и др., 2015; Орехова Л.Ю. и др., 2016). Сказанное подтверждает практическое значение углубленного анализа патогенетических механизмов развития патологии пародонта с учетом влияния различных (эндогенных, экзогенных, производственных и др.) факторов риска (Сафаров А.М. и др., 2015). Ключом к решению до конца нерешенной проблемы диагностики и лечения заболеваний пародонта у рабочих нефтехимического производства может стать изучение клинико-биохимических параллелей на молекулярном уровне, что позволит определять особенности формирования ранних стадий патологий заболевания пародонта, ее прогрессирование в отсутствие своевременной патогенетической терапии и адекватной реабилитации, что предопределило актуальные направления настоящего исследования.

Дополнительный аспект актуальности проблемы создает складывающаяся в настоящее время для многих производственных предприятий неблагоприятная экономическая ситуация, затрудняющая поиск эффективных решений по сохранению стоматологического здоровья у рабочих отдельных промышленных предприятий. Специалисты медико-стоматологического профиля отмечают усложнение системной организации лечебно-профилактических мероприятий по снижению общей и стоматологической заболеваемости в условиях производства, проблемы выбора оптимальных, минимально затратных технологий диагностики, лечения и профилактики профессионально-обусловленной патологии, в том числе пародонтита, хотя за последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в совершенствовании технологий диагностики и лечения заболеваний пациентов с заболеваниями пародонта (Ковалева Л.С. и др., 2018). С учетом сохраняющейся высокой распространенности и недостаточной эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта, хронический пародонтит до настоящего времени остаётся одной из

сложных и глобальных проблем современной стоматологии, имеющее серьезное медико-социальное значение для большинства стран мира (Янушевич О.О. и др., 2016; Könönen E. et al., 2019).

**Степень разработанности темы исследования.** Многочисленные междисциплинарные исследования, посвященные изучению тонких механизмов влияния профессионально вредных факторов различных промышленных производств, проводились в РФ активно во второй половине 20-го столетия и позволили в значительной степени снизить уровень профессионально обусловленной стоматологической заболеваемости у работающих на крупных промышленных производствах (Макеева И.М., Авдеенко О.Е., 2016; Березин В.А. и др., 2018). Акцент в большинстве работ был сделан на разработку и внедрение специфических лечебно-профилактических мероприятий по снижению заболеваемости твердых тканей зубов, слизистой оболочки полости в производственных условиях (Герасимова А.А., 2017; Минякина Г.Ф., 2017). Следует констатировать, что чаще вне поля исследований оказывались патогенетические аспекты формирования профессионально обусловленной патологии пародонта (Трофимчук А.А., 2018). Работы этого направления относительно малочисленны, не всегда подтверждены данными лабораторных исследований. Вместе с тем, комплексные клинико-биохимические исследования последних лет (Галиуллина Э.Ф., Аверьянов С.В., 2016), отражающие возможность разработки и внедрения эффективных программ лечения заболеваний пародонта у рабочих различных отраслей промышленности, указывают на сохраняющуюся актуальность и медико-социальную значимость этой проблемы (Гимранова Г.Г. и др., 2015; Зайдуллин И.И. и др., 2016; 2017; Абдулахова Д.А. и др., 2018).

По данным И.В. Фирсовой и соавторов (2015) обоснована целесообразность оценки количественных показателей витамина Д при планировании лечебно-профилактических мероприятий пародонтита у лиц, проживающих в промышленном городе.

М.Ф. Кабирова и соавторы (2018) отметили необходимость оценки состояния свободнорадикального окисления и местного иммунитета полости рта при разработке лечебно-профилактических мероприятий у работников нефтехимического производства с пародонтитом.

В работе А.Ш. Галикеевой и соавторов (2016) научно обоснованы схемы профилактических мероприятий у лиц с пародонтитом, занятых в нефтехимической отрасли.

Однако, исследования в этом направлении не потеряли своей актуальности, они немногочисленны, часто носят описательный характер, рекомендации не всегда обоснованы результатами углубленных клинико-биохимических исследований, определяющих патогенетические особенности течения заболеваний пародонта и патогенетическую направленность методов лечения и профилактики заболеваний пародонта, что и предопределило цель и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования** – на основе клинико-биохимических исследований разработать и внедрить комплекс мероприятий по лечению заболеваний пародонта у лиц, занятых в нефтехимическом производстве.

**Задачи:**

1. Изучить состояние стоматологического здоровья с углубленным анализом пародонтального комплекса у рабочих нефтехимического производства.

2. Изучить роль про- и противовоспалительных цитокинов, секреторного иммуноглобулина (sIgA) и интенсивность хемилюминесценции (ХЛ) в развитии воспалительного процесса в полости рта и формирования заболеваний пародонта у рабочих производства нефтехимии.

3. Охарактеризовать степень адаптивных возможностей организма по состоянию оксидантно-антиоксидантной системы ротовой полости у работающих в условиях нефтехимического производства.

4. Разработать алгоритм лечения заболеваний пародонта у рабочих нефтехимического производства и оценить его эффективность с применением клинико-биохимических методов исследования.

**Научная новизна.** Получены новые данные о взаимосвязи заболеваний пародонта и факторов нефтехимического производства. Разработанные на основе полученного показателя коэффициента адаптационного риска (Патент № 2554778 от 01.06.2015г.), характеризующего состояние компенсаторно-приспособительных реакций у рабочих, постоянно подвергающихся в условиях производства воздействию токсичных соединений, широко используемых на нефтехимическом предприятии.

Разработаны неспецифические высоко информативные и чувствительные критерии риска, характеризующие состояние тканей полости рта, изменение уровня цитокинового статуса, иммунологического показателя, оксидантно-антиоксидантной системы и оксидативного стресса у работников нефтехимической промышленности.

Впервые научно обоснован метод лечения хронического пародонтита у работников нефтехимического производства и доказана его эффективность.

**Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.** Значимость работы обусловлена тем, что, раскрываются патогенетические механизмы развития воспалительных процессов патологии тканей при воздействии химических факторов среды, что является основой алгоритма лечения заболеваний тканей пародонта, разработаны лечебно-профилактические мероприятия у рабочих нефтехимического производства. Полученные данные могут быть внедрены в стоматологическую практику и использованы врачами-стоматологами как инновационные технологии, направленные на стимуляцию регенеративных процессов в поражённых тканях, изменяющих их структуру, и позволяющих значительно повысить эффективность лечения. Уточнены биохимические маркёры, по выраженности которых можно судить о степени вредности и опасности воздействия химических соединений и возможности развития состояний, лежащих на грани нормы и патологии. Полученные результаты используются для организации лечебно-профилактических мероприятий по улучшению стоматологического здоровья работников, имеющих контакт на производстве с химическими веществами.



**Методология и методы исследования.** Принцип методологии данного исследования основан на литературных данных, на клинико-биохимическом обосновании комплексного лечения хронического пародонтита у рабочих нефтехимического производства.

Согласно поставленным целям и задачам были разработаны лечебно-профилактические мероприятия, выбраны объекты исследования и проведен ряд клинических и биохимических исследований. В процессе диссертационной работы проводились клинические, иммунологические и биохимические исследования. Статистическая обработка была проведена с применением современных математических информационных программ.

**Предмет и объект исследования.** В качестве объекта изучения выступали рабочие ЗАО «Опытный завод Нефтехим» и пациенты, обратившиеся за пародонтологической помощью в АУЗ РСП. В качестве предметов исследования изучены следующие документы: 402 сводные карты «Карта первичного стоматологического обследования», 389 карт «Карта динамического стоматологического наблюдения», 402 амбулаторные карты стоматологического больного (форма № 043/у).

**Положения, выносимые на защиту:**

1. В структуре стоматологической заболеваемости рабочих нефтехимического производства, где ведущая роль принадлежит углеводородам и их производным, отмечается высокая распространённость воспалительных заболеваний пародонта (95,5%), характеризующаяся хроническим прогрессирующим течением с нарастанием частоты выявления генерализованных форм средней и тяжелой степени тяжести при увеличении стажа работы на производстве (с 7,99% при стаже работы до 1 года, до 47,6 % у работающих более 10 лет).

2. Воспалительный процесс в тканях пародонта у рабочих нефтехимического производства развивается на фоне изменений уровня про- и противовоспалительных интерлейкинов в ротовой жидкости, активизации свободнорадикального окисления и снижения антиоксидантной защиты. Показатели хемилюминесценции ро-

товой жидкости могут быть использованы для интегральной оценки степени адаптационных процессов риска развития и прогрессирования заболеваний пародонта у работников нефтехимического производства.

3. Своевременная реализация специфического комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленного на нормализацию структурных свойств ротовой жидкости, способствует усилению её защитных свойств от воздействия вредных и опасных веществ, выделяющихся в процессе производства нефтехимии, и позволяет повысить эффективность профилактики стоматологических заболеваний, проявляющуюся в удлинении периодов ремиссии и сокращении распространённости тяжёлых форм заболеваний пародонта.

**Степень достоверности результатов проведенного исследования.** Достоверность научного исследования и полученных данных определяется тем, что был использован достаточный объем современных результативных исследований с применением методов доказательной медицины. Членами комиссии по проверке достоверности материалов первичной документации вынесено решение о том, что все представленные материалы диссертационной работы получены автором лично и являются достоверными.

**Личный вклад автора.** Особая благодарность за идею и планирование работы выражается доктору медицинских наук Булякову Раису Тимергалеевичу.

Автором осуществлялись планирование и проведение исследований по всем разделам диссертационной работы. Проведён анализ обзора литературы, сформулированы цель и задачи, определены этапы и методы исследований. Изучались распространённость заболеваний тканей пародонта, состояние цитокинов, иммуноглобулинов, оксидантно-антиоксидантной системы в ротовой жидкости рабочих ЗАО «Опытный завод «Нефтехим» у лиц, входящих в контрольную группу.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения диссертации доложены на: Республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии и 15-й Международной специализированной выставке «Дентал-Экспо. Стоматология Урала-2014» (Уфа, 2014); VII-й Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань,

2015); Всероссийской научно-практической конференции «История и перспективы отечественной гигиенической науки и практики» (Санкт-Петербург, 2015); Российской научно-практической конференции «Зубаировские чтения: новое в коагулологии» «Медицинская биохимия: достижения и перспективы» (Казань, 2015); совместном заседании Проблемной комиссии – «Стоматология» и кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, биологической химии, общей гигиены с экологией (Уфа, 2017), совместном заседании Проблемной комиссии – «Стоматология» и кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, 2020).

**Специальность, которой соответствует диссертация.** В диссертации рассматривается клинико-биохимическое обоснование комплексного лечения хронического пародонтита у рабочих нефтехимического производства, что соответствует паспорту специальности 14.01.04 - стоматология.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Полученные в процессе выполнения диссертационной работы результаты внедрены в учебный процесс кафедр ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсами ИДПО, терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и в клинической практике Автономного учреждения здравоохранения «Республиканская стоматологическая поликлиника», Клинической стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

**Сведения о публикациях.** По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 9 из перечня ВАК России, 1 из которых входит в международную базу данных Scopus, 1 патент на изобретение (№ 2554778 от 28.04.15).

**Структура диссертации, её объём.** Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения; обзора литературы; материалов и методов исследования; глав, содержащих материалы собственных исследований; обсуждения полученных результатов; выводов и практических рекомендаций; библиографического списка. Работа иллюстрирована 47 таблицами, 29 рисунками. Библиографический список содержит 222 источника литературы, в том числе 139 работ отечественных и 83 работы зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Заболевания тканей пародонта как значимая медико-социальная проблема. Современные представления о патогенетических механизмах развития воспалительных заболеваний пародонта**

Стоматологическое здоровье является важной составляющей общего здоровья и качества жизни современного человека. Своевременность обращения за стоматологической, в том числе пародонтологической помощью во многом определяет хороший прогноз и высокую эффективность лечения заболеваний пародонта [128].

Специалисты [124, 128] указывают на недостатки, существующие в системе организации стоматологической помощи в РФ, что объясняет наличием объективных социально-экономических факторов. Наличие отрицательного опыта предшествующего стоматологического лечения нередко приводит к снижению приверженности пациента к поддержанию своего стоматологического здоровья, прогрессированию заболеваний полости рта и ассоциированной системной патологии [62, 172].

Для населения РФ основные стоматологические заболевания по-прежнему представляют достаточно серьезную, до конца не решенную медико-социальную проблему [97], последовательно решаемую в многочисленных прикладных и фундаментальных исследованиях. Во многом это касается современной отечественной пародонтологии, концептуально обосновывающей теоретические основы методологии организации пародонтологической помощи населению на базе постоянно обновляющихся научных знаний об этиопатогенезе, системных, местных, професси-

ональных и других факторах риска развития гингивита и пародонтита, а также прорывных технологиях их диагностики и лечения. Разработка и практическая реализация последних проводятся с учетом всего комплекса изменяемых в организме биологических процессов, инициирующих начальные стадии воспаления и способствующих генерализации процесса в отсутствие своевременной элиминации или минимизации действия средовых экзо- и эндогенных факторов [75, 147, 157, 168, 177, 181, 186, 205, 210, 213].

Заболевания пародонта (ЗП) относятся к числу важных и сложных проблем современной стоматологии, требующих оптимизации в организационных, диагностических, лечебных и реабилитационных аспектах [98, 174, 195], что обусловлено высоким уровнем их распространённости, согласно последним статистическим данным ВОЗ, у населения различных стран мира [97, 140, 150, 209, 210]. По данным многочисленных эпидемиологических исследований стоматологической заболеваемости, на долю воспалительных ЗП (гингивита и пародонтита) приходится до 80% в общей структуре заболеваний полости рта. У населения Российской Федерации отмечен более высокий, чем в Европейских странах, показатель распространённости воспалительных ЗП [120], которые в структуре стоматологической патологии занимают 2-е место после кариеса зубов и его осложнений [62, 42, 197] и не имеют тенденции к снижению [62, 63, 70], характеризуются негативным воздействием на состояние системного здоровья организма [137]. В ряде случаев ЗП могут проявляться как относительно самостоятельная стоматологическая патология [114], но могут быть ассоциированы с действием различных эндо- (при наличии той или иной системной патологии) [60] или экзогенных факторов (например, под действием неблагоприятных факторов окружающей, в том числе производственной, среды) [21, 94]. Многие исследователи считают, что наличие, прогрессирование и осложненное течение многих ассоциированных с ЗП общесоматических заболеваний определяются состоянием здоровья пародонтального комплекса, характером его поражения и степенью выраженности возникающих на фоне ЗП структурно-функциональных нарушений в тканях и жидких биологических средах полости рта и организма в целом [120, 133, 171, 175, 185, 194, 211].

С позиций современной доказательной медицины [58, 196] этиология и патогенез ЗП многогранны [34, 214] и считаются наиболее актуальными темами для многочисленных дискуссий, несмотря на проводимые научные изыскания отечественной и зарубежной стоматологии и медицины [36, 57, 112, 133, 143, 213]. Остаются спорными вопросы этиологии и патогенеза, подходы к систематизации и классифицированию ЗП [158, 160]. Взгляды на этиопатогенез ЗП эволюционируют: если с начала и до 60-х годов 20-го века в центре внимания специалистов стояли вопросы связи общих заболеваний организма с патологией пародонта [97, 147], то с 60-х по 70-е годы большее внимание стали отводить роли мягких и твердых зубных отложений [34] и их роли в развитии воспалительных изменений в пародонте [13, 58, 176, 185]. Бесспорным этиопатогенетическим фактором пародонтита считался микробный [15, 42, 51, 88, 103, 152, 175, 190] как один из основных запусковых механизмов ЗП. Считается, что агрессивная микробная биопленка воздействует на прилегающую десну таким образом, что приводит к ее инфильтрации воспалительными клетками – макрофагами, лимфоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами, а продукты жизнедеятельности микроорганизмов биопленки, а также липополисахариды (LPS) активируют синтез и секрецию макрофагами и лейкоцитами широкого спектра провоспалительных цитокинов – IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , простагландинов (PGE<sub>2</sub>) и гидролитических энзимов.

С позиций современной доказательной медицины, в свете последних научных данных по проблеме этиологии и патогенеза ЗП [12] из множеств теорий, гипотез и концепций развития патологии пародонта в качестве приоритетных выделяют микробно-воспалительную [152, 191] и свободно-радикальную концепции [159, 164, 193, 200, 215], которые доминируют в генезе хронического генерализованного пародонтита (ХГП) в подавляющем большинстве (95%) случаев [120, 215].

Значительную роль отводят реакции свободно-радикального окисления (СРО) как одного из инициальных и патогенетически обоснованных механизмов запуска пародонтита [15]. Согласно бактериально-воспалительной модели «ответа на повреждение», первопричина поражения пародонта – совокупность патогенной

микрофлоры полости рта [3, 112, 133], тесно связанная с чрезвычайно высокой активностью свободных радикалов и реакциями окислительного стресса, что становится пусковым механизмом усиления СРО. Доказательством этого концептуального подхода являются данные о наличии прямой корреляционной связи между активностью ассоциаций патогенной микрофлоры, активацией СРО и тяжестью развития ЗП [75, 105].

Вместе с тем серьезная роль в патогенезе воспалительно-дистрофических изменений в пародонтальном комплексе отводится нарастанию дисбаланса между оксидантной и антиоксидантной системами [115, 120], что рассматривается как один из важнейших патогенетических звеньев развития ВЗП. В частности, доказано, что резкое падение буферной ёмкости этой системы под действием ряда неблагоприятных факторов производственной среды может являться пусковым фактором компенсированного, а затем и декомпенсированного состояния пародонта, которое способно нарушить нормальный ход адаптивно-приспособительных реакций на метаболическом уровне с переходом обратимых метаболических изменений в стойкие нарушения, что является причиной деструктивных поражения тканей пародонта.

В воспалительном процессе в тканях пародонта принимают участие наиболее функционально значимые жидкие биологические среды полости рта: ротовая [62] и десневая жидкости [119]. Концентрация накапливающихся в них защитных факторов, может отражать выраженность воспалительного процесса в пародонте. Дальнейшие исследования этого направления представляют значимый научный и практический интерес. Исследования комплекса таких факторов защиты полости рта, как цитокины, играющие одну из главных ролей в образовании и регулировании адаптационных реакций организма при проникновении патогенов в ткани пародонтального комплекса с их последующей деструкцией, предоставят возможность конкретизировать тонкие механизмы развития ЗП и обосновать с этих позиций оптимальные направления их патогенетического лечения.

Знание характера и степени выраженности нарушений системного гомеостаза, происходящего вследствие нарастающего под действием различных средовых или эндогенных факторов несогласования, а потом и выраженного дисбаланса иммунных, обменных, нейрогуморальных и других механизмов [10, 14, 101, 106, 110, 184, 201, 204, 207, 216], способствует снижению уровня изменений его (гомеостаза) равновесия под действием химических (средовых, бытовых, производственных и др.) факторов [48, 202, 217], а также может послужить действенным инструментом для оценки степени риска развития дезадаптационных реакций в организме лиц, подвергающихся воздействию этих факторов риска. Объективными признаками неблагоприятного воздействия этих факторов на организм человека могут быть сдвиги в системе свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, что предопределило одно из направлений настоящего исследования.

Парадигма каскада патогенетических звеньев заболеваний тканей пародонта, которая заключается в равновесии между этиотропными факторами, изначальным состоянием тканей пародонта и системой цитокинов, позволяет рассматривать изменение уровня цитокинов в качестве потенциальных предикторов инициации воспалительного процесса в пародонте.

Цитокиновая концепция получила довольно широкое распространение в современной пародонтологии [50, 213]. Сохранный цитокиновый профиль, с одной стороны, отражает, по существу, интегративную и адаптивную системы, с другой стороны, осуществляет защитные функции; его нарушения составляют важнейшее патогенетическое звено многих воспалительных заболеваний [30, 213]. Проявляя выраженную провоспалительную и катаболическую активность, цитокины приводят к повреждению пародонтальных тканей, развитию воспалительных ЗП [50]. При развитии воспалительного процесса в тканях пародонта уровень провоспалительных цитокинов существенно возрастает, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение [1, 173, 188].

Известно [30], что при массивном отложении агрессивных микробных биопленок развивается неконтролируемо высокая активность клеток эпителия, фиб-



робластов и макрофагов, сопровождающаяся продукцией больших количеств цитокинов [31, 50] и нейтральных металлопротеиназ, которые, в свою очередь, приводят к деградации внеклеточного матрикса и дальнейшему разрушению костных структур пародонтального комплекса.

Существующие ранее [92] представления о роли, особенностях и многообразии повреждающих факторов в генезе воспалительных ЗП в последнее время претерпевают изменения. В качестве повреждающих факторов, кроме микробных, рассматриваются также вирусы, грибки, микст-микробные ассоциации [162]. Повреждающие агенты реализуют свои эффекты посредством известных патогенетических путей – классического и альтернативного. Между различными видами бактерий микробной биопленки существует особая кооперация [99], способствующая повышению их адгезии к тканям полости рта. Защитный матрикс, синтезированный бактериями биопленки, способен защищать ее от действия различных, в том числе лечебных антимикробных средств [11]. В свою очередь, в полости рта имеется мощная многокомпонентная система защиты от повреждающих воздействий, в которой первой линией обороны служит слизистая оболочка [129], эпителиальные клетки [44], клетки иммунной системы [5] и цитокины [50].

XXI век начался с нового понимания этиологии и патогенеза ЗП [97], ориентирующего на перспективные направления их профилактики и лечения с учетом коррекции локальных факторов полости рта и системных изменений в организме в целом [46, 139, 199]. Предметом многолетних исследований учёных и клиницистов-исследователей была собственно полость рта как локальная биологическая система, способствующая возникновению и развитию наиболее тяжёлой формы ЗП - (ХГП), длительно протекающего с периодами ремиссий и обострений, приводящего к функциональным изменениям в зубочелюстной системе в связи с разрушением костной ткани пародонта, гибелью связочного аппарата зубов и, наконец, их выпадением, либо удалением [75, 153, 165]. Благодаря накопленным знаниям о морфологической картине пародонта в норме и при его патологии [61], молекулярной биологии тканей пародонта [19], новым знаниям о микробных биоплёнках по-

лости рта [52, 146], восприимчивости макроорганизма, факторах риска [2] и генетике ЗП [8], зарубежные и отечественные стоматологи смогли интерпретировать полость рта как особую биологическую систему [38, 163], в которой может отражаться действие самых различных внешних или внутренних факторов. Внешние факторы – химические, физические, биологические, социальные, индивидуальные [10, 28, 53, 70, 72, 76, 111], могут активно взаимодействовать с внутренними, локальными (пародонт, метаболиты дентина, бактериальное сообщество, иммунная система слизистой оболочки, эпителий внутриротовой полости, ротовая и десневая жидкости, нервные окончания и др.), находясь при этом в динамическом равновесии [5]. Нарушения функционального состояния полости рта может негативно отражаться и на адаптационных возможностях неповрежденных тканевых структур, что существенно подавляет резистентность к действию различных факторов среды [53], приводит к десинхронизации многих физиологических процессов в организме [154], ухудшает их прогноз [65].

В отечественной и зарубежной литературе применительно к этиопатогенезу многих заболеваний широко используется понятие «фактор риска» [115, 134]. Фактором риска возникновения и прогрессирования заболевания относят свойства, имеющие самостоятельную, вероятностную, последовательную временную связь с заболеванием; на фоне постоянного действия этих факторов возрастает вероятность неблагоприятного развития или исхода заболевания. Если иметь в виду «патогенетическую причастность» определенных факторов риска к развитию и прогрессированию воспалительных ЗП, то их, возможно, представить таким образом [48, 57, 155]: факторы, уменьшающие колонизационную резистентность различных тканей макроорганизма и собственно пародонта (кумуляцию микробных биопленок); факторы, интенсифицирующие инвазию и транслокацию бактерий из микробной биопленки в лимфатическую систему и микроциркуляторное русло пародонта и приводящие к его инфицированию; факторы, облегчающие фиксацию пародонтопатогенов в десне, связочном аппарате зуба, альвеолярном отростке и способствующие бактериальной колонизации пародонта; факторы, запускающие инфек-

ционно-воспалительный процесс, вначале в десне (гингивит), а затем и во всем пародонтальном комплексе; факторы, снижающие эффективность механизмов лечения ЗП и предоставляющие условия для персистенции пародонтопатогенов в пародонте [85, 110, 118, 142]. Пародонт считается интактным при сохранении нормофлоры пародонта в количественном и качественном аспектах и при хорошей резистентности тканей пародонтального комплекса [75, 166, 167]. Гингивит [162], а затем и пародонтит [48], развиваются при массивной колонизации субгингивальных структур агрессивной патогенной микрофлорой, на фоне сниженной резистентности организма, в целом, и тканей пародонта, в частности. ЗП можно рассматривать как последовательный этап в патогенезе общей системной воспалительно-дистрофической патологии [133], как результат нарушения баланса в системе «микроорганизм-макроорганизм» [99], характер возникновения которого генетически определен такими фенотипическими признаками как наличие токсических и вирулентных свойств бактериальных агентов [19], зависит от предрасположенности макроорганизма к инфекциям, а также к влиянию неблагоприятных внешних факторов [95], способных модифицировать взаимодействия в системе «макроорганизм-микроорганизм». Генерализованный процесс в пародонте возникает как результат дезадаптации организма к хроническому воздействию на ткани пародонта различных патогенных факторов [10], изменения функциональных возможностей органов и систем [25], эндотоксикоза [58], чрезмерно высокой активации СРО и снижения АОЗ [100] организма.

Таким образом, анализ проведенных исследований этого направления позволяет заключить, что ХГП является инфекционно-опосредованным иммунным повреждением пародонтальной системы [5] с большой долей генетической предрасположенности [50], идет с инициальным повреждением десны [37] с вовлечением, впоследствии, в патологический процесс всего органо-тканевого комплекса пародонта, характеризуется прогрессирующим течением с развитием деструкции костной ткани альвеолярных отростков [43], потерей связочного аппарата зуба и его потерей в отсутствии своевременного рационального лечения [54, 66, 116, 187, 219].

Дальнейшее более углубленное изучение патогенеза воспалительных ЗП в различных причинно-следственных проявлениях, не оставляет сомнения и будет способствовать повышению эффективности лечения за счет его персонализированной патогенетической направленности. В этой связи актуализируются исследования по следующим ключевым проблемам: во-первых, какие характеристики микрофлоры полости рта и зубного налёта в большей мере определяют их пародонтопатогенный потенциал [137, 222]; во-вторых, какие морфофункциональные особенности организма предрасполагают к развитию и обострению пародонтита [123], и, в-третьих, какие внешние (средовые, производственные и др.) факторы могут способствовать возникновению, клиническому проявлению и прогрессированию пародонтальной патологии [130]. Акцент настоящего клиничко-биохимического исследования сделан на последней из указанных актуальных задач современной пародонтологии.

## **1.2 Современные представления о роли различных профессиональных факторов в генезе заболеваний пародонта; характеристика условий труда и производственных рисков здоровья у работающих в условиях нефтехимического производства**

Анализ литературы показал, что профессиональные производственные факторы оказывают существенное влияние не только на внутренние органы и системы, но и на состояние и уровень стоматологической заболеваемости [126]. Одними из первых исследований, направленных на определение влияния производственных факторов, была работа Пеккера Р.Я. (1966). Им было доказано, что воздействие профессиональных факторов приводит к развитию лейкоплакии слизистой рта.

В современных условиях стратегия развития наукоёмких направлений на период до 2025 года одной из приоритетных задач ставит внедрение в практику клинической стоматологии новых высокоэффективных технологий диагностики, лечения и профилактики наиболее сложных патологий челюстно-лицевой области как заболевания пародонта у активно работающего населения России в условиях неблагоприятного воздействия факторов производственной среды [126]. В этом ключе весьма значимым становятся проблемы обеспечения эффективности и надёжности профессиональной деятельности и работоспособности, продление активной жизнедеятельности, повышение защитных резервов организма, его устойчивости к воздействию вредных и опасных факторов условий труда у одного из главных трудовых ресурсов страны – человеческого капитала, что является на сегодняшний день важнейшим направлением государственной политики, определяющим её национальную безопасность [32].

С этих позиций нефтехимическое производство, являющееся в настоящее время крупнейшим производственным комплексом современной химической промышленности в России, наиболее устойчиво работающим сектором экономики в Республике Башкортостан (ЗАО «Опытный завод Нефтехим»), надёжно обеспечивает потребности населения и отрасли промышленности в топливно-энергетических ресурсах. Так как имеется высокая возможность влияния на рабочих данного производства, вредных и опасных факторов производственной среды и трудового процесса, предприятия нефтехимической отрасли относят классу максимального профессионального риска. Среди значительного разнообразия токсичных соединений, используемых в технологических циклах нефтехимического производства, ведущая роль принадлежит углеводородам и их производным, в спектре которых особое место занимают хлорорганические вещества, влияющие на работающих и приводящие к формированию разнообразных нарушений в состоянии здоровья, включая стоматологические и, конкретно, заболевания пародонта [68, 69, 87, 90, 107, 108, 121].

Концептуальная модель оценки профессиональных рисков здоровью основывается на анализе соответствия санитарно-гигиеническим нормативам и гигиенической оценке факторов рабочей среды и условий труда на том или ином производстве. Исходя из этого, профессиональные риски для рабочих предприятий нефтехимической промышленности относят ЗАО «Опытный завод Нефтехим» к высокой 3-ей категории, что предопределяет определенный риск поражения тканей и органов полости рта, вызванных прямым или системно опосредованным действием токсичных продуктов производства, относящихся к категории II-IV классов опасности.

Современные предприятия нефтехимической промышленности относят к отраслям производств максимального профессионального риска с высокой степенью вероятности воздействия на работников вредных факторов среды и трудового процесса. Среди достаточно многочисленных химических органических и неорганических соединений, применяемых в технологических циклах современного нефтехимического производственного комплекса, основная роль отводится углеводородам и их производным, включая наиболее опасные для здоровья работающих хлорорганические углеводороды, которые, по данным многих исследований [111], приводят к развитию профессиональных заболеваний, включая профессионально-обусловленные стоматологические заболевания [20, 45, 91, 92, 93, 220, 221]. Особый акцент профессионально-вредного воздействия сделан на состояние слизистой оболочки рта (СОР) у рабочих предприятий нефтехимии [117]. Хлорорганические соединения относятся к классу токсичных и высокотоксичных веществ, являющихся источником химического загрязнения рабочей зоны, ведущими среди которых являются 1,2-дихлорэтан, хлористый метилен, тетрахлорметан, трихлорэтилен, тетрахлорэтилен и перхлорэтилен, составляющие основной источник химического загрязнения отдельных рабочих зон нефтехимического производства, они относятся к классу токсичных и высокотоксичных веществ, оказывающих негативное влияние на состояние мягких тканей полости рта (слизистая оболочка полости рта, пародонт), твердых тканей зубов, провоцируя развитие профессионально-обусловленных заболеваний слизистой оболочки полости рта, кариеса зубов, гингивита,

пародонтита, причем патогенез последних изучен в наименьшей степени, хотя их практическое значение сомнений не вызывает.

Основным путем поступления химических соединений в организм работающих на нефтехимическом производстве является ингаляционный путь, при котором значительное количество вредных веществ попадает на слизистую оболочку рта, носоглотки, продвигаясь мерцательным эпителием, и попадает в желудочно-кишечный тракт. Находясь на поверхности СОР, растворяясь в ее жидких биосредах, токсичные соединения, помимо механизмов общетоксического и раздражающего действия, не могут не оказывать влияния на клетки и сосуды органов полости рта. Поэтому, с позиции клинической стоматологии, существенное значение имеют структурно-функциональные особенности слизистой оболочки полости рта и пародонта как тканей, которые напрямую контактируют с внешней средой и ее неблагоприятными факторами [63], а также могут выступать в качестве тканей-мишеней при формировании ответных системных реакций организма на действие профессионально вредных производственных факторов [112, 127]. Слизистая полости рта, как особый тканевой барьер, имеет значительную площадь контактной поверхности – 200-330 см<sup>2</sup> и более [4], является первой мишенью действия неблагоприятных факторов производственной среды на организм и имеет генетически детерминированные клеточные механизмы защиты от их воздействия. Хлорорганические соединения, проходя через тканевой барьер, связываются и взаимодействуют с молекулярными, субклеточными и клеточными структурами, приводя к соответствующей ответной реакции организма [59]. Функциональность и полноценность защиты СОР определяется не только её механическими качествами, но и возможностью ее скорейшей регенерации при повреждении, а также степенью сохранности существующих у нее структурно-функциональных связей со всеми органами и системами организма [13].

### 1.3 Биохимический и иммунный гомеостаз ротовой жидкости и роль его нарушений в генезе стоматологических заболеваний

Согласно современным представлениям, полость рта имеет мощную иммунную систему [5], высоко чувствительную к воздействию различных экзо- и эндогенных факторов, включая различные неблагоприятные производственные факторы – промышленные поллютанты. Неслучайно, что СОР рассматривается как критически значимая «мишень» для реализации многих факторов риска [18]. Интактная, хорошо увлажнённая слюной СОР чисто механически устойчива к действию химических веществ, а адсорбция иммуноглобулинов на клетках эпителия обеспечивает ее иммунную защиту [5]. Заболевания СОР и ЗП развиваются, когда сила повреждающего действия этих тканей превышает их способность к реактивной адаптации [19]. В целом, адаптируемость тканей – это их способность менять темпы регенерации в зависимости от наличия и активности различных медиаторов, в том числе цитокинов, играющих важную роль в заживлении [114]. На подобное «обновление», возможно, влияют, с одной стороны, «кейлоны» – вещества, подавляющие митоз, и цитокины, такие как EGF – фактор эпидермального роста (epidermal growth factor), и TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста, с другой стороны.

Одним из важных иммуноглобулинов ротовой жидкости, является sIgA, который обладает обширным спектром защитного действия: антимикробным, антивирусным, антитоксическим [5]. sIgA является основной линией защиты на поверхностях СОР, выступая в качестве противовирусной защиты организма [30], он так же устойчив к воздействию протеолитических ферментов [129]. При воспалительных процессах в полости рта нарастает число клеток, продуцирующих sIgA, что тормозит размножение микроорганизмов на поверхности СОР [30]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что снижение местного иммунитета СОР, опосредованное уровнем иммуноглобулина А, составляет серьезный фактор



риска деминерализации эмали (кариес зубов), развития воспаления в тканях пародонта и СОР (гингивит, пародонтит, лейкоплакия, КПЛ [5, 144, 169, 189, 201, 206, 216]. Пациенты с дефицитом sIgA в ротовой жидкости склонны к рецидивированию воспалительных процессов в полости рта [31, 183, 208].

По данным ряда исследователей [31], сниженный уровень sIgA является основным фактором, предрасполагающим к развитию ХГП, а его хроническое течение развивается на фоне дефицита sIgA в ротовой/десневой жидкости. Снижение уровня данного иммуноглобулина является индикатором нарушения функционального состояния СОР [31]. Учитывая, что sIgA весьма чувствителен к экзогенным воздействиям, по уровню его содержания можно судить о наличии воспалительных процессов в полости рта на их ранних доклинических стадиях. Определение уровня sIgA в ротовой жидкости можно расценивать как объективный, неинвазивный метод скрининговой оценки состояния здоровья полости рта относительно больших групп населения. Потенциально значимо исследование этого иммунного показателя для оценки степени негативного влияния неблагоприятных факторов производственной среды на состояние пародонтального комплекса, что предопределило одно из направлений настоящего исследования. Секреторный sIgA относится к маркерам местного иммунитета [31]. Количество его является показателем физиологического состояния организма и определяет степень отклонения естественной резистентности организма от индивидуальной физиологической нормы [30].

Не ослабевают внимание отечественных и зарубежных ученых к объяснению роли цитокинов как «новой самостоятельной системы саморегуляции» в развитии воспалительных ЗП [50]. По мнению специалистов, в норме слизистая оболочка полости рта и пародонта находится в состоянии «контролируемого» воспаления, регулируемого сложным балансом воспалительных и противовоспалительных цитокинов [156, 161] – эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих в основном в формировании и регуляции защитно-приспособительных реакций организма на внедрение патогенов различного генеза, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций [50, 149]. Их синтез – это составная часть клеточного ответа, характеризующегося распознаванием

клетками миеломоноцитарного ряда различного рода патогенов – патоген-ассоциированных молекулярных паттернов. Такими структурами являются, в частности, LPS грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, флагеллин или ДНК. На поверхности лейкоцитов экспрессируются соответствующие паттерн-распознающие рецепторы, TOLL-рецепторы, специфичные для определённых структурных паттернов микроорганизмов. Указанные рецепторы составляют, таким образом, «первую линию» защиты от того или иного патогена, сигнализируя о их присутствии. С участием TOLL-рецепторов происходит активация продукции провоспалительных и ИФН- $\gamma$  I типа, в основном ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ , что инициирует каскад цитокиновых реакций. TOLL-рецепторы идентифицированы на дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах, клетках эпителия, а в ЦНС они присутствуют, главным образом, на клетках микроглии и астроцитах [162].

Клинико-иммунологические исследования свидетельствуют о том, что цитокины тесно связаны с нервной и эндокринной системами гомеостаза [50], что, в свою очередь, дает возможность прогнозировать течение пародонтита, с развитием полиорганной недостаточности уже в ранние сроки заболевания.

Установлено, что одним из ключевых звеньев воспаления пародонта является цитокин, относящийся к классическому семейству интерлейкина-1, играющий важную роль в иммунной регуляции и развитии воспаления. Чрезмерная активность этого и подобных ему медиаторов отмечается при деструкции тканей при развившихся формах ЗП (пародонтите) и может рассматриваться как показатель эффективности проводимого лечения; блокирование TNFa также может свидетельствовать о значимой эффективности терапии заболеваний пародонта. На каждом этапе иммунного ответа противовоспалительный интерлейкин 1 бета (IL-1 $\beta$ ) запускает антигенпредставляющие клетки и CD4 лимфоциты и оказывает воздействие на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и остальных иммунокомпетентных клеток [131, 132].

Одним из главных продуцентов IL-1 $\beta$  у человека это моноциты, а также активированные макрофаги, нейтрофилы, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, фибробласты, Т- и В-лимфоциты и др. [30, 170, 192]. Воздействуя IL-1 $\beta$  приводит

к пролиферации эпителиальные клетки тимуса и увеличивает синтез тимических гормонов. IL-1 $\beta$  синтезируется в форме предшественника, который включает в себя 269 аминокислот и активируется в виде белка, имея длину в 153 аминокислоту. Ингибиторами продукции IL-1 являются IL-4, IL-10, IL-12 [30, 180, 203].

Одним из основных биологических эффектов IL-1 $\beta$  в развитии заболеваний пародонта это способность подавлять синтез остеопротегерина остеобластами и стромальными костными клетками и запускать образование остеокластов и деструкцию костной ткани [30].

IL-10 относится к основным противовоспалительным цитокинам, обладает противовоспалительным и противоцитокиновым эффектом.

Основой IL-10 являются Т-хелпер-2-лимфоциты (Тх2) [1, 9], В-лимфоциты, моноциты и макрофаги, кератиноциты, тучные клетки, тимоциты, субпопуляция Т-лимфоцитов с супрессорной активностью-Т-регуляторы 1 [30]. Под действием экзогенных и эндогенных факторов макрофаги продуцируют IL-10. Экспрессируясь через рецепторный комплекс на поверхности многих клеток этот цитокин осуществляет свои эффекты [30]. Высокоаффинный рецептор IL-10 составляет молекулярную массу 110 кДа; его клетками-мишенями являются тучные клетки, В-лимфоциты, нейтрофилы, натуральные киллеры, моноциты и макрофаги, а также антигенпредставляющие клетки и лимфоциты [78]. IL-10 является ингибитором воспаления и цитокинового каскада, подавляет синтез цитокинов Т-хелперов 1 (Тх1), хемокинов, адгезионных молекул, моноцитарно и макрофагальных фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), IL-1, интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-12 (IL-12), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и др.. Этот медиатор подавляет эффекторные функции макрофагов, Т-клеток, натуральных киллеров, нейтрофилов, синтез интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), является ко-стимулятором пролиферации и созревания тимоцитов, хемотаксиса. IL-10 участвует в увеличении роста тучных клеток, В-клеточной пролиферации и секреции иммуноглобулинов. Также IL-10 в экспериментальных исследованиях показал анальгезирующее действие. IL-10 обладает защитным действием для эндотелия сосудов, тем самым уменьшая эффекты

ангиотензина II, активированного продуктами оксидативного стресса, и восстанавливая активность синтеза оксида азота, подавленной индукторами эндотелиальной дисфункции [47]. Основной функцией IL-10 является купирование процессов воспаления.

Цитокины запускают комплекс интегративно-адаптивных реакций, вовлекая все типы клеток-эффекторов в элиминацию патогена. Начальные фазы воспаления, возникающего в ответ на действие различных, в том числе химических факторов, протекают с высвобождением провоспалительных цитокинов. Последовательность цитокиновой регуляции проявляется закономерным адаптивно-компенсаторным увеличением продукции провоспалительных цитокинов (ПВЦ), способствующих купированию воспалительных процессов. Эти теоретические разработки имеют практическое значение для интерпретации клинико-иммунологических параллелей, когда при развитии и прогрессировании воспаления в тканях пародонта уровень ПВЦ в большинстве случаев существенно возрастает. Относительно мало изучены в свете цитокинового гомеостаза ротовая и десневая жидкость, интегрально отражающие иммунного гомеостаза полости рта в норме и при ЗП. Содержание накапливающихся в этих жидких биосредах полости рта защитных факторов, лейкоцитов, клеток эпителия может объективизировать характер течения и эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта. Всесторонний анализ современных представлений об иммунном гомеостазе полости рта позволяет обеспечить, комплексный подход к выяснению тонких механизмов патогенеза ЗП, возникающих под действием многих факторов риска: микробных, химических и др., что создает теоретико-экспериментальную базу для проведения настоящего исследования.

В трактовке генеза воспалительных заболеваний пародонта имеют значение научные факты о том, что полость рта имеет мощную антиокислительную систему (АОС), определяемую как совокупность защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем для контроля окислительных процессов и инактивации различных токсичных свободнорадикальных метаболитов. АОС полости рта представляет со-

бой разветвлённую многокомпонентную сеть физиологически активных соединений, условно разделённую на ферментативную (специфическую) и неферментативную (неспецифическую). Специфическое звено АОС направлено на разрушение образующихся АФК и продуктов их дальнейших превращений, включает ряд ферментов: SOD (супероксиддисмутаза), CAT (каталаза), GSH-Px (глутатионпероксидаза), GSH-R (глутатионредуктаза), GSH-S-T (глутатион-S-трансфераза) и G-6-FG (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа)]. Неспецифическое звено АОС выполняет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза полости рта, предотвращает возможность утечки электронов и генерации АФК в ходе окислительно-восстановительных реакций в рамках окислительного фосфорилирования или в процессе аутоокисления субстратов микросомального окисления; включает белки слюны, ДЖ и плазмы крови: церулоплазмин, трансферин, лактоферрин и др. [171]. Отмечено, что гены АОС, кодирующие различные изоформы SOD, CAT и GPO, значимы для формирования генетически детерминированной предрасположенности к различным клиническим формам ЗП [141].

Супероксиддисмутаза ускоряет реакцию дисмутацию  $O_2$ , обрывая тем самым опасную цепь свободнорадикальных превращений кислорода. Изменение активности SOD в слюне является важным фактором развития ЗП и защиты тканей пародонта от действия свободных радикалов, поэтому этот биохимический показатель, используется для определения патогенетических особенностей и оценки степени воспаления в пародонтальных тканях. Митохондриальная Mn-зависимая SOD – ключевой антиоксидантный фермент, играющий важную роль в ограничении окислительного стресса, дисмутировании супероксидных радикалов в  $H_2O_2$ , вплоть до образования воды. Установлено, что недостаточная инактивация свободных радикалов кислорода в митохондриальном матриксе воздействует на окислительно-восстановительный потенциал и становится причиной повреждения внутренней мембраны митохондрий, что приводит к утечке протонов сквозь мембрану, нарушению окислительного фосфорилирования и накоплению цитоплазматического  $Ca^{+2}$ . Продукция SOD в фибробластах человека регулируется опосредованно цитокинами и фактором роста.

*GSH-Px* (КФ 1.11.1.9) – семейство ферментов, защищающих организм от окислительного повреждения путём восстановления перекисей липидов до спиртов и восстановления  $H_2O_2$  до воды. В ряде исследований выявлена сниженная активность фермента в крови при воспалительных ЗП [100].

*CAT* (КФ 1.11.1.6) является важным ферментом тканевого дыхания, разрушает токсичные для клетки  $H_2O_2$ , образующиеся в организме в ходе различных окислительных процессов. Каталаза может выступать источником образования АФК – 0,5% кислорода, образующегося в результате разложения  $H_2O_2$ ; возникает в возбуждённом синглетном состоянии.

Таким образом, ферменты SOD и каталаза, являются катализаторами разрушения  $O_2$  и  $H_2O_2$ , защищая различные ткани организма, включая ткани полости рта, путём утилизации токсических метаболитов кислорода.

Результаты клинических и биохимических исследований подтверждают, что возникновение ЗП складывается из следующих, взаимосвязанных патогенетических звеньев – микробный фактор, реакции организма и факторы внешней среды [106]. На сегодня выделяют следующие теории возникновения и развития ЗП: теории нарушения трофики тканей и развития аутоиммунных процессов на ткани зуба; теории изменения обменных процессов и гормонального статуса; теории стрессовых состояний и апоптоза [30]. Все потенциально развивающиеся звенья патогенеза в совокупности могут приводить к нарушениям окислительных процессов и микроциркуляции в сосудистой стенке пародонта [4, 35, 41, 73, 178], повышению интенсивности СРО [24] и снижению мощности АОЗ в пародонтальных тканях. Описанные выше факты определили значимость постановки одной из задач настоящего исследования.

Любое хроническое заболевание является заключительным этапом продолжительного патохимического процесса, возникающего в различных органах, тканях и системах организма под влиянием неблагоприятных внешних, системных, местных и др. факторов [119]. ЗП с характерной для них этиологической многофакторностью и прогрессирующим поэтапным течением от лёгкого катарального локализованного гингивита до тяжёлого генерализованного пародонтита клинически

отражают переход от состояния интактного пародонта до полной потери зубов в связи с полной деструкцией всего пародонтального комплекса [75]. Первые клинические признаки ЗП могут проявиться с ранних лет [62] и прогрессировать в молодом, среднем и пожилом возрасте [86]. ЗП имеют хроническое, персистирующее течение с формированием комплекса патологических признаков: хроническое воспаление десны, разрушение связочного аппарата зуба, деструкция костной ткани альвеолярного отростка, формирование пародонтальных карманов, подвижность зубов, нарушение окклюзии и др., в исходе приводящих к утрате основных функций пародонта и зубочелюстной системы в целом, в отсутствии своевременного рационального лечения и профилактики, требующих терапевтических, хирургических, ортопедических и реабилитационных вмешательств [7, 81, 104] для поддержания стоматологического системного здоровья и необходимого уровня качества жизни.

#### **1.4 Лечение и профилактика заболеваний пародонта у рабочих, подвергающихся действию профессионально вредных производственных факторов**

Развитие фундаментальной науки и наукоёмких лечебно-диагностических технологий, появление новых знаний в области этиологии и патогенеза ЗП привело к глобальным изменениям в философии и методологии лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, в связи с чем нарастает необходимость в использовании таких методов и стандартов, которые воздействовали бы на весь анатомо-функциональный комплекс пародонтальных тканей с учетом характера, продолжительности действия и комбинативности выявленных у отдельно взятого пациента факторов пародонтопатогенного риска [22, 59, 109, 170]. В полной мере

это положение распространяется на пациентов, у которых развитие заболеваний пародонта связано с действием профессионально вредных производственных факторов. Работы этого направления применительно к предприятиям нефтехимического производства не полностью раскрывают актуальные задачи профилактики и лечения заболеваний пародонта у работающих на его предприятиях лиц.

А.А. Трофимчук и соавторы [71] представили рекомендации по осуществлению комплекса лечебно-профилактических мероприятий, обоснованных данными клинических наблюдений состояния стоматологического и системного статуса, результатам оценки состояния иммунного и биохимического гомеостаза полости рта с акцентом на анализ баланса процессов СРО-АОС в жидких биологических средах организма.

Патогенная микрофлора включающая различные виды стрептококков, актиномицеты, фузобактерии, простейшие, цитомегаловирус является одним из основных факторов возникновения воспалительных заболеваний пародонта [85], а агрессивная пародонтопатогенная флора (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis* и *Prevotella intermedia*) кумулируется в пародонтальных карманах и зубодесневой борозде [148, 151, 152], поэтому при назначении лечебно-профилактических комплексов, нужно учитывать взаимосвязь индивидуальной гигиены полости рта и состояния тканей пародонта работающих в условиях вредного производства, вместе с тем возрастает значение внедрение технологий (подходов) к повышению мотивированности пациента к поддержанию должного уровня гигиены и результатов проведенного пародонтологического лечения [6].

Ключевым моментом в профилактике и лечении заболеваний пародонта у всех контингентов стоматологических пациентов, вне зависимости от их профессиональной занятости, остается профессиональная гигиена полости рта и обучение рациональной гигиене полости рта [44].

Специфика этиопатогенеза, клинического проявления и течения воспалительных заболеваний пародонта у каждого пациента требует индивидуального под-



хода к выбору лечебно-профилактических средств гигиены – зубных паст, ополаскивателей и др. Перспективно создание и использование многофункциональных или комплексных зубных паст, сочетающих в своей рецептуре препараты, оказывающие действие, как на твердые ткани зуба, так и на ткани пародонта и СОР, в том числе корригирующих нарушенные процессы свободнорадикального окисления в ротовой жидкости [17].

Разработки новых высокоэффективных технологий лечения ЗП последних лет позволили внедрить в современную стоматологическую практику множество доступных и безопасных для пациентов средств, методик, методов и технологий пародонтологического лечения [67, 77, 80, 82, 83] направленных на купирование воспалительных явлений, стимуляцию регенеративных процессов в поражённых пародонтальных тканях и ремоделирующих их структуру, в результате позволяющих значительно повысить качество лечения за счет высоких показателей его эффективности и безопасности [79, 135, 136, 218]. В этом плане одним из перспективных физических методов, позволяющих решать вышепоставленные задачи и имеющих многочисленные преимущества перед традиционными медикаментозно-консервативными методами лечения, являются лазерные технологии [55, 113]. Перспективы апробации и внедрения лазерных технологий в комплекс лечения воспалительных ЗП у пациентов, работающих в условиях нефтехимического производства очевидны, требуют разрешения в комплексном клинико-лабораторном исследовании. Возможности потенцирования эффектов лазеротерапии в практической пародонтологии связывают с фотодинамической терапией (ФДТ) – методом, основанным на использовании различных фотобиологических эффектов, вызываемых при сочетанном применении света, кислорода и фотосенсибилизатора [49, 89, 138, 145, 192].

В стоматологии метод ФДТ впервые был применен Burns T., Wilson M., Pearson G.J. в 1993 г., получены экспериментальные доказательства его эффективности, продемонстрированы на примере деструкции кариесогенной микрофлоры, в частности *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *Lactobacillus casei* и *Actinomyces viscosus* [148].

Обоснование целесообразности применения метода ФДТ в пародонтологии предполагает знание физико-химических механизмов его действия в пораженных тканях. Учитывают, что для активации фотосенсибилизатора применяется источник видимого света со спектральными характеристиками, соответствующими максимальному поглощению фотосенсибилизатора. Большинство фотосенсибилизаторов активируются красным светом с длиной волны 630-700 нм, что способствует проникновению света на глубину от 0,5-1,5 см. Мощность и общая световая доза излучения варьируют в зависимости от свойств ткани-мишени и применяемого фотосенсибилизатора [49]. Источниками излучения для ФДТ чаще являются гелий-неоновые лазеры (длина волны – 633 нм), галлий-алюминий-арсенид-диодные лазеры (длина волны – 630-690 нм, 830 нм или 906 нм) и аргоновые лазеры (длина волны – 488-514 нм) [138], а также нелазерные источники света, такие как светоизлучающие диоды (LED) [49].

Для проведения ФДТ требуется подбор оптимального фотосенсибилизатора (ФС), который должен обладать определенными характеристиками: низкая токсичность, высокая селективность и быстрая способность к выведению из ткани, хорошая растворимость в воде, стабильность при световом воздействии и хранении. Наиболее часто применяемые в стоматологии и медицине ФС по химическому составу подразделяют на следующие группы: производные  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты, производные хлорина, производные бактериохлорофиллов, производные фталоцианинов, трициклические красители, тетрапирролы, фурукумарины [138, 146].

Важным для разработки рациональных способов лечения воспалительных ВЗП представляется оценка состояния цитокинового профиля в жидких средах полости рта [33, 49, 179], обеспечивающего сбалансированность воспалительной реакции в тканях пораженного пародонта.

Представляет практический интерес использование в лечебном комплексе для купирования воспалительных процессов в пародонте биологически активных добавок на основе натуральных продуктов, применяемых при дефиците в рационе питания человека антиоксидантов, витаминов и микроэлементов для обеспечения полноценного, правильного питания [120, 212]. Продукты с большим содержанием антиоксидантов включаются в функциональное питание у 90% населения Японии,

80% жителей США, тогда как в нашей стране биодобавки включены в рационы питания 15-20% населения, в основном людей пожилого возраста. Оценка целесообразности включения биодобавок в лечебные рационы пациентов с ЗП, чья производственная деятельность связана с действием профессионально вредных факторов, представляет практический интерес.

Процессы репаративной регенерации поврежденных тканей пародонта могут протекать с различной интенсивностью и скоростью в зависимости от регенерационного потенциала используемых методик и препаратов, степени тяжести заболевания, индивидуальных особенностей организма, поэтому в комплексном лечении заболеваний пародонта наряду с противовоспалительными и антибактериальными средствами необходимо и применения антиоксидантных препаратов растительного происхождения, обладающих способностью оптимизировать условия репаративной регенерации тканей пародонта, к числу которых, согласно ряду клинических исследований, относятся отечественные препараты «Фармадонт» и «Эмалан» (ЗАО «Зеленая дубрава»). Последний препарат создан на коллагеновой основе, содержит эмоксипин – антиоксидант, блокирующий негативное повреждающее действие свободных радикалов, снижающий перекисное окисление липидов, за счет этого блокирующий патологический процесс и ускоряющий регенерацию. Входящий в состав аллантоин проявляет регенерирующие свойства, а димексид, обладающий самостоятельным противовоспалительным действием, проявляет шлепперные свойства, облегчая проникновение других лечебных компонентов лекарственной композиции вглубь тканей. В ряде исследований продемонстрирована способность препарата улучшать микроциркуляцию в зоне апплицирования. В заданном настоящим исследованием контексте, апробация и оценка эффективности применения препарата отечественного производства Эмалан, проявляющего комплексное лечебное действие у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, представляется практически значимой задачей, требующей разрешения.

**Резюме.** Проведенный в соответствии с целью и задачами настоящего исследования клинический обзор специальной отечественной и зарубежной литературы позволил обозначить в качестве актуальных к решению задачи комплексной оценки пародонтологического статуса пациентов, чья профессиональная деятель-

ность связана с условиями нефтехимического производства; изучения клинико-иммунологических и клинико-биохимических параллелей с оценкой степени адаптационного риска работающих лиц; разработки комплекса лечебно-профилактических и диагностических мероприятий для снижения частоты и тяжести проявления заболеваний пародонта под действием неблагоприятных производственных факторов.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Планирование настоящего исследования предполагало постановку цели изучения клинико-патогенетических механизмов развития воспалительных ЗП у работающих в условиях нефтехимического производства на основе методологии доказательной медицины.

Диссертационное исследование проведено на базе Автономного учреждения здравоохранения Республиканской стоматологической поликлиники (главный врач АУЗ РСП, к.м.н. Дюмеев Р.М.) и кафедры терапевтической стоматологии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (заведующая кафедрой д.м.н., профессор Герасимова Л.П). Клиническое обследование и лечение, забор материала для биохимических и иммунологических исследований, анализ и интерпретация полученных результатов проведены автором работы.

Субъектами исследования (общее число – 402 пациента) явились рабочие основных цехов и участков подразделений по производству хлорорганических соединений ЗАО «Опытный завод Нефтехим», чья производственная деятельность:

а) непосредственно связана с работой в основных цехах в качестве аппаратчиков пиролиза, сжигания, синтеза, перегонки и хлорирования; аппаратчиков адсорбции, операторов технологических линий; электромонтёров по техническому обслуживанию установок по производству перхлорированных углеводородов;

б) напрямую не связана с технологическим процессом, как, например, у представителей вспомогательных профессий – машинистов компрессорных установок, слесарей-ремонтников, механиков, контролёров и мастеров производств, которые, однако, подвергаются во время работы постоянному воздействию смеси хлорированных углеводородов;

в) не связана с действием неблагоприятных и токсичных производственных факторов – работники административно-управленческого аппарата.

Рабочие ЗАО «Опытный завод Нефтехим» относятся к группе профессионального риска, т.к. испытывают нагрузку как антропогенную, так и профессиональную, связанную со стадиями технологических циклов, с особенностью действия химических факторов производства, с высокой опасностью условий труда.

Данные клинико-инструментального обследования пациентов ОГ сравнивали с таковыми в КГ, что соответствовало принципам доказательной медицины.

В ОГ вошли 288 рабочих (мужского пола) нефтехимического производства, которые были разделены на подгруппы по стажу работы: до 1 года, от 1 до 5 лет, от 6 до 10 лет, от 11 лет и более, средний возраст которых составил  $41,4 \pm 0,42$ .

Из 288 обследованных ОГ в дальнейшем динамическом пародонтологическом наблюдении приняли участие 275 рабочих, которые соответствовали критериям отбора.

В КГ вошли 114 пациентов (мужчин аналогичного возраста) – работники административно-управленческого аппарата, чья профессиональная деятельность исключала непосредственный контакт с токсическими факторами, по результатам которых определяли сохранный системный статус.

Гомогенность выборки в основной и контрольной группах обеспечивалась однотипностью возрастно-полового состава и сопоставимостью по возрасту ( $F=2,366$ ;  $p=0,094$ ), по полу ( $\chi^2=2,133$ ;  $p=0,344$ ).

## **2.1 Этапы, объём и основные методы исследования.**

### **Критерии включения и исключения**

Для оценки состояния тканей пародонта у работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим» проведено описательное оценочное эпидемиологическое неконтролируемое рандомизированное исследование.

Дизайн исследований представлен 3 этапами: на 1-м этапе на базе АУЗ РСП в ходе проведения периодического поликлинического осмотра работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим» формировали группы наблюдения, проводили комплексное стоматологическое обследование с углубленной оценкой пародонтологического статуса; на 2-м этапе производили забор ротовой жидкости пациентов для биохимических и иммунологических исследований; на 3-м этапе разрабатывали и осуществляли лечебно-профилактические мероприятия, оценивали их эффективности (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика проведенных исследований

Этапы исследований	Объект исследований	Методы исследования
1	2	3
<i>1. Клинические исследования</i>		
1.1. Оценка стоматологического статуса	Поликлинический стоматологический осмотр 402 лиц, из них 288 рабочих основных производств «Опытный завод Нефтехим» и 114 работников административно-управленческого аппарата	Определение состояния СОР, твердых тканей зубов, пародонта, гигиены полости рта с расчетом соответствующих показателей (КПУ, СРITN, РМА, КПИ, ОНI-S)
<i>2. Биохимические исследования</i>		
2.1. Изучение цитокинового профиля ротовой жидкости 2.2. Изучение иммунологического статуса ротовой жидкости 2.3. Изучение состояния оксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости	а) 275 человек - ОГ; б) 114 человек - КГ	определение уровней: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-4, IL-10, TGF-1, sIgA, OxyStr, ImAnOx; ХЛ РЖ, КАР

## Продолжение таблицы 1

1	2	3
2.4 Определение коэффициента адаптационного риска		
<i>3. Лечебно-профилактические мероприятия</i>		
3.1. Определение эффективности лечения заболеваний пародонта (традиционное лечение)	а) 137 пациентов с ХГП лёгкой, средней и тяжелой степени тяжести; б) 56 лиц КГ с ХГП лёгкой, средней и тяжелой степени тяжести	PMA, КПИ, ОНІ-S, IL-1 $\beta$ , IL-10, sIgA, ImAnOx; КАР
3.2. Определение эффективности лечения заболеваний пародонта (предложенный метод)	а) 138 пациентов ОГ с ХГП лёгкой средней и тяжелой степени тяжести; б) 58 лиц КГ с ХГП лёгкой, средней и тяжелой степени тяжести;	PMA, КПИ, ОНІ-S, IL-1 $\beta$ , IL-10, sIgA, ImAnOx; КАР

Работа выполнена после получения информированного согласия пациентов, направлена на сохранение их стоматологического и системного здоровья, на повышение эффективности диагностики, лечения и профилактики заболеваний полости рта (пародонта). При выполнении работы основывались на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008) в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также общепринятыми нормами международного права и «Правилами клинической практики в РФ», утверждёнными Приказом Минздрава РФ (19.06.03 № 266).



Заболевания полости рта диагностировали на основании результатов комплексного стоматологического обследования, кодировали по системе МКБ-10.

С целью уточнения диагноза у всех пациентов проводили рентгенологическое обследование (ортопантомографию).

Критерии включения в исследование:

- 1) работники предприятия «Опытный завод Нефтехим»;
- 2) мужской пол;
- 3) возраст от 20-55;
- 4) информированное согласие на исследование;
- 5) сохраненный системный статус или наличие медикаментозно компенсируемых общесоматических заболеваний вне обострения, по результатам поликлинического осмотра.

Критерии исключения:

- 1) декомпенсированные формы сопутствующих заболеваний;
- 2) женский пол;
- 3) возраст менее 20 и более 55;
- 4) отказ от информированного добровольного согласия;
- 5) отказ от клинических исследований на каждом из этапов;
- 6) индивидуальная непереносимость препаратов;
- 7) несоблюдение лечебно-профилактических рекомендаций.

## **2.2 Объем и направления клинических исследований**

1. Стоматологический статус оценивали с использованием стандартной схемы, разработанной с учётом рекомендаций ВОЗ. На каждого пациента была оформлена карта (форма № 043/У) с описанием результатов подробного сбора

анамнеза и осмотра полости рта с учётом критериев оценки состояния полости рта. Для определения интенсивности и распространённости заболеваний твёрдых тканей, пародонта, слизистой оболочки, уровня гигиены использовали индексную оценку.

2. Для оценки состояния тканей пародонта заполняли формализованную таблицу кодирования пародонтологического статуса, предложенную профессором Янушевич О.О. (2010), где фиксировались показатели гигиенического индекса (ОНИ-S), Green, Vermillion (1964) и пародонтологического статуса с применением соответствующих индексов, представляющие собой отображение определённого диагностического критерия: папиллярно – маргинально – альвеолярный индекс (РМА) по I. Schour & M. Massler (1947) в модификации Parma (1960), периодонтальный индекс (КПИ) (Леус П.А., 1986), индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта (СПТН) (коллектив экспертов ВОЗ, 1982). По результатам клинического визуального осмотра и зондирования тканей пародонта формулировали предварительный диагноз.

3. В процессе углубленной оценки пародонтологического статуса тщательно анализировали данные анамнеза. Во время опроса уточняли жалобы и симптомы заболевания пародонтологического профиля, когда возникли данные проявления, до поступления на работу или после, выясняли профессиональные вредности, социально-бытовые условия жизни, сопутствующие заболевания, аллергологический статус, режим и характер питания, вредные привычки. При обследовании пальпировали регионарные лимфатические узлы, оценивали состояние височно-нижнечелюстного сустава, отмечали индекс КПУ (Klein, Palmer, Knutson 1930), наличие некариозных поражений, аномалии и дефекты зубных рядов, прикус, глубину преддверия рта, суперконтактов, блокирующей окклюзии, форму и степень стираемости зубов, состояния уздечек верхней и нижней губы, также уздечки языка, состояния слизистой оболочки полости рта, кровоточивость дёсен, глубину ПК, подвижность зубов, наличие над- и поддесневых зубных отложений запаха изо рта. Уточняли, проводилось ли когда-нибудь пародонтологическое лечение у данного пациента, как давно, сколько раз и какие были результаты.

4. По результатам осмотра выделяли пациентов с риском развития заболеваний тканей пародонта, а также лиц с развившимися формами патологии: пародонтит лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести. Определяли степень выраженности клинических признаков воспаления пародонта (Таблица 2). Клинические данные о состоянии пародонта выражались в баллах: степень выраженности заболевания от 1-5, глубина ПК – 0-4, гноетечение – 0-2, подвижность зубов – 0-3, кровоточивость дёсен – 0-3.

Таблица 2 – Выраженность клинических признаков воспаления в тканях пародонта

Исследуемый признак	Степень выраженности признака		
	сильно выражен	умеренно выражен	слабо выражен
1	2	3	4
Кровоточивость дёсен при малых механических воздействиях	При чистке зубов, приёме пищи, часто самопроизвольно, привкус крови в рту	При чистке зубов, приёме грубой пищи	В некоторых зонах при чистке зубов, или не определяется
Признаки воспаления в полости рта	Отёк межзубных сосочков, боль, зуд в дёснах, гноетечение из пародонтальных карманов, частое абсцедирование	Отёк межзубных сосочков, гноетечение из некоторых пародонтальных карманов	Ощущение незначительного дискомфорта в некоторых зонах десны
Частота обострений в год	3 раза и более в год	2 раза в год	1 раз и менее в год
Изменение общего состояния в период обострения	Сопровождается повышением температуры тела, болью в суставах, снижением аппетита	Иногда сопровождается общим недомоганием	Общее состояние не меняется
Средняя скорость резорбции кости за год	От 7% и более в год (быстрая)	От 4 до 6% в год (умеренная)	До 3% в год (медленная)

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Характер де- струкции кост- ной ткани	Неравномерная, со- четание горизон- тальной и вертикаль- ной резорбции, де- струкция в области фуркаций	Сочетание верти- кальной и горизон- тальной резорбции в отдельных зонах верхней и нижней челюстей, деструк- ция в отдельных фуркациях, корти- кальная пластинка сохранна	Равномерная, преимущественно горизонтальная резорбция, корти- кальная пластинка сохранна

Для определения состояния костной ткани челюстей проводили цифровую ортопантомографию на аппарате TROPHYPAN eXpert DC.

5. Состояние СОР проводилось с осмотра красной каймы губ, языка, щек, оценивали наличия отечности, десквамации эпителия, элементов поражения, признаков кератинизации, состояния слюнных желез.

### **2.3 Современные методы биохимического исследования в клинической пародонтологической практике**

У всех обследуемых лиц ОГ и КГ производили одновременно проводили забор ротовой жидкости – биологической модели полости рта, являющейся перспективной для скрининговой диагностики ЗП. Анализ состава и свойств РЖ (салива-диагностика) рассматривается как один из перспективных нетравматичных (неинвазивных) методов исследования в клинической практике, позволяющих получить достоверную информацию о состоянии не только тканей полости рта, но и всего

организма в целом. Кроме того, РЖ является маркёром, позволяющим определить степень влияния производственных факторов на организм.

**Методика забора РЖ.** Пациента усаживали, просили опустить голову и сидеть в таком положении, не глотать слюну или двигать языком и губами во время всего периода сбора РЖ. РЖ накапливалась в полости рта в течение 2 мин, затем забор 1,5-2,0 мл смешанной нестимулированной слюны осуществляли путём сплёвывания в пластиковые пробирки. Предварительно пациент полоскал рот тёплой, кипячёной водой. Процедуру забора РЖ повторяли ещё 2 раза. Полученные субстраты помещали в эппендорфы и хранили при температуре (- 20 °С) в холодильнике до момента исследования. Для удаления пены и денатурации муцина РЖ замораживали, а затем оттаивали. Затем РЖ, разведённую равным количеством 0,9% раствором NaCl, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин. Для исследований использовали супернатант.

У всех обследованных лиц в РЖ изучали показатели цитокинового профиля, секреторного иммуноглобулина А, и оксидантно-антиоксидантной защиты с использованием современных методов.

**Методика оценки цитокинового статуса.** Для изучения роли цитокинов в патогенезе хронического воспаления в тканях пародонта (МКБ-10; K05.3) определяли содержание про- и противовоспалительных цитокинов в лаборатории кафедры биохимии (д.м.н., профессор Камилов Ф.Х.) ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Исследования проводили на установке «Bio-Plex» («Bio-Rad Laboratories») с набором реагентов для анализа цитокинов (Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> Assay). Систему IL-6 и IL-10 оценивали с использованием твёрдофазного иммуноферментного методов коммерческих диагностических наборов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия); IL-1β, TNFα (фактор некроза опухоли α) – иммуноферментным методом с использованием реагентов «ProCon» («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе «Stat-Fax 2100», TGF-1β (транс-формирующий фактор роста β1) «Quintikin» (США); IL-4 и IL-8 - с помощью реагентов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) по прилагаемым инструкциям, результаты выражали в пг/мл.

**Методы оценки иммунологического статуса.** Изучение основных показателей гуморального иммунитета внутриротовой полости путём количественного определения sIgA иммуноглобулина в супернатанте слюны осуществляли на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Количественное определение sIgA проводили методом ИФА-диагностики на анализаторе «Stat-Fax 2100» (США), используя принцип двухсайтового (сэндвич) иммуноферментного анализа. Реагент для определения sIgA – «Набор реагентов для иммуноферментного определения секреторного IgA в слюне» (ФООО «Хема-Медика», Россия). В рамку помещается нужное количество лунок: 14 лунок для калибровочных проб и контрольных образцов и необходимое количество опытных образцов в 2 повторах. Образцы супернатанта ротовой жидкости разбавляются буфером SO11 (синий буфер) в 100 раз. В лунки для исследуемых образцов вносится по 190 мкл красного буфера ИФА. В лунки для калибратора и контрольных образцов вносится по 100 мкл данных жидкостей. Для лунок со слюной вносится по 10 мкл исследуемого супернатанта. Планшет с образцами слюны инкубируют при 37 °С в течение 90 мин. Во время инкубации готовится отмывочный раствор путём 10-кратного разбавления концентрата SOO4Z. Промывка осуществляется с помощью прибора «Stat-Fax 2600». В лунки микропланшета вносится по 100 мкл раствора конъюгата. Инкубирование проводится при температуре 37 °С в течение 30 мин. Каждую лунку промывают 5 раз отмывочным раствором. В дальнейшем в лунки вносится 100 мкл раствора субстрата R051Z (раствор субстрата 3,3',5,5' – тетраметилбензидин). Инкубируют при температуре 20-25 °С в течение 10-20 мин. После инкубации в лунки вносят 100 мкл стопреагента. В анализаторе «Stat-Fax 2100» определяется оптическая плотность в лунках при длине волны 450 нм. Бланк фотометра выставляется по нулевому калибратору. Для подсчёта результатов используется линейно-логарифмический метод подсчёта значений.

**Методика оценки оксидативного статуса.** С помощью наборов реагентов PerOx (TOS/ТОС) Kit и ImAnOx (TAS/ТАС) Kit фирмы Immundiagnostik (Германия) оценивали состояние общего оксидативного статуса/окислительного стресса и антиокислительной способности (OxyStat/OxyStr и ImAnOx), имеющие ключевое

значение в патогенезе ЗП. Наборы по определению OxyStat основаны на методах определения пероксидов ( $H_2O_2$ ). Для оценки степени выраженности OxyStr использовались показатели, рекомендованные производителями наборов: низкий уровень OxyStr, когда содержание пероксидов менее 180 мкмоль/л, средний уровень – в диапазоне 180-320 мкмоль/л и высокий – более 320 мкмоль/л; низкая ImAnOx, когда уровень  $H_2O_2$  менее 280 мкмоль/л, средняя АОС – в диапазоне 280-320 мкмоль/л и высокая – более 320 мкмоль/л.

**Методы оценки состояния свободнорадикального окисления.** Состояние инициального и финального этапов свободнорадикальной активности определяли путём регистрации интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) с использованием специального оборудования, сопряжённым с компьютером, включённым в реестр. Инициальный этап СРО, заключающийся в генерации таких метаболитов, как АФК и СР органических соединений, оценивали по динамике сверхслабого излучения, а финальный, характеризующийся образованием неметаболизирующихся гидроперекисей липидов и других соединений, анализировали по уровню продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (2-thiobarbituric acid reacting substances), содержание которых отражает преимущественно концентрацию вторичного продукта липопероксидации – малоновый диальдегид (МДА).

Для оценки уровня адаптационных реакций, в соответствии с патентом (№ 2554778 от 01.06.2015г), разработанным при участии автора работы, рассчитывали коэффициент адаптационного риска (КАР) на основе использования интегральных показателей хемилюминесценции РЖ. Показатель рассчитывали по формуле:  $КАР = C_n - A/\pi$ , где КАР – коэффициент риска;  $C_n$  – спонтанное свечение, А – амплитуда быстрой вспышки,  $\pi$  – период индукции. При значении КАР 0,066-3,85 условных единиц адаптацию оценивали как удовлетворительную или компенсированную, при значении КАР 3,88-6,5 условных единиц адаптацию оценивали как напряжённую, при значении КАР 6,6-9,5 условных единиц адаптацию оценивали как неудовлетворительную, при значении КАР 9,6 условных единиц и более – как срыв адапции.

## **2.4 Комплекс мероприятий по лечению и профилактике заболеваний пародонта у рабочих нефтехимического производства (на примере ЗАО «Опытный завод Нефтехим», РБ)**

Критический анализ специальной литературы по профилю настоящего исследования и результатов проведенного стоматологического обследования работающих предприятия нефтехимической промышленности позволил обосновать направления и предложить методологию построения лечебно-профилактического комплекса по снижению поражаемости пародонта у лиц, чья деятельность связана с действием неблагоприятных производственных факторов, и оценить его эффективность у пациентов с ХГП на основе сравнительных комплексных клинико-биохимических и иммунологических исследований.

Для оценки эффективности предложенного метода было проведено рандомизированное контролируемое исследование.

Всем пациентам проводили санацию полости рта.

Традиционный лечебно-профилактический комплекс включал:

### **1. Консервативные (терапевтические) мероприятия:**

– обучение правилам рациональной индивидуальной гигиены, контроль гигиены полости рта;

– профессиональная гигиена полости рта (снятие над- и поддесневых зубных отложений с помощью ультразвукового скейлера PIEZON® MASTER 700 (EMS, Швейцария), для удаления зубного налета (ЗН) использовали воздушно-абразивную технологию (аппарат AIR-FLOW® MASTER (EMS, Швейцария), порошок AIR-FLOW® Classic), по показаниям применяли технологию Perio-Flow (EMS, Швейцария).

### **2. Местную противовоспалительную терапию:**

– хлоргексидин (0,2 % раствор) 2 раза в день курсом 14 дней (полоскание полости рта);



– Метрогил Дента (гель для десен) 2 раза в день курсом 14 дней (аппликации на десну продолжительностью 20 минут).

### 3. Общее лечение:

– витамины: аскорутин – по 1 таблетке 2 раза в день курсом 20 дней, аевит – по 1 таблетке 2 раза в день курсом 20 дней;

– противомикробные препараты: метронидозол – 250 мг 3 раза в день курсом 14 дней.

По показаниям назначали:

– нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – ибупрофен по 400 мг 2 раза в сутки курсом 5 дней;

– антигистаминные препараты – цитерезин по 10 мг 1 раз в сутки курсом до 10 дней.

4. Ортопедическое лечение (избирательное пришлифовывание зубов, рациональное протезирование).

5. Ортодонтическое лечение.

6. Шинирование подвижных зубов временными адгезивно-волоконными системами.

7. Хирургическое лечение (закрытый кюретаж и открытый кюретаж).

8. Выявление сопутствующей патологии организма и лечение у врача соответствующего профиля.

9. Диспансерное наблюдение у пародонтолога.

Разработанный с учетом анализа результатов клинико-иммунологического обследования лечебно-профилактический комплекс, в дополнение к традиционным мероприятиям, проводимым в КГ, включал:

1. Курс фотодинамической терапии (по завершению профессиональной гигиены) продолжительностью 3 сеанса (аппарат АЛХТ-ЭЛОМЕД, фотосенсибилизатор «Фотодитазин», длина волны 662 нм и мощностью 0.2-0.4 Вт), каждый с интервалом 2-3 дня.

2. Курс местного лечения с использованием противовоспалительного и способствующего регенерации средства – геля «Эмалан» (ЗАО «Зеленая дубрава», Россия) продолжительностью 14 дней 2 раза в день.

3. Назначение рациональной гигиены полости рта с использованием лечебно-профилактической пасты Мексидол Дент Fito и ополаскивателя для полости рта Мексидол Дент (ООО «Фармасофт», Россия), активные ингредиенты которых повышают АОЗ, способствуют нормализации процессов СРО и иммунного гомеостаза полости рта, в течение одного месяца 2 раза в год.

4. Назначение для нормализации цитокинового профиля и состояния местного иммунитета полости рта биологически активной добавки «Cytokine Suppress with EGCG» 1 раз в день, месячным курсом, 2 раза в год.

Аппарат АЛХТ-ЭЛОМЕД (ФСР 2012/13008, Россия) состоит из 2-х частей – лечебной (лазерный прибор) и диагностической. Механизмы ФДТ-терапии, реализуемые при лечении воспалительных ЗП, основаны на способности фотосенсибилизатора «затвердевать» на поверхности микроорганизмов полости рта и абсорбировать энергию света. Лечение данным методом предполагает использование в лечебных целях фотосенсибилизатора и красного света высокой мощности. Под воздействием энергии кислород расщепляется на ионы (O<sup>-</sup>) и радикалы (O<sup>•</sup>) кислорода. В результате происходит разрушение микроорганизмов. В результате световой активации фотосенсибилизатор выделяет кислород, уничтожающий патологически измененные клетки и патогенную микрофлору в различных биотопах полости рта, включая пародонтальные карманы. При этом лазерное излучение не оказывает отрицательного действия на окружающие неповрежденные ткани полости рта, не кумулирующие фотосенсибилизатор.

При обосновании целесообразности применения именно метода ФДТ в лечебно-профилактическом комплексе исходили из того, что технология обладает рядом преимуществ, обеспечивая:

– выраженный и быстрый противовоспалительный эффект, по скорости достижения и эффективности значительно превышающий таковой при использовании стандартных методик лечения заболеваний пародонта;

- возможность исключить использование антибактериальных и антисептических средств, способствующих формированию резистентной микрофлоры и дисбактериоза, а также относительно травматичного хирургического лечения;
- безопасность клинического применения за счет отсутствия побочных эффектов (за исключением индивидуальной непереносимости компонентов и осложнений, связанных с нарушением технологии использования);
- возможность повторного проведения сеансов ФДТ при необходимости;
- простота использования, не требующая больших временных затрат;
- экономическая эффективность, обеспеченная относительно низкими финансовыми затратами на лечение;
- возможность применения у пациентов любого возраста, в том числе при наличии сопутствующих системных заболеваний.

Гель «Эмалан» назначали с учетом механизма его комплексного действия, обеспеченного входящими в его состав коллагеном, аллантоином, димексидом с достижением противовоспалительного, анальгезирующего, антисептического и фибринолитического эффектов, антиоксидантного и заживляющего действия, также нормализацией фибринообразования, улучшением микроциркуляции, ингибированием агрегации эритроцитов, повышением активности фагоцитов, подавляющих хемотаксис нейтрофилов и уменьшающих содержание циркулирующих иммунных комплексов.

При выборе данного средства для лечения ХГП имели значение данные о том, что гель повышает механическую прочность тканей, выступая как опорный каркас, барьерную и защитную функции межклеточного пространства, облегчает процесс доставки других активных ингредиентов и используемых параллельно лечебных средств в повреждённые ткани, а также контролирует их высвобождение, связывает большое количество витаминов и в качестве матрикса обеспечивает их транспортировку в ткани с последующим пролонгированным высвобождением.

Лечебно-профилактический потенциал предложенной зубной пасты Мексидол Дент Fito обоснован ее составом: 250 мл Мексидола, экстракт солодки голой.

Вспомогательные вещества: вода, глицерин, полисорбат 20, триэтаноламин, пропиленгликоль, гермабен II, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, дихлорбензиловый спирт, ароматизатор, сахаринат натрия. Ополаскиватель Мексидол Дент имеет в своем составе активные компоненты: Мексидол Дент 0,2%, экстракт солодки 0,1% и вспомогательные средства: вода, глицерин, полисорбат 20, гидрогенизированное касторовое масло, пропиленгликоль, дизолидинил карбамида, дихлорбензиловый спирт, триэтаноламин, сахарин натрия консерванты метилпарабен и пропилпарабен, ароматизатор, раствор душистых веществ. Фармакологические свойства ополаскивателя для ротовой полости Мексидол Дент и зубной пасты Мексидол Дент Fito обусловлены активностью содержащегося в них Мексидола, который позволяет устранить симптомы воспаления во рту, и способствует восстановлению естественной антиоксидантной защиты полости рта. Другой активный компонент ополаскивателя и пасты – экстракт солодкового корня – подавляет активность патогенной микрофлоры в ротовой полости, тормозит процессы размножения болезнетворных бактерий и провоцирует их гибель. Таким образом, фармакологическая активность экстракта солодки голой связана с антимикробными свойствами. Являясь природным антибиотиком, в отличие от своих синтетических аналогов, не вызывает толерантности и поэтому не требует ограничения длительности курса применения.

Действуя в комплексе Мексидол и экстракт солодки голой оказывают синергичное противовоспалительное, антимикробное и антиоксидантное действие.

Включенный в предложенный лечебно-профилактический комплекс биопрепарат «Cytokine Suppress with EGCG» (Life Extension, США), является биологически активной добавкой, и обеспечивает антиоксидантные и противовоспалительные свойства, стимулирует синтез противовоспалительных цитокинов, поддерживает противовоспалительную активность иммунной системы.

Принимали во внимание, что основными компонентами «Cytokine Suppress with EGCG» являются экстракт бобов мунг и EGCG (эпигалло-катехина-3-галлата) из зеленого чая, контролирующее уровень воспалительных цитокинов и гармонизирующие воспалительный ответ.

Понимание закономерностей изменения иммунного статуса полости рта при воспалительных ЗП, нарушения цитокинового профиля имеет принципиальное значение для создания рациональных способов лечения ВЗП. Не случайно, что в качестве средств патогенетической терапии был использован препарат противовоспалительного и антиоксидантного действия «Cytokine Suppress with EGCG» в комплексе с гелем «Эмалан», обеспечивающие многокомпонентное действие, максимально полно охватывающие всю систему иммунной регуляции, обеспечивающей репаративные процессы и мобилизацию функциональных резервов в патологически изменённых тканях пародонтального комплекса. Разработанные лечебно-профилактические меры, назначение местных и системных средств позволяют достигнуть высокой эффективности лечения ВЗП, нормализации гигиены полости рта, концентрации sIgA и противовоспалительных интерлейкинов, выравнивание дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы в РЖ.

## 2.5 Статистические методы

Результаты ретроспективного анализа пациентов, полученные в ходе проведения настоящего исследования, подвергались обработке с использованием статистических непараметрических методов. В качестве инструментальных программных средств обработки данных использовался пакет прикладных статистических программ Statistica 10.0.

Согласно дизайну проводимых исследований, в работе были сформированы как независимые, так и зависимые выборки и подвыборки. Так, группы пациентов, в комплексе которых применялись традиционные методы лечения, а также пациенты ОГ, где использовался разработанный нами лечебно-профилактический комплекс, относились к независимым выборкам, а при сравнении этих групп с теми же

самыми группами, но после лечения, через некоторые промежутки времени, предполагали, что выборки являются зависимыми. Соответственно при сравнении средних непрерывных числовых показателей, таких как РМА, КПИ, ОНІ-S, КАР, sIgA, ІL-10, ІL-1β, для независимых выборок использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (для сравнения двух выборок) и Краскела-Уоллиса (при сравнении более двух выборок); для зависимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Выбор в пользу применения к анализу сравнения непараметрических критериев обусловлен двумя причинами: во-первых, отсутствием согласованности исследуемых показателей нормальному закону распределения, во-вторых, отсутствием одинакового объема сравниваемых выборок.

Суть теста Манна-Уитни основана на предположении о различиях характеристик двух сравниваемых групп (нулевая гипотеза). Согласно тесту нулевую гипотезу отвергают при уровне значимости  $p < 0,05$ . В тесте Манна-Уитни рассчитывается статистика по формуле:

$$U = W - \frac{1}{2}m(n+1) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \delta_{ij},$$

где  $W$  – статистика Вилкоксона,  $m$  и  $n$  – соответственно объёмы выборок.

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{если } X_i < Y_j, \\ 0, & \text{в противном случае,} \end{cases}$$

где  $X_i$  и  $Y_j$  соответственно элементы первой ( $i=1, 2, \dots, n$ ) и второй ( $j=1, 2, \dots, m$ ) выборок.

В тесте Мана-Уитни для определенной  $U$ -статистики рассчитывают соответствующее значение  $Z$ -статистики, которое сравнивается с табличным значением нормального распределения  $Z_{табл}$ , если по модулю  $Z$ -статистика превышает  $Z_{табл}$ , то нулевую гипотезу отклоняют при заданном уровне значимости  $p$  (в настоящем исследовании, считали  $p=0,05$ ).

Для сравнения исследуемых показателей I и II подгруппы пациентов, сформированных в соответствии со степенью проявления, использовали непараметрический тест Краскела-Уоллиса. Критерий Краскела-Уоллиса позволяет проверить

равенство средних нескольких выборок одновременно. Данный ранговый критерий является многовыборочным обобщением критерия Уилксона-Манна-Уитни. Нулевая гипотеза  $H_0$  в тесте Краскела-Уоллиса: выборки  $X_1, X_2, \dots, X_n$  являются  $n$  выборками из одной генеральной совокупности, то есть данные в них однородны. Проведение теста основано на вычислении  $H$  статистики Краскела-Уоллиса, на основании значения которой рассчитывается статистика  $\chi^2$ , значение которой в свою очередь сравнивается с табличным значением «хи-квадрат» распределения, определенном при заданном уровне значимости  $p$ . Нулевая  $H_0$  гипотеза о том, что различия в выборках несущественно отклоняются, если  $\chi^2$  превышает определенное табличное значение.

Суть  $W$ -критерий Вилкоксона заключается в проведении сопоставления значений выраженности сдвигов по модулю в том или ином направлении. Для расчета  $W$ -статистики все абсолютные значения сдвигов ранжируются, затем находится сумма полученных рангов. В нулевой гипотезе теста Вилкоксона, основанной на предположении об отсутствии различий, проверяется равенство сумм рангов в двух зависимых выборках суммируются ранги. Для проверки гипотезы рассчитывается  $Z$  статистика, которая затем сравнивается с табличным значением, и если значение превышает по модулю  $Z_{табл}$ , то нулевую гипотезу отклоняют на заданном уровне значимости [29].

Для сравнения частот в двух группах, таких как показатели индекса СРІТN, показатели состояния слизистой оболочки полости рта и показатели некариозных поражений зубов, а также показателей П и У использовали критерий  $\chi^2$ -квадрат с поправкой Йетса. На основании сформированной парной матрицы сопряженности рассчитывалась  $\chi^2$ -статистика. Если полученная статистика  $\chi^2 > \chi^2(1)$ , где  $\chi^2(1)$  определялось по таблице «хи-квадрат» распределения при степенях свободы равной 1, то нулевая гипотеза об отсутствии различий частот проявления заболевания в выборках отклоняется при уровне значимости.

Для оценки связи степени тяжести проявления пародонтита (легкая, средняя, тяжелая) со стажем (до 1 года, 1-5 лет, 6-10 лет, >10 лет) рассчитывался коэффициент сопряженности Пирсона на основании матрицы сопряженности. Также для

оценки согласованности показателя СРІТN с подгруппами и показателями (здоровый, кровоточивость, зубной карман, карман >6 мм, карман <6 мм) оценивали коэффициент сопряженности Пирсона.

Для оценки наличия статистической связи между содержанием интерлейкинов и степенью тяжести заболеваний пародонта использовали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. В данном случае применение данного коэффициента корреляции оправдано, так как показатели имеют упорядоченную качественную структуру. Рассчитать коэффициент ранговой корреляции  $r_s$  можно по формуле:

- при отсутствии одинаковых рангов:

$$r_s = 1 - 6 \cdot \frac{\sum d^2}{N \cdot (N^2 - 1)} \quad (*)$$

- при наличии одинаковых рангов:

$$r_s = 1 - 6 \cdot \frac{\sum d^2 + T_a + T_b}{N \cdot (N^2 - 1)} \quad (**)$$

где  $\sum d^2$  – сумма квадратов разностей между рангами;  $T_a$  и  $T_b$  – поправки на одинаковые ранги;  $N$  – количество наблюдений.

Для проверки статистической значимости рангового коэффициента Спирмена, то есть для проверки наличия корреляционной связи, выдвигают гипотезы:

$H_0$ : коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $r_s$  незначимый ( $r_s=0$ );

$H_1$ : коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $r_s$  значим ( $r_s \neq 0$ );.

Рассчитывается  $t$ -статистика по формуле:  $t_{расч.} = \frac{r_s}{\sqrt{1 - r_s^2}} \sqrt{(N - 2)}$

Определяется  $t_{табл}$  по таблице Стьюдента со степенями свободы  $N-2$  и уровнем значимости  $\alpha$ . Если  $|t_{расч.}| > t_{табл}$ , то  $H_0$  отклоняют на заданном уровне значимости, и считают, что корреляционная связь между признаками доказана.

Для оценки согласованности деления на подгруппы пациентов по состоянию слизистой оболочки полости рта и некариозного поражения зубов определялся множественный коэффициент ранговой корреляции – коэффициент конкордации Кендала. Для определения коэффициента конкордации рассчитывается отклонение



суммы квадратов рангов от среднего квадратов рангов  $S = \sum_{i=1}^n R_i^2 - \frac{(\sum R_i)^2}{n}$ , на основа-

нии которого рассчитывается коэффициент по формуле:  $W = \frac{12 \cdot S}{m^2 \cdot (n^3 - n)}$ , где  $m$  – ко-

личество признаков сравнения,  $n$  – число наблюдений. Для проверки значимости коэффициента конкордации используют критерий Фридмана, в котором выдвигается нулевая гипотеза  $H_0$ : коэффициент конкордации  $W$  незначимый ( $W=0$ ). Далее

рассчитывается  $\chi^2$ -статистика по формуле:  $\chi^2 = \frac{12 \cdot S}{m \cdot n(n-1)}$ . По таблице значений  $\chi^2$ -распределения определяем  $\chi^2_{табл}$ , для степени свободы  $\nu=n$  и уровня значимости  $\alpha$ , если  $\chi^2 > \chi^2_{табл}$ , следовательно нулевую гипотезу о незначимости коэффициента конкордации ( $W=0$ ) можно отклонить на заданном уровне значимости  $\alpha$ .

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Результаты комплексной оценки состояния полости рта у работников нефтехимического производства (на примере ЗАО «Опытный завод Нефтехим»)

Проведенное клиническое обследование пациентов групп наблюдения позволило выявить высокую распространенность стоматологических заболеваний. Среди пациентов ОГ была определена высокая частота жалоб на сухость полости рта, в среднем выявляемая в  $88,7 \pm 5,6\%$  случаев ( $p \leq 0,001$ ). Второй по частоте жалобой у рабочих, имеющих контакт с химическими загрязнителями, была боль в зубах ( $46,2 \pm 4,2\%$ ; при значениях в КГ  $4,0 \pm 0,04\%$ ;  $p \leq 0,001$ ). Жалобы на боль в зубах чаще всего отмечались у рабочих групп вспомогательных профессий: механиков и контролёров (51,1%), машинистов компрессорных установок и слесарей-ремонтников (33,3%) – тех, кто в условиях производства непосредственно контактирует с хлорорганическими соединениями. В большинстве случаев боль возникает во время еды, а у лиц с большим стажем (более 10 лет) спонтанно. Часть работников указывает на возникновение боли и в покое. При анализе частоты жалоб на сухость в полости рта и боль в зубах в зависимости от стажа работы, позволяет рассматривать данный факт как непосредственно обусловленный воздействием химических факторов производственной среды.

Жалобы на кровоточивость десен у пациентов ОГ встречаются достоверно выше ( $56,4 \pm 3,6\%$ ;  $p \leq 0,001$ ), чем у лиц КГ ( $15,2 \pm 0,02\%$ ). Обращает внимание наличие у пациентов жалобы на затруднение откусывания и пережёвывания пищи за счет подвижности зубов: у рабочих ОГ она отмечена у  $53,4 \pm 2,2\%$ , в КГ у  $6,0 \pm 2,0\%$  ( $p \leq 0,001$ ).

Таким образом, факт значимого влияния химических факторов производства хлорорганических соединений на показатели стоматологического здоровья доказывает нарастание частоты выявляемых клинических жалоб по мере нарастания стажа работы на вредном производстве.

Среди 288 обследованных интактный пародонт был выявлен у 1 (0,34%) пациента, хронический гингивит – у 10 (3,4%), пародонтоз – у 1 (0,34%), идиопатические заболевания пародонта – у 1 (0,34%).

Частота выявляемости пародонтита у работников нефтехимического производства в зависимости от стажа работы и в контрольной группе представлена на рисунке 1.

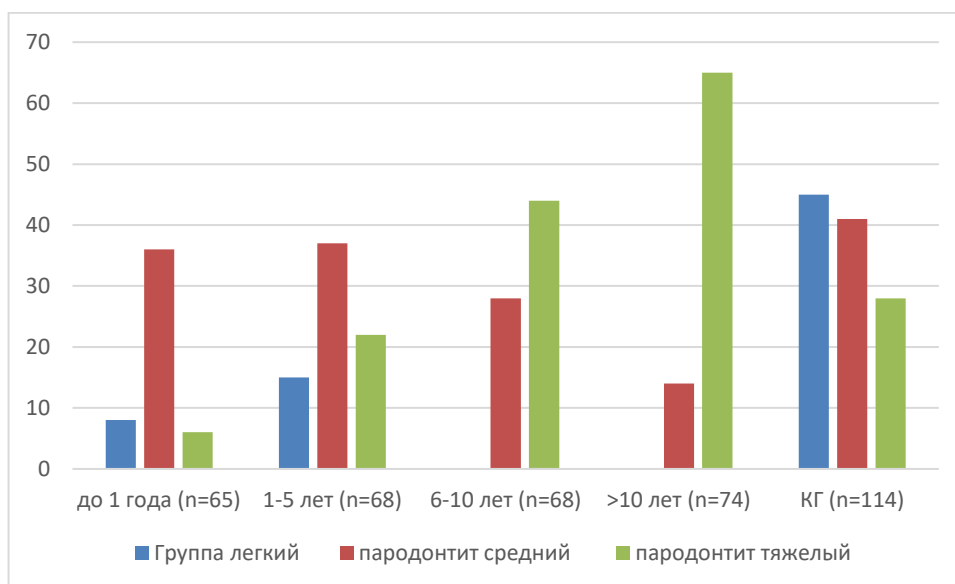


Рисунок 1 – Распространенность пародонтита в основной и в контрольной группах.

Из данных, представленных на рисунке 1, следует, что среди всех обследованных выявлено 68 рабочих с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести, 156 с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и 165 с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести. В группе со стажем более 10 лет тяжелая степень пародонтита диагностировалась в 2,4 раза чаще, чем средняя степень тяжести пародонтита.

Таким образом, в структуре заболеваний пародонта ведущая роль принадлежит хроническим воспалительным процессам с выраженной деструкцией тканей пародонта.

В таблице 3 представлены данные стоматологических индексов у пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 3 – Показатели стоматологических индексов основной и контрольной групп наблюдения

Группы наблюдения	Стоматологические индексы			
	КПУ	РМА	КПИ	ОНИ-S
Основная Группа	15,3±1,2	59,8±2,7	3,2±0,5	2,5±0,6
Контрольная группа	13,2±1,4	33,5±2,4	1,9±0,4	2,1±0,7

При анализе показателей стоматологических индексов отмечается, что в ОГ выявляются более выраженные изменения в данных пародонтальных индексов (РМА, КПИ). Так показатель РМА в ОГ практически соответствует тяжелой степени воспаления, тогда как в КГ данные свидетельствуют о средней степени воспалительного процесса.

Уровень гигиены по индексу ОНИ-S оценен как неудовлетворительный во всех группах исследования.

Изучение индекса КПУ свидетельствовало о высокой интенсивности кариеса зубов среди обследованных лиц сформированных клинических групп.

При клиническом обследовании ОГ установлена высокая распространенность некариозных заболеваний твердых тканей зубов.

В таблице 4 представлены данные о структуре и распространенности некариозных поражений твердых тканей зубов у пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 4 – Распространенность некариозных поражений в основной и контрольной группах

Группы наблюдения	Некариозные поражения зубов					
	Эрозия эмали		Клиновидный дефект		Патологическая стираемость	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная Группа	122	44,4±1,2	115	41,7±1,6	108	39,2±1,1
Контрольная группа	1	0,9±0,1	18	15,8±0,8	2	1,8±0,2

Чаще в ОГ диагностировалась патологическая стираемость во фронтальном отделе верхней и нижней челюстей. В КГ данная нозология и эрозия эмали выявлялись в единичных случаях. Наиболее распространенной нозологией в КГ был клиновидный дефект.

При оценке частоты выявления некариозных поражений твердых тканей зубов (%) коэффициент конкордации  $W=0,68$  и критерий Фридмана  $\chi^2=13,51$ , при  $p<0,001$ , свидетельствуют о корректности исследования и его достоверности. Для некариозных поражений зубов различия статистически существенны у первой от второй подгрупп для эрозии эмали и патологической стираемости ( $p<0,05$ ); у второй от третьей подгрупп для клиновидного дефекта зубов и патологической стираемости, третьей от четвертой – для эрозии эмали и клиновидного дефекта (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса для сравнения показателей 4-х подгрупп пациентов по распространенности некариозных поражений зубов

Подгруппы по стажу	1 и 2 подгруппы	2 и 3 подгруппы	3 и 4 подгруппы
Некариозное поражение зубов			
Эрозия эмали	$\chi^2=18,99^*$ ; $p=0,040$	$\chi^2=14,77$ ; $p=0,140$	$\chi^2=20,15^*$ ; $p=0,028$
Клиновидный Дефект	$\chi^2=11,12$ ; $p=0,348$	$\chi^2=19,06^*$ ; $p=0,029$	$\chi^2=18,56^*$ ; $p=0,046$
Патологическая стираемость	$\chi^2=18,24^*$ ; $p=0,051$	$\chi^2=21,55^*$ ; $p=0,017$	$\chi^2=8,89$ ; $p=0,542$

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

Для оценки степени связанности тяжести проявления пародонтита (легкая, средняя, тяжелая) со стажем работы на производстве (до 1 года, 1-5 лет, 6-10 лет, более 10 лет) рассчитывался коэффициент сопряженности Пирсона на основании матрицы сопряженности, который составил 0,73, что свидетельствует при  $p < 0,01$ , что степень тяжести пародонтита у рабочих ОГ нарастала со стажем.

Индекс КПУ для каждого показателя рассматривали различия в 4-х подгруппах, в зависимости от стажа работы на производстве; показатели сравнивали с КГ с помощью теста Краскела-Уоллиса. Результаты анализа представлены в таблице 6, который показывает, что для показателя К статистически значимых различий зафиксировано не было, для показателей П и У показатели групп отличаются друг от друга при  $p < 0,05$ .

Таблица 6 – Результаты теста Краскела-Уоллиса для сравнения показателей ОГ и КГ для К, П и У

К	П	У
$\chi^2=6,44$ ; $p=0,171$	$\chi^2=10,58^*$ ; $p=0,032$	$\chi^2=11,44^*$ ; $p=0,022$

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

Результаты теста Краскелла-Уолиса показали наличие различий только по показателям П и У, для определения конкретных различий проводили тесты  $\chi^2$  с поправкой Йетса, для показателей РМА, КПИ и ОНІ-S проводили тесты Манна-Уитни. Результаты сведены в таблицу 7. Как видно из результатов теста, статистически значимые различия для показателя П имеются для пациентов второй от третьей подгруппы, для показателя У отличия статистически значимы для пациентов второй от третьей подгруппы и третьей от четвертой подгруппы ( $p < 0,05$ ).

Для показателей КПУ, РМА, КПИ и ОНІ-S существенны различия между пациентами третьей и четвертой подгруппы при  $p < 0,05$ , для КПУ и РМА также существенны различия второй от третьей подгруппы при  $p < 0,05$ , для показателей КПИ и ОНІ-S для первой и второй подгрупп при  $p < 0,05$ .

Таблица 7 – Результаты тестов  $\chi^2$  с поправкой Йетса и тестов Манна-Уитни сравнения показателей в подгруппах

	1 и 2 подгруппы	2 и 3 подгруппы	3 и 4 подгруппы
тесты $\chi^2$ с поправкой Йетса			
П	$\chi^2=8,72$ ; $p=0,558$	$\chi^2=18,02^*$ ; $p=0,054$	Значения для групп совпадают
У	$\chi^2=16,24$ ; $p=0,093$	$\chi^2=18,45^*$ ; $p=0,048$	$\chi^2=19,22^*$ ; $p=0,037$
тесты Манна-Уитни			
КПУ	$\chi^2=15,72$ ; $p=0,108$	$\chi^2=18,17^*$ ; $p=0,052$	$\chi^2=17,64^*$ ; $p=0,061$
РМА	$\chi^2=17,20$ ; $p=0,070$	$\chi^2=18,29^*$ ; $p=0,050$	$\chi^2=18,01^*$ ; $p=0,053$
КПИ	$\chi^2=18,65^*$ ; $p=0,043$	$\chi^2=17,25$ ; $p=0,069$	$\chi^2=18,06^*$ ; $p=0,053$
ОНІ-S	$\chi^2=17,08^*$ ; $p=0,072$	$\chi^2=13,03$ ; $p=0,222$	$\chi^2=16,66^*$ ; $p=0,083$

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Была подтверждена корреляция показателя СРІТN с подгруппами и показателями (здоровый, кровоточивость, зубной карман, карман >6 мм, карман <6 мм) на основе коэффициента сопряженности Пирсона, который составил 0,54, то есть при  $p < 0,05$  была доказана корректность разделения пациентов на 4 подгруппы по показателю СРІТN.

Для детального анализа определения различий в 4-х подгруппах по показателям, относящимся к индексу СРІТN, использовали тест  $\chi^2$  с поправкой Йетса, результаты которого сведены в таблицу 8. Как видно из результатов теста, различия всех четырех сформированных подгрупп друг от друга имеются по таким составляющим индекса СРІТN, как наличие зубного камня, наличие кармана <6 мм, наличие кармана >6 мм при уровне значимости  $p < 0,05$ . По показателю кровоточивости отличие фиксировались только у первой подгруппы от второй и у второй от третьей ( $p < 0,05$ ). По показателю «здоровые зубы» значимых отличий между подгруппами не наблюдалось.

Ведущее место среди заболеваний СОР в ОГ принадлежит лейкоплакии, при этом у 17,9 % высоко стажированных рабочих выявлялась веррукозная форма, и кандидоз полости рта, который выявлялся в 8 раз чаще, чем в КГ.

Таблица 8 – Результаты критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса для сравнения показателей 4 подгрупп, относящихся к индексу СРІТN

Составляющие индекса	1 и 2 подгруппы	2 и 3 подгруппы	3 и 4 подгруппы
Здоровый	$\chi^2=6,77$ ; $p=0,751$	Значения для групп совпадают	Значения для групп совпадают
Кровоточивость	$\chi^2=18,24^*$ ; $p=0,051$	$\chi^2=18,37^*$ ; $p=0,049$	Значения для групп совпадают
зубной камень	$\chi^2=19,72^*$ ; $p=0,032$	$\chi^2=18,18^*$ ; $p=0,052$	$\chi^2=11,44^*$ ; $p=0,325$
карман <6 мм	$\chi^2=20,44^*$ ; $p=0,025$	$\chi^2=18,25^*$ ; $p=0,051$	$\chi^2=19,41^*$ ; $p=0,035$
карман >6 мм	$\chi^2=19,08^*$ ; $p=0,039$	$\chi^2=23,06^*$ ; $p=0,011$	$\chi^2=20,56^*$ ; $p=0,024$

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.



В таблице 9 представлены данные о структуре и распространенности заболеваний слизистой оболочки рта в основной и контрольной группах.

Таблица 9 – Заболевания слизистой оболочки рта в основной и контрольной группах

Показатели	Заболевания СОР													
	Кандидоз		РАС		Лейкоплакия плоская		Лейкоплакия веррукозная		КПЛ простая форма		КПЛ экссудативно-гиперемическая форма		КПЛ эрозивно-язвенная форма	
Группы наблюдения	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная группа	57	20,7 ±0,4	29	10,5 ±0,5	37	13,5 ±0,7	12	4,4 ±0,5	24	8,7 ±0,5	10	3,6 ±0,3	5	1,8 ±0,4
Контрольная группа	7	6,1 ±0,5	6	5,3 ±0,1	3	2,6 ±0,6	-	-	9	0,8 ±0,2	-	-	-	-

Результаты исследования свидетельствуют о том, что имеется прямая корреляционная связь между условиями производственной среды и распространенностью заболеваний слизистой оболочки рта.

При обследовании СОР у пациентов ОГ были установлены следующие частотные характеристики: плоская форма лейкоплакии – 13,5%, веррукозная – 4,4 %, рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) – 10,5%, кандидоз полости рта – 20,7 %, красный плоский лишай (КПЛ) (типичная форма) – 8,7%, экссудативно-гиперемическая форма – 3,6%, эрозивная форма – 1,8 %. (Рисунок 2, 3, 4, 5).



Рисунок 2 – Лейкоплакия языка, веррукозная форма (МКБ – K13.2).



Рисунок 3 – Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ – K12.0).



Рисунок 4 – Кандидоз СОР, эритематозно-атрофическая форма (МКБ– B37.0).



Рисунок 5 – Красный плоский лишай СОР, экссудативно-гиперемическая форма (МКБ – L43).

Для оценки согласованности деления на 4 подгруппы пациентов по результатам оценки состояния СОР, в частности по частоте выявления лейкоплакии в плоской или веррукозной формах, РАС, кандидоза, КПЛ в типичной, экссудативной или эрозивной формах, определялся множественный коэффициент ранговой корреляции – коэффициент конкордации Кендала  $W=0,76$ , значимость которого проверялась с помощью критерия Фридмана  $\chi^2=15,61$ , то есть при  $p<0,001$  можно утверждать, что частота выявления заболеваний СОР по стажу работы – достоверно.

Для детального анализа состояния СОР определяли различия в 4 подгруппах с помощью теста  $\chi^2$  с поправкой Йетса, результаты которого сведены в таблицу 10. Анализ состояния СОР показал, что различия первой от второй подгрупп статистически незначимы ни для одного из показателей состояния слизистой рта, вторая от третьей группы отличается для всех показателей, за исключением КПЛ в эрозивной форме при ( $p<0,05$ ), третья от четвертой подгруппы отличается только по показателям частоты лейкоплакии в плоской форме и веррукозной форме ( $p<0,05$ ).

Таблица 10 – Результаты критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса для сравнения показателей 4-х подгрупп пациентов – состояния слизистой оболочки рта

	1 и 2 подгруппы	2 и 3 подгруппы	3 и 4 подгруппы
состояние слизистой оболочки рта			
Лейкоплакия плоская форма	$\chi^2=14,53$ ; $p=0,15$	$\chi^2=19,72^*$ ; $p=0,032$	$\chi^2=22,36^{**}$ ; $p=0,013$
Лейкоплакия веррукозная форма	$\chi^2=14,52$ ; $p=0,153$	$\chi^2=20,01^*$ ; $p=0,029$	$\chi^2=22,35^{**}$ ; $p=0,013$
ХРАС	$\chi^2=6,18$ ; $p=0,779$	$\chi^2=28,12^{**}$ ; $p=0,002$	$\chi^2=4,56$ ; $p=0,918$
Кандидоз полости рта	$\chi^2=17,21$ ; $p=0,069$	$\chi^2=30,45^{***}$ ; $p=0,000$	$\chi^2=10,03$ ; $p=0,437$
КПЛ простая форма	$\chi^2=16,79$ ; $p=0,079$	$\chi^2=20,03^*$ ; $p=0,029$	$\chi^2=9,35$ ; $p=0,499$
КПЛ экссудативная форма	Значения для групп совпадают	$\chi^2=18,31^*$ ; $p=0,049$	$\chi^2=16,43$ ; $p=0,088$
КПЛ эрозивная форма	Значения для групп совпадают	$\chi^2=15,42$ ; $p=0,117$	$\chi^2=14,56$ ; $p=0,149$

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

### 3.2 Состояние цитокинового статуса и sIgA в ротовой жидкости у работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим»

Результаты исследований цитокинового профиля показали, что уровень провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, TGF-1 $\beta$ ) цитокинов в ротовой жидкости показывает существенное нарастание уровня таких медиаторов-иммунопептидов, как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и снижение концентрации IL-4, TGF-1 $\beta$  (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели цитокинового профиля ротовой жидкости ОГ и КГ (медиана, интерквартильный размах)

Показатель (пг/мл)	КГ	ОГ		
		ХГП лёгкая	ХГП средняя	ХГП тяжёлая
IL-1 $\beta$	30,5 [8,8 – 36,7]	74,2*** [41,1 – 142,4]	17,4*** [5,5 – 26,1]	11,2*** [6,0 – 13,8]
IL-6	60,8 [24,3 – 75,5]	227,2*** [143,4-282,3]	28,6*** [21,1-40,5]	16,7*** [12,2-21,5]
IL -8	16,0 [12,0 – 21,0]	52,6*** [45,8 – 62,5]	11,1*** [7,0 – 13,1]	6,2*** [5,1 – 7,1]
IL -4	8,5 [3,4 – 12,1]	4,4*** [3,1 – 7,3]	42,2*** [35,3 – 57,9]	78,4*** [36,2-100,3]
IL -10	5,3 [2,1 – 9,2]	2,8*** [2,5 – 4,2]	1,3*** [0,9 – 2,1]	0,4*** [0,2 – 0,9]
TGF-1 $\beta$	93,3 [36,2 – 129,2]	45,4*** [23,3; 64,1]	29,3*** [21,2; 52,1]	14,7*** [12,4; 18,8]
TNF $\alpha$	24,4 [17,3 – 33,1]	55,2*** [46,3 – 121,9]	102,2*** [27,3 – 156,3]	245,8*** [89,3-302,3]

*Примечание. Здесь данные представлены в виде медиана (25-й, 75-й процентиль), статистическая значимость различий оценена с помощью критерия Манна-Уитни.*

*R\*\*\* – вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с лёгкой*

Максимальные сдвиги в концентрации иммуоцитокинов наблюдается у пациентов с тяжёлой степенью пародонтита. Установленная корреляционная связь содержания IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  от тяжести пародонтита. Для IL-1 $\beta$  она определена обратной средней зависимостью ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,08$ ); для IL-6 – прямой средней зависимостью ( $r = 0,43$ ;  $p \leq 0,001$ ); для IL-8 – прямой средней зависимостью ( $r = 0,45$ ;  $p \leq 0,001$ ), а для TNF $\alpha$  – сильной прямой корреляционной связью ( $r = 0,85$ ;  $p \leq 0,001$ ). Ингибитор IL-1 $\beta$  и IL-8 – IL-10 снижается. Это указывает на одновременный запуск воспалительных и репаративных процессов.

В ходе дальнейших исследований у пациентов с ХГП лёгкой степени выявляется увеличение содержания провоспалительного интерлейкина – TNF $\alpha$  в 2,4 раза по сравнению с КГ, что свидетельствует об усилении воспалительно-деструктивных процессов в полости рта. Однако определяется дисбаланс цитокинового профиля – увеличение концентрации IL-1 $\beta$  и IL-8 и снижения концентрации IL-4 и IL-10. Это способствует прогрессированию воспалительно-деструктивных процессов в пародонте.

В группе пациентов с пародонтитом средней степени тяжести содержание IL-4 возрастает, а количество противовоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8, напротив – снижается. Это свидетельствует об активации Th<sub>2</sub>-пути иммунного ответа в тканях пародонта и купирование воспалительного процесса.

В группе пациентов с пародонтитом тяжёлой степени тяжести содержание противовоспалительных цитокинов как IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 продолжает снижаться.

Таким образом, при изучении цитокинового статуса слюны у пациентов с ХГП выявляется прогрессирование воспалительно-деструктивных процессов, обострение хронического воспалительного процесса с превалированием деструктивных изменений в области ПК.

Для полного решения вопроса о роли интерлейкинов в развитии ЗП был проведён корреляционный анализ между выраженностью ведущих клинических проявлений заболевания и уровнем межклеточных медиаторов воспаления. В результате сравнения клинических признаков таких, как внутриротовая сухость, кровоточивость дёсен, возникающей при чистке зубов с уровнем цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6,

TNF $\alpha$ ) ротовой жидкости больных ХГП выявлена сильная положительная корреляционная связь (соответственно  $r=+0,83$  и  $r=+0,77$ ;  $p\leq 0,001$ ); кровоточивость дёсен, возникающую спонтанно – слабая положительная корреляция ( $r=+0,21$ ;  $p\leq 0,05$ ); по интенсивности боли в зубах – сильная положительная корреляция ( $r=+0,81$ ;  $p\leq 0,001$ ) и подвижности зубов – положительная корреляционная связь средней силы ( $r = +0,58$ ;  $p\leq 0,01$ ).

Таким образом, выявленные изменения в спектре цитокинов в РЖ пациентов с ХГП как лёгкой, так и средней/тяжёлой степеней заболевания, свидетельствуют о дисбалансе в системе цитокиновой регуляции, что проявляется не только значительным преобладанием уровней провоспалительных интерлейкинов над противовоспалительным звеном, но и уменьшением содержания IL-4, IL-10 и TGF-1 $\beta$ . При этом центральным звеном механизма функционирования цитокинов является поддержка цепи последовательных процессов активации Т-хелперов для обеспечения иммунного ответа.

Таким образом, полученные нами данные о характере изменений цитокинового профиля РЖ пациентов с ХГП дополняют современные данные о сложных реципрокных взаимоотношениях между иммунным ответом, возникающем в ротовой жидкости и в тканях пародонта, а IL-10 и IL-1 $\beta$  являются наиболее информативными для оценки состояния цитокинового статуса после лечения хронического пародонтита.

Результаты исследования концентрации иммуноглобулинов sIgA в ротовой жидкости пациентов с ХГП как лёгкой, так средней и тяжёлой степеней тяжести, представленные в таблице 12, показывают о их неоднозначном изменении. Как видно, содержание sIgA в группе пациентов с ХГП лёгкой степени превышает исходное значение в 1,5 раза, в то время как у пациентов со средней степени тяжести заболевания определяется снижение местного иммунитета в 1,5 раза по сравнению с лицами, входящими в контрольную группу, а у пациентов с ХГП тяжёлой степени выявляется более активное угнетение, соответствующее в 3,0 раза. Неоднозначное изменение уровня sIgA в слюне можно объяснить тем, что он является преобладающим иммуноглобулином в секретах слизистых оболочек, включая и ротовую

жидкость; выполняет эффекторную функцию, состоящую в агрегации микробов и сорбции этих агрегатов на поверхности эпителиальных клеток с одновременным угнетением размножения микробов, чему способствует в большей степени и лизоцим слюны. Дальнейшее изучение динамики изменений иммунологических показателей слюны, характеризующих местный иммунитет внутриротовой полости показывает их снижение, что весьма значимо проявляется у пациентов со средней степени тяжести заболевания и довольно ярко и выражено отмечается у пациентов с тяжёлой степенью. Установленный факт указывает на наличие местного иммунодефицита в слюне пациентов с ХГП средней степени тяжести и наиболее выраженным проявлением иммунодефицита у пациентов с тяжёлой степени заболевания.

Таблица – 12 Содержание иммуноглобулинов ротовой жидкости у работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим» с ХГП (медиана, интерквартильный размах)

Показатель	Лица контрольной группы	Больные с ХГП		
		лёгкая	средняя	тяжёлая
sIgA, г/л	142,4 [74,2 – 188,3]	202,1** [177,7 – 211,1]	94,0*** [77,0 – 124,0]	47,1*** [31,4 – 76,7]

*Примечание. Здесь данные представлены в виде медиана (25-й, 75-й процентиль), статистическая значимость различий оценена с помощью критерия Манна-Уитни.*

*R\*\* - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с лёгкой степенью ХГП ( $p \leq 0,01$ );  $p^{***}$  - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных со средней степенью ХГП ( $p \leq 0,001$ );  $p^{***}$  - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с тяжёлой степенью ХГП ( $p \leq 0,001$ ).*

### **3.3 Состояние оксидантно-антиоксидантной системы в ротовой полости работников нефтехимического производства (на пример ЗАО «Опытный завод Нефтехим»)**

Следующим этапом исследования явилось изучение оксидативного статуса (OxyStat) в РЖ пациентов с ХГП различной степени тяжести. Показатели OxyStat пациентов с ХГП лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести, представлены в таблице 13. Как видно, установлена чёткая зависимость частоты выявления OxyStr и уровня ImAnOx в РЖ пациентов с ХГП как лёгкой, так и средней и тяжёлой степени тяжести. Так, у лиц КГ регистрируется лишь низкий уровень OxyStr с частотой выявления до 100%. Высокий уровень OxyStr обнаруживается в группе пациентов с ХГП тяжёлой (100%) и средней (100%) степени тяжести, а у пациентов с лёгкой степени тяжести отмечается и средний уровень (4%) OxyStr. Вместе с тем, при анализе данных ImAnOx слюны обнаруживается, что у лиц контрольной группы преобладает высокая (100%) выраженность антиокислительной активности. С увеличением стажа доля лиц с высокой ImAnOx снижается, а у лиц с низким уровнем, напротив – возрастает. У пациентов с патологией пародонта, величина ImAnOx существенно отличается от её уровня из группы сравнения и, тем более, лиц КГ. У большинства пациентов определяется низкий уровень антиокислительной активности слюны. Высокий уровень антиоксидантной активности РЖ выявляется при лёгкой степени у 8,0% обследуемых лиц, и при средней степени – у 4,0% пациентов, в то время как при тяжёлой степени ХГП ImAnOx не определяется.



Таблица 13 – Показатели оксидативного статуса (OxyStat) ротовой жидкости пациентов с ХГП в группах наблюдения ( $M\pm m$ )

Показатель	Уровень OxyStr			Уровень ImAnOx		
	высокий	средний	низкий	высокий	средний	низкий
Контроль $M\pm m$	0	0	101,1 $\pm$ 20,1	566,5 $\pm$ 63,3	0	0
Группа сравнения $M\pm m$	677,0 $\pm$ 50,0	220,2 $\pm$ 42,2	10,1 $\pm$ 0,11	535,1 $\pm$ 61,5	310,0 $\pm$ 26,0	225,5 $\pm$ 24,2
P	=0,000	=0,000	$\leq$ 0,001	$\leq$ 0,05	=0,000	=0,000
ХГП ЛС $M\pm m$	862,0 $\pm$ 68,0	196,3 $\pm$ 33,5	-	336,1 $\pm$ 27,7	288,6 $\pm$ 21,3	185,4 $\pm$ 16,1
P	=0,000	=0,000	-	$\leq$ 0,05	=0,000	=0,000
P1	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,05	-	$\leq$ 0,001	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,001
ХГП СС $M\pm m$	996,0 $\pm$ 82,0	-	-	322,0 $\pm$ 21,0	285,2 $\pm$ 16,4	106,2 $\pm$ 12,5
P	=0,000	-	-	$\leq$ 0,05	=0,000	=0,000
P1	$\leq$ 0,05	-	-	$\leq$ 0,001	$\leq$ 0,05	$\leq$ 0,001
P2	$\leq$ 0,01	-	-	$\leq$ 0,001	$\geq$ 0,5	$\leq$ 0,01
ХГП ТС $M\pm m$	998,0 $\pm$ 82,0	-	-	-	-	60,0 $\pm$ 10,0
P	=0,000	-	-	-	-	=0,000
P1	$\leq$ 0,05	-	-	-	-	$\leq$ 0,001
P2	$\leq$ 0,01	-	-	-	-	$\leq$ 0,01
P3	$\leq$ 0,01	-	-	-	-	$\leq$ 0,001

Примечание.  $P\leq 0,05$  – вероятность различий между показателями контроля и группой сравнения;  $p\leq 0,01$  – вероятность различий между показателями контроля, группы сравнения и пациентов с ХГП лёгкой/средней степени тяжести;  $p\leq 0,001$  – вероятность различий между показателями контроля, группой сравнения и пациентов с ХГП лёгкой/средней степени и средней/тяжёлой степени тяжести.

Так как на данном этапе исследования были установлены определённые корреляционные связи между уровнем OxyStat и степенью тяжести ХГП, то в дальнейшем у пациентов, занятых в производстве нефтепродуктов, перспективно было выявить наличие/уровень выраженности окислительного стресса в процессах неспецифической резистентности организма к повреждающим агентам, когда соотношение активности антиоксидантной защиты и окислительных процессов определяет метаболизм, адаптационные возможности организма работающих и риск формирования у них OxyStr. Материалом для установления данного факта явилась РЖ, в которой изучалась интенсивность СРО путём регистрации ХЛ в биологической модели полости рта у пациентов с ХГП разной степени. Так, представленные в таблице 14 данные по интенсивности сверхслабого свечения РЖ пациентов с ХГП лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести указывают на определённые сдвиги показателей ХЛ в РЖ, отражающие течения СРП. В группе пациентов с ХГП легкой степени тяжести спонтанная светимость (Сп) ротовой жидкости, указывающая на интенсивность радикалообразования и являющаяся одним из значимых показателей ХЛ при формировании окислительного стресса (OxyStr), усиливается на 88,0%, в то время как средней/тяжёлой степени она превышает исходный параметр на 116,0% и 133,0%. Увеличение интенсивности свечения светосуммы (S), которая является интегральной характеристикой способности биоматериала подвергаться окислению, выявленное в группе пациентов с пародонтитом лёгкой степени, резко падает у пациентов с средней и тяжелой степенями тяжести ЗП.

Амплитуда быстрой вспышки (А), характеризующая уровень инициированного радикалообразования и крутизна нарастания медленной вспышки ( $tg<\alpha$ ), определяемая скоростью инициирования СРО, возрастает в РЖ, а проявление латентного периода ( $\pi$ ), определяющего антиокислительные резервы биоматериала, превышено в РЖ пациентов с лёгкой степени в 1,5 раза, в то время как в группе пациентов с средней и тяжёлой степени тяжести, напротив, регистрируется падение активности антиокислительных свойств РЖ (Рисунок 6), что дает возможность найти источник отклонений и обосновать патогенетическую направленность включения антиоксидантных препаратов, например, корректора системы окислительно-

антиоксидантной системы защиты – пасты MEXIDOL dent Fito и ополаскивателя MEXIDOL dent в лечебно-профилактические комплексы. Следовательно, по мере нарастания воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта в ротовой жидкости происходит усиление процессов ПОЛ – перекисного окисления липидов и повышение АОЗ у пациентов с ХГП лёгкой и средней степени, о чём свидетельствует накопление продуктов перекисного окисления липидов и усиление интенсивности ХЛ биологических жидкостей ротовой полости. Однако, необходимо отметить, что при тяжёлой степени заболевания ХГП на фоне усиления процессов липопероксидации отмечается снижение активности АОЗ

Таблица 14 – Изменение характера ХЛ ротовой жидкости у пациентов с ХГП различной степени тяжести ( $M \pm m$ )

Показатели	Хемилюминесценция (отн. Ед.)				
	Сп	S	A	$\pi$ (мин)	$\text{tg} < \alpha$
Контрольная группа $M \pm m$	$6,5 \pm 0,3$	$31,3 \pm 3,1$	$17,7 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,02$
ХГП ЛС $M \pm m$ P	$9,4 \pm 0,8$ $\leq 0,001$	$49,4 \pm 4,8$ $\leq 0,001$	$21,6 \pm 1,8$ $\leq 0,05$	$6,1 \pm 0,6$ $\leq 0,05$	$0,52 \pm 0,04$ $\leq 0,05$
ХГП СС $M \pm m$ P P1	$17,3 \pm 2,4$ $\leq 0,001$ $\leq 0,01$	$11,2 \pm 1,4$ $\leq 0,001$ $\leq 0,01$	$38,5 \pm 4,1$ $\leq 0,001$ $\leq 0,01$	$2,2 \pm 0,2$ $\leq 0,01$ $\leq 0,05$	$0,61 \pm 0,06$ $\leq 0,001$ $\leq 0,01$
ХГП ТС $M \pm m$ P P1 P2	$26,4 \pm 3,3$ $\leq 0,001$ $\leq 0,01$ $\leq 0,05$	$6,1 \pm 0,4$ $\leq 0,001$ $\leq 0,01$ $\leq 0,05$	$44,6 \pm 6,4$ $\leq 0,001$ $\leq 0,01$ $\leq 0,05$	$1,1 \pm 0,1$ $\leq 0,01$ $\leq 0,05$ $\leq 0,05$	$0,77 \pm 0,09$ $\leq 0,001$ $\leq 0,010$ $\leq 0,05$

Примечание. P – к контролю; P<sub>1</sub> – к группе A; P<sub>2</sub> – между подгруппами 1 и 2

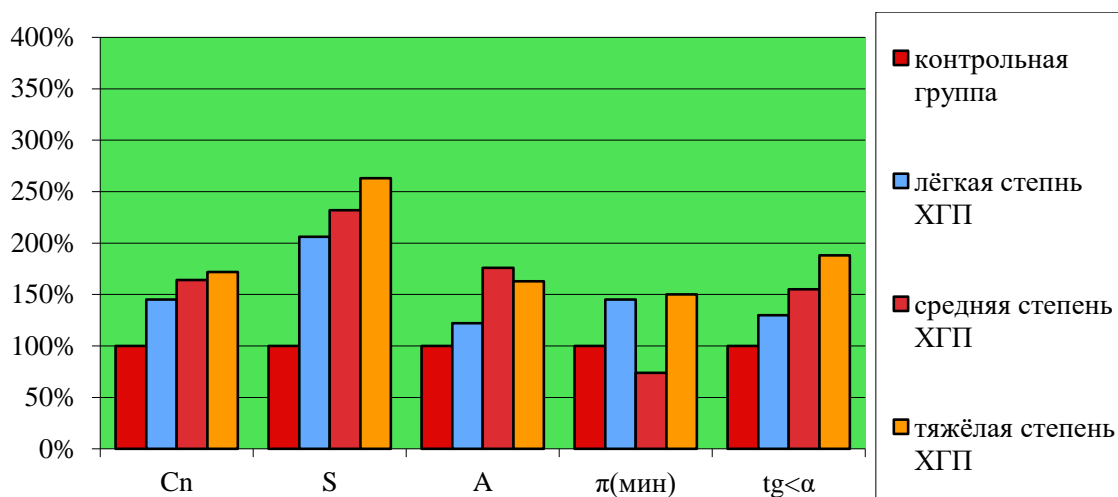


Рисунок 6 – Интенсивность хемилюминесценции слюны (А) пациентов с ХГП различной степени тяжести (в % к контролю).

Таким образом, при превышении стационарного уровня СРП в организме работающих на производстве лиц, в отсутствие лечебно-профилактических мер, возможно, формирование окислительного стресса (синдрома пероксидации), что может послужить фактором риска системной/стоматологической патологии, ассоциированной с дисбалансом системы СРО-АОСЗ, в том числе воспалительных заболеваний пародонта.

### 3.4 Анализ эффективности лечения хронического пародонтита рабочих нефтехимического производства

Для оценки эффективности предложенного метода лечения было проведено рандомизированное контролируемое исследование, в котором для распределения пациентов применяли метод стратифицированной рандомизации. Это позволило нам сформировать группы, однородные по тяжести пародонтита: А группа – пациенты, получившие традиционное лечение (АI – ХГП легкой степени тяжести, АII –

ХГП средней степени тяжести, АIII – ХГП тяжелой степени тяжести); В – пациенты, получившие предложенный комплекс лечения (ВI – ХГП легкой степени тяжести, ВII – ХГП средней степени тяжести, ВIII ХГП тяжелой степени тяжести).

Это подтверждается результатами теста Манна-Уитни, проведённого для сравнения средневзвешенного соответствующих групп ( $p < 0,02$ ) (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты теста Манна-Уитни для сравнения показателей до лечения

Сравнение значений показателей контрольных групп для традиционного и предложенного метода лечения	Сравнение значений показателей АI (n=56) и средневзвешенного групп воздействия (n=137) для традиционного метода лечения ВI	Сравнение значений показателей АII (n=58) и средневзвешенного групп воздействия (n=138) для предложенного метода лечения ВII	Сравнение средневзвешенных значений показателей АIII групп для традиционного (n=137) и предложенного (n=138) метода лечения ВIII
РМА			
Z=1,89; p=0,096	Z=3,26**; p=0,002	Z=3,15**; p=0,003	Z=1,26; p=0,213
КПИ			
Z=0,03; p=0,998	Z=3,45***; p=0,001	Z=3,56***; p=0,001	Z=0,06; p=0,991
ОНИ-S			
Z=0,02; p=0,999	Z=3,22**; p=0,002	Z=3,28**; p=0,002	Z=0,03; p=0,998

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

При проведении лечения традиционным и разработанным нами методами соответствующие группы наблюдения были поделены на три подгруппы в зависимости от степени выраженности воспаления. Проверка отличий индексов РМА, КПИ и ОНИ-S в сформированных подгруппах проводилась с помощью критерия Краскела-Уолиса (Таблица 16).

Для обеспечения чистоты проведённых исследований, сформированные подгруппы в группах наблюдения не должны отличаться между собой, то есть должны

отсутствовать различия в I-й подгруппе пациентов, получающих традиционное лечение, и в I-й подгруппе пациентов, получающих лечение по разработанной нами схеме, и также для I-й и III-ей подгрупп. Отсутствие таких различий было подтверждено результатами теста Манна-Уитни при  $p > 0,2$  (Таблица 17).

Таблица 16 – Результаты теста Краскела-Уолиса для сравнения показателей групп I, II и III до лечения

Сравнение значений показателей I (n=11), II (n=59) и III (n=67) групп для традиционного метода лечения	Сравнение значений показателей I (n=12), II (n=56) и III (n=70) групп для предложенного метода лечения
РМА	
$\chi^2=8,43^*$ ; $p=0,038$	$\chi^2=8,09^*$ ; $p=0,044$
КПИ	
$\chi^2=8,54^*$ ; $p=0,036$	$\chi^2=8,66^*$ ; $p=0,035$
ОИ-S	
$\chi^2=3,39$ ; $p=0,335$	$\chi^2=3,38$ ; $p=0,336$

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

Таблица 17 – Результаты теста Манна-Уитни сравнения подгрупп с традиционным и разработанным методом до лечения

I (n=11) и I (n=12)	II (n=59) и II (n=56)	III (n=67) и III (n=70)
РМА		
$Z=2,51^*$ ; $p=0,012$	$Z=1,55$ $p=0,122$	$Z=0,71$ ; $p=0,441$
КПИ		
$Z=0,01$ $p=0,999$	$Z=0,01$ $p=0,999$	$Z=0,01$ $p=0,999$
ОИ-S		
$Z=0,01$ $p=0,999$	$Z=0,01$ $p=0,999$	$Z=0,01$ $p=0,999$

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

Для оценки стабильности результатов проведенного лечения традиционным и разработанным нами методами по индексу РМА проводили сравнения с показа-

телями до лечения в рамках соответствующих подгрупп с помощью непараметрического критерия для связанных выборок Вилкоксона. Результаты теста представлены в таблице 18, из которой видно, что для традиционного метода лечения эффект сохранялся на протяжении 18 месяцев (регистрировались статистически значимые различия от выборки до лечения при  $p < 0,001$ ) для II-ой и III-й подгрупп, для I-ой же подгруппы отличия индекса РМА до лечения регистрировались только в период до полугода ( $p < 0,001$ ), через 12 месяцев ( $p > 0,05$ ) и через 18 месяцев ( $p > 0,2$ ) статистически значимых различий в показателе до лечения не наблюдалось. Для разработанной нами методологии лечения эффект сохранялся на период до 1,5 лет для всех подгрупп исследования ( $p < 0,001$ ).

Таблица 18 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении индекса РМА для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс					
AI	Z=5,32***; p=0,000	Z=4,31***; p=0,000	Z=3,89***; p=0,0001	Z=1,91; p=0,056	Z=0,92; p=0,355
AII	Z=5,05***; p=0,000	Z=4,92***; p=0,000	Z=4,44***; p=0,000	Z=4,02***; p=0,000	Z=3,88***; p=0,0001
AIII	Z=5,26***; p=0,000	Z=5,04***; p=0,000	Z=4,99***; p=0,000	Z=4,77***; p=0,000	Z=4,08***; p=0,000
Разработанный лечебно-профилактический комплекс					
BI	Z=5,77***; p=0,000	Z=5,21***; p=0,000	Z=5,04***; p=0,000	Z=4,89***; p=0,000	Z=4,67***; p=0,000
BII	Z=5,27***; p=0,000	Z=5,05***; p=0,000	Z=4,98***; p=0,000	Z=4,37***; p=0,000	Z=4,06***; p=0,000
BIII	Z=5,46***; p=0,000	Z=5,35***; p=0,000	Z=5,08***; p=0,000	Z=4,98***; p=0,000	Z=4,89***; p=0,000

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Для оценки различий в достигнутом со временем лечебном эффекте в сравниваемых группах пациентов, индекс РМА сравнивали для каждой из соответствующих подгрупп через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после лечения. Результаты сравнения с помощью критерия Вилкоксона приведены в таблице 19 и рисунке 7. Как видно из результатов теста, статистически значимые различия по индексу РМА регистрировались для I-й подгруппы только спустя 12 месяцев от начала проводимого лечения, а для II-й и III-ей подгрупп – только спустя 18 месяцев от начала лечения. Таким образом, можно сделать вывод, что разработанная нами лечебно-профилактическая схема лечения по индексу РМА не превосходила показатели пациентов, леченных традиционно на период наблюдения до года, но он сохраняет более долгосрочный эффект на период до 1,5 лет, особенно для пациентов, у которых изначально РМА был высоким.

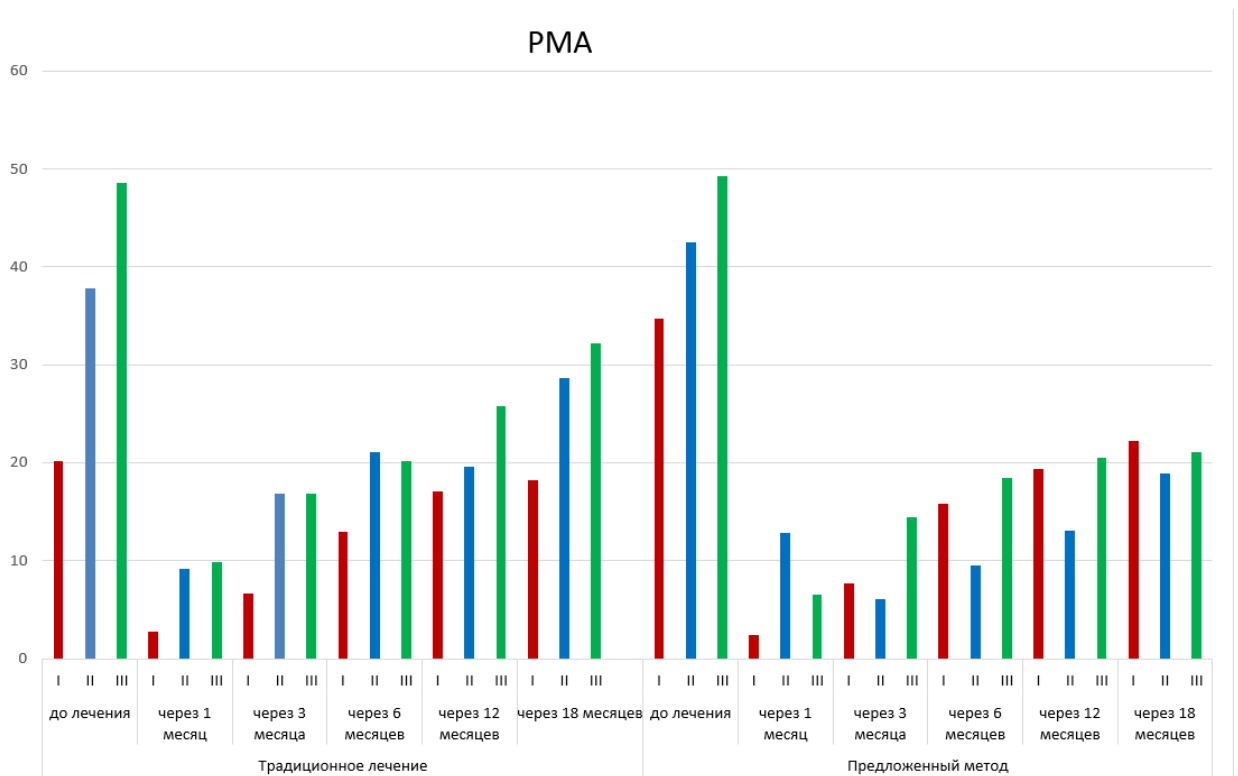


Рисунок 7 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса по индексу РМА.



Таблица 19 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении индекса РМА для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
AI BI	Z=1,26; p=0,207	Z=1,28; p=0,201	Z=1,89; p=0,058	Z=1,99*; p=0,047	Z=1,12; p=0,263
AI BII	Z=1,46; p=0,144	Z=1,32; p=0,188	Z=1,45; p=0,147	Z=0,87; p=0,384	Z=2,03*; p=0,042
AIII BIII	Z=1,21; p=0,226	Z=0,80; p=0,427	Z=0,65; p=0,515	Z=1,41; p=0,158	Z=1,97*; p=0,049

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Также, как и для индекса РМА, для КПИ и ОНИ-S проводили оценку стабильности сохранения результатов проведенного лечения (традиционного или предложенного) в рамках соответствующих подгрупп с помощью критерия Вилкоксона. Результаты тестов сведены в таблицу 20 и 21 и рисунке 8, 9, соответственно для индексов КПИ и ОНИ-S. По результатам тестов видно, что традиционный метод уступает в сохранении долгосрочного лечебного эффекта разработанному нами методу: так для традиционного метода индекс КПИ перестают различаться от показателей до лечения для пациентов I-й подгруппы уже спустя 6 месяцев, а для пациентов II-й и III-ей подгрупп – спустя 18 месяцев ( $p > 0,1$ ). В тоже время, для разработанного нами метода индекс КПИ статистически значимо отличается ( $p < 0,05$ ) от показателя до лечения для всех трех подгрупп на протяжении 18 месяцев наблюдения. По индексу ОНИ-S разработанная нами лечебно-профилактическая схема демонстрирует еще более высокую эффективность, так как различия в показателе регистрируется у всех пациентов трех подгрупп на протяжении 18 месяцев наблюдения при  $p < 0,01$ .

Таблица 20 – Динамика показателя теста Вилкоксона ( $Z$ ) при сравнении индекса КПИ для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс					
AI	$Z=2,16^*$ ; $p=0,031$	$Z=1,99^*$ ; $p=0,046$	$Z=1,65$ ; $p=0,099$	$Z=0,75$ ; $p=0,451$	$Z=0,00$ ; $p=1,0$
AII	$Z=3,45^{***}$ ; $p=0,001$	$Z=3,27^{**}$ ; $p=0,002$	$Z=2,57^{**}$ ; $p=0,008$	$Z=2,15^*$ ; $p=0,032$	$Z=0,24$ ; $p=0,810$
AIII	$Z=5,03^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=4,81^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=3,45^{***}$ ; $p=0,001$	$Z=2,26^{**}$ ; $p=0,024$	$Z=1,88$ ; $p=0,061$
Разработанный лечебно-профилактический комплекс					
BI	$Z=5,17^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=4,98^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=4,66^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=3,77^{***}$ ; $p=0,0005$	$Z=2,93^{**}$ ; $p=0,003$
BII	$Z=4,76^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=4,28^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=4,04^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=3,16^{**}$ ; $p=0,002$	$Z=1,98^*$ ; $p=0,049$
BIII	$Z=5,98^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=5,72^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=5,16^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=4,87^{***}$ ; $p=0,000$	$Z=3,89^{***}$ ; $p=0,0001$

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

В то же время традиционный метод лечения проявляет эффективность по показателю снижения ОН- $S$  у пациентов для I-й подгруппы на весь полугодовой период наблюдения ( $p < 0,05$ ), а для II-й и III-ей – эффективен лишь в течении года, спустя 18 месяцев у пациентов не регистрировались отличия от показателей, которые были выявлены до лечения ( $p > 0,05$ ).

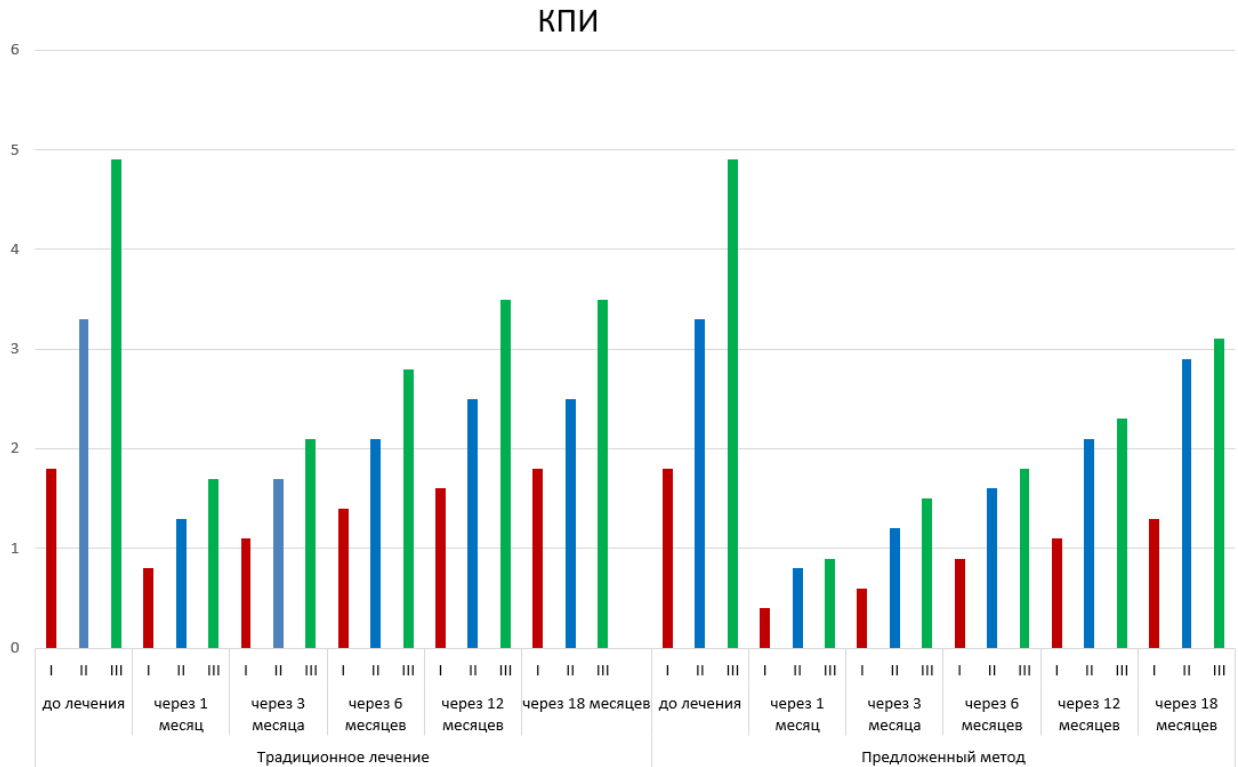


Рисунок 8 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса по индексу КПИ.

Таблица 21 – Результаты теста Вилкоксона сравнения индекса КПИ для подгрупп спустя периоды времени для традиционного и предложенного метода лечения

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
АI BI	Z=4,45***; p=0,000	Z=3,42***; p=0,001	Z=2,24*; p=0,025	Z=2,22*; p=0,026	Z=2,11*; p=0,045
АII BII	Z=2,24*; p=0,025	Z=2,22*; p=0,026	Z=2,11*; p=0,045	Z=2,25*; p=0,025	Z=2,06*; p=0,039
АIII BIII	Z=2,58**; p=0,010	Z=2,06*; p=0,039	Z=2,88** ; p=0,004	Z=3,06**; p=0,003	Z=3,27**; p=0,002

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Для оценки различий в стабильности сохранения достигнутого лечебного эффекта в сравниваемых группах наблюдения индексов КПИ и ОНI-S сравнивали для

каждой из соответствующих подгрупп через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после лечения. Результаты сравнения с помощью критерия Вилкоксона приведены в таблице 22 и 23 соответственно для КПИ и ОНІ-S. Как видно из результатов тестов, статистически значимые различия в показателях регистрировались у пациентов во всех трех подгруппах на протяжении всего периода наблюдения (18 месяцев от начала лечения): для индеса КПИ на уровне значимости  $p < 0,05$ , для индекса ОНІ-S на уровне значимости  $p < 0,01$  (Рисунок 8). Таким образом, можно сделать вывод что разработанная нами лечебно-профилактическая схема по индексам КПИ и ОНІ-S превосходила традиционный метод лечения вне зависимости от степени проявления признака воспаления.

Таблица 22 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении индекса ОНІ-S для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс					
AI	Z=4,45***; p=0,000	Z=3,45***; p=0,001	Z=2,99**; p=0,003	Z=2,41*; p=0,016	Z=2,11*; p=0,045
AII	Z=4,32***; p=0,000	Z=3,76***; p=0,0002	Z=2,78**; p=0,006	Z=2,18*; p=0,029	Z=1,87; p=0,061
AIII	Z=5,26***; p=0,000	Z=4,18***; p=0,000	Z=3,78***; p=0,0001	Z=2,06*; p=0,039	Z=1,25; p=0,211
Разработанный лечебно-профилактический комплекс					
BI	Z=4,45***; p=0,000	Z=4,33***; p=0,000	Z=4,21**; p=0,000	Z=3,45***; p=0,001	Z=2,99**; p=0,003
BII	Z=4,32***; p=0,000	Z=4,06***; p=0,000	Z=3,99***; p=0,0001	Z=3,88***; p=0,0001	Z=3,47***; p=0,0005
BIII	Z=5,27***; p=0,000	Z=5,04***; p=0,000	Z=4,89***; p=0,0000	Z=4,27***; p=0,000	Z=4,02***; p=0,000

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

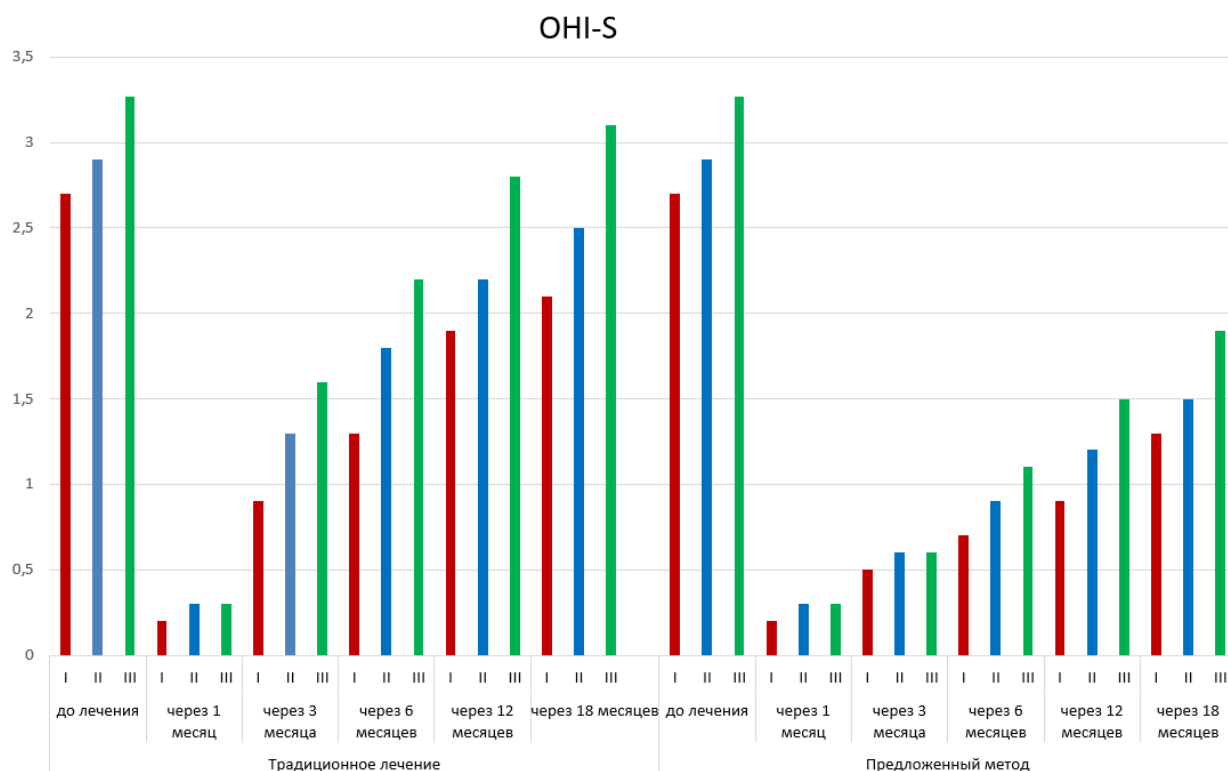


Рисунок 9 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса по индексу ОНИ-S.

Таблица 23 – Динамика показателя теста Вилкоксона ( $Z$ ) при сравнении индекса ОНИ-S для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
AI BI	$Z=0,00$ ; $p=1,00$	$Z=1,89$ ; $p=0,058$	$Z=2,26^{**}$ ; $p=0,025$	$Z=3,16^{**}$ ; $p=0,002$	$Z=2,89^{**}$ ; $p=0,003$
AII BII	$Z=0,00$ ; $p=1,00$	$Z=3,26^{**}$ ; $p=0,002$	$Z=3,07^{**}$ ; $p=0,003$	$Z=3,29^{**}$ ; $p=0,002$	$Z=3,31^{**}$ ; $p=0,002$
AIII BIII	$Z=0,00$ ; $p=1,00$	$Z=3,46^{**}$ ; $p=0,001$	$Z=3,16^{**}$ ; $p=0,002$	$Z=3,56^{***}$ ; $p=0,001$	$Z=3,99^{***}$ ; $p=0,000$

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Для показателей КАР, sIgA, IL-10, IL-1 $\beta$  проводили проверку корректности различий сформированности подгрупп по степени тяжести заболеваний пародонта на I-й, II-й и III-ей подгрупп до проводимого лечения с помощью критерия Краскела-Уолиса. Результаты тестов, представленные в таблице 24, свидетельствуют о наличии различий между подгруппами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 24 – Динамика показателя теста Краскела-Уолиса для сравнения показателей КАР, sIgA, IL-10, IL-1 $\beta$  показателей для соответствующих I ( $n=11$ ), II ( $n=59$ ) и III ( $n=67$ ) групп до применения традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

	КАР	sIgA	IL-10	IL-1 $\beta$
$\chi^2$ -статистика	$\chi^2=6,82^*$ ; $p=0,033$	$\chi^2=9,02^{**}$ ; $p=0,011$	$\chi^2=8,43^*$ ; $p=0,015$	$\chi^2=12,1^{**}$ ; $p=0,002$

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

По показателям КАР, sIgA, IL-10, IL-1 $\beta$  оценивали стабильность сохранения результатов лечения в сравнительном аспекте в рамках соответствующих подгрупп с помощью критерия Вилкоксона. Результаты тестов сведены в таблицы 25, 27, 29, 31 соответственно для показателей КАР, sIgA, IL-10 и IL-1 $\beta$ . Из результатов тестов видно, что традиционный метод уступает в скорости наступления лечебного эффекта по сравнению с разработанным нами методом:

1. Значение показателя КАР при использовании традиционного метода лечения начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й и III-й подгрупп, начиная с 6 месяца после проводимого лечения ( $p < 0,01$ ) и ( $p < 0,05$ ) соответственно, для пациентов II-й подгруппы – начиная с 3 месяца после лечения ( $p < 0,05$ ). В то же время, при проведении разработанного нами лечебного комплекса показатель КАР статистически значимо отличается от показателя до лечения для пациентов I-й и III-й подгрупп начиная с 3-его месяца после проводимого лечения ( $p < 0,01$ ), а для II-й подгруппы начиная с 1-ого месяца после лечения ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 10).

Таблица 25 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении показателя КАР для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс					
AI	Z=0,34; p=0,731	Z=1,70; p=0,098	Z=2,62**; p=0,013	Z=3,09**; p=0,004	Z=3,60***; p=0,001
AII	Z=0,59; p=0,554	Z=2,24*; p=0,032	Z=2,78**; p=0,006	Z=4,18***; p=0,000	Z=4,97***; p=0,000
AIII	Z=0,45; p=0,654	Z=1,26; p=0,215	Z=2,69*; p=0,011	Z=3,08**; p=0,004	Z=4,25***; p=0,000
Разработанный лечебно-профилактический комплекс					
BI	Z=1,64; p=0,111	Z=3,73***; p=0,001	Z=3,91***; p=0,000	Z=3,85***; p=0,000	Z=3,69***; p=0,001
BII	Z=2,12*; p=0,041	Z=2,66*; p=0,012	Z=4,25***; p=0,000	Z=4,68***; p=0,000	Z=4,99***; p=0,000
BIII	Z=1,25; p=0,220	Z=2,05*; p=0,048	Z=4,03***; p=0,000	Z=4,86***; p=0,000	Z=5,01***; p=0,000

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

2. Значение показателя sIgA при использовании традиционного метода лечения начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й подгруппы начиная с 12-ого месяца после проводимого лечения ( $p < 0,05$ ), для II-й подгруппы отсутствуют различия с показателями до лечения ( $p > 0,1$ ), для пациентов III-ей подгруппы сразу после лечения ( $p < 0,001$ ). В то же время при использовании разработанного нами лечебного комплекса показатель sIgA статистически значимо отличается от показателя до лечения у пациентов I-й подгруппы начиная с 3-его месяца после проводимого лечения ( $p < 0,05$ ), а для II-й подгруппы – с 12-го месяца после лечения ( $p < 0,05$ ), для пациентов III-й подгруппы статистически значимые различия после лечения регистрируются начиная с первого месяца и сохраняются на протяжении 18 месяцев ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 11).

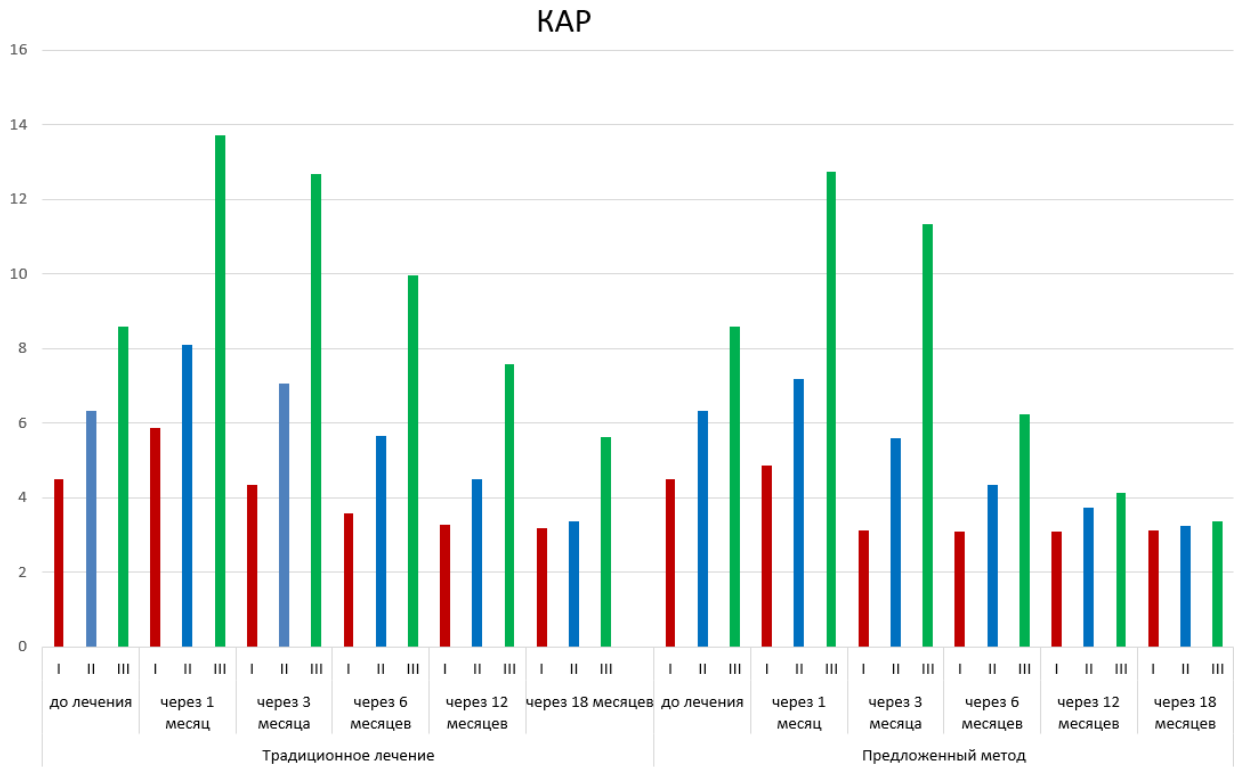


Рисунок 10 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса по КАР.

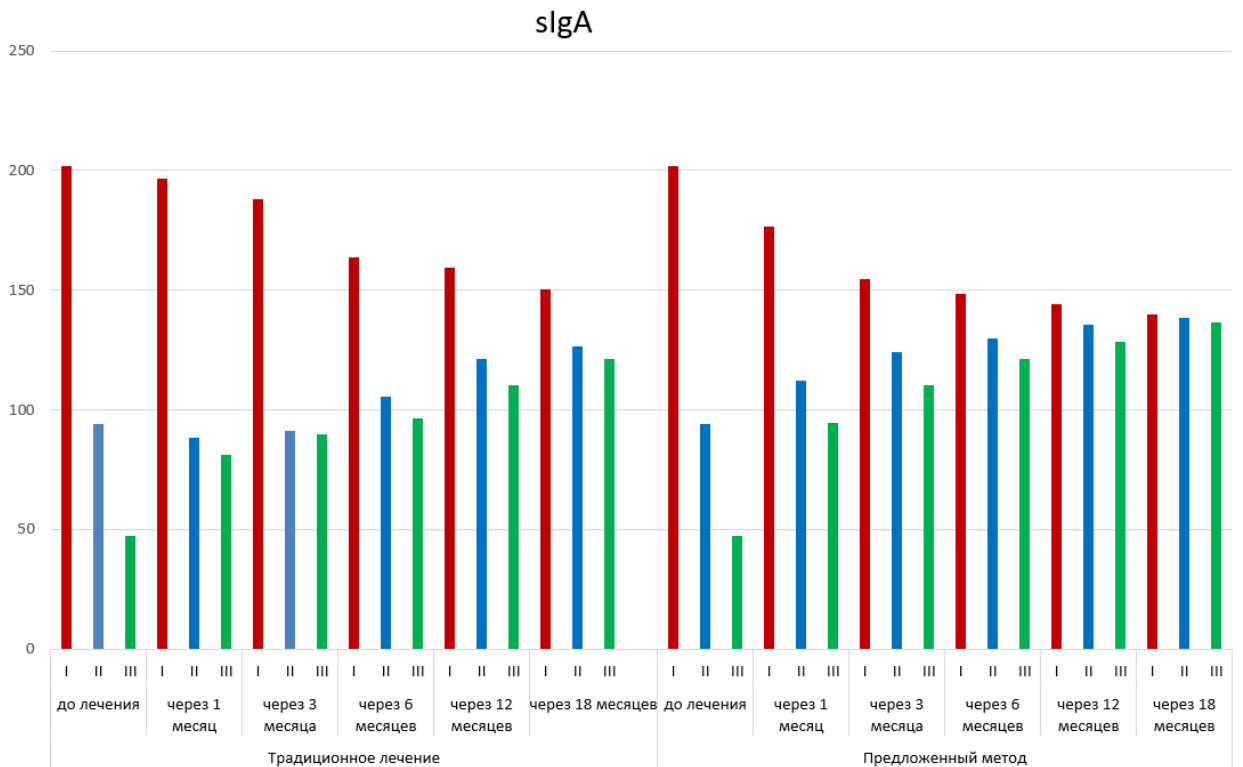


Рисунок 11 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса slgA.



3. Значение показателя IL-10 начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й и II-й подгрупп начиная с 3-го месяца после проводимого лечения ( $p<0,01$ ) и ( $p<0,05$ ) соответственно, для пациентов III-й группы – начиная с 1-ого месяца после лечения ( $p<0,01$ ) (Рисунок 12). В то же время для предложенного метода терапии показатель КАР статистически значимо отличается от показателя до лечения для пациентов II и III подгрупп начиная с 1 месяца после проводимого лечения ( $p<0,01$ ), а для I подгруппы начиная с 3 месяца после лечения ( $p<0,05$ ).

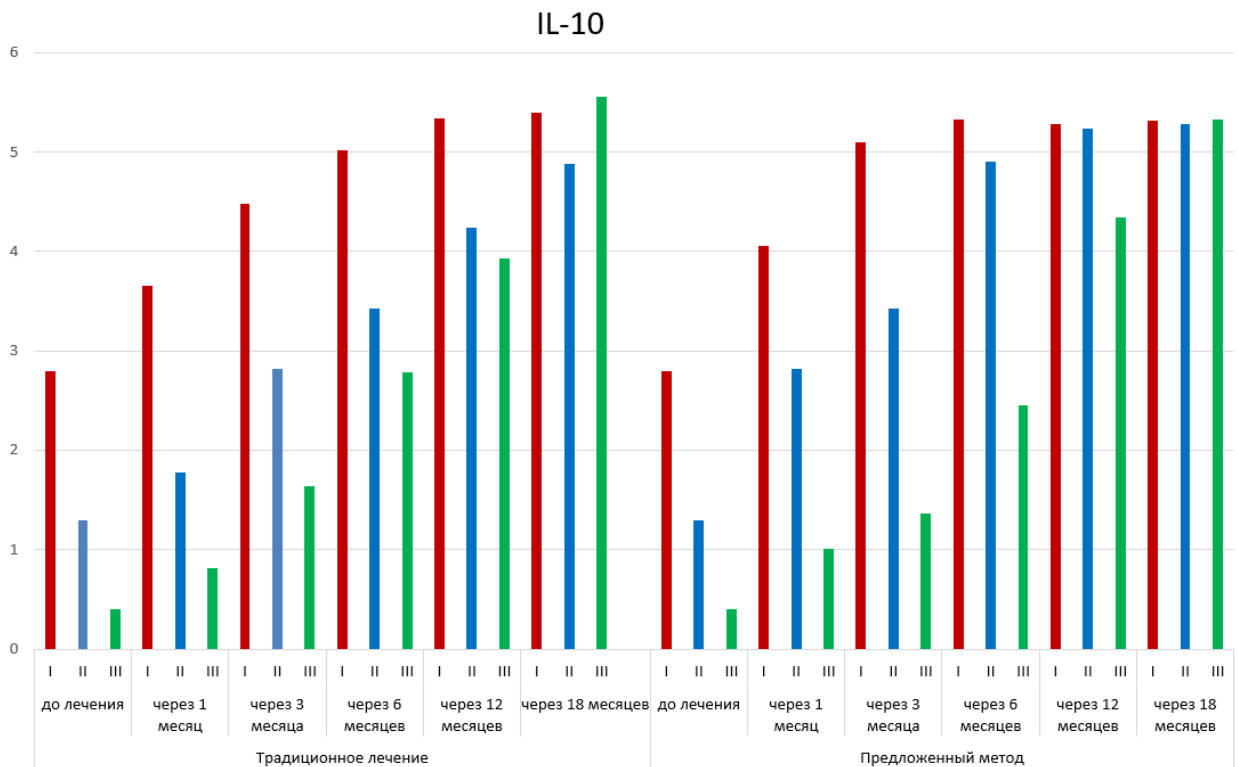


Рисунок 12 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса IL-10.

4. Значение показателя IL-1 $\beta$  при проведении традиционной терапии начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й подгрупп начиная с 6 месяца после проводимого лечения ( $p<0,05$ ), для пациентов II-й группы – начиная с 18-ого месяца после лечения ( $p<0,05$ ), для пациентов III-ей подгруппы спустя 3 месяца от начала лечения. В то же время при использовании разработанного лечебно-профилактического комплекса показатель IL-1 $\beta$  статистически значимо от-

личается от показателя до лечения для пациентов I-й подгруппы начиная с 1-го месяца после проводимого лечения, ( $p<0,05$ ), а для II-й подгруппы начиная с 6-ого месяца после лечения ( $p<0,05$ ) и для пациентов III подгруппы – начиная с 3-го месяца (Рисунок 13).

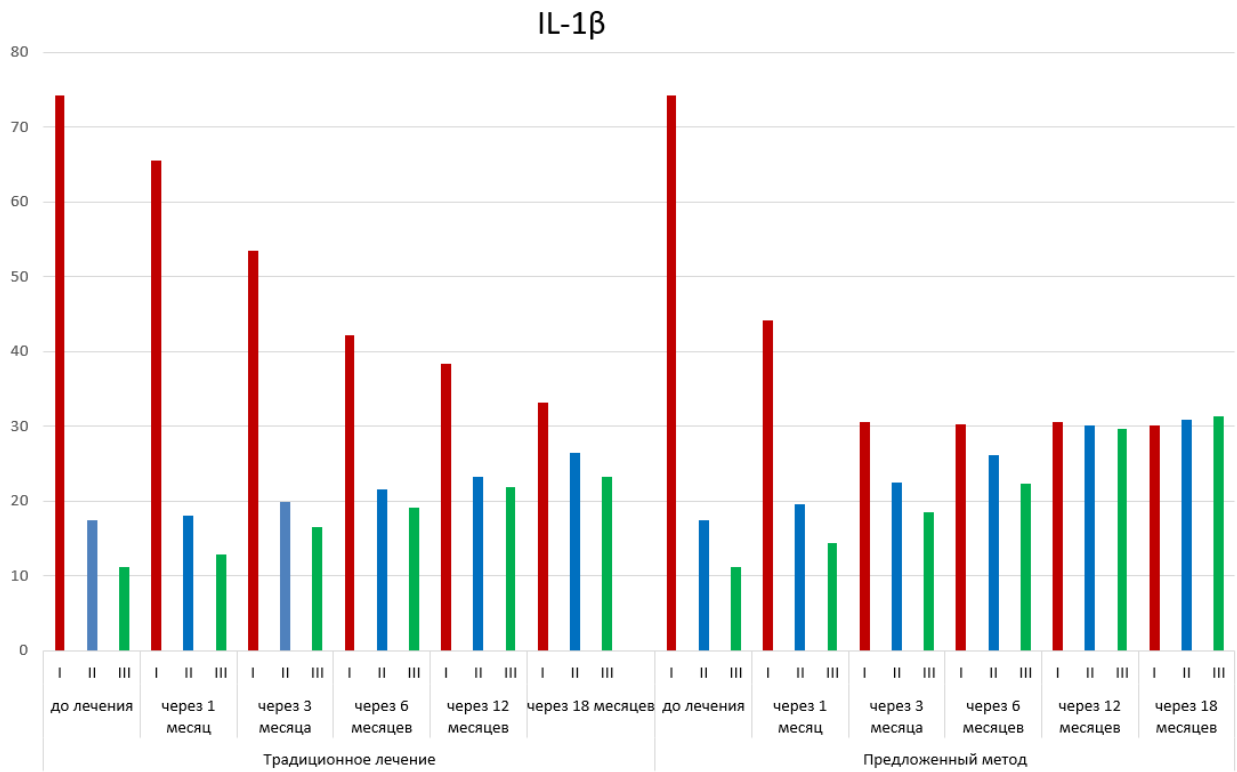


Рисунок 13 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса IL-1 $\beta$ .

Для оценки различий в стабильности сохранения достигнутого у пациентов ОГ и КГ лечебного эффекта, показатели сравнивали для каждой из соответствующих подгрупп через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после лечения. Результаты сравнения по критерию Вилкоксона приведены в таблице 26, 28, 30, 32 соответственно для КАР, sIgA, IL-10, IL-1 $\beta$ . Как видно из результатов тестов, статистически значимые различия в показателях регистрировались у пациентов для III-й подгруппы на протяжении периода наблюдения (с 3 до 18 месяцев от начала лечения) для показателя КАР  $p<0,05$ , а для II-й подгруппы лишь спустя 3 и 6, и 12 месяцев после лечения  $p<0,05$ : для показателя sIgA на уровне значимости  $p<0,05$  статистически значимые различия регистрировались для второй подгруппы, причем сохраняясь на период

от одного месяца до года, и для третьей подгруппы пациентов в период от 3-х месяцев до года после лечения. Для показателя IL-10 зарегистрированы значимые различия во II-й подгруппе пациентов спустя 1, 6 и 12 месяцев от начала лечения ( $p < 0,05$ ), для третьей подгруппы пациентов статистически значимые различия зарегистрированы спустя 12 месяцев от начала лечения ( $p < 0,05$ ); для показателя IL-1 $\beta$  на уровне значимости  $p < 0,05$  для пациентов подгрупп II и III спустя 12 и 18 месяцев от начала лечения.

Таким образом, правомерно сделать вывод, что разработанный и используемый у пациентов ОГ лечебно-профилактический комплекс, по динамике показателя адаптационного риска КАР оказался достоверно более эффективен в сравнении с примененным у лиц КС традиционным подходом, причем наибольшая эффективность лечения в ОГ продемонстрирована по динамике показателей пациентов третьей (пациенты с тяжелым течением ХГП) группы, и эффект сохраняется на протяжении длительного (до 1,5 лет) периода после лечения.

Исходя из динамики показателя IL-1 $\beta$  правомерно заключить о преимуществах разработанного нами лечебно-профилактического комплекса по стабильности сохранения эффекта лечения по прошествии года по его завершению у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ХГП. По динамике уровня sIgA разработанный нами лечебно-профилактический комплекс демонстрирует стабильно высокую и эффективность у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ХГП в среднесрочном периоде наблюдения (эффект сохраняется до года после лечения).

По динамике уровня IL-10 разработанный и примененный у пациентов ОГ лечебно-профилактический комплекс более эффективен, чем традиционный для пациентов со средней степенью тяжести ХГП, стабильность сохранения результата отмечается в течение года по завершению лечения.

Таблица 26 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении показателя КАР для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
AI и BI	Z=1,72; p=0,095	Z=1,89; p=0,058	Z=1,26; p=0,215	Z=1,02; p=0,316	Z=0,56; p=0,581
AII и BII	Z=1,75; p=0,089	Z=2,13*; p=0,041	Z=2,09*; p=0,045	Z=1,99*; p=0,052	Z=0,31; p=0,758
AIII и BIII	Z=1,91; p=0,66	Z=2,06*; p=0,047	Z=3,17**; p=0,002	Z=3,26***; p=0,001	Z=3,03***; p=0,003

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Таблица 27 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении sIgA для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс					
AI	Z=0,33; p=0,748	Z=1,07; p=0,291	Z=1,74; p=0,091	Z=2,24*; p=0,034	Z=2,26*; p=0,030
AII	Z=0,59; p=0,555	Z=0,29; p=0,771	Z=1,01; p=0,319	Z=1,72; p=0,082	Z=1,93; p=0,062
AIII	Z=4,45***; p=0,000	Z=4,76***; p=0,000	Z=4,89***; p=0,000	Z=5,08***; p=0,000	Z=5,25***; p=0,000
Разработанный лечебно-профилактический комплекс (ОГ)					
BI	Z=1,60; p=0,119	Z=2,24*; p=0,032	Z=2,27***; p=0,030	Z=2,31*; p=0,027	Z=2,36*; p=0,024
BII	Z=1,72; p=0,094	Z=1,89; p=0,065	Z=2,00; p=0,054	Z=2,05*; p=0,048	Z=2,10*; p=0,043
BIII	Z=4,75***; p=0,000	Z=5,08***; p=0,000	Z=5,25***; p=0,000	Z=5,29***; p=0,000	Z=5,36***; p=0,000

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Таблица 28 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении sIgA для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
AI BI	Z=1,00; p=0,322	Z=1,27; p=0,212	Z=0,91; p=0,371	Z=0,98; p=0,331	Z=0,805 p=0,401
AII BII	Z=1,99*; p=0,054	Z=2,21*; p=0,034	Z=2,06*; p=0,049	Z=1,85; p=0,073	Z=1,31; p=0,198
AIII BIII	Z=1,35; p=0,188	Z=2,01*; p=0,052	Z=2,05*; p=0,049	Z=1,54; p=0,132	Z=1,31; p=0,199

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Таблица 29 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении IL-10 для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс					
AI	Z=1,46; p=0,154	Z=2,04*; p=0,049	Z=2,42*; p=0,021	Z=2,77**; p=0,009	Z=2,81**; p=0,008
AII	Z=1,64; p=0,111	Z=2,87**; p=0,007	Z=3,35**; p=0,002	Z=4,03***; p=0,000	Z=4,87***; p=0,000
AIII	Z=3,45**; p=0,002	Z=3,86***; p=0,000	Z=4,89***; p=0,000	Z=5,32***; p=0,000	Z=6,21***; p=0,000
Разработанный лечебно-профилактический комплекс (ОГ)					
BI	Z=1,67; p=0,104	Z=2,07*; p=0,045	Z=2,41*; p=0,021	Z=2,35*; p=0,025	Z=2,40*; p=0,022
BII	Z=2,87**; p=0,007	Z=3,35**; p=0,002	Z=4,92***; p=0,000	Z=5,05***; p=0,000	Z=5,15***; p=0,000
BIII	Z=3,65***; p=0,001	Z=3,78***; p=0,000	Z=4,42***; p=0,000	Z=5,55***; p=0,000	Z=6,01***; p=0,000

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Таблица 30 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении П-10 для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
AI BI	Z=0,98; p=0,333	Z=1,21; p=0,233	Z=0,86; p=0,397	Z=0,75; p=0,457	Z=0,77 p=0,444
AI BII	Z=2,02*; p=0,051	Z=1,61; p=0,116	Z=2,24*; p=0,032	Z=2,00*; p=0,053	Z=1,37; p=0,197
AIII BIII	Z=1,13; p=0,266	Z=1,55; p=0,131	Z=1,56; p=0,131	Z=1,98*; p=0,055	Z=1,32; p=0,198

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Таблица 31 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении П-1В для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс					
AI	Z=1,45; p=0,156	Z=1,88; p=0,069	Z=2,15*; p=0,039	Z=2,28*; p=0,029	Z=2,35*; p=0,025
AII	Z=1,24; p=0,223	Z=1,56; p=0,127	Z=1,67; p=0,104	Z=1,90; p=0,066	Z=2,05*; p=0,048
AIII	Z=1,48; p=0,148	Z=2,05*; p=0,048	Z=2,40*; p=0,022	Z=2,82**; p=0,008	Z=3,61***; p=0,001
Разработанный лечебно-профилактический комплекс					
BI	Z=2,22*; p=0,033	Z=2,65*; p=0,012	Z=2,64*; p=0,012	Z=2,65*; p=0,012	Z=2,63*; p=0,013
BII	Z=1,59; p=0,121	Z=1,77; p=0,085	Z=2,05*; p=0,048	Z=2,36*; p=0,024	Z=2,37*; p=0,023
BIII	Z=1,88; p=0,069	Z=2,33*; p=0,026	Z=3,15***; p=0,003	Z=4,55*** ; p=0,000	Z=5,01***; p=0,000

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Таблица 32 – Динамика показателя теста Вилкоксона (Z) при сравнении П-1В для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
AI BI	Z=2,20*; p=0,035	Z=2,27*; p=0,030	Z=1,97; p=0,057	Z=1,76; p=0,088	Z=1,15 p=0,259
AII BII	Z=0,64; p=0,526	Z=0,65; p=0,516	Z=1,18; p=0,246	Z=2,04*; p=0,049	Z=2,09*; p=0,044
AIII BIII	Z=1,14; p=0,261	Z=1,53; p=0,132	Z=1,56; p=0,131	Z=2,03*; p=0,050	Z=2,03*; p=0,050

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Для подтверждения корректности проводимых исследований средневзвешенные результаты наблюдений показателей РМА, КПИ и ОНІ-S сопоставлялись в ОГ и КГ в динамике спустя 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после начала лечения с помощью теста Манна-Уитни (Таблица 33). Результаты теста показывают статистически значимые различия в ОГ по сравнению с КГ по динамике всех показателей в динамике, за исключением показателя ОНІ-S спустя 3 месяца для ОГ.

Аналогично показатели индексов РМА, КПИ и ОНІ-S, определенные у пациентов КГ и ОГ, сравнивались с показателями до лечения и в динамике спустя 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев по тесту Вилкоксона (Таблица 34). Результаты теста показывают статистически значимые различия между пациентами КГ и ОГ на всех периодах наблюдения по показателям РМА ( $p < 0,01$ ). По показателям КПИ и ОНІ-S для пациентов контрольной группы после традиционного лечения статистически значимые различия прекращают регистрироваться спустя 12 и 18 месяцев после лечения, тогда как для разработанного нами лечебно-профилактического комплекса статистические различия в значении показателя регистрируются на протяжении всего 1,5 летнего периода ( $p < 0,05$ ).

Таблица 33 – Динамика показателя теста Манна-Уитни при сравнении контрольной группы и средневзвешенного для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Сравнение значений показателей контрольной группы (n=56) и средневзвешенного для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов (n=137) для традиционного лечебно-профилактического комплекса					
РМА	Z=4,45***; p=0,000	Z=3,88**; p=0,002	Z=3,76**; p=0,003	Z=1,83; p=0,076	Z=1,84; p=0,076
КПИ	Z=4,24***; p=0,000	Z=4,04***; p=0,000	Z=4,08*** ; p=0,000	Z=4,15***; p=0,000	Z=4,29***; p=0,000
ОНИ-S	Z=2,24*; p=0,031	Z=2,22*; p=0,033	Z=2,77**; p=0,009	Z=2,15*; p=0,039	Z=2,39***; p=0,023
Сравнение значений показателей контрольной группы (n=58) и средневзвешенного для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов (n=138) для разработанного лечебно-профилактического комплекса					
РМА	Z=3,22**; p=0,003	Z=3,65***; p=0,001	Z=4,04*** ; p=0,000	Z=3,66***; p=0,001	Z=3,24**; p=0,003
КПИ	Z=4,09***; p=0,000	Z=4,77***; p=0,000	Z=4,05*** ; p=0,000	Z=4,36***; p=0,000	Z=4,37***; p=0,000
ОНИ-S	Z=2,24*; p=0,031	Z=1,23; p=0,227	Z=2,15*; p=0,039	Z=2,55*; p=0,015	Z=2,28*; p=0,029

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.



Таблица 34 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс					
РМА	Z=5,08***; p=0,000	Z=4,41**; p=0,002	Z=3,88***; p=0,001	Z=3,83**; p=0,002	Z=2,84**; p=0,008
КПИ	Z=3,55***; p=0,001	Z=3,04**; p=0,005	Z=2,08*; p=0,045	Z=1,31; p=0,199	Z=0,00; p=1,00
ОНИ-S	Z=4,01**; p=0,000	Z=3,77***; p=0,001	Z=3,25**; p=0,003	Z=2,05*; p=0,048	Z=1,39; p=0,174
Разработанный лечебно-профилактический комплекс					
РМА	Z=4,01**; p=0,000	Z=3,96***; p=0,000	Z=3,65***; p=0,000	Z=3,26**; p=0,002	Z=3,04**; p=0,004
КПИ	Z=4,04***; p=0,000	Z=3,77***; p=0,000	Z=3,05**; p=0,004	Z=2,36*; p=0,024	Z=2,07*; p=0,046
ОНИ-S	Z=4,24***; p=0,000	Z=3,99***; p=0,000	Z=3,77***; p=0,000	Z=3,54***; p=0,001	Z=3,28**; p=0,003

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

С помощью теста Вилкоксона в сравнительном аспекте оценивались результаты лечения по показателям КАР, sIgA, IL-10, IL-1β для пациентов КГ. Результаты теста сведены в таблицу 35. Как видно, для всех подгрупп пациентов по уровню всех изучаемых интерлейкинов отмечаются достоверные различия через 18 месяцев после лечения в контрольных подгруппах ( $p < 0,05$ ), за исключением показателя IL-1β пациентов со среднетяжелым ХГП ( $p > 0,1$ ).

Таблица 35 – Динамика показателя теста Вилкоксона для КАР, sIgA, IL-10, IL-1 $\beta$  при сравнении контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

	КАР	sIgA	IL-10	IL-1 $\beta$
ХГПЛСТ	Z=2,01*; p=0,052	Z=2,05*; p=0,050	Z=2,22*; p=0,033	Z=2,35*; p=0,025
ХГПССТ	Z=3,03**; p=0,004	Z=2,09*; p=0,048	Z=4,03***; p=0,000	Z=1,56; p=0,128
ХГПТСТ	Z=3,91***; p=0,000	Z=2,47*; p=0,018	Z=4,21***; p=0,000	Z=2,91**; p=0,006

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

С помощью теста Манна-Уитни также проведена сравнительная оценка эффективности разных способов лечения у пациентов различных подгрупп КГ по динамике показателей КАР, sIgA, IL-10, IL-1 $\beta$ . Результаты теста сведены в таблицу 36. Как видно, во всех подгруппах по уровням всех изучаемых интерлейкинов отсутствуют достигнутые различия через 18 месяцев после лечения в контрольных подгруппах и группах с традиционными и разработанными схемами лечения ( $p > 0,2$ ), за исключением показателя КАР до лечения для II-й и III подгрупп ( $p < 0,05$ ) и показателя IL-10 у пациентов подгруппы III ( $p < 0,05$ ).

Таблица 36 – Динамика показателя теста Манна-Уитни для КАР, sIgA, IL-10, IL-1 $\beta$  при сравнении контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (до лечения и после лечения через 18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	До лечения	После лечения через 18 месяцев	
		традиционный лечебно-профилактический комплекс	разработанный лечебно-профилактический комплекс
1	2	3	4
<b>КАР</b>			
ХГПЛСТ и I подгруппа	Z=1,01; p=0,319	Z=0,35; p=0,728	Z=0,33; p=0,743
ХГПССТ и II подгруппа	Z=2,01*; p=0,052	Z=0,48; p=0,634	Z=0,41; p=0,684
ХГПТСТ и III подгруппа	Z=3,01**; p=0,005	Z=1,99*; p=0,053	Z=0,44; p=0,667
<b>sIgA</b>			
ХГПЛСТ и I подгруппа	Z=0,22; p=0,827	Z=0,54; p=0,592	Z=0,21; p=0,831
ХГПССТ и II подгруппа	Z=0,15; p=0,882	Z=0,96; p=0,344	Z=0,59; p=0,559
ХГПТСТ и III подгруппа	Z=0,29; p=0,774	Z=0,55; p=0,589	Z=0,33; p=0,743
<b>IL-10</b>			
ХГПЛСТ и I подгруппа	Z=1,22; p=0,231	Z=0,37; p=0,714	Z=0,31; p=0,758
ХГПССТ и II подгруппа	Z=1,45; p=0,156	Z=0,40; p=0,692	Z=1,01; p=0,319
ХГПТСТ и III подгруппа	Z=2,05*; p=0,050	Z=0,42; p=0,677	Z=1,05; p=0,312

Продолжение таблицы 36

1	2	3	4
IL-1 $\beta$			
ХГПЛСТ и I подгруппа	Z=1,78 p=0,084	Z=0,28; p=0,781	Z=0,16; p=0,873
ХГПССТ и II подгруппа	Z=0,98; p=0,331	Z=0,99; p=0,329	Z=0,25; p=0,804
ХГПТСТ и III подгруппа	Z=0,16; p=0,873	Z=0,75; p=0,458	Z=0,45; p=0,656

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

Статистически значимые различия в оценке стабильности сохранения достигнутого лечебного эффекта при использовании традиционного или разработанного с учетом клинико-лабораторных результатов, полученных у лиц ОГ, оригинального лечебно-профилактического комплекса по показателю  $S_n$  хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП определяли на основе непараметрического критерия для связанных выборок Вилкоксона в рамках соответствующих подгрупп. Статистика соответствующего критерия представлена в таблице 37, анализ которой показывает, что для традиционного метода лечения эффект сохранялся на протяжении 18 месяцев (регистрировались статистически значимые различия от выборки до лечения при  $p < 0,05$ ) только для III-ей подгруппы, для II-й подгруппы эффект сохранялся на протяжении 12 месяцев, а для I-й подгруппы отличия в показателе до лечения регистрировались только в период до полугода ( $p < 0,05$ ), через 12 месяцев ( $p > 0,3$ ) и через 18 месяцев ( $p > 0,9$ ) статистически значимых различий с показателем до лечения не наблюдалось. Для разработанного нами лечебно-профилактического комплекса эффект сохранялся до 1,5 лет наблюдения во всех подгруппах наблюдения (для II-й и III-ей подгрупп при  $p < 0,001$ , для I подгруппы при уровне значимости  $p < 0,05$ ).

Таблица 37 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении изменения показателя Сп хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс					
AI	Z=1,88; p=0,060	Z=2,05*; p=0,040	Z=2,00*; p=0,045	Z=0,96; p=0,337	Z=0,12; p=0,904
AII	Z=2,09*; p=0,036	Z=2,81**; p=0,005	Z=2,72**; p=0,007	Z=2,02*; p=0,043	Z=1,21; p=0,226
AIII	Z=1,98*; p=0,048	Z=2,54*; p=0,011	Z=2,45*; p=0,014	Z=2,21*; p=0,027	Z=2,08*; p=0,037
Разработанный лечебно-профилактический комплекс					
BI	Z=2,01*; p=0,044	Z=2,45*; p=0,014	Z=2,56*; p=0,011	Z=2,59**; p=0,009	Z=2,51*; p=0,012
BII	Z=2,53*; p=0,011	Z=5,02***; p=0,000	Z=5,36***; p=0,000	Z=5,32***; p=0,000	Z=5,09***; p=0,000
BIII	Z=2,65**; p=0,008	Z=5,34***; p=0,000	Z=5,09***; p=0,000	Z=5,21***; p=0,000	Z=5,34***; p=0,000

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

Для оценки различий в достигнутом со временем эффекте от лечения пациентов сравниваемых групп по динамике показателя Сп хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП сравнивали для каждой из соответствующих подгрупп через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после лечения. Результаты сравнения с помощью критерия Вилкоксона приведены в таблице 38. Как видно из результатов теста, статистически значимые различия в показателе Сп регистрировались для первых подгрупп получивших лечение различными способами, начиная с 12 месяцев от начала проводимого лечения ( $p < 0,05$ ), а для II-х и III-х подгрупп – уже спустя 3 месяца от начала лечения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 38 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении изменения показателя Сп хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
AI BI	Z=1,06; p=0,289	Z=0,88; p=0,3791	Z=1,56; p=0,119	Z=1,97*; p=0,047	Z=1,98*; p=0,048
AII BII	Z=1,55; p=0,121	Z=1,99*; p=0,047	Z=2,05*; p=0,040	Z=3,57***; p=0,000	Z=3,89***; p=0,000
AIII BIII	Z=1,49; p=0,136	Z=2,03*; p=0,043	Z=2,05*; p=0,042	Z=2,18*; p=0,029	Z=2,27*; p=0,023

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

Таким образом, можно сделать вывод, что разработанный лечебно-профилактический комплекс, оцененный по показателю Сп хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости, у пациентов с ХГП оказывается более эффективным, чем традиционный, т.к. превосходит его (особенно при более тяжелых формах ХГП (II-я и III-я) подгруппы пациентов по стабильности сохранения полученных результатов (до 1,5 лет). Сходные закономерности прослеживаются и по анализу гистограммы изменения показателя Сп хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП для подгрупп до лечения и спустя периоды времени для традиционного и разработанного методов лечения, что представлено на рисунке 14.

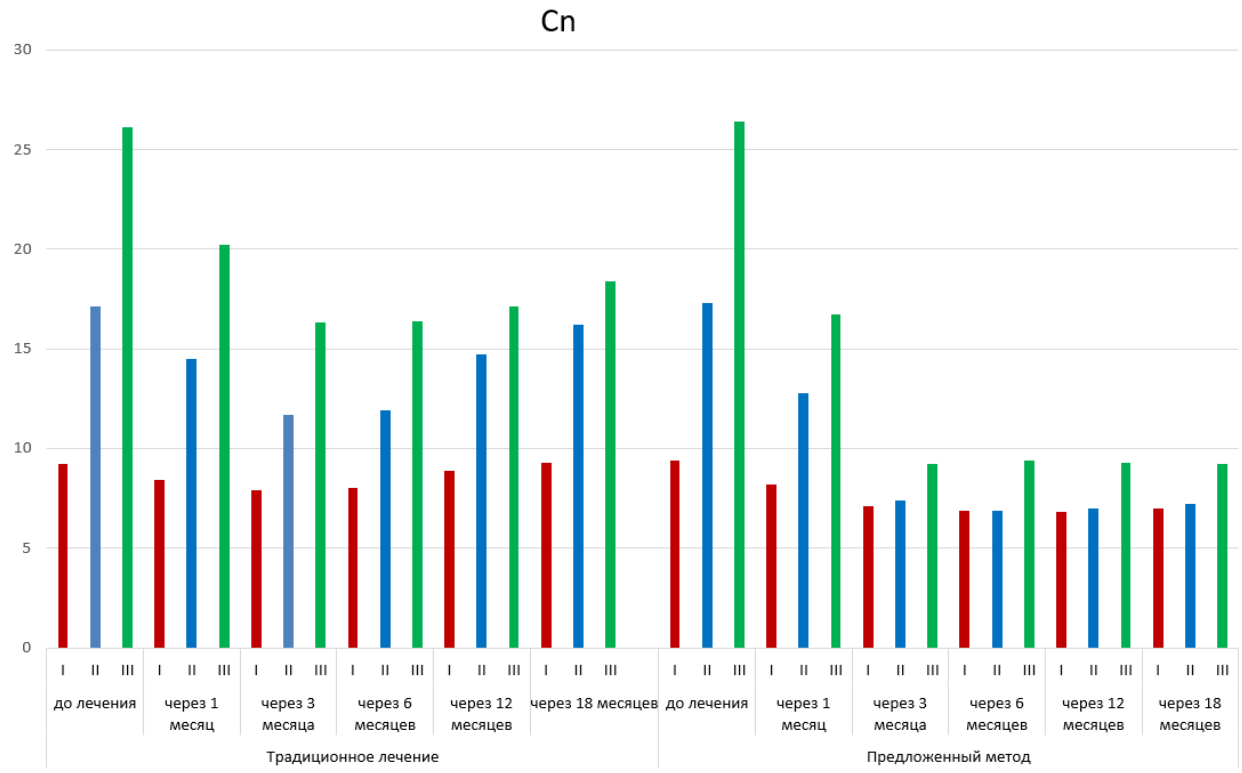


Рисунок 14 – Гистограмма изменения показателя Сп хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов сравниваемых групп / подгрупп в динамике наблюдения.

Различия в оценке долгосрочного влияния проведенного лечения с помощью традиционного метода и предложенного метода на изменение показателя S хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП определяли также с помощью статистического непараметрического критерия Вилкоксона в рамках соответствующих подгрупп. Статистика соответствующего критерия сведена в таблицу 39, анализ которой показывает, что для традиционного и разработанного нами лечебно-профилактических комплексов эффект сохранялся на протяжении всех 18 месяцев для всех подгрупп, отличия лишь регистрировались в уровне значимости отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий. Так, для предложенного метода для I-й подгруппы отличия регистрировались при  $p < 0,01$ , для II-й III-ей подгруппы при  $p < 0,001$ , а для традиционного метода различия регистрировались для I-й подгруппы при  $p < 0,05$ , а для II-й и III-ей подгрупп при уровне значимости  $p < 0,01$ .

Таблица 39 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении изменения показателя S хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс					
AI	Z=2,01*; p=0,044	Z=2,32*; p=0,020	Z=2,26*; p=0,024	Z=2,09*; p=0,037	Z=1,97*; p=0,049
AII	Z=2,98**; p=0,003	Z=2,11*; p=0,035	Z=2,28*; p=0,023	Z=2,57**; p=0,010	Z=2,68**; p=0,007
AIII	Z=4,22***; p=0,000	Z=2,14*; p=0,032	Z=3,27**; p=0,002	Z=4,31***; p=0,000	Z=4,98***; p=0,000
Разработанный лечебно-профилактический комплекс					
BI	Z=3,25***; p=0,001	Z=3,09**; p=0,002	Z=2,95**; p=0,003	Z=2,81**; p=0,005	Z=2,61**; p=0,009
BII	Z=3,88***; p=0,000	Z=3,95***; p=0,000	Z=4,08***; p=0,000	Z=4,35***; p=0,000	Z=4,44***; p=0,000
BIII	Z=5,22***; p=0,000	Z=5,32***; p=0,000	Z=4,95***; p=0,000	Z=5,49***; p=0,000	Z=5,38***; p=0,000

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

Для оценки различий в достигнутом со временем эффекте от лечения у пациентов в группах наблюдения (ОГ и ГС) изменение показателя S хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП сравнивали для каждой из соответствующих подгрупп через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после лечения. Результаты сравнения с помощью критерия Вилкоксона приведены в таблице 40. Как видно из результатов теста статистически значимые различия в показателе S регистрировались для всех пар подгрупп на протяжении 1,5 лет в сравнении эффекта от применения различных лечебно-профилактических комплексов. Гистограмма на рисунке 15 для изменения показателя S хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с



ХГП в группах/подгруппах в динамике наблюдения подтверждает сделанные выводы.

Таблица 40 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении изменения показателя *S* хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
AI BI	Z=2,88*; p=0,004	Z=2,14*; p=0,032	Z=2,06*; p=0,039	Z=2,01*; p=0,044	Z=2,19*; p=0,029
AI BII	Z=2,89*; p=0,002	Z=2,42*; p=0,016	Z=2,76**; p=0,006	Z=2,99**; p=0,003	Z=3,12**; p=0,002
AII BIII	Z=3,49***; p=0,001	Z=2,05*; p=0,042	Z=2,15*; p=0,031	Z=3,58***; p=0,000	Z=3,78***; p=0,000

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

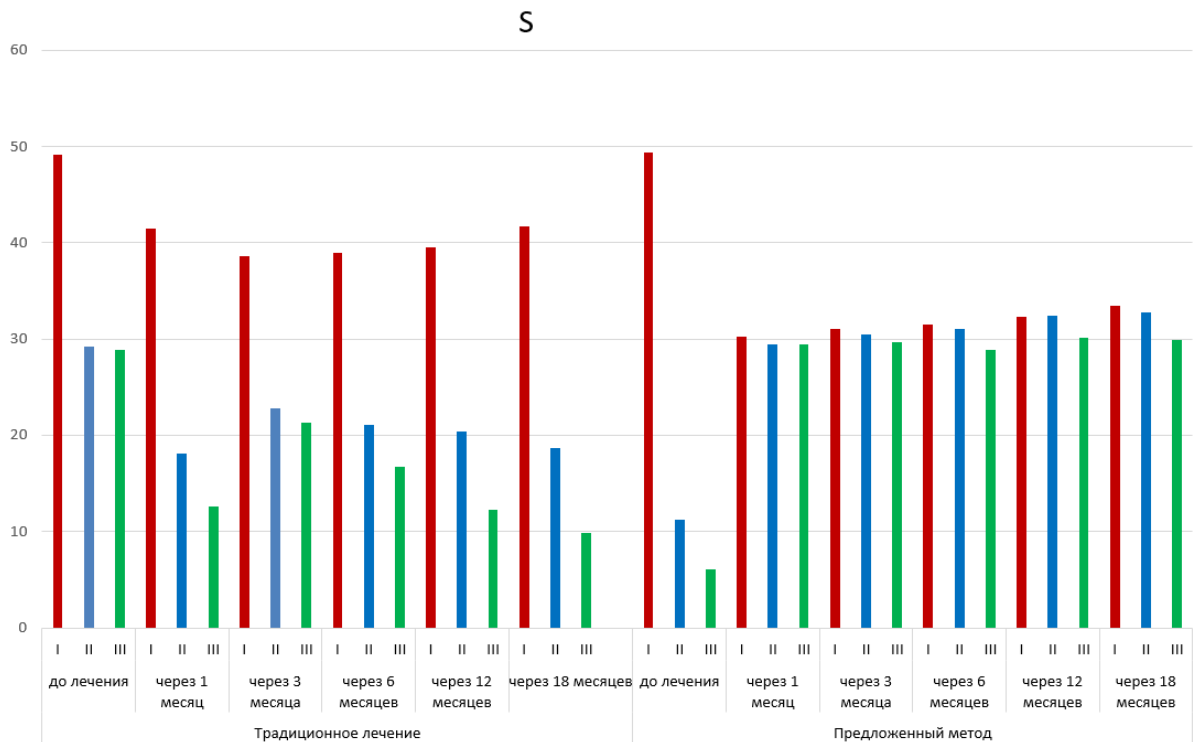


Рисунок 15 – Гистограмма изменения показателя *S* хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов сравниваемых групп/подгрупп в динамике наблюдения.

Статистически значимые различия в оценке долгосрочного влияния проведенного лечения с помощью традиционного метода и предложенного метода на изменение показателя А хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП определялись на основе непараметрического критерия для связанных выборок Вилкоксона в рамках соответствующих подгрупп. Расчетные значения проведенных соответствующих критериев сведены в таблицу 41, 42 анализ которых показывает, что для традиционного метода лечения эффект сохранялся на протяжении 18 месяцев (регистрировались статистически значимые различия от выборки до лечения при  $p < 0,05$ ) только для II подгруппы, для III подгруппы эффект сохранялся на протяжении 12 месяцев ( $p < 0,01$ ), но спустя 1 месяц после лечения эффект еще не достигался ( $p > 0,3$ ), а для I подгруппы отличия в показателе до лечения не регистрировались вовсе ( $p > 0,1$ ). Для предложенного метода лечения эффект сохранялся на период до 1,5 лет наблюдения для II и III подгрупп исследования (для II и III подгрупп при  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно), для I подгруппы эффект от лечения предложенным методом сохранялся на период до года наблюдения при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Таблица 41 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении изменения показателя А хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
1	2	3	4	5	6
Традиционный лечебно-профилактический комплекс (КГ)					
AI	Z=1,03; p=0,303	Z=1,45; p=0,147	Z=0,89; p=0,373	Z=0,56; p=0,575	Z=0,13; p=0,897
AII	Z=2,19*; p=0,029	Z=2,71**; p=0,007	Z=2,52*; p=0,012	Z=2,32*; p=0,020	Z=2,23*; p=0,026

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4	5	6
АШ	Z=1,85; p=0,064	Z=2,85**; p=0,004	Z=2,79**; p=0,005	Z=2,61**; p=0,009	Z=1,71; p=0,087
Разработанный лечебно-профилактический комплекс (ОГ)					
ВІ	Z=2,43*; p=0,015	Z=2,15*; p=0,032	Z=2,06*; p=0,039	Z=1,96*; p=0,050	Z=1,87; p=0,062
ВІІ	Z=3,54***; p=0,0004	Z=2,95**; p=0,003	Z=2,86**; p=0,004	Z=2,71**; p=0,007	Z=2,62**; p=0,009
ВІІІ	Z=2,65**; p=0,008	Z=3,34***; p=0,001	Z=3,66***; p=0,000	Z=3,30***; p=0,001	Z=3,27***; p=0,001

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Таблица 42 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении изменения показателя А хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
АІ	Z=2,06*; p=0,039	Z=0,98; p=0,327	Z=1,56; p=0,118	Z=1,65; p=0,099	Z=1,95*; p=0,051
АІІ	Z=2,74**; p=0,006	Z=2,88**; p=0,004	Z=2,66**; p=0,008	Z=2,99**; p=0,003	Z=3,06**; p=0,002
АІІІ	Z=2,49**; p=0,013	Z=2,56**; p=0,010	Z=2,78**; p=0,005	Z=2,78**; p=0,005	Z=2,67**; p=0,008

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* - значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Как видно из результатов теста статистически значимые различия в показателе А регистрировались для I-ых подгрупп, подвергающихся традиционному и предложенному методам лечения, только спустя 1 месяц, и спустя 18 месяцев от начала проводимого лечения ( $p < 0,05$ ), а для II-ых и III-их подгрупп различия регистрировались для всех периодов наблюдения от начала лечения ( $p < 0,01$ ). Таким образом, можно сделать вывод, что предложенный метод лечения для показателя А

хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП превосходит традиционный метод лечения особенно для более тяжелых проявлений (пары II и III подгруппы пациентов) и сохраняет долгосрочный эффект на период до 1,5 лет. Сделанные выводы наглядно подтверждаются гистограммой изменения показателя А хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП для подгрупп до лечения и спустя периоды времени для традиционного и предложенного метода лечения (Рисунок 16).

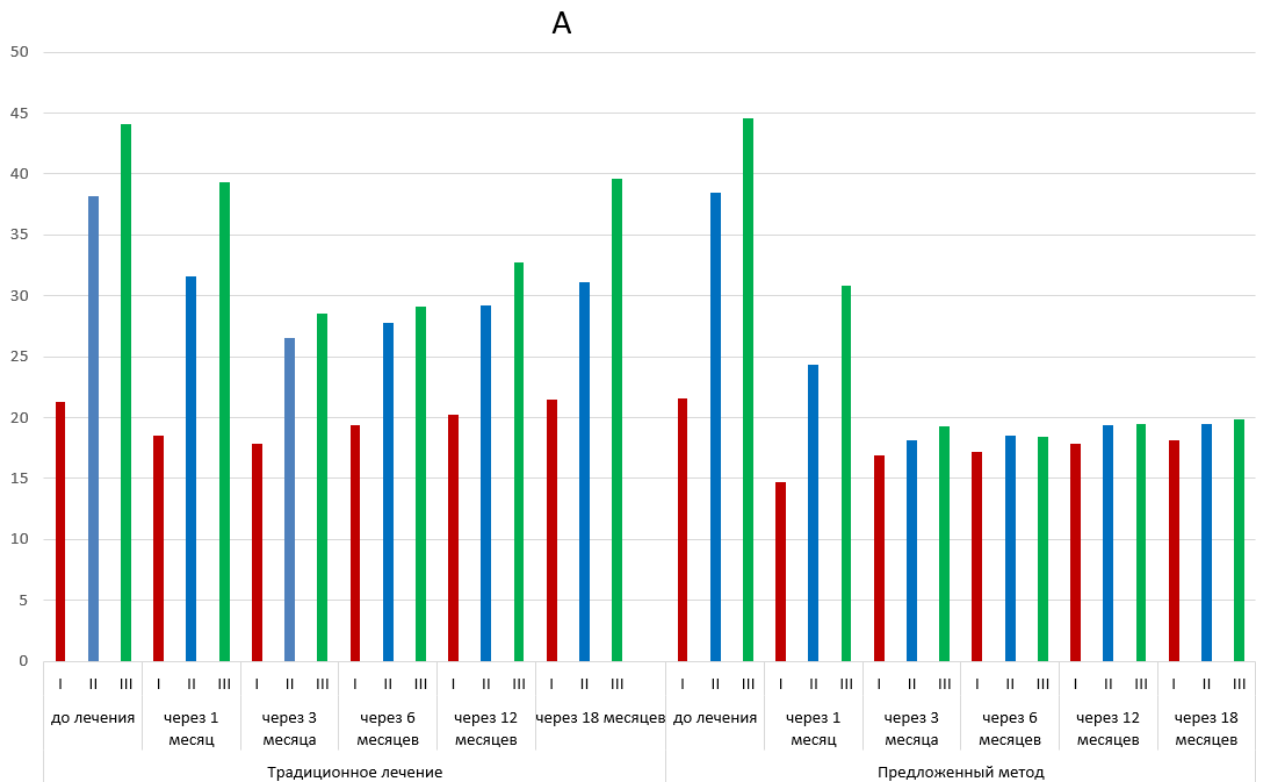


Рисунок 16 – Гистограмма изменения показателя А характера хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов сравниваемых групп / подгрупп в динамике наблюдения.

Статистически значимые различия в оценке долгосрочности сохранения результатов проведенного лечения у пациентов сравниваемых групп по динамике показателя минуты (мин) характера хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП определяли на основе непараметрического критерия для связанных выборок Вилкоксона в рамках соответствующих подгрупп. Расчетные значения проведенных соответствующих критериев сведены в таблицу 43, анализ которых

показывает, что эффект от традиционного метода лечения не наблюдался на протяжении 18 месяцев для пациентов ни I-й, ни II-ой подгрупп ( $p > 0,1$ ), только для пациентов III-ей подгруппы имелись различия параметра минуты начиная с 3-го по 12-й месяцы наблюдения ( $p < 0,05$ ). Эффект разработанного нами лечебно-профилактического комплекса сохранялся на период до 1,5 лет наблюдения для II-й и III-й подгрупп (при  $p < 0,01$ ), для пациентов I-й подгруппы эффект от лечения предложенным методом не наблюдался ( $p > 0,25$ ).

Таблица 43 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении изменения показателя минуты хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Традиционный лечебно-профилактический комплекс (КГ)					
AI	Z=0,33; p=0,741	Z=0,47; p=0,639	Z=0,41; p=0,682	Z=0,23; p=0,818	Z=0,13; p=0,897
AII	Z=1,56; p=0,119	Z=1,82; p=0,069	Z=1,62; p=0,105	Z=1,43; p=0,153	Z=1,23; p=0,219
AIII	Z=1,85; p=0,064	Z=2,29*; p=0,022	Z=2,49*; p=0,013	Z=1,96*; p=0,050	Z=1,51; p=0,131
Разработанный лечебно-профилактический комплекс (ОГ)					
BI	Z=0,43; p=0,667	Z=1,15; p=0,250	Z=1,00; p=0,317	Z=1,06; p=0,289	Z=1,00; p=0,317
BII	Z=1,98**; p=0,048	Z=2,03*; p=0,042	Z=2,72**; p=0,007	Z=2,86**; p=0,004	Z=3,02**; p=0,003
BIII	Z=2,69**; p=0,007	Z=3,32***; p=0,001	Z=3,56***; p=0,001	Z=3,21***; p=0,001	Z=3,17**; p=0,002

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* - значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Для оценки различий в достигнутом со временем эффекте лечения у пациентов сравниваемых групп наблюдения (ОГ и КГ) в группах пациентов изменение

показателя минуты хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП сравнивали для каждой из соответствующих подгрупп через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после лечения. Результаты сравнения с помощью критерия Вилкоксона приведены в таблице 44. Как видно из результатов теста, отсутствуют статистически значимые различия в показателе минуты регистрировались для пациентов I-х подгрупп ОГ и КС ( $p>0,45$ ), а для пациентов пар II-ых и III-их подгрупп различия регистрировались для периодов наблюдения от начала лечения с 6-го и 3-его месяцев соответственно ( $p<0,05$ ).

Таблица 44 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении изменения показателя минуты хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
AI BI	Z=0,00; p=1,00	Z=0,56; p=0,575	Z=0,44; p=0,659	Z=0,57; p=0,569	Z=0,73; p=0,465
AII BII	Z=0,99; p=0,322	Z=0,56; p=0,575	Z=2,03*; p=0,042	Z=2,19*; p=0,029	Z=2,56*; p=0,011
AIII BIII	Z=1,59; p=0,112	Z=1,98*; p=0,049	Z=2,08*; p=0,038	Z=2,18*; p=0,029	Z=2,37*; p=0,018

*Примечание: \*, \*\*, \*\*\* - значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.*

Таким образом, можно сделать вывод, что разработанный и примененный у лиц ОГ лечебно-профилактический комплекс по показателю минуты хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП превосходит традиционный только при средне-тяжелых и тяжелых формах ХГП (пары II-х и III-х подгруппы) и лишь в долгосрочной перспективе. Выводы подтверждаются гистограммой изменения показателя минуты хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов

с ХГП для подгрупп до лечения и спустя периоды времени для традиционного и предложенного метода лечения на рисунке 17.

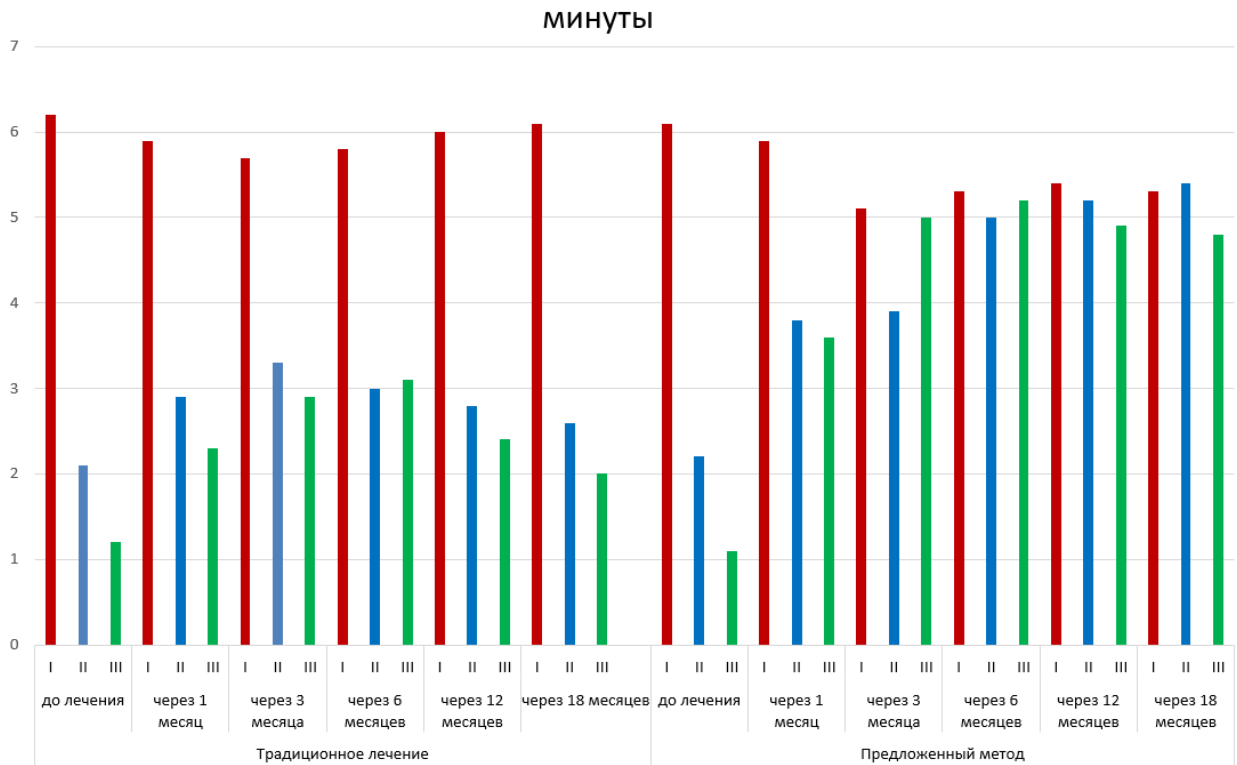


Рисунок 17 – Гистограмма изменения показателя минуты хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов сравниваемых групп / подгрупп в динамике наблюдения.

Статистически значимые различия в оценке долгосрочного влияния проведенного традиционного лечения и разработанного лечебно-профилактического комплекса по изменению показателя tg хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП не были зарегистрированы ни для одного из периодов наблюдения с 1-го до 18-го месяцев после проводимого лечения (подтверждено тестом Вилкоксона при  $p > 0,2$ , проведенным в рамках соответствующих подгрупп).

Для оценки различий в достигнутом со временем эффекте от лечения у пациентов ОГ и КГ по изменению показателя tg хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП сравнивали для каждой из соответствующих подгрупп

через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после лечения. Результаты сравнения с помощью критерия Вилкоксона приведены в таблицах 45, 46. Как видно из результатов теста, статистически значимые различия в показателе tg не регистрировались ни для одной из пар подгрупп сравнения. Можно отметить, что различия на уровне  $p < 0,1$  были зарегистрированы для пациентов II-х и III-х подгрупп лишь спустя 18 месяцев после проведенного лечения.

Таким образом, можно сделать вывод, что разработанный нами лечебно-профилактический комплекс по динамике показателя tg хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП практически не превосходит традиционный метод лечения, незначительные различия регистрируются лишь спустя 18 месяцев после проводимого лечения для пар II-ых и III-их подгрупп пациентов. Отсутствие различий наглядно демонстрирует гистограмма, сделанная для оценки характера изменения показателя tg хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП для подгрупп до лечения и спустя периоды времени для традиционного и предложенного метода лечения на рисунке 18.

Таблица 45 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении изменения показателя tg хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
1	2	3	4	5	6
Традиционный лечебно-профилактический комплекс (КГ)					
AI	Z=0,07; p=0,944	Z=0,17; p=0,639	Z=0,13; p=0,897	Z=0,07; p=0,944	Z=0,00; p=1,000
AII	Z=0,16; p=0,873	Z=0,28; p=0,779	Z=0,22; p=0,826	Z=0,18; p=0,857	Z=0,13; p=0,897



Продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5	6
АIII	Z=0,48; p=0,631	Z=0,69; p=0,490	Z=0,59; p=0,555	Z=0,48; p=0,631	Z=0,14; p=0,88
Разработанный лечебно-профилактический комплекс (ОГ)					
BI	Z=0,12; p=0,904	Z=0,17; p=0,865	Z=0,16; p=0,873	Z=0,14; p=0,888	Z=0,16; p=0,873
BII	Z=0,12; p=0,904	Z=0,32; p=0,749	Z=0,36; p=0,719	Z=0,32; p=0,749	Z=0,29; p=0,772
BIII	Z=0,69; p=0,490	Z=1,32; p=0,187	Z=1,23; p=0,219	Z=1,11; p=0,267	Z=1,02; p=0,308

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Таблица 46 – Динамика показателя теста Вилкоксона при сравнении изменения показателя tg хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппы	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
AI	Z=0,16; p=0,873	Z=0,28; p=0,779	Z=0,36; p=0,719	Z=0,28; p=0,779	Z=0,39; p=0,696
AII	Z=0,24; p=0,810	Z=0,68; p=0,497	Z=1,02; p=0,308	Z=1,13; p=0,258	Z=1,79.; p=0,073
AIII	Z=0,59; p=0,555	Z=1,02; p=0,308	Z=1,38; p=0,168	Z=1,58; p=0,114	Z=1,67.; p=0,095

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 10%, 5%, 1%, 0,1%.

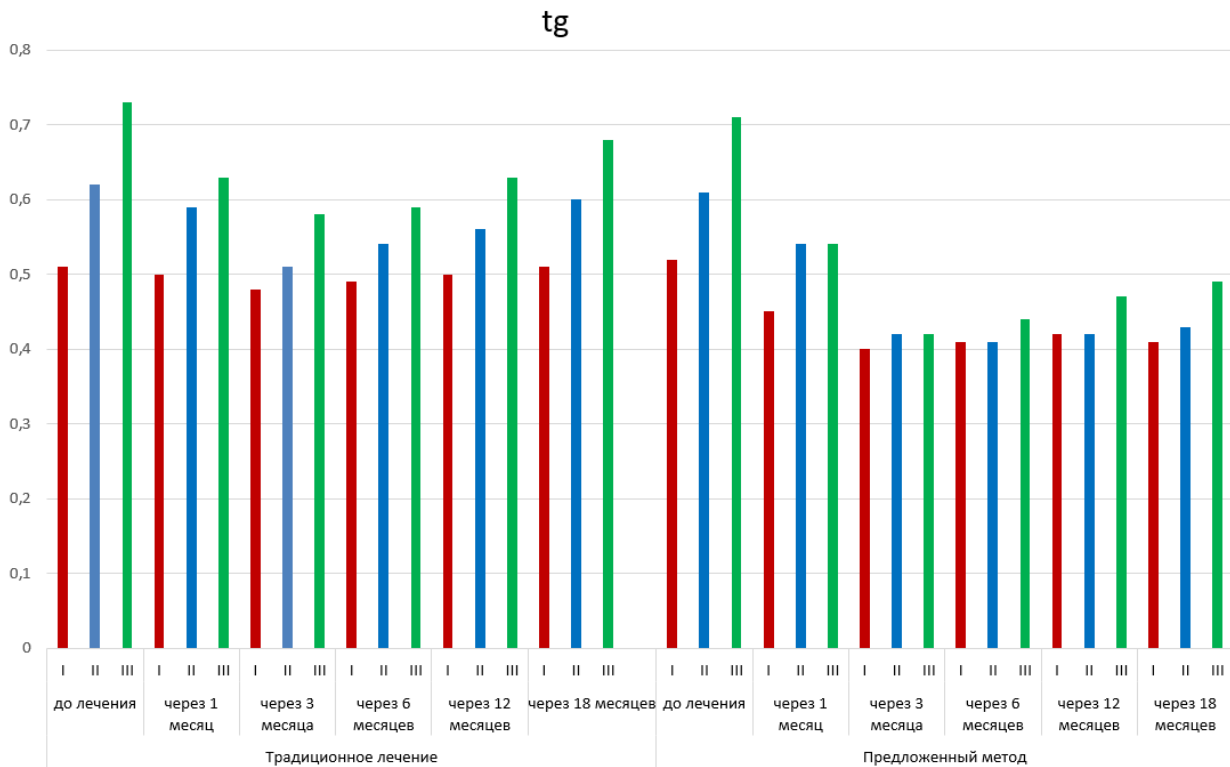


Рисунок 18 – Гистограмма изменения показателя tg хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов сравниваемых групп/подгрупп в динамике наблюдения.

Для подтверждения корректности проводимых исследований средневзвешенные результаты наблюдений показателей характера хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП (Сн, S, А, минуты и tg) при применении различных лечебно-профилактических комплексов в контрольной группе в динамике спустя 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после начала лечения с помощью непараметрического теста Мана-Уитни (см. таблицу 47).

Результаты теста показывают статистически значимые различия от контрольной группы для показателей хемилюминесценции Сн, S и А в динамике и для показателей минуты и tg через 18 месяцев от начала лечения для традиционного метода лечения. Для разработанной нами лечебно-профилактической схемы лечения ХГП показатели Сн и минуты теряют достоверность отличия от показателей КГ уже спустя полгода от начала лечения, для показателей А и tg – уже через 3 месяца от начала лечения, а показатель S перестает различаться от такового у лиц КГ сразу после лечения.

Таблица 47 – Динамика показателя теста Мана-Уитни при сравнении показателей (Cn, S, A, минуты и tg) хемиллюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП контрольной группы и средневзвешенного для соответствующих (I-III) подгрупп пациентов на этапах наблюдения (1-18 мес.) при применении традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса

Подгруппа	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Сравнение значений показателей контрольной группы (n=56) и средневзвешенного групп воздействия (n=137) для традиционного лечебно-профилактического комплекса					
Cn	Z=4,04***; p=0,000	Z=3,89**; p=0,002	Z=3,68**; p=0,004	Z=3,88**; p=0,002	Z=3,99***; p=0,001
S	Z=2,14*; p=0,032	Z=1,74; p=0,082	Z=2,01*; p=0,044	Z=2,15*; p=0,031	Z=2,29*; p=0,022
A	Z=3,25***; p=0,001	Z=2,02*; p=0,043	Z=2,17**; p=0,030	Z=2,45*; p=0,014	Z=2,89**; p=0,004
Минуты	Z=1,82; p=0,070	Z=1,41; p=0,159	Z=1,45; p=0,147	Z=1,81; p=0,070	Z=1,98*; p=0,049
tg	Z=1,96*; p=0,050	Z=1,56; p=0,119	Z=1,78; p=0,075	Z=1,83; p=0,067	Z=2,05*; p=0,040
Сравнение значений показателей контрольной группы (n=58) и средневзвешенного групп воздействия (n=138) для разработанного лечебно-профилактического комплекса					
Cn	Z=2,65**; p=0,008	Z=1,96*; p=0,050	Z=1,71; p=0,087	Z=1,72; p=0,085	Z=1,90; p=0,057
S	Z=0,75; p=0,453	Z=0,45; p=0,653	Z=0,38; p=0,704	Z=0,15; p=0,881	Z=0,19; p=0,849
A	Z=2,14*; p=0,032	Z=0,23; p=0,818	Z=0,48; p=0,631	Z=0,96; p=0,337	Z=1,09; p=0,275
Минуты	Z=2,07*; p=0,038	Z=1,97*; p=0,049	Z=0,08; p=0,936	Z=0,1; p=0,920	Z=0,09; p=0,928
tg	Z=1,99*; p=0,047	Z=0,13; p=0,897	Z=0,25; p=0,803	Z=0,36; p=0,719	Z=0,42; p=0,674

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – значимость коэффициентов на уровне 5%, 1%, 0,1%.

Таким образом, было очевидно, что применение разработанного нами лечебно-профилактического комплекса у пациентов с ХГП превосходило результативность использования традиционного метода лечения в части стабильности сохранения результатов по показателям изменения характера хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов.

В качестве иллюстрации эффективного применения, предложенного нами для пациентов с хроническим пародонтитом лечебно-профилактического комплекса, приводим следующие клинические примеры:

Пациент В. 46 лет, работник опытно-экспериментальный, профессия аппаратчик (цех 14), с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести в стадии обострения. Пародонтологический статус до лечения, состояние через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, через 18 месяцев по завершению лечения (Рисунок 18, 19, 20, 21, 22, 23).



Рисунок 18 – Исходный пародонтологический статус.



Рисунок 19 – Состояние через месяц после начала консервативного лечения.



Рисунок 20 – Состояние через 3 месяца по завершению консервативно-профилактического лечения.



Рисунок 21 – Также 6 месяцев.



Рисунок 22 – Также 12 месяцев.



Рисунок 23 – Также 18 месяцев.

Пациент Р. 37 лет, работник опытно-экспериментальный, профессия слесарь-ремонтник (цех 9) с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Результаты до лечения 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев (Рисунок 24, 25, 26, 27, 28).



Рисунок 24 – Исходный пародонтологический статус.



Рисунок 25 – Состояние через 3 месяца по завершению консервативно-профилактического лечения.



Рисунок 26 – Также 6 месяцев.



Рисунок 27 – Также 12 месяцев.



Рисунок 28 – Также 18 месяцев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нефтехимическое производство, входящее в крупнейший производственный комплекс современной отечественной химической промышленности (Рахматуллин Н.Р. и др., 2018; Валеев Т.К. и др., 2016), является наиболее устойчиво работающим сектором экономики Республики Башкортостан. Предприятия нефтехимического производства относят к классу максимального профессионального риска, поскольку имеется высокая вероятность воздействия ряда вредных и опасных производственных факторов на организм работающих (Карамова Л.М. и др., 2015). Среди широкого спектра токсичных соединений, используемых в технологических циклах нефтехимического производства, ведущая роль принадлежит углеводородам и их производным, к числу которых относятся хлорорганические вещества, оказывающие негативное влияние на функционирование многих органов и систем организма работающих. Органами-мишенями у работающих на нефтехимическом производстве нередко становятся органы и ткани полости рта, включая пародонтальный органо-тканевой комплекс (Березин В.А. и др., 2017). Из всех заболеваний пародонта наиболее распространенной клинической формой заболевания пародонта является хронический генерализованный пародонтит, выявляемый у 98–100% трудоспособного населения страны, нередко характеризующийся рецидивирующим течением, при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения приводящий к развитию местных и системных осложнений и снижению качества жизни пациента (Лукиных Л.М., Круглова Н.В., 2015; Цепов Л.М. и др., 2019; Tonetti M.S. et al., 2015; Jepsen S. et al., 2017).

Приступая к настоящему исследованию в соответствии с поставленными задачами, мы преследовали цель, которая имела бы определённую весомость в плане накопления клинических данных о патологии пародонта у рабочих нефтехимического производства, и, несмотря, как казалось, на сугубо прикладной характер с позиций современных доказательных взглядов на патогенетические механизмы

развития ЗП, представляло бы новое научное обобщение. Поэтому нами в работе применялась общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов.

Для решения основных задач настоящего комплексного исследования был запланирован сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей, для решения которого пациенты были распределены в соотносимые группы наблюдения: основную (ОГ) и контрольную (КГ).

В ОГ были включены 288 работников предприятия – лица мужского пола, средний возраст которых составил  $41,4 \pm 0,42$  года, сопоставимые в равном соотношении в зависимости от стажа. Для анализа зависимости частоты и тяжести основных стоматологических заболеваний в зависимости от стажа работы на производстве пациенты распределялись в соответствующие подгруппы наблюдения (1-ая – стаж работы до года; 2-ая – стаж 1-5 лет; 3-я – стаж 10 лет; 4-ая – более 10 лет).

В КГ вошли 114 пациентов (мужчин аналогичного возраста) – работники административно-управленческого аппарата, чья профессиональная деятельность исключала непосредственный контакт с токсическими факторами, по результатам которых определяли сохранный системный статус.

Среди 288 обследованных интактный пародонт был выявлен у 1 (0,34 %) пациента, хронический гингивит средней степени тяжести – у 10 (3,4 %), пародонтоз – у 1 (0,34%), идиопатические заболевания пародонта – у 1 (0,34 %), которые были критериями исключения из данного исследования.

Частота выявляемости пародонтита у работников нефтехимического производства в зависимости от стажа работы и в контрольной группе представлена на рисунке 29.



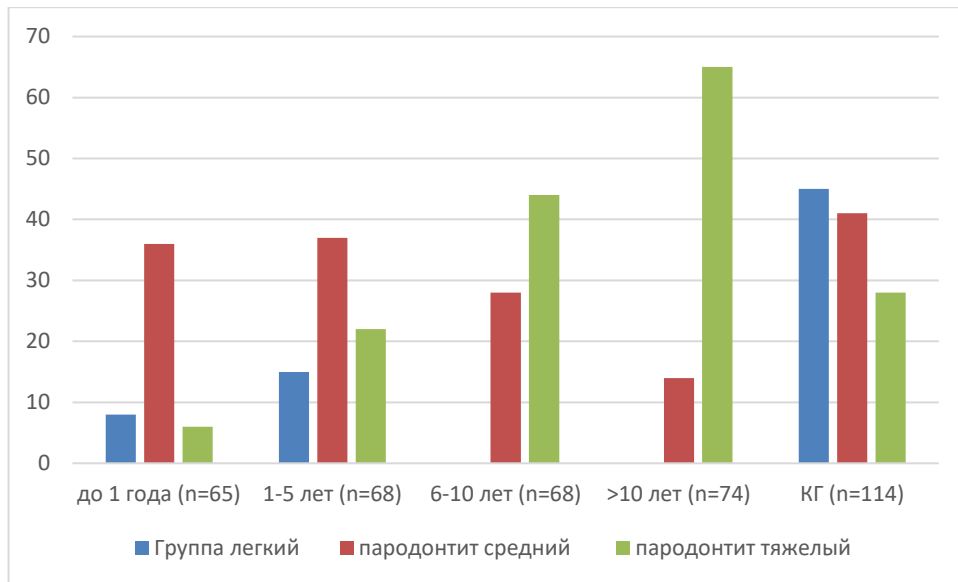


Рисунок 29 – Распространенность пародонтита в основной и в контрольной группах.

Из данных, представленных на рисунке 29, следует, что среди всех обследованных выявлено 40 рабочих с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести, 130 с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и 118 с хроническим генерализованным пародонтитом с тяжелой степенью тяжести. В группе со стажем более 10 лет тяжелая степень пародонтита диагностировалась в 4,0 раза чаще, чем средняя степень тяжести пародонтита.

Таким образом, в структуре заболеваний пародонта ведущая роль принадлежит хроническим воспалительным процессам с выраженной деструкцией тканей пародонта.

Для оценки эффективности предложенного метода лечения было проведено рандомизированное контролируемое исследование, в котором для распределения пациентов применяли метод стратифицированной рандомизации. Это позволило нам сформировать группы, однородные по тяжести пародонтита.

Это подтверждается результатами теста Манна-Уитни, проведенного для сравнения средневзвешенного соответствующих групп ( $p < 0,02$ ).

При анализе показателей стоматологических индексов отмечается, что в основной группе выявляются более выраженные изменения в данных пародонтальных индексах (РМА, КПИ). Так показатель РМА в основной группе практически соответствует тяжелой степени воспаления, тогда как в КГ данные свидетельствуют о средней степени воспалительного процесса.

Уровень гигиены по индексу ОНI-S оценен как неудовлетворительный во всех группах исследования.

Изучение индекса КПУ свидетельствовало о высокой интенсивности кариеса зубов среди представителей всех сформированных нами клинических групп.

При клиническом обследовании ОГ установлена высокая распространенность некариозных поражений твердых тканей зубов.

Чаще в ОГ диагностировалась патологическая стираемость во фронтальном отделе верхней и нижней челюстей. В КГ данная нозология и эрозия эмали выявлялись в единичных случаях. Наиболее распространенной нозологией в КГ был клиновидный дефект.

Ведущее место среди заболеваний СОР в ОГ принадлежит лейкоплакии, при этом у 16,7% высоко стажированных рабочих выявлялась веррукозная форма, и кандидозу, который выявлялся в 8 раз чаще, чем в КГ.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что имеется прямая корреляционная связь между условиями производственной среды и распространенностью заболеваний слизистой оболочки рта.

Для оценки состояния тканей пародонта у работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим» проведено описательное оценочное эпидемиологическое контролируемое нерандомизированное исследование.

При проведении лечения традиционным и разработанным нами методами соответствующие группы наблюдения были поделены на три подгруппы в зависимости от степени выраженности воспаления. Проверка отличий показателей РМА, КПИ и ОНI-S в сформированных подгруппах проводилась с помощью критерия Краскела-Уолиса. Для обеспечения чистоты проведенных исследований, сформированные подгруппы в группах наблюдения не должны отличаться между собой,

то есть должны отсутствовать различия в I-й подгруппе пациентов, получающих традиционное лечение, и в I-й подгруппе пациентов, получающих лечение по разработанной нами схеме, и также для I-й и III-ей подгрупп. Отсутствие таких различий было подтверждено результатами теста Манна-Уитни при  $p > 0,2$

Для показателя PMA, для показателей КПИ и ОНІ-S проводили оценку стабильности сохранения результатов проведенного лечения (традиционного или разработанного нами) в рамках соответствующих подгрупп с помощью критерия Вилкоксона, соответственно для показателей КПИ и ОНІ-S. По результатам тестов видно, что традиционный метод уступает в сохранении долгосрочного лечебного эффекта разработанному нами методу: так для традиционного метода значение показателя КПИ перестают различаться от показателей до лечения для пациентов I-й подгруппы уже спустя 6 месяцев, а для пациентов II-й и III-ей подгрупп – спустя 18 месяцев ( $p > 0,1$ ). В тоже время, для разработанного нами метода показатель КПИ статистически значимо отличается ( $p < 0,05$ ) от показателя до лечения для всех трех подгрупп на протяжении 18 месяцев наблюдения. По показателю ОНІ-S разработанная нами лечебно-профилактическая схема демонстрирует еще более высокую эффективность, так как различия в показателе регистрируется у всех пациентов трех подгрупп на протяжении 18 месяцев наблюдения при  $p < 0,01$ . В то же время, традиционный метод лечения проявляет эффективность по показателю снижения ОНІ-S у пациентов для I-й подгруппы на весь полугодовой период наблюдения ( $p < 0,05$ ), а для II-й и III-ей - эффективен лишь в течение года, спустя 18 месяцев у пациентов не регистрировались отличия от показателей, которые были выявлены до лечения ( $p > 0,05$ ).

Для оценки различий в стабильности сохранения достигнутого лечебного эффекта в сравниваемых группах наблюдения показатели КПИ и ОНІ-S сравнивали для каждой из соответствующих подгрупп через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после лечения. Результаты сравнения с помощью критерия Вилкоксона приведены соответственно для КПИ и ОНІ-S. Как видно из результатов тестов, статистически значимые различия в показателях регистрировались у пациентов во всех трех подгруппах

на протяжении всего периода наблюдения (18 месяцев от начала лечения): для показателя КПИ на уровне значимости  $p < 0,05$ , для показателя ОНІ-S на уровне значимости  $p < 0,01$ . Таким образом, можно сделать вывод, что разработанная нами лечебно-профилактическая схема по показателям КПИ и ОНІ-S превосходила традиционный метод лечения вне зависимости от степени проявления признака воспаления.

Для оценки различий в достигнутом со временем лечебном эффекте в сравниваемых группах пациентов, индекс РМА сравнивали для каждой из соответствующих подгрупп через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после лечения. Из результатов теста, статистически значимые различия по индексу РМА регистрировались для I-й подгруппы только спустя 12 месяцев от начала проводимого лечения, а для II-й и III-ей подгрупп – только спустя 18 месяцев от начала лечения. Таким образом, можно сделать вывод, что разработанная нами лечебно-профилактическая схема лечения по индексу РМА не превосходила показатели пациентов, леченных традиционно на период наблюдения до года, но он сохраняет более долгосрочный эффект на период до 1,5 лет, особенно для пациентов, у которых изначально РМА был высоким.

По показателям КАР, sIgA, IL-10, IL-1 $\beta$  оценивали стабильность сохранения результатов лечения в сравнительном аспекте в рамках соответствующих подгрупп с помощью критерия Вилкоксона. Из результатов тестов видно, что традиционный метод уступает в скорости наступления лечебного эффекта по сравнению с разработанным нами методом:

1. Значение показателя КАР при использовании традиционного метода лечения начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й и III-й подгрупп начиная с 6 месяца после проводимого лечения ( $p < 0,01$ ) и ( $p < 0,05$ ) соответственно, для пациентов II-й подгруппы – начиная с 3 месяца после лечения ( $p < 0,05$ ). В то же время при проведении разработанного нами лечебного комплекса показатель КАР статистически значимо начинает отличаться от показателя до лечения для пациентов I-й и III-й подгрупп начиная с 3-его месяца после проводимого лечения, ( $p < 0,01$ ), а для II-й подгруппы начиная с 1-ого месяца после лечения ( $p < 0,05$ )

2. Значение показателя sIgA при использовании традиционного метода лечения начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й подгруппы начиная с 12-ого месяца после проводимого лечения ( $p < 0,05$ ), для II-й подгруппы отсутствуют различия с показателями до лечения ( $p > 0,1$ ), для пациентов III-ей подгруппы сразу после лечения ( $p < 0,001$ ). В то же время при использовании разработанного нами лечебного комплекса показатель sIgA статистически значимо начинает отличаться от показателя до лечения у пациентов I-й подгруппы начиная с 3-его месяца после проводимого лечения ( $p < 0,05$ ), а для II-й подгруппы – с 12-го месяца после лечения ( $p < 0,05$ ), для пациентов III-й подгруппы статистически значимые различия после лечения регистрируются начиная с первого месяца и сохраняются на протяжении 18 месяцев ( $p < 0,001$ ).

3. Значение показателя IL-10 начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й и II-й подгрупп начиная с 3-го месяца после проводимого лечения ( $p < 0,01$ ) и ( $p < 0,05$ ) соответственно, для пациентов III-й группы – начиная с 1-ого месяца после лечения ( $p < 0,01$ ). В то же время для предложенного метода терапии показатель КАР статистически значимо отличается от показателя до лечения для пациентов II и III подгрупп начиная с 1 месяца после проводимого лечения ( $p < 0,01$ ), а для I подгруппы начиная с 3 месяца после лечения ( $p < 0,05$ ).

4. Значение показателя IL-1 $\beta$  при проведении традиционной терапии начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й подгрупп начиная с 6 месяца после проводимого лечения ( $p < 0,05$ ), для пациентов II-й группы – начиная с 18-ого месяца после лечения ( $p < 0,05$ ), для пациентов III-ей подгруппы спустя 3 месяца от начала лечения. В то же время при использовании разработанного лечебно-профилактического комплекса показатель IL-1 $\beta$  статистически значимо начинает отличаться от показателя до лечения для пациентов I-й подгруппы начиная с 1-го месяца после проводимого лечения ( $p < 0,05$ ), а для II-й подгруппы начиная с 6-ого месяца после лечения ( $p < 0,05$ ), и для пациентов III подгруппы – начиная с 3-го месяца.

При повреждении тканей пародонта происходит активация воспалительного процесса, в результате чего нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты и мононуклеарные фагоциты концентрируются в очаге воспаления, а их активация вызывает увеличение выработки интерлейкинов. При этом происходит увеличение выработки IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8, и лимфоциты активируют Th<sub>1</sub>-иммунный ответ. Однако при недостаточной выработке IL-10 происходит снижение антиинфекционной защиты, что приводит к обострению пародонтита.

Следующим этапом исследования явилось изучение оксидативного статуса (OxyStat) в РЖ пациентов с ХГП различной степени тяжести. Как видно, установлена чёткая зависимость частоты выявления OxyStr и уровня ImAnOx в РЖ пациентов с ХГП как лёгкой, так и средней и тяжёлой степени тяжести. Так, у лиц КГ регистрируется лишь низкий уровень OxyStr с частотой выявления до 100%. Высокий уровень OxyStr обнаруживается в группе пациентов с ХГП тяжёлой (100%) и средней (100%) степени тяжести, а у пациентов с лёгкой степени тяжести отмечается и средний уровень (4%) OxyStr. Вместе с тем при анализе данных ImAnOx слюны обнаруживается, что у лиц контрольной группы преобладает высокая (100%) выраженность антиокислительной активности. С увеличением стажа доля лиц с высокой ImAnOx снижается, а у лиц с низким уровнем, напротив – возрастает. У пациентов с патологией пародонта, величина ImAnOx существенно отличается от её уровня из группы сравнения и, тем более, лиц КГ. У большинства пациентов определяется низкий уровень антиокислительной активности слюны. Высокий уровень антиоксидантной активности РЖ выявляется при лёгкой степени у 8,0% обследуемых лиц, и при средней степени у 4,0% пациентов, в то время как при тяжёлой степени ХГП ImAnOx не определяется.

Так в нашем исследовании были установлены определённые корреляционные связи между уровнем OxyStat и степенью тяжести ХГП. У пациентов, занятых в производстве нефтепродуктов, перспективным направлением было выявление наличия/уровня выраженности окислительного стресса в молекулярных механизмах СРО к повреждающим агентам, когда соотношение между уровнем ImAnOx и АОЗ определяет метаболизм, адаптационные возможности организма работающих

и риск формирования у них ОхуStr. Материалом для установления данного факта явилась РЖ, в которой изучалась интенсивность СРО путём регистрации ХЛ в РЖ у пациентов с ХГП разной степени.

Статистически значимые различия в оценке стабильности сохранения достигнутого лечебного эффекта при использовании традиционного или разработанного с учетом клинико-лабораторных результатов, полученных у лиц ОГ, оригинального лечебно-профилактического комплекса по показателю  $S_n$  хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП определяли на основе непараметрического критерия для связанных выборок Вилкоксона в рамках соответствующих подгрупп. Статистика соответствующего критерия, анализ которой показывает, что для традиционного метода лечения эффект сохранялся на протяжении 18 месяцев (регистрировались статистически значимые различия от выборки до лечения при  $p < 0,05$ ) только для III-ей подгруппы, для II-й подгруппы эффект сохранялся на протяжении 12 месяцев, а для I-й подгруппы отличия в показателе до лечения регистрировались только в период до полугода ( $p < 0,05$ ), через 12 месяцев ( $p > 0,3$ ) и через 18 месяцев ( $p > 0,9$ ) статистически значимых различий с показателем до лечения не наблюдалось. Для разработанного нами лечебно-профилактического комплекса эффект сохранялся до 1,5 лет наблюдения во всех подгруппах наблюдения (для II-й и III-ей подгрупп при  $p < 0,001$ , для I подгруппы при уровне значимости  $p < 0,05$ ).

Статистически значимые различия в оценке долгосрочного влияния проведенного лечения с помощью традиционного метода и предложенного метода на изменение показателя  $A$  хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП определяли на основе непараметрического критерия для связанных выборок Вилкоксона в рамках соответствующих подгрупп. Расчетные значения проведенных соответствующих критериев, показывают, что для традиционного метода лечения эффект сохранялся на протяжении 18 месяцев (регистрировались статистически значимые различия от выборки до лечения при  $p < 0,05$ ) только для II подгруппы, для III подгруппы эффект сохранялся на протяжении 12 месяцев ( $p < 0,01$ ), но спустя 1 месяц после лечения эффект еще не достигался ( $p > 0,3$ ), а для I подгруппы отличия в показателе до лечения не регистрировались вовсе ( $p > 0,1$ ). Для

предложенного метода лечения эффект сохранялся на период до 1,5 лет наблюдения для II и III подгрупп исследования (для II и III подгрупп при  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно), для I подгруппы эффект от лечения предложенным методом сохранялся на период до года наблюдения при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Статистически значимые различия в оценке долгосрочности сохранения результатов проведенного лечения у пациентов сравниваемых групп по динамике показателя минуты (мин) характера хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП определяли на основе непараметрического критерия для связанных выборок Вилкоксона в рамках соответствующих подгрупп. Анализ показывает, что эффект от традиционного метода лечения не наблюдался на протяжении 18 месяцев для пациентов ни I-й, ни II-ой подгрупп ( $p > 0,1$ ), только для пациентов III-ей подгруппы имелись различия параметра минуты начиная с 3-го по 12-й месяцы наблюдения ( $p < 0,05$ ). Эффект разработанного нами лечебно-профилактического комплекса сохранялся на период до 1,5 лет наблюдения для II-й и III-й подгрупп (при  $p < 0,01$ ), для пациентов I-й подгруппы эффект от лечения предложенным методом не наблюдался ( $p > 0,25$ ).

Статистически значимые различия в оценке долгосрочного влияния проведенного традиционного лечения и разработанного лечебно-профилактического комплекса по изменению показателя tg хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости пациентов с ХГП не были зарегистрированы ни для одного из периодов наблюдения с 1-го до 18-го месяцев после проводимого лечения (подтверждено тестом Вилкоксона при  $p > 0,2$ , проведенным в рамках соответствующих подгрупп).

Таким образом, можно предположить, что при превышении стационарного уровня СРО в организме работающих на производстве лиц, в отсутствие лечебно-профилактических мер, возможно формирование окислительного стресса (синдрома перекисидации), что может послужить фактором риска системной/стоматологической патологии, ассоциированной с дисбалансом системы СРО-АОСЗ, в том числе –воспалительных заболеваний пародонта.



## ВЫВОДЫ

1. Условия и факторы нефтехимического производства оказывают неблагоприятное влияние на состояние стоматологического здоровья рабочих основных цехов, которое отличается более высокими статистически значимыми показателями интенсивности кариеса (преимущественно по компонентам «П» и «У»), частоты некариозных поражений зубов (эрозии эмали –  $44,4 \pm 1,2\%$ ; патологической стираемости –  $39,2 \pm 1,1\%$ ), хронических заболеваний слизистой полости рта ( $63,2 \pm 1,7\%$ ;  $\chi^2=15,61$ ), выраженной сухости полости рта ( $88,7 \pm 5,6\%$ ;  $p \leq 0,001$ ). Анализ состояния тканей пародонтального комплекса показал существенное увеличение распространенности тяжелого и среднего течения пародонтита в зависимости от стажа работы (соответственно с  $7,99\%$  – при стаже работы до 1 года, до  $47,6\%$  у работающих более 10 лет).

2. У рабочих производства хлорорганических соединений значительно возрастает уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), с существенным повышением противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF-1), сопровождается выраженным изменением секреторного иммуноглобулина (sIgA), интенсификацией свечения ротовой жидкости на фоне развития и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта, степень выраженности которых зависит от стажа работы на производстве ( $p \leq 0,001$ ).

3. Анализ состояния оксидативно-антиоксидантной системы ротовой жидкости у рабочих указывает на возникновение окислительного стресса по степени интенсификации свободно радикального окисления липидов (до  $952,05 \pm 78,0$ ,  $p \leq 0,001$ ), и на снижение системы антиоксидантной защиты (до  $397,3 \pm 20,0$ ,  $p \leq 0,001$ ). Разработанный коэффициент адаптационного риска на основании данных хемилюминесценции ротовой жидкости объективизирует состояние адаптационных возможностей организма во взаимосвязи со степенью выраженности клиниче-

ских проявлений пародонтита, и составляет у рабочих с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести 5,96 условных единиц, достигает 8,98 условных единиц при хроническом пародонтите средней степени тяжести и равен 13,89 условных единиц при развитии тяжелого пародонтита.

4. Эффективность лечения, разработанного для рабочих нефтехимического производства с проявлениями хронического пародонтита, патогенетически обоснована оригинальным лечебным комплексом, включающим местное и системное применение средств направленного противовоспалительного, антиоксидантного, антимикробного и регенерирующего действия, подтверждена динамикой клинических, иммунологических и биохимических показателей в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании лечебных мероприятий у работников нефтехимического комплекса необходимо учитывать особенности структуры стоматологических заболеваний, высокий уровень их распространенности и интенсивности.

2. Необходимо проведение предварительных целевых стоматологических осмотров (обследований) лиц, принимаемых на работу в основные производственные цеха с последующей комплексной санацией полости рта.

3. Проведение профилактических осмотров всех работающих лиц, вне зависимости от места и условий труда, необходимо не реже двух раз в год, а лиц, страдающих лейкоплакией, КПЛ, пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести, – не реже одного раза в 3 месяца, рабочих с легкой степенью тяжести пародонтита – не менее одного раза в 6 месяцев.

4. В комплексном лечении заболеваний тканей пародонта у лиц, занятых в нефтехимическом производстве, рекомендуется применение фотодинамической терапии с использованием лазера АЛХТ-ЭЛОМЕД. В зависимости от степени тяжести заболевания курс лечения из 3 процедур проводится с периодичностью: легкая – 1 раз в год, средняя – 1 раз в 6 месяцев, тяжелая – 1 раз в 3 месяца. Аппликации геля «Эмалан» рекомендованы дважды в день, курс применения при легкой и средней степени пародонтита составляет 14 дней 1 раз в 6 месяцев, при тяжелой – 1 раз в 3 месяца.

5. Для нормализации показателей СРО в ротовой жидкости лиц с воспалительными заболеваниями пародонта рекомендуется применения пасты MEXIDOL dent Fito и ополаскивателя MEXIDOL dent 2 раза в день в течение 1 месяца в качестве патогенетического средства с доказанной эффективностью.

6. Для усиления репаративных процессов в слизистой оболочке полости рта и тканях пародонта рабочих нефтехимического производства рекомендовано использование биопрепарата «Cytokine Suppress with EGCG» по одной капсуле в день во время приема пищи или натошак. в течение месяца дважды в год.

## УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

А – амплитуда быстрой вспышки хемиллюминесценции

АФК – активная форма кислорода (O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>-</sup>)

АОЗ – антиоксидантная защита

АОС – антиоксидантная система

АУЗ РСП – Автономное учреждение здравоохранения Республиканской стоматологической поликлиники

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВЗП – воспалительные заболевания пародонта

ДЖ – десневая жидкость

EGCG – эпигаллокатехин-3-галлат

GSH-Px – глутатионпероксидаза

ЗП – заболевания пародонта

IL-1 $\beta$  – интерлейкин 1 $\beta$

IL-4 – интерлейкин 4

IL-6 – интерлейкин 6

IL-8 – интерлейкин 8

IL-10 – интерлейкин 10

Ig – иммуноглобулины

ImAnOx – антиокислительная способность

КГ – контрольная группа

КПИ – периодонтальный индекс

КПЛ – красный плоский лишай

КПУ – интенсивность поражения зубов кариесом

LPS – липополисахариды

МКБ – международная классификация болезней

МКБ – международная классификация болезней

МДА – малоновый диальдегид

МИН – минуты

ОГ – основная группа

ОНИ-S – индекс гигиены полости рта

ОхуStat – оксидативный статус

ОхуStr – окислительный стресс

ПВЦ – провоспалительные цитокинов

ПК – пародонтальный карман

$\pi$  – период индукции или латентный период хемилюминесценции

РАС – рецидивирующий афтозный стоматит

РЖ – ротовая жидкость

PGE<sub>2</sub> – простагландин

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

САТ – каталаза

СРО – свободнорадикальное окисление

СРП – свободнорадикальные процессы

Сп – спонтанное свечение хемилюминесценции

СРITN – индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта

S – светосумма свечения хемилюминесценции

SOD – супероксиддисмутаза

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

TGF-1 $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1

ТТЗ – твердые ткани зубов

ФДТ – фотодинамическая терапия

ФС – фотосенсибилизатор

ХГПЛСТ – хронический генерализованный пародонтит лёгкой степени тяжести

ХГПССТ – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести

ХГПТСТ – хронический генерализованный пародонтит тяжёлой степени тяжести

ХЛ – хемилюминесценция

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдулахова, Д.А. Применение лабораторных и инструментальных методов диагностики для оценки эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта у работников производств с особыми условиями труда / Д.А. Абдулахова, Н.Б. Ванченко, К.Г. Караков // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. - 2018. - № 1. - С. 88-97.
2. Абдулмеджидова, Д.М. Факторы риска развития заболеваний пародонта у взрослого населения / Д.М. Абдулмеджидова // Российский стоматологический журнал. - 2017. - Т. 21, № 2. - С. 72-75.
3. Аймадинова, Н.К. Совершенствование методов диагностики воспалительных заболеваний пародонта на основании определения патогенной микрофлоры ротовой полости / Н.К. Аймадинова // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 6. - С. 54-53.
4. Анализ динамики состояния микроциркуляторно-тканевых систем пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом при курсовом применении озонотерапии в сочетании с транскраниальным воздействием низкочастотного магнитного поля / С.Н. Нагорнев, О.И. Рябцун, В.К. Фролков, Г.А. Пузырева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2018. - Т. 17, № 4. - С. 842-853.
5. Антонова, И.Н. Связь показателей местной неспецифической и иммунной защиты с рН ротовой жидкости у молодых пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / И.Н. Антонова, Е.В. Косова, О.Н. Останина // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 4 (77). - С. 45-48.
6. Артюшкевич, А.С. Общие принципы профилактики и лечения болезней периодонта / А.С. Артюшкевич, Н.А. Юдина // Здоровоохранение (Минск). - 2017. - № 8. - С. 46-53.

7. Баяхметова, А.А. Клиническая эффективность включения наддесневового импульсного лекарственного электрофореза в комплексное лечение больных с пародонтитом / А.А. Баяхметова, А.А. Екешева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2018. - № 4. - С. 50-53.
8. Белоклицкая, Г.Ф. Оценка прогностической значимости полиморфизма g894t гена epos у лиц молодого возраста (18-25 лет) в возникновении заболеваний тканей пародонта / Г.Ф. Белоклицкая, К.О. Горголь, С.П. Кирьяченко // Вестник стоматологии. - 2018. - Т. 27, № 1 (102). - С. 36-41.
9. Березин, В.А. Влияние производственных факторов на показатели стоматологической заболеваемости (обзор литературы) / В.А. Березин, А.В. Шулаев, А.К. Галеев // Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 9 (153). - С. 82-86.
10. Биктимерова, О.О. Динамика клинических, иммунологических и микробиологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести при лечении пробиотиками / О.О. Биктимерова, Т.Л. Рединова // Пародонтология. - 2016. - Т. 21, № 2 (79). - С. 10-15.
11. Борисенко, А.В. Микробная экология пародонта у лиц молодого возраста / А.В. Борисенко, Ю.Г. Коленко, Ю.Г. Мялковский // Современная стоматология. - 2018. - № 5 (94). - С. 28.
12. Бурхонова, Н.Д. К вопросу заболевания пародонта / Н.Д. Бурхонова // Мировая наука. - 2019. - № 4 (25). - С. 217-220.
13. Быкова, Н.И. Защитные ферментативные системы организма при экспериментальном воспалении тканей пародонта / Н.И. Быкова, А.В. Одольский, В.А. Григорян // Cathedra - кафедра. Стоматологическое образование. - 2016. - № 58. - С. 28-32.
14. Быкова, Н.И. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном воспалении тканей пародонта / Н.И. Быкова, А.В. Одольский, В.А. Григорян // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 6 (161). - С. 20-26.

15. Быкова, Н.И. Роль микробной флоры в патогенезе периимплантита и воспалительных заболеваний тканей пародонта / Н.И. Быкова, Н.Э. Будзнский, Е.М. Максимова // Научный альманах. - 2017. - № 2-3 (28). - С. 319-325.
16. Валеев, Т.К. Риск для здоровья населения территорий производства алкилфенолов / Т.К. Валеев, Р.А. Сулейманов, А.Б. Бакиров. - Saarbrucken, 2016.
17. Валиева, Р.М. Применение циклоферона в комплексном лечении заболеваний пародонта / Р.М. Валиева, К.Р. Исмаилов, Р.М. Исмаилов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2017. - № 1. - С. 218-220.
18. Взаимосвязь между статусом витамина д и воспалительными заболеваниями пародонта у лиц, проживающих в крупном промышленном городе / И.В. Фирсова, Б.В. Заводовский, Ю.А. Македонова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2015. - № 3 (55). - С. 21-23.
19. Взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров с клиническими признаками и факторами риска развития пародонтита / О.А. Зорина, Н.К. Аймадинова, А.А. Басова, Д.В. Ребриков // Стоматология. - 2016. - Т. 95, № 5. - С. 12-18.
20. Влияние вредных производственных факторов на распространенность хронических неинфекционных заболеваний среди слесарей-ремонтников нефтехимических производств, меры их профилактики / З.Ф. Гимаева, Л.К. Каримова, Д.Ф. Гизатуллина [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. - 2016. - № 3. - С. 19-25.
21. Влияние нефтехимических и нефтеперерабатывающих предприятий на качество поверхностных вод / А.М. Сафаров, Г.Г. Ягафарова, С.В. Леонтьева, Р.В. Сафарова // Водоочистка. - 2015. - № 7. - С. 19-22.
22. Вусатая, Е.В. Комплексный подход к лечению ранних форм воспалительных заболеваний пародонта / Е.В. Вусатая // Молодой ученый. - 2015. - № 5 (85). - С. 75-78.
23. Галикеева, А.Ш. Медико-экономический анализ стоматологической помощи работникам, занятым на производстве с вредными и опасными условиями труда / А.Ш. Галикеева, В.Г. Бутова, В.Д. Вагнер // Клиническая стоматология. - 2016. - № 3 (79). - С. 69-71.



24. Галиуллина, Э.Ф. Влияние вредных факторов резинотехнической промышленности на пародонтологический статус работников / Э.Ф. Галиуллина, С.В. Аверьянов // Пародонтология. - 2016. - Т. 21, № 4 (81). - С. 47-51.

25. Гендерные различия в микробиоме пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / О.А. Зорина, Н.К. Аймадинова, А.А. Басова [и др.] // Стоматология. - 2016. - Т. 95, № 3. - С. 10-16.

26. Герасимова, А.А. Оптимизация лечения и профилактики заболеваний слизистой оболочки рта рабочих, подвергающихся воздействию вредных факторов птицеводческого производства: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Герасимова Анна Анатольевна. — Уфа, 2017. — 22 с.

27. Гилева, О.С. Консервативно-профилактическая стоматология: современные тренды развития / О.С. Гилева // Пермский медицинский журнал. - 2018. - Т. 35, № 6. - С. 61-72.

28. Гимранова, Г.Г. Сравнительный анализ биохимических исследований, их диагностическая значимость при оценке состояния здоровья работников нефтедобывающей и нефтехимической промышленности / Г.Г. Гимранова, Г.В. Тимашева, Г.Г. Бадамшина // Медицина труда и экология человека. - 2015. - № 2. - С. 23-32.

29. Голева, О.П. Медицинская статистика в общественном здоровье и здравоохранении: учебное пособие для студентов / О.П. Голева, Г.В. Федорова, Д.В. Щербаков. - Омск, 2018.

30. Григорович, Э.Ш. Особенности клинического течения хронического генерализованного пародонтита и полиморфизм генов ключевых воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-1RN, TNF $\alpha$ , IL-4 / Э.Ш. Григорович // Уральский медицинский журнал. - 2015. - № 6 (129). - С. 26-32.

31. Григорович, Э.Ш. Оценка экспрессии маркеров врожденного и приобретенного иммунитета в биоптатах десны больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне лечения / Э.Ш. Григорович, Р.В. Городилов, К.И. Арсентьева // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 5. - С. 17-20.

32. Гринин, В.М. Получение новой (дополнительной) врачебной специальности работающими врачами-стоматологами: практическая реализация последипломного образования в свете современных правовых реалий / В.М. Гринин, М.С. Саркисян, И.М. Еркян // Стоматология. - 2016. - Т. 95, № 6. - С. 61-63.
33. Дедова, Л.Н. Периодонтология: лекарственная терапия в концепции биологической системы периодонта / Л.Н. Дедова, О.В. Кандрукевич // Стоматолог. Минск. - 2018. - № 4 (31). - С. 101-107.
34. Дзампаева, Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / Ж.В. Дзампаева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - Т. 24, № 5. - С. 103-110.
35. Диагностика микроциркуляции при воспалительных заболеваниях полости рта / И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова, Н.В. Питерская, А.А. Мулина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2016. - № 2 (58). - С. 115-118.
36. Дыгов, Э.А. Роль микробной флоры в патогенезе заболеваний пародонта при протезировании дефектов зубных рядов несъемными ортопедическими конструкциями / Э.А. Дыгов // Научный альманах. - 2016. - № 2-3 (16). - С. 71-76.
37. Евневич, К.А. Оценка микроциркуляции крови в десне при ортодонтическом лечении пациентов с заболеваниями пародонта / К.А. Евневич // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2018. - Т. 17, № 3. - С. 222-225.
38. Зависимость состояния тканей пародонта от гигиенического состояния полости рта / Р.О. Романова, И.С. Емелин, Г.Г. Кавтаева, Е.Д. Костригина // Современные тенденции развития науки и технологий. - 2016. - № 11-5. - С. 98-99.
39. Зайдуллин, И.И. Микробиологическая сравнительная оценка микробиоты десневых карманов у работников нефтехимической промышленности // И.И. Зайдуллин // Гигиена, профпатология и риски здоровью населения: сборник научных трудов. – Уфа, 2016. - С. 421-425.

40. Зайдуллин, И.И. Факторы риска развития болезней пародонта среди населения / И.И. Зайдуллин, А.Б. Бакиров, Э.Т. Валеева // Здоровье населения и среда обитания. - 2017. - № 3 (288). - С. 7-10.

41. Золотухина, Е.Л. Исследование состояния гемодинамики в системе микроциркуляции тканей пародонта у табакокурящих пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Е.Л. Золотухина, Ю.Г. Романова, Л.С. Кравченко // Стоматология. Эстетика. Инновации. - 2018. - Т. 2, № 1. - С. 131-135.

42. Зорина, О.А. Гендерный анализ микробиома пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / О.А. Зорина, Н.К. Аймадинова, Д.В. Ребриков // Российский стоматологический журнал. - 2016. - Т. 20, № 1. - С. 19-22.

43. Изучение влияния пародонтопротекторов на состояние пародонта в норме и при хроническом пародонтите / О.А. Зорина, В.А. Венедиктова, В.В. Проккопьев, М.А. Амхадова // Стоматология для всех. - 2016. - № 3. - С. 34-39.

44. Исмоилов, А.А. Особенности местного иммунитета полости рта при воспалительных заболеваниях периимплантатной зоны у больных с несъемными ортопедическими конструкциями / А.А. Исмоилов, М.Ш. Султанов, С.К. Сабуров // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. - 2015. - № 1-5-2 (188). - С. 30-35.

45. К вопросу производственно обусловленных заболеваний у работниц нефтехимического производства / М.К. Гайнуллина, А.Х. Якупова, Р.Р. Галимова [и др.] // Медицина труда и экология человека. - 2018. - № 4 (16). - С. 110-116.

46. Кабулбеков, А.А. Принципы профилактики кариеса с учетом влияния факторов риска / А.А. Кабулбеков, Ж.А. Кистаубаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2016. - № 2. - С. 147-149.

47. Канцерогенные риски здоровью населения при загрязнении атмосферного воздуха в регионе с развитой нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленностью / Н.Р. Рахматуллин, Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев, З.Б. Бактыбаева // Аллея науки. - 2018. - Т. 2, № 9 (25). - С. 182-187.

48. Караков, К.Г. Причины и патогенетические механизмы развития пародонтита (литературный обзор II часть) / К.Г. Караков, Н.Б. Ванченко, Д.А. Абдулахова // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. - 2017. - № 3. - С. 91-97.

49. Клинико-микробиологическая эффективность применения фотодинамической терапии хронического гингивита и пародонтита у лиц молодого возраста / И.Н. Усманова, Л.П. Герасимова, М.Ф. Кабирова [и др.] // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 2 (75). - С. 67-72.

50. Клинические варианты хронического генерализованного пародонтита, генетический полиморфизм и системная продукция воспалительных цитокинов / Э.Ш. Григорович, Е.Г. Поморгайло, Е.Ю. Хомутова, С.С. Степанов // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 5. - С. 11-16.

51. Колчанова, Н.Э. Микробиологические аспекты хронического пародонтита, вызванного бактериями, образующими биопленку / Н.Э. Колчанова, В.К. Окулич // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19, № 4. - С. 26-29.

52. Колчанова, Н.Э. Современные аспекты изучения микроорганизмов полости рта, образующих биопленку, при патологии периодонта / Н.Э. Колчанова, Ю.П. Чернявский, В.К. Окулич // Стоматолог. Минск. - 2017. - № 3 (26). - С. 57-68.

53. Комплексная гигиеническая оценка потенциальной опасности воздействия химических факторов окружающей среды на здоровье населения г. Уфы / Л.Б. Овсянникова, Е.Г. Степанов, А.А. Казак, О.С. Целоусова // Медицина труда и экология человека. - 2016. - № 3 (7). - С. 25-29.

54. Композиция на основе клеточных продуктов для лечения пародонтита (доклиническое исследование) / Е.Н. Светлакова, Ю.В. Мандра, И.В. Свежухин [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2018. - Т. 15, № 4. - С. 607-611.

55. Коровкина, А.Н. Оценка нелинейных динамических процессов в микрогемоциркуляторном русле тканей пародонта методом лазерной доплеровской

флоуметрии / А.Н. Коровкина, В.В. Коровкин // Лазерная медицина. - 2015. - Т. 19, № 1. - С. 33-36.

56. Корреляционный анализ в характеристике патологии пародонта при системной красной волчанке / Л.С. Ковалева, В.М. Гринин, И.М. Еркян [и др.] // Стоматология. - 2018. - Т. 97, № 6-2. - С. 43.

57. Костригина, Е.Д. Современный взгляд на этиопатогенез пародонтита (обзор литературы) / Е.Д. Костригина, Л.А. Зюлькина, П.В. Иванов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2017. - № 3 (43). - С. 118-128.

58. Котова, М.А. Генерализованный пародонтит: особенности этиологии и патогенеза / М.А. Котова, М.Н. Пузин // Вестник Медицинского стоматологического института. - 2018. - № 4 (47). - С. 35-40.

59. Кравец, Е.Д. Эффективность лечебно-профилактических мер по оздоровлению состояния здоровья у работников нефтехимической промышленности / Е.Д. Кравец // Медицина труда и экология человека. - 2015. - № 4. - С. 140-148.

60. Курманалина, М.А. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматической патологии / М.А. Курманалина, Р.М. Ураз // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2015. - № 3 (47). - С. 19-23.

61. Ланг, Н.П. Здоровый пародонт / Н.П. Ланг, М.П. Бартольд // Пародонтология. - 2019. - Т. 24, № 2. - С. 187-192.

62. Леус, П.А. Индикаторы стоматологического здоровья. На что они указывают? / П.А. Леус // Современная стоматология. - 2015. - № 1 (60). - С. 4-7.

63. Лечение заболеваний слизистой оболочки рта с элементами гиперкератоза у рабочих вредных производств и его влияние на качество жизни / Г.Ф. Минякина, М.Ф. Кабирова, А.А. Герасимова [и др.] // Успехи современной науки. - 2017. - Т. 2, № 5. - С. 104-107.

64. Лукиных, Л.М. Комплексное лечение хронического пародонтита легкой степени / Л.М. Лукиных, Н.В. Круглова // Cathedra - кафедра. Стоматологическое образование. - 2015. - № 51. - С. 54-56.

65. Луцкая, И.К. Оказание стоматологической помощи при заболеваниях пародонта различной степени тяжести у пациентов с соматической патологией / И.К. Луцкая, И.В. Кравчук, Е.Е. Ковецкая // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сборник научных трудов. - Минск, 2015. - С. 105-107.

66. Луцкая, И.К. Хирургические вмешательства в комплексном лечении пародонтита / И.К. Луцкая, А.О. Коржев // Современная стоматология. - 2016. - № 3 (64). - С. 25-28.

67. Люговская, А.В. Критерии эффективности лечения болезней пародонта / А.В. Люговская, Н.А. Юдина // Современная стоматология. - 2016. - № 2 (63). - С. 32-35.

68. Макеева, И.М. Особенности стоматологического статуса работников промышленных предприятий / И.М. Макеева, О.Е. Авдеенко // Стоматология. - 2016. - № 1. - С. 64.

69. Макеева, И.М. Особенности стоматологического статуса у членов организованных коллективов и профессиональных сообществ / И.М. Макеева, О.Е. Авдеенко // Стоматология. - 2016. - Т. 95, № 1. - С. 63-66.

70. Медико-социальные аспекты хронического генерализованного пародонтита / С.Н. Пузин, И.В. Пряников, Н.Б. Ванченко [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2018. - Т. 21, № 3-4. - С. 129-133.

71. Местный иммунитет полости рта у работников горно-обогатительного комбината, занятых добычей и переработкой медно-цинковых руд / А.А. Трофимчук, М.Ф. Кабирова, О.А. Гуляева [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2018. - № 3 (158). - С. 20-22.

72. Мещакова, Н.М. Условия труда и формирование рисков нарушения здоровья у работников нефтехимической промышленности, занятых в производстве метанола и его производных / Н.М. Мещакова, М.Р. Дьякович, С.Ф. Шаяхметов // Медицина труда и промышленная экология. - 2019. - № 5. - С. 266-271.

73. Микроциркуляция тканей пародонта: причины нарушений и механизмы коррекции / Л.А. Зюлькина, М.Н. Сабаева, П.В. Иванов, Е.Н. Шастин // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 2. - С. 61.

74. Минякина, Г.Ф. Клинико-морфологическое обоснование лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях слизистой оболочки рта у рабочих производства терефталевой кислоты: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Минякина Гузель Фанисовна. — Уфа, 2017. — 22 с.

75. Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, М.М. Нестерова [и др.] // Пародонтология. - 2019. - Т. 24, № 2. - С. 127-131.

76. Мовергоз, С.В. Социально-гигиеническая характеристика условий жизни операторов нефтеперерабатывающего завода / С.В. Мовергоз, Н.П. Сетко, Е.В. Булычева // Здоровье населения и среда обитания. - 2016. - № 10 (283). - С. 19-22.

77. Мокренко, Е.В. Иммуномодулятор трекрезан в лечении воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта / Е.В. Мокренко, П.Д. Шабанов // Цитокины и воспаление. - 2016. - Т. 15, № 2. - С. 204-211.

78. Мокренко, Е.В. Лечение воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта с использованием иммуномодуляторов / Е.В. Мокренко, П.Д. Шабанов // Клиническая патофизиология. - 2017. - Т. 23, № 2. - С. 82-88.

79. Морфометрические критерии регенерации тканей пародонта / Т.Б. Бухарова, А.В. Васильев, Е.В. Галицына [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2018. - № 4 (28). - С. 38-42.

80. Немедикаментозные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта / М.В. Журавлева, И.В. Фирсова, А.А. Воробьев [и др.] // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 1 (74). - С. 65-67.

81. Немедикаментозные технологии в медицинской реабилитации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Р.Р. Хайбуллина, Л.Т. Гильмутдинова, Л.П. Герасимова, З.Р. Хайбуллина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2017. - Т. 16, № 3. - С. 140-144.

82. Одинцова, К.С. Современные методы диагностики, лечения и профилактики пародонтита / К.С. Одинцова, О.В. Бадова // Молодежь и наука. - 2019. - № 2. - С. 32.

83. Одинцова, К.С. Современные методы диагностики, лечения и профилактики пародонтита / К.С. Одинцова, О.В. Бадова // Молодежь и наука. - 2019. - № 2. - С. 109.
84. Орехова, Л.Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, Ю.С. Бурлакова // Пародонтология. - 2016. - Т. 21, № 1 (78). - С. 34-39.
85. Основные изменения нормальной микрофлоры пародонта при хроническом генерализованном пародонтите, выявленные с помощью метагеномного секвенирования / О.А. Зорина, Н.К. Аймадинова, О.А. Борискина [и др.] // Российская стоматология. - 2017. - Т. 10, № 2. - С. 41-48.
86. Особенности клинического течения и принципы лечения эндодонтопародонтальных поражений / П.В. Мороз, А.К. Иорданишвили, В.А. Проходная [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2018. - Т. 99, № 3. - С. 362-368.
87. Особенности микрокристаллизации ротовой жидкости у рабочих медеплавильного производства / В.С. Молвинских, Н.А. Белоконова, Т.М. Еловикова, Р.П. Лелекова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. - Т. 18, № 2. - С. 84-87.
88. 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.
89. Оценка антимикробного действия фотодинамической терапии на возбудителей неклостридиальной анаэробной инфекции полости рта и грибы рода *candida* в экспериментальных и клинических исследованиях / В.Н. Царев, А.В. Митронин, Е.В. Ипполитов [и др.] // Эндодонтия Today. - 2015. - № 3. - С. 15-20.
90. Оценка воздействия нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности на эколого-гигиеническое состояние объектов окружающей среды и здоровье населения (обзор литературы) / З.Б. Бактыбаева, Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев, Н.Р. Рахматуллин // Медицина труда и экология человека. - 2018. - № 4 (16). - С. 12-26.



91. Оценка профессиональных рисков здоровью операторов нефтехимического производства и их физиолого-гигиеническая обусловленность / С.В. Моввергоз, Н.П. Сетко, А.Г. Сетко, Булычева Е.В. // Гигиена и санитария. - 2016. - Т. 95, № 10. - С. 1002-1007.
92. Оценка распространенности основных пародонтопатогенов у работников нефтехимического производства с хроническим пародонтитом / И.И. Зайдуллин, Д.О. Каримов, М.Ф. Кабирова [и др.] // Проблемы стоматологии. - 2018. - Т. 14, № 2. - С. 19-24.
93. Оценка риска здоровью работников при воздействии комплекса производственных факторов в условиях нефтехимических производств / Л.К. Каримова, З.Ф. Гимаева, В.А. Капцов [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2017. - № 3 (288). - С. 30-35.
94. Оценка риска ущерба здоровью работников нефтехимических производств при воздействии химического фактора / Г.В. Тимашева, Д.Ф. Гизатуллина, З.Ф. Гимаева [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2016. - Т. 33, № 3. - С. 74-81.
95. Оценка состояния здоровья работников нефтехимического производства, занятых во вредных и опасных условиях труда по данным периодических медицинских осмотров / Р.Р. Галимова, Л.К. Каримова, Э.Т. Валеева, Н.Р. Газизова // Медицина труда и экология человека. - 2018. - № 4 (16). - С. 44-50.
96. Оценка состояния неспецифической защиты организма рабочих при воздействии токсических факторов производства химии и нефтехимии / Р.И. Сабитова, Е.Д. Кравец, Э.Ф. Галиуллина [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2016. - Т. 97, № 5. - С. 784-792.
97. Пародонтит. XXI век: руководство для врачей / под ред. О.О. Янушевича, Л.А. Дмитриевой, З.Э. Ревазовой. - Москва, 2016.
98. Патоморфологическая характеристика состояния тканей пародонта на фоне терапии бисфосфонатами (экспериментальное исследование) / В.Г. Атрушкевич, Г.Н. Берченко, Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. - Т. 14, № 1-2. - С. 148-152.

99. Перебейнос, О.П. Роль бактерий при заболеваниях тканей пародонта / О.П. Перебейнос, П.Ю. Островский, С.И. Бойцанюк // Молодой ученый. - 2015. - № 2-6 (17). - С. 648-651.

100. Повышение эффективности лечения заболевания пародонта у работников резинотехнической промышленности методом "плазмолифтинг" с применением коллагеновых пластин "Фармадонт" / Э.Ф. Галиуллина, Р.Т. Буляков, С.В. Аверьянов, Д.Ф. Шакиров // Успехи современной науки. - 2016. - Т. 4, № 6. - С. 154-159.

101. Показатели иммунитета полости рта при специфической грибковой сенсибилизации у лиц, подвергающихся действию вредных факторов производства / А.А. Герасимова, М.Ф. Кабирова, И.Н. Усманова, Г.Ф. Минякина // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5. - С. 278.

102. Применение безлекарственных антисептических средств в комплексном лечении хронического пародонтита / О.О. Янушевич, В.Г. Атрушкевич, Р. Айвазова, Е.Ю. Соколова // Dental Forum. - 2017. - № 1. - С. 63-67.

103. Применение метода ПЦР в реальном времени для изучения микробиома пародонта у пациентов с сочетанной патологией гастродуоденальной зоны и хроническим пародонтитом / А.В. Шибаетова, Р.А. Айвазова, Д.В. Ребриков [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. - 2016. - Т. 34, № 1. - С. 26-30.

104. Принципы современной физиотерапии у пациентов с болезнями пародонта / Л.Н. Дедова, А.С. Соломевич, Ю.Л. Денисова [и др.] // Стоматолог. Минск. - 2018. - № 3 (30). - С. 32-37.

105. Профессиональные риски здоровью работниц нефтехимических производств / М.К. Гайнуллина, А.Х. Якупова, Э.Т. Валеева [и др.] // Медицина труда и экология человека. - 2016. - № 3 (7). - С. 36-43.

106. ПЦР в реальном времени в комплексной диагностике сочетанной патологии пародонта и гастродуоденальной зоны / О.О. Янушевич, И.В. Маев, Р.А. Айвазова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2015. - № 9 (121). - С. 4-7.

107. Рахматуллин, Н.Р. Эколого-гигиеническая оценка риска влияния питьевых вод на здоровье населения городов в регионе с развитой нефтехимической промышленностью и принимаемые оздоровительные меры / Н.Р. Рахматуллин, Р.М. Фархутдинов // Форум молодых ученых. - 2018. - № 11-2 (27). - С. 486-491.

108. Рахматуллин, Н.Р. Эколого-гигиеническая оценка риска влияния питьевых вод на здоровье населения городов в регионе с развитой нефтехимической промышленностью и принимаемые оздоровительные меры / Н.Р. Рахматуллин, Р.М. Фархутдинов // Форум молодых ученых. - 2018. - № 12-3 (28). - С. 995-1000.

109. Результаты клинических исследований по оценке эффективности лечебно-профилактических программ с зубными пастами и стоматологическими гелями у пациентов с заболеваниями пародонта / Л.Ю. Орехова, Е.В. Косова, А.А. Лукавенко [и др.] // Пародонтология. - 2017. - Т. 22, № 1 (82). - С. 27-30.

110. 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.

111. Роль социально-психологических факторов в формировании профессионального стресса у работников нефтехимических производств / З.Ф. Гимаева, А.Б. Бакиров, В.А. Капцов, Л.К. Каримова // Сибирский научный медицинский журнал. - 2016. - Т. 36, № 4. - С. 97-103.

112. Роль условно-патогенной микрофлоры полости рта в развитии воспалительных заболеваний пародонта и слизистой полости рта (обзор литературы) / И.Н. Усманова, М.М. Туйгунов, Л.П. Герасимова [и др.] // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. - 2015. - Т. 15, № 2. - С. 37-44.

113. Рубникович, С.П. Лазерно-оптическая диагностика доклинической стадии болезней пародонта (пародонта) / С.П. Рубникович, Ю.Л. Денисова // Стоматология. Эстетика. Инновации. - 2017. - Т. 1, № 1. - С. 9-16.

114. Сазонова, Н.В. Проявления воспаления пародонта при различных соматических заболеваниях / Н.В. Сазонова // Образование и наука в России и за рубежом. - 2019. - № 3 (51). - С. 71-76.

115. Сетко, Н.П. Современные аспекты оценки профессиональных факторов риска и здоровья рабочих предприятий нефтехимической промышленности (обзор) / Н.П. Сетко, Е.В. Булычева // Оренбургский медицинский вестник. - 2017. - Т. V, № 3 (19). - С. 4-9.

116. Современные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта / Н.А. Пономарева, А.А. Гуськова, Е.Н. Митина, М.И. Гришин // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19, № 10. - С. 123-125.

117. Состояние здоровья работников нефтехимического производства / А.Б. Бакиров, Г.Г. Бадамшина, Г.Г. Гимранова [и др.] // ScienceRise. - 2015. - Т. 1, № 3 (6). - С. 37-41.

118. Состояние микроциркуляции в тканях пародонта по данным компьютерной капилляроскопии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболических нарушений / Е.К. Кречина, О.А. Зорина, Ф.К. Мустафина, А.М. Молчанов // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 4. - С. 20-23.

119. Состояние тканей пародонта и системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" в слюне и десневой жидкости у работников производства нефтехимии / Р.И. Сабитова, Р.Т. Буляков, Д.Ф. Шакиров, Ф.Х. Камилов // Казанский медицинский журнал. - 2015. - Т. 96, № 5. - С. 759-763.

120. Сочетанное использование системной энзимотерапии и антиоксидантов при лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта / Л.А. Дмитриева, Д.А. Немерюк, Е.В. Герасимова, Н.А. Глыбина // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 2. - С. 69-72.

121. Стоматологический статус рабочих производства стекловолокна / Р.Т. Буляков, О.А. Гуляева, Т.С. Чемикосова [и др.] // Проблемы стоматологии. - 2015. - № 1. - С. 26-29.

122. Трофимчук, А.А. Профилактика заболеваний тканей полости рта и оценка риска их развития у работников, занятых добычей и переработкой медно-цинковых руд: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Трофимчук Айгуль Аслямовна. — Уфа, 2018. — 22 с.

123. Улитовский, С.Б. Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонтита / С.Б. Улитовский // Медицинский совет. - 2016. - № 19. - С. 138-141.

124. Улитовский, С.Б. Проблемы пародонтологии и современные пути их решения / С.Б. Улитовский, Е.С. Алексеева, А.А. Васянина // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 3 (76). - С. 33-36.

125. Уровень здоровья здоровых работников в нефтяной и химической отраслях промышленности / Л.М. Карамова, Г.Р. Башарова, Э.Т. Валеева [и др.] // Медицина труда и экология человека. - 2015. - № 4. - С. 270-275.

126. Уровень стоматологической заболеваемости на промышленных предприятиях закрытых административно-территориальных образований (ЗАТО) / Е.Е. Олесов, Е.Г. Лукьянова, А.Н. Шмаков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - № 1 (150). - С. 96-99.

127. Уровень эссенциальных и токсичных элементов в биосредах полости рта у работников горно-обогатительного комбината, занятых добычей и переработкой медно-цинковых руд / А.А. Трофимчук, М.Ф. Кабирова, О.А. Гуляева [и др.] // Проблемы стоматологии. - 2018. - Т. 14, № 1. - С. 33-36.

128. Успенская, И.В. Стоматологическая заболеваемость и первичная стоматологическая помощь населению / И.В. Успенская, Е.В. Манухина, С.В. Юрина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2018. - Т. 26, № 6. - С. 401-405.

129. Ферментативные защитные механизмы пародонта при экспериментальном воспалении / С.В. Сирак, Н.И. Быкова, Е.В. Щетинин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2017. - Т. 12, № 4. - С. 414-417.

130. Хайрова, Э.И. Особенности лечения пародонтита в зависимости от клинических проявлений / Э.И. Хайрова, С.Н. Лебедева, Т.Л. Харитонова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2017. - Т. 7, № 9. - С. 1422-1426.

131. Частота встречаемости патологического уровня маркеров воспаления, апоптоза и окислительного стресса у больных с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни / А.К. Саркисов, А.П. Кибкало, Е.А. Полунина, К.А. Саркисов // Вестник новых медицинских технологий. - 2019. - Т. 26, № 4. - С. 19-23.

132. Широков, В.Ю. Изменения адгезионной функции эндотелия и цитокиновый баланс у больных хроническим генерализованным пародонтитом / В.Ю. Широков, О.Ю. Жданова, А.Н. Иванов // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 2 (75). - С. 55-59.

133. Экологическая значимость условно-патогенной микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний пародонта / И.Н. Усманова, Л.П. Герасимова, И.А. Галимова [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2018. - № 6 (161). - С. 41-45.

134. Эколого-гигиеническая оценка канцерогенного риска здоровью населения техногенных территорий республики башкортостан / А.Б. Бакиров, Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев [и др.] // Медицина труда и экология человека. - 2018. - № 3 (15). - С. 5-12.

135. Экспериментальная оценка регенераторного потенциала тканей пародонта / С.В. Сирак, А.А. Адамчик, Т.Л. Кобылкина [и др.] // Пародонтология. - 2016. - Т. 21, № 3 (80). - С. 15-18.

136. Экспериментальное исследование ранозаживляющих свойств композиции на основе клеточных продуктов для лечения пародонтита / Е.Н. Светлакова, Ю.В. Мандра, О.Г. Макеев [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии: сборник III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. Л.М. Железнова. - Киров, 2019. – С. 190-193.

137. Экспрессия рецепторов tlr2 и tlr4 на лимфоидных клетках как маркер инфекционных поражений пародонта / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, Е.В. Ипполитов, Е.М. Грецов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2015. - № 2 (11). - С. 71-76.

138. Эффективность фотодинамической терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Е.К. Кречина, Н.В. Ефремова, Ф.К. Муштафина [и др.] // Клиническая стоматология. - 2016. - № 2 (78). - С. 34-37.

139. Юдина, Н.А. Современные стратегии и методы профилактики заболеваний периодонта (обзор литературы) / Н.А. Юдина // Стоматологический журнал. - 2018. - Т. 19, № 4. - С. 262-267.

140. A built-in adjuvant-engineered mucosal vaccine against dysbiotic periodontal diseases / S. Puth, S.H. Hong, H.S. Na [et al.] // Mucosal Immunol. – 2019. - Vol. 12, № 2. – P. 565-579.

141. A meta-analysis of the association between the presence of *Helicobacter pylori* and periodontal diseases / Z. Chen, J. Cai, Y.M. Chen [et al.] // Medicine. – 2019. – Vol. 98, № 22. – P. e15922.

142. A novel lidocaine hydrochloride mucoadhesive films for periodontal diseases / M. Pleguezuelos-Villa, A. Nacher, M.J. Hernandez [et al.] // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2019. – Vol. 30, № 1. – P. 14.

143. Ageing, dental caries and periodontal diseases / R. Lopez, P.C. Smith, G. Gostemeyer, F. Schwendicke // J. Clin. Periodontol. – 2017. – Vol. 44, Suppl. 18. – P. S145-S152.

144. Age-related changes in immune function (immune senescence) in caries and periodontal diseases: a systematic review / P.M. Preshaw, K. Henne, J.J. Taylor [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2017. – Vol. 44, Suppl. 18. – P. S153-S177.

145. Al Habashneh, R. Photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases / R. Al Habashneh, F.A. Asa'ad, Y. Khader // Quintess. Int. – 2015. – Vol. 46, № 8. – P. 677-90.

146. Allais, G Spotlight on frovatriptan: a review of its efficacy in the treatment of migraine / G. Allais, C. Benedetto // Drug Des. Devel Ther. – 2016. –Vol. 10. – P. 3225-3236.

147. Amano, A. Periodontal diseases and systemic diseases / A. Amano // Clin. Calcium. – 2017. – Vol. 27, № 10. – P. 1383-1391.

148. Antimicrobial Effect of *Lactobacillus reuteri* on Cariogenic Bacteria *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, and Periodontal Diseases *Actinomyces naeslundii* and *Tannerella forsythi* / M.L. Baca-Castanon, M.A. De la Garza-Ramos, A.G. Alcazar-Pizana [et al.] // *Probiot. Antimicrob. Proteins.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 1-8.

149. Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: A systematic review / S. Li, G. Schmalz, J. Schmidt [et al.] // *J. Periodont. Res.* – 2018. – Vol. 53, № 2. – P. 145-155.

150. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life / S.L. Buset, C. Walter, A. Friedmann [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2016. – Vol. 43, № 4. – P. 333-44.

151. Bactericidal effect of extracts and metabolites of *Robinia pseudoacacia* L. on *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis* causing dental plaque and periodontal inflammatory diseases / J.K. Patra, E.S. Kim, K. Oh [et al.] // *Molecules.* – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 6128-39.

152. Benso, B. Virulence factors associated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and their role in promoting periodontal diseases / B. Benso // *Virulence.* – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 111-114.

153. Cai, B. Kava analogues as agents for treatment of periodontal diseases: Synthesis and initial biological evaluation / B. Cai, J.S. Panek, S. Amar // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – Vol. 28, № 16. – P. 2667-2669.

154. Comparative analysis of 6 kinds of bacteria in the subgingival plaque in different types of patients with periodontal diseases / Y.Y. Ma, T.W. Zhang, Y.X. Jiang, S.T. Liu // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* – 2015. – Vol. 24, № 5. – P. 574-8.

155. Contribution of herpesviruses in the progression of periodontal and peri-implant diseases in systemically healthy individuals / M. Binshabaib, S.S. ALHarthi, D. Salehpoor [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2018. – Vol. 28, № 5. – P. e1996.

156. Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing - Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries



between caries and periodontal diseases / M.S. Tonetti, P. Bottenberg, G. Conrads [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44, Suppl. 18. – P. S135-S144.

157. DeRouen, T.A. Effect of periodontal therapy on systemic diseases / T.A. DeRouen // *Am. J. Prevent. Med.* – 2015. – Vol. 48, № 3. – P. e4.

158. Diagnosis of periodontal diseases using different classification algorithms: a preliminary study / F.O. Ozden, O. Ozgonenel, B. Ozden, A. Aydogdu // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 416-21.

159. Diaz, P.I. Subgingival Microbiome Shifts and Community Dynamics in Periodontal Diseases / P.I. Diaz, A. Hoare, B.Y. Hong // *J. California Dent. Assoc.* – 2016. – Vol. 44, № 7. – P. 421-35.

160. Dorri, M. Periodontal diseases: New classification for periodontal diseases / M. Dorri // *Brit. Dent. J.* – 2018. – Vol. 225, № 8. – P. 686.

161. Dual Action of Myricetin on *Porphyromonas gingivalis* and the Inflammatory Response of Host Cells: A Promising Therapeutic Molecule for Periodontal Diseases / D. Grenier, H. Chen, A. Ben Lagha [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0131758.

162. Effect of professional mechanical plaque removal on secondary prevention of periodontitis and the complications of gingival and periodontal preventive measures: consensus report of group 4 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. / M. Sanz, A. Baumer, N. Buduneli [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2015. – Vol. 42, Suppl. 16. – P. S214-20.

163. Effects of Micro RNAs and their Targets in Periodontal Diseases / S. Bourbour, M. Beheshti, H. Kazemian, A. Bahador // *Infect. Disord. Drug Targets.* – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 183-191.

164. Effects of periodontal treatment on carotid intima-media thickness in patients with lifestyle-related diseases: Japanese prospective multicentre observational study / C. Kudo, W.S. Shin, № Sasaki [et al.] // *Odontology.* – 2018. – Vol. 106, № 3. – P. 316-327.

165. Efficacy and safety of a therapeutic apparatus using hydrogen peroxide photolysis to treat dental and periodontal infectious diseases / H. Sato, Y. Niwano, K. Nakamura [et al.] // *J. Toxicol. Sci.* – 2016. – Vol. 41, № 6. – P. 793-799.

166. Evaluation of gingival crevicular fluid cyclophilin a and extracellular matrix metalloproteinase inducer levels in different periodontal diseases / G. Eren, O. Turkoglu, H. Atmaca, G. Atilla // *Arch. Oral Biol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 162-6.

167. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1-beta in patients with different periodontal diseases / U. Toyman, G. Tuter, B. Kurtis [et al.] // *J. Periodont. Res.* – 2015. – Vol. 50, № 1. – P. 44-51.

168. Fernandez-Solari, J. Periodontal Disease and Its Systemic Associated Diseases / J. Fernandez-Solari, P. Barrionuevo, C.A. Mastronardi // *Mediat. Inflammat.* – 2016. – 2015. – P. 153074.

169. Ghallab, N.A. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence / N.A. Ghallab // *Arch. Oral Biol.* – 2018. – Vol. 87. – P. 115-124.

170. Goel, K. Supracrestal Non-Surgical Therapy in Periodontal Diseases / K. Goel // *J. Nepal Med. Assoc.* – 2018. – № 56 (209). – P. 544-546.

171. Hendek, M.K. Evaluation of salivary procalcitonin levels in different periodontal diseases / M.K. Hendek, E.O. Erdemir, U. Kisa // *J. Periodontol.* – 2015. – Vol. 86, № 6. – P. 820-6.

172. Hwang, S.H. The relationship between depression and periodontal diseases / S.H. Hwang, S.G. Park // *Commun. Dental Health.* – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 23-29.

173. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review / Z. Nazar Majeed, K. Philip, A.M. Alabsi [et al.] // *Dis. Markers.* – 2016. – 2016. – P. 1804727.

174. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action / M.S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin, J. Otomo-Corgel // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44, № 5. – P. 456-462.

175. Increased micronuclei and nuclear abnormalities in buccal mucosa and oxidative damage in saliva from patients with chronic and aggressive periodontal diseases / A.L. Zamora-Perez, Y.M. Ortiz-Garcia, B.P. Lazalde-Ramos [et al.] // *J. Periodont. Res.* – 2015. – Vol. 50, № 1. – P. 28-36.
176. Inflammatory cytokines in leprosy reactions and periodontal diseases / D.C.B. Cortela, M.R.S. Nogueira, A.C. Pereira [et al.] // *Rev. Instit. Med. Tropic. Sao Paulo.* – 2018. – Vol. 60. – P. e68.
177. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. / I.L. Chapple, P. Bouchard, M.G. Cagetti [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44, Suppl. 18. – P. S39-S51.
178. Investigation of hemorheological parameters in periodontal diseases / N. Seringec, G. Guncu, O. Arihan [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirculat.* – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 47-58.
179. Jaedicke, K.M. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases / K.M. Jaedicke, P.M. Preshaw, J.J. Taylor // *Periodontology 2000.* – 2016. – Vol. 70, № 1. – P. 164-83.
180. Java project on periodontal diseases: effect of vitamin C/calcium threonate/citrus flavonoids supplementation on periodontal pathogens, CRP and HbA1c / A. Amaliya, M.L. Laine, B.G. Loos [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2015. – Vol. 42, № 12. – P. 1097-104.
181. John, V. Periodontal Disease and Systemic Diseases: An Update for the Clinician / V. John, H. Alqallaf, T. De Bedout // *J. Ind. Dent. Assoc.* – 2016. – Vol. 95, № 1. – P. 16-2316.
182. Könönen, E. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues / E. Könönen, M. Gursoy, U.K. Gursoy // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 8. - pii: E1135. doi: 10.3390/jcm8081135.
183. Korte, D.L. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases / D.L. Korte, J. Kinney // *Periodontology 2000.* – 2016. – Vol. 70, № 1. – P. 26-37.

184. Larsson, L. Epigenetics and its role in periodontal diseases: a state-of-the-art review / L. Larsson, R.M. Castilho, W.V. Giannobile // *J. Periodontol.* – 2015. – Vol. 86, № 4. – P. 556-68.
185. Lira-Junior, R. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? / R. Lira-Junior, C.M. Figueredo // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – № 22 (35). – P. 7963-72.
186. Mawardi, H.H. Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases / H.H. Mawardi, L.S. Elbadawi, S.T. Sonis // *Saudi Med. J.* – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 150-8.
187. *Melaleuca alternifolia* and its application against dental plaque and periodontal diseases: A systematic review / M. Casarin, J. Pazinato, R.C.V. Santos, F.B. Zanatta // *Phytother. Res.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 230-242.
188. Metabolic syndrome parameters in adolescents may be determinants for the future periodontal diseases / K.S. Lee, S.G. Lee, E.K. Kim [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 105-12.
189. MicroRNAs as Salivary Markers for Periodontal Diseases: A New Diagnostic Approach? / G. Schmalz, S. Li, R. Burkhardt [et al.] // *BioMed Res. Int.* – 2016. – 2016. – P. 1027525.
190. Mira, A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries / A. Mira, A. Simon-Soro, M.A. Curtis // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44, Suppl. 18. – P. S23-S38.
191. Needleman, I. Professional mechanical plaque removal for prevention of periodontal diseases in adults--systematic review update / I. Needleman, L. Nibali, A. Di Iorio // *J. Clin. Periodontol.* – 2015. – Vol. 42, Suppl. 16. – P. S12-35.
192. Non-surgical periodontal treatment of peri-implant diseases with the adjunctive use of diode laser: preliminary clinical study / F. Lerario, M. Roncati, A. Gariffo [et al.] // *Laser. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 1-6.
193. Percentage and severity of periodontal diseases in Turkish adults aged 35+ years, 2009-10 / D. Ilhan, I. Oktay, B. Nur [et al.] // *J. Public Health Dent.* – 2017. – Vol. 77, № 4. – P. 325-333.

194. Periodontal and peri-implant diseases: identical or fraternal infections? / N. Robitaille, D.N. Reed, J.D. Walters, P.S. Kumar // *Mol. Oral Microbiol.* – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 285-301.

195. Periodontal diseases and carotid intima-media thickness in Bangladesh / F. Wu, Y. Chen, R.T. Demmer [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2016. – Vol. 43, № 11. – P. 909-917.

196. Periodontal diseases as a source of halitosis: a review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienists / S. De Geest, I. Laleman, W. Teughels [et al.] // *Periodontology 2000.* – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 213-27.

197. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / S. Jepsen, J. Blanco, W. Buchalla [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44, Suppl. 18. – P. S85-S93.

198. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference / M.S. Tonetti, I.L. Chapple, S. Jepsen, M. Sanz // *J. Clin. Periodontol.* – 2015. – Vol. 42, Suppl. 16. – P. S1-4.

199. Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases / M.S. Tonetti, P. Eickholz, B.G. Loos [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2015. – Vol. 42, Suppl. 16. – P. S5-11.

200. Rare Diseases with Periodontal Manifestations / M. Hanisch, T. Hoffmann, L. Bohner [et al.] // *Int. J. Environm. Res. Public Health [Electronic Resource].* – 2019. – Vol. 16, № 5.

201. Razzouk, S. Regulatory elements and genetic variations in periodontal diseases / S. Razzouk // *Arch. Oral Biol.* – 2016. – Vol. 72. – P. 106-115.

202. Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases / E.T. Knight, J. Liu, G.J. Seymour [et al.] // *Periodontology 2000.* – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 22-51.

203. Role of Chemically Modified Tetracyclines in the Management of Periodontal Diseases: A Review / A.A. Ghangurde, K.K. Ganji, M.L. Bhongade, B. Sehdev // *Drug Res.* – 2017. – Vol. 67, № 5. – P. 258-265.
204. Role of endothelin-1 in periodontal diseases: A structured review / W. Khalid, S.S. Vargheese, R. Lakshmanan [et al.] // *Ind. J. Dent. Res.* – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 323-33.
205. Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update / A. Sabharwal, I.S. Gomes-Filho, E. Stellrecht, F.A. Scannapieco // *Periodontology 2000.* – 2018. – Vol. 78, № 1. – P. 212-226.
206. Sabbah, W. Stress, allostatic load, and periodontal diseases / W. Sabbah, N. Gomaa, A. Gireesh // *Periodontology 2000.* – 2018. – Vol. 78, № 1. – P. 154-161.
207. Salivary fetuin-A, S100A12, and high-sensitivity C-reactive protein levels in periodontal diseases / R. Ersin Kalkan, F. Ongoz Dede, C. Gokmenoglu, C. Kara // *Oral Dis.* – 2018. – Vol. 24, № 8. – P. 1554-1561.
208. Salivary Markers for Periodontal and General Diseases / S. Podzimek, L. Vondrackova, J. Duskova [et al.] // *Dis. Marker.* – 2016. – 2016. – P. 9179632.
209. Salivary metabolomics in the diagnosis of oral cancer and periodontal diseases / J.J. Mikkonen, S.P. Singh, M. Herrala [et al.] // *J. Periodont. Res.* – 2016. – Vol. 51, № 4. – P. 431-7.
210. Salivary microbial profiles in relation to age, periodontal, and systemic diseases / R. Lira-Junior, S. Akerman, B. Klinge [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0189374.
211. Shibata, K. Historical aspects of studies on roles of the inflammasome in the pathogenesis of periodontal diseases / K. Shibata // *Mol. Oral Microbiol.* – 2018. – Vol. 33, № 3. – P. 203-211.
212. Skoczek-Rubinska, A. Effects of fruit and vegetables intake in periodontal diseases: A systematic review / A. Skoczek-Rubinska, J. Bajerska, K. Menclewicz // *Dent. Med. Problem.* – 2018. – Vol. 55, № 4. – P. 431-439.

213. Sledziewski, T.K. Proinflammatory cytokines in periodontal diseases and certain systemic disorders / T.K. Sledziewski, K. Glinska // *Przegl. Lek.* – 2015. – Vol. 72, № 7. – P. 354-7.
214. Socio-behavioural aspects in the prevention and control of dental caries and periodontal diseases at an individual and population level / S. Salzer, M. Alkilzy, D.E. Slot [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44, Suppl. 18. – P. S106-S115.
215. Suzuki, R. The interaction effects between race and functional disabilities on the prevalence of self-reported periodontal diseases - National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012 / R. Suzuki // *Commun. Dental Health.* – 2017. – Vol. 34, № 4. – P. 234-240.
216. Targeting epigenetic mechanisms in periodontal diseases / S.P. Barros, E. Hefni, R. Nepomuceno [et al.] // *Periodontology 2000.* – 2018. – Vol. 78, № 1. – P. 174-184.
217. The Ability of Quantitative, Specific, and Sensitive Point-of-Care/Chair-Side Oral Fluid Immunotests for aMMP-8 to Detect Periodontal and Peri-Implant Diseases / S. Alassiri, P. Parnanen, N. Rathnayake [et al.] // *Dis. Marker.* – 2018. – 2018. – P. 1306396.
218. The effect of methamphetamine abuse on dental caries and periodontal diseases in an Eastern China city / T. Ye, D. Sun, G. Dong [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 8.
219. The effect of professional tooth cleaning or non-surgical periodontal therapy on oral halitosis in patients with periodontal diseases. A systematic review / H. Deutscher, S. Derman, A.G. Barbe [et al.] // *Int. J. Dent. Hygiene.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 36-47.
220. Use of antidepressive agents as a possibility in the management of periodontal diseases: A systematic review of experimental studies / F.W.M.G. Muniz, I.M. Melo, C.K. Rosing [et al.] // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2018. – Vol. 9, № 1.
221. Visfatin levels in gingival crevicular fluid and serum before and after non-surgical treatment for periodontal diseases / C.C. Turer, U. Balli, B. Guven [et al.] // *J. Oral Sci.* – 2016. – Vol. 58, № 4. – P. 491-499.

222. Yaling, J. Research progress on a nanodrug delivery system for prevention and control of dental caries and periodontal diseases / J. Yaling, F. Mingye, C. Lei // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 104-107.