

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

На правах рукописи

ХАНОВ ТИМУР ВИЛЬСОНОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
КАНДИДА-АССОЦИИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА**

Специальность 14.01.14 – Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель –

д.м.н., профессор,
Заслуженный врач РФ
Ф.З. Мирсаева

Уфа – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы	10
1.1 Роль грибов рода <i>Candida</i> в развитии хронического генерализованного пародонтита	10
1.2 Лечение кандиды-ассоциированного пародонтита	15
1.3 Механизм лечебно-профилактического действия пробиотиков на основе бактерий рода <i>Bacillus</i>	25
Глава 2. Материалы и методы исследования	32
2.1 Общая характеристика материала	32
2.2 Клинические методы исследования	34
2.3 Рентгенологический метод исследования	38
2.4 Методика определения оптической плотности костной ткани челюстей.....	38
2.5 Методы иммунологических исследований.....	39
2.6 Методы исследования десневой жидкости	41
2.7 Методы исследования ротовой жидкости	42
2.8 Функциональные методы исследования	43
2.9 Методы микробиологического исследования материала ...	44
2.10 Методика культурального исследования для обнаружения грибов	45
2.11 Микроскопическое исследование мазков-отпечатков	46
2.12 Геноидентификация грибов в материале из пародонтального кармана (с применением полимеразной цепной реакции)	46

2.13	Методика определения чувствительности дрожжеподобных грибов рода <i>Candida</i> к двухкомпонентному пробиотику и пробиотику <i>Bacillus Subtilis</i> 3Н	49
2.14	Комплексное лечение ХГП, ассоциированного грибами рода <i>Candida</i>	51
2.14.1	Способ применения двухкомпонентного пробиотика при кандиды-ассоциированном пародонтите.....	53
2.14.2	Способ хирургического лечения кандиды-ассоциированного пародонтита.....	54
2.15	Статистическая обработка данных	55
Глава 3.	Анализ результатов исследования содержимого пародонтальных карманов у больных ХГП в стадии обострения ..	56
Глава 4.	Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета при кандиды-ассоциированном пародонтите	72
Глава 5.	Применение двухкомпонентного пробиотика в комплексном лечении кандиды-ассоциированного пародонтита	81
5.1	Результаты применения двухкомпонентного пробиотика в комплексном лечении кандиды-ассоциированного пародонтита .	84
5.2	Результаты хирургического лечения больных кандиды-ассоциированным пародонтитом со средней и тяжелой степенью тяжести	107
Закключение	133
Выводы	147
Практические рекомендации	149
Список принятых сокращений	150
Литература	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) является одним из распространенных заболеваний у человека. На сегодняшний день для лечения данного заболевания предлагается множество лекарственных средств и способов их применения, однако частота его растет и составляет 62-94% среди взрослого населения России [60, 24, 78, 56, 89, 26, 42, 11].

Ведущим фактором в этиологии и патогенезе пародонтита считается микрофлора зубной бляшки и зубного налета, а также нарушение противомикробной защиты организма [77, 50, 55, 46, 24, 106, 1, 16, 101, 90].

В последние 20 лет в зарубежной литературе все чаще используется специальный термин – «кандида-ассоциированный пародонтит», который характеризуется избирательной инвазией грибов не только в десневой эпителии, но и область пародонтальной связки [169, 137]. Однако, о частоте обнаружения *Candida* в содержимом пародонтального кармана существуют противоречивые данные. По данным некоторых исследователей она составляет от 10% до 90,5% случаев в разных географических регионах [46, 97, 119]. Развитие специфической грибковой патологии пародонта в большинстве случаев связано с необоснованным выбором антибактериальных препаратов и развитием дисбиоза [23, 98, 7, 175, 127, 159]. Кроме того, многие препараты, эффективные в отношении пародонтопатогенных бактерий, оказывают отрицательное влияние на иммунные процессы в организме и, таким образом, также могут способствовать развитию грибковой инвазии [61, 77, 181, 144].

Применение антимикотиков и антибиотиков до недавнего времени во многом решало проблему заболеваний, вызванных условно-патогенными, патогенными бактериями и грибами. Однако, год за годом эффективность этих препаратов существенно снижается за счет развития устойчивости к ним. С другой стороны, частое применение антибиотиков приводит к аллергизации

населения [41, 98, 6]. К тому же лечение кандидо-ассоциированного пародонтита с применением антигрибковых препаратов имеет ряд негативных последствий. Это побочные реакции, связанные с изменениями в ЦНС, желудочно-кишечном расстройстве, гепатотоксичность, нефротоксичность, аллергические реакции и биохимические сдвиги. В связи с вышеизложенным проблема лечения кандидо-ассоциированного пародонтита является актуальной, и назрела критическая потребность в безопасных, естественных, без побочных эффектов лекарственных средствах, которые не будут усугублять и без того подавленную иммунную систему организма. В этой связи большой интерес представляют препараты пробиотики.

До настоящего времени имеются единичные исследования отечественных ученых по применению пробиотиков в комплексном лечении ХГП, в том числе ХГП, вызванного грибами рода *Candida* [69, 20, 94, 36, 99, 67, 7, 10, 107]. В основном, это препараты на основе ацидофильных лактобактерий, бифидум бифидобактерий.

На сегодняшний день известны препараты пробиотики из спорообразующих бактерий рода *Bacillus*, которые безвредны для организма, экологически безопасны. Они обладают широким спектром антагонистической активности в отношении условно-патогенных, патогенных бактерий и грибов, и способны оказать комплексное лечебно-оздоровительное действие на весь организм. Кроме того, помимо пробиотика на основе одного антагонистически активного штамма, известен целый ряд пробиотиков, включающие два и более штамма из рода *Bacillus*, биологические свойства которых дополняют друг друга в лечебной эффективности. В связи с этим является актуальным исследование по применению двухкомпонентного пробиотика в комплексном лечении кандидо-ассоциированного пародонтита.

Цель исследования – повышение эффективности комплексного лечения кандидо-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика из спорообразующих бактерий рода *Bacillus*.

Задачи исследования.

1. У коренных жителей города Уфы с ХГП определить удельный вес пародонтита, ассоциированного дрожжеподобными грибами рода *Candida*, изучить видовой и количественный состав в содержимом пародонтальных карманов.
2. Изучить местный и системный иммунитет у пациентов кандида-ассоциированным пародонтитом со средней и высокой степенью количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*.
3. Обосновать применение *Bacillus subtilis* 3Н и двухкомпонентного пробиотика, включающего *Bacillus Subtilis* 11В и *Bacillus Licheniformis* 31, в комплексном лечении кандида-ассоциированного пародонтита путем изучения их антагонистической активности относительно грибов рода *Candida* и пародонтопатогенной микрофлоры.
4. Разработать схему лечения кандида-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика и оценить ее эффективность.
5. Разработать способ хирургического лечения кандида-ассоциированного пародонтита с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем пробиотик *Bacillus subtilis* 3Н. Способ внедрить в клинику и оценить его эффективность.

Научная новизна. Впервые у коренных жителей г. Уфы с ХГП изучен удельный вес заболевания, вызванное грибами рода *Candida*, а также видовой и количественный состав грибов в содержимом пародонтальных карманов. Установлено, что среди ХГП 24,21% составляет ХГП, ассоциированный различными видами грибов рода *Candida*.

Впервые установлена корреляционная зависимость степени обсемененности пародонтальных карманов от наличия грибов на слизистой щеки и небных дужках.

Впервые изучена чувствительность пародонтопатогенной микрофлоры и грибов рода *Candida*, выделенных из содержимого пародонтальных

карманов пациентов кандида-ассоциированным пародонтитом, к двухкомпонентному пробиотику из спорообразующих бактерий рода *Bacillus*, включающего *Bacillus subtilis* 11В и *Bacillus licheniformis* 31, а также к пробиотику *Bacillus subtilis* 3Н.

Впервые у больных кандида-ассоциированным пародонтитом изучен местный и системный иммунитет с учетом степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*. Выявлен дисбаланс в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета.

Впервые разработана схема лечения кандида-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика с учетом обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*, способствующая купированию воспалительного процесса, стабилизации клинических, иммунологических показателей, нормализации микроциркуляции тканей пародонта, окислительно-восстановительного потенциала ротовой жидкости (РЖ) и микробиоценоза пародонтальных карманов.

Впервые разработан способ хирургического лечения кандида-ассоциированного пародонтита с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем пробиотик *Bacillus subtilis* 3Н. Установлено, что разработанный способ обеспечивает радикальное устранение хронического очага инфекции, оптимальные условия для репаративной регенерации кости, в результате уменьшается глубина пародонтальных карманов и подвижность зубов, повышается оптическая плотность кости.

Практическая значимость. Результаты исследования позволяют широко использовать в практическом здравоохранении безопасный, естественный, без побочных эффектов препарат - двухкомпонентный пробиотик из спорообразующих бактерий рода *Bacillus*, включающий *Bacillus subtilis* 11В и *Bacillus licheniformis* 31 в комплексном лечении кандида-ассоциированного пародонтита.

Разработанная схема лечения кандидо-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика способствует нормализации микробиоценоза пародонтальных карманов, купированию воспалительного процесса в тканях пародонта, удлинению периода ремиссии заболевания и повышению эффективности лечения. Результаты, полученные при исследовании местного и системного иммунитета могут быть использованы при диагностике кандидо-ассоциированного пародонтита, а также для критерии оценки эффективности проводимого лечения.

Разработанный способ хирургического лечения с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* 3Н, позволяет избегать послеоперационных осложнений воспалительного характера, приводит к уменьшению глубины пародонтальных карманов, повышению оптической плотности кости альвеолярной части челюсти, уменьшению подвижности зубов и восстановлению их функции.

Методология и методы исследования. Проведенное исследование выполнено на основании комплексного подхода с использованием клинических, инструментальных, микробиологических, иммунологических, функциональных, аналитических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Пародонтопатогенная микрофлора и грибы рода *Candida*, выделенные из пародонтальных карманов, высоко чувствительны к пробиотику из двух штаммов спорообразующих бацилл - *Bacillus subtilis* 11В и *Bacillus licheniformis* 31, а также пробиотику *Bacillus subtilis* 3Н.

2. Кандидо-ассоциированный пародонтит сопровождается изменениями системного, а также местного иммунитета и характеризуется дисбалансом Т- и В-лимфоцитов, субпопуляции Т-лимфоцитов, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, лизоцима РЖ, дисбалансом цитокинов и иммуноглобулинов РЖ.

3. Комплексное лечение кандида-ассоциированного пародонтита, включающее разработанные нами схему применения двухкомпонентного пробиотика и способа хирургического лечения, приводит к купированию симптомов острого воспаления, нормализации и стабилизации клинических и лабораторных показателей, а также длительной ремиссии заболевания.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность результатов научного исследования определяется репрезентативным объемом выборки, научным дизайном двойного слепого рандомизированного проспективного сравнительного клинического исследования с использованием современных клинико-лабораторных, функциональных и статистических методов.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедрах хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, а также терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО Минздрава России, в работу лечебных учреждений: Клиническая стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Стоматологическая поликлиника №2 ГБУЗ РБ, г. Уфа, Стоматологическая поликлиника №9 ГБУЗ РБ, г. Уфа.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автором самостоятельно произведен обзор литературы по основным направлениям исследования, сформулированы его цель и задачи. Лично проведено стоматологическое клиническое обследование, сбор и анализ клинико-анамнестических, лабораторных данных у 384 пациентов с ХГП. На основе полученных данных разработана схема комплексного лечения кандида-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика и способ хирургического лечения с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем пробиотик *Bacillus subtilis* 3Н. Самостоятельно проведено комплексное лечение, в том числе - хирургическое 125 пациентов с кандида-ассоциированным

пародонтитом, проведен статистический анализ и обобщены полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» (Уфа, 2016; 2017; 2018), на научно-практической конференции стоматологов, посвященной к 100-летию РБ и 35-летию КСП ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России Нижневолжского кластера «Жемчужины Урала» (2019), научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Уфа, 2019). Апробация работы проведена на заседании кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, научно-координационного совета по стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (2019).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, из которых 5 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus), 1 – методические рекомендации МЗ РБ. Оформлен один патент на изобретение (Заявка № 2019126234 от 19.08.2019г., приоритетная справка № 2406015 от 21.08.2019г.).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 170 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 36 таблицами, 30 рисунками. Список литературы включает 183 источников, в том числе 76 иностранных.

ГЛАВА 1

1.1 РОЛЬ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОТИТА

В состав постоянной (нормальной) микрофлоры полости рта входят представители нескольких групп микроорганизмов: 1) бактерии; 2) грибы; 3) спирохеты; 4) простейшие; 5) вирусы. Он в количественном и качественном отношении остается относительно неизменным, так как постоянное размножение и приток новых бактерий уравниваются удалением их, главным образом при проглатывании [49].

В ротовой полости обитают до 300 видов бактерий, и этот список ежегодно пополняется. Около половины представителей нормальной (резидентной) флоры являются факультативными и облигатно анаэробными стрептококками, которые представлены в основном *Str. salivarius*, *Str. mutans*, *Str. mitis*, *Str. sanguis* и пептострептококки. Кроме того, резидентную флору составляли вейлонеллы (*V. alcalescens*) (около 25%) и дифтероиды (около 25%). Облигатные анаэробы в полости рта также постоянно представлены группой *Bacteroides*, чаще - *melanogenicus* наряду с *Fusobacterium nucleatum* это так называемая «агрессивная» часть резидентной микробной флоры [97]. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* spp. являясь резидентными, оппортунистическими, условнопатогенными факультативно- анаэробными эукариотами встречаются на слизистой полости рта более чем у половины всего населения, у 70% обследуемых встречается носительство *C. albicans* [95, 116]. В то же время, результаты исследования свидетельствуют о том, что в группе здоровых людей только у 5% пациентов на слизистых оболочках обнаруживаются грибы рода *Candida* [49, 60, 85, 26, 61]. Данные исследования позволяют констатировать, что хроническое носительство грибов у здоровых людей не возникает, а возможно только их транзитное пребывание на слизистых оболочках в течение короткого промежутка времени.

В поддесневой биопленке обнаруживаются те же виды грибов, что и в

полости рта. Частота встречаемости *Candida spp.* у пациентов с клинически интактным пародонтом в биотопе десневой борозды находится в пределах не более 6% случаев [169, 150, 149, 175, 138].

Одним из этиологических факторов воспалительных заболеваний пародонта является зубная бляшка. Продолжительность существования микроорганизмов зубной бляшки зависит от их способности противостоять защитным системам организма человека. Примечательно, что микроорганизмы, у которых особенно хорошо развиты механизмы защиты, обитают в десневой бороздке и пародонтальных карманах. С увеличением глубины бороздки изменяется и показатель окислительно-восстановительного потенциала, и состав микрофлоры. На начальных стадиях формирования зубной бляшки преобладают грамположительные факультативные кокки, затем увеличивается количество грамположительных палочек, а в последующем возрастает количество грамотрицательных анаэробных форм [8, 52, 139, 177, 113, 108, 156, 180].

Из 5 видов рода *Actinobacillus* лишь один в полости рта – *A. actinomycetemcomitans*. В настоящее время имеются данные, указывающие на то, что *A. actinomycetemcomitans* является одним из микроорганизмов, участвующих в деструктивных процессах пародонта. Р.А. Mashimo et al. выделили его у 30% больных ювенильным пародонтитом, а J. Slots et al. связывают с этими бактериями развитие ювенильного пародонтита у 90% больных. Этот микроорганизм не обнаружен у взрослых больных пародонтитом и редко встречается в здоровом пародонте взрослых людей. Однако данные об участии *A. actinomycetemcomitans* в развитии пародонтита у взрослых лиц противоречивы [174, 143, 180].

При пародонтите выделяют ряд грамположительных и грамотрицательных факультативно-анаэробных палочек, которые могут быть связаны с прогрессированием заболевания [84, 130].

В литературе приводятся очень разноречивые данные относительно представительства грибов рода *Candida*. По данным одних исследователей при

ХГП из пародонтальных карманов в 69,2% случаев выделяются *Candida albicans* и *Candida dubliniensis* в то время как вид *C. albicans* обнаруживается и в поддесневой бляшке здоровых людей, а также у пациентов с агрессивным пародонтитом [183]. По данным других исследователей в составе пародонтальных карманов у пациентов с пародонтитом наиболее часто выявляются *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis* and *C. Guilliermondii* [176]. В работах М.А. Джабра с соавторами, в составе поддесневой зубной бляшки также были выявлены различные разновидности *Candida*, основными оказались такие как *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* и *Candida dubliniensis* [170, 161].

Многие исследователи определяют род *Candida* spp., именно как пародонтопатогенный в одном ряду с *Bacteroides* (*Tannerella*) *forsythus*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *Prevotella intermedia*, *A. Actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Streptococcus intermedius*, которые в норме могут встречаться на десне только в 6-12% случаев в виде «здорового носительства» [48]. Более того, у пациентов с рефрактерным пародонтитом в составе поддесневого зубного налета идентифицированы дрожжеподобные грибы рода *Candida* в 14% случаев наряду с уже известными микроорганизмами – «маркерами пародонтита»: *Bacteroides forsythus* (84%), *spirochetes* (83%), *Fusobacterium species* (68%), *Porphyromonas gingivalis* (63%), *Campylobacter rectus* (47%), *Capnocytophaga species* (38%), *Prevotella intermedia* (23%), *Peptostreptococcus micros* (18%), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (16%) [152].

Согласно данным иностранных источников роль грибов рода *Candida* в этиологии заболеваний пародонта определена еще в 1996 г. С тех пор выделена особая форма поражения пародонта – кандидо-ассоциированный пародонтит [97, 124]. Попадая в пародонтальный карман, *Candida* начинает действовать совместно с бактериальными агентами или как кофактор, вызывая продукцию провоспалительных цитокинов, и при этом все больше и больше разрушая зубодесневое прикрепление [37]. В силу чего хронический воспалительный

процесс в пародонте приобретает длительное, торпидное течение со склонностью к рецидивам [62, 35].

В отечественной литературе о роли дрожжеподобных грибов в развитии воспалительных заболеваний пародонта представлены в работах А.С. Носик (2004), С.В. Мелехова с соавт. (2007), О.А. Чепурковой (2008), А.В. Шумского (2008), А.С. Комлевой с соавт. (2010), Г.Д. Бейбулатова (2011, 2014) [58, 46, 98, 104, 36, 6, 7]. Одними исследователями вышеуказанных отечественных авторов установлено, что при воспалительных заболеваниях пародонта в 66,7% случаях высеваются грибы рода *Candida* и при этом в 72% случаях выявляется *Candida tropicalis*, лишь в 6% - *Candida albicans* [46]. Другими исследователями приводятся данные, утверждающие, что при кандидассоциированном пародонтите только у 30% пациентов высеваются в чистой культуре грибы рода *Candida* с высокой количественной обсемененностью пародонтального кармана [93, 58].

В то же время в литературе встречаются данные, отрицающие наличие над- и поддесневой зубной бляшки у пациентов с ХГП грибов рода *Candida* [139, 110].

Кроме того, имеются исследования, в которых указывается на то, что *Candida spp.* играют очень незначительную роль в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваниях пародонта, и то лишь у ВИЧ-положительных пациентов и у пациентов с системными заболеваниями, такими как сахарный диабет, агранулоцитоз [75, 172, 124]. При этом именно у ВИЧ - положительных пациентов установлена инвазия *Candida* в ткани пародонта, что обуславливает некротический характер процесса [120, 115].

По данным Е.О. Кравцовой (1995), в экологически неблагоприятных районах в микрофлоре полости рта по сравнению с нормой уменьшается количество лактобактерий и увеличивается концентрация стафилококков и грибов рода *Candida* [38]. По мнению А.И. Грудянова и О.А. Фроловой, присутствие аналогичных видов микроорганизмов оказывает весьма неоднозначное воздействие на ткани пародонтального комплекса: от весьма

интенсивного до практически нулевого в разных географических регионах [23].

Таким образом, представленные данные относительно состава и распространенности *Candida* в биотопе пародонтального кармана носят зачастую малосопоставимый характер, что, по мнению некоторых ученых, объясняется, в том числе характером питания, географическим положением и даже особенностями климата. В связи с вышеизложенным изучение частоты встречаемости кандиды-ассоциированного пародонтита среди ХГП, вызванного пародонтопатогенной микрофлорой, и видового состава *Candida* в содержимом пародонтальных карманов является актуальным.

1.2 ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДА-АССОЦИИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Основные мероприятия при лечении воспалительных заболеваний пародонта, как ассоциированных с кандидозной инфекцией, так и без таковой, должны быть направлены на ликвидацию воспаления в тканях пародонта, предупреждение прогрессирования процесса, на восстановление структуры пародонта, его функций и на достижение стабильной ремиссии [104, 100, 71, 109, 167].

Лечение и профилактику воспалительных заболеваний пародонта необходимо проводить с учетом местных и общих факторов, играющих ведущую роль в патогенезе пародонтита, ассоциативно воздействуя на иммунную, эндокринную и нервную систему. Выбирая тактику лечения и прогнозируя течение деструктивных процессов в пародонте, стоматолог должен учитывать наличие и особенности течения фоновой патологии [28]. Лечение хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с кандидозной инфекцией, должно включать стандартную терапию, проводимую при ХГП, вызванной пародонтопатогенной флорой, а также должно быть дополнено терапией, направленной на эрадикацию *Candida*, и полноценной коррекцией микробиоценоза на протяжении всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Candida spp. входит в состав нормальной микрофлоры и легко колонизирует слизистые оболочки, поэтому этиотропную терапию рассматривают как удаление возбудителя на период действия предрасполагающих факторов [160]. Это положение определяет важность выявления и коррекции иммунных нарушений и лечения фоновой патологии, в том числе и желудочно-кишечного тракта, а также понимания, что эрадикация возбудителя не является абсолютной и окончательной [43, 166].

При развившейся инфекции и инвазии в ткани для полной элиминации грибов рода *Candida* применяют системные противогрибковые препараты. После перенесенной кандидозной инфекции важна противорецидивная

терапия - разновидность профилактической терапии. Она проводится системно тем же препаратом, но в меньших дозах [80]. Медикаментозная профилактика кандидоза проводится пациентам групп высокого риска, для этого используются местные пероральные антимикотические препараты.

Противогрибковые препараты делят на полиеновые антибиотики (макролиды), препараты из группы азолов и препараты различных групп [51]. К полиеновым антибиотикам относятся: натамицин, нистатин, леворин, микогептин, амфотерицин В. Азольные соединения делятся на несколько поколений:

1-я генерация: клотримазол, амиказол, изоконазол;

2-я генерация: певарил, вагистат;

3-я генерация: низорал, оксиконазол;

4-я генерация: флуконазол, итраконазол, фторконазол.

На сегодняшний день известно много работ, посвященных лечению кандидозной инфекции с применением вышеуказанных противогрибковых препаратов. Анализ результатов лечения показал, что штаммы рода *Candida* spp., выделенные как из пародонтальных карманов имеют наибольшую чувствительность к флуконазолу [148, 150].

При назначении этого препарата per os объем всасывания флуконазола и других азолов в пищеварительной системе составляет более 90%, эти препараты практически полностью адсорбируются из верхних отделов ЖКТ, не достигая уровня подвздошной кишки, где наблюдается наиболее высокая колонизация *Candida* spp., что ограничивает их применение при кишечном кандидозе [28].

Необходимо также учитывать, что штаммы *C. albicans* резистентны к флуконазолу в случае повторных курсов терапии [76, 54, 125, 118]. Резистентны к флуконазолу и другие представители рода *Candida* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis*) [158]. Среди причин резистентности грибов к антимикотическим препаратам авторы называют недостаточное внутриклеточное содержание азолов, вследствие нарушения проницаемости,

блокирования транспортных систем клетки, присутствие множественных лекарственных генных продуктов типа гликопротеина. Еще один важный механизм резистентности - образование микроорганизмами биопленок, препятствующих воздействию антифунгальных агентов [162, 121].

В работах некоторых исследователей показана высокая чувствительность *C. albicans* к амфотерицину В и 5-флюороцитозину, и устойчивость штаммов к азолам - флуконазолу, миконазолу и клотримазолу [40, 133]. Учитывая появление у *Candida* перекрестной резистентности к азолам, наиболее оптимальной схемой терапии принято считать применение амфотерицина В и новых препаратов генерации триазолов (вориконозол, равуконазол и позаконазол) [51, 142, 150]. Результаты применения новых антимикотических препаратов, таких как позаконазол, показывают высокую активность препарата к большинству видов *Candida* [147], высоко эффективным является и сертаконазол, действующий локально в ротовой полости [160].

В.Н. Царев с соавт. (2005), сравнивая чувствительность штаммов грибов при кандидозно-ассоциированном пародонтите, установили максимальную чувствительность *Candida spp.* к препаратам группы триазола (дифлюкан и итраконазол) [76, 85].

По мнению О.А. Чепурковой (2008, 2011) при лечении пациентов с хроническом генерализованным пародонтитом, ассоциированным с *Candida spp.*, необходимо воздействовать на микст- паразитоценоз ротовой полости [98, 99], применяя такие препараты широкого спектра действия, как антисептики [93, 96]. Несомненное преимущество антисептиков - возможность местного применения, практически позволяющего избежать системных побочных негативных воздействий [24]. В целом ряде клинических исследований показана выраженная противогрибковая активность таких антисептических препаратов, как хлоргексидина биглюконат, триклозан цетилперидинхлорид, сангвинарин-хлорид, гексетидин, мирамистин, [9, 114, 179, 178, 122]. Исключение составляет

сочетанное применение нистатина и хлоргексидина в силу образования низкорастворимой соли и инактивации препаратов [114].

Большинство авторов рекомендует при неосложненном кандидозе ротовой полости в качестве терапии первой линии проводить местное противогрибковое лечение. Системная противогрибковая терапия кандидоза полости рта назначается пациентам с непереносимостью или резистентностью к местному лечению, пациентам с высоким риском развития генерализованных инфекций. Системная терапия может сочетаться с местным лечением для уменьшения дозы или продолжительности системного воздействия [19, 111, 182].

Антифунгальная терапия при кандидоза-ассоциированном пародонтите должна сочетаться с лечением фоновых заболеваний, коррекцией выявленных иммунных нарушений, эндокринопатий (чаще сахарного диабета); устранением нарушений микроциркуляции [155]. Можно согласиться с мнением ряда авторов о том, что тактика лечения кандидоза слизистых оболочек внекишечной локализации только местными противогрибковыми средствами или препаратами системного действия, адсорбирующимися в ЖКТ, по своей сути ошибочна [28, 17]. Известно, что источником лимфогематогенного распространения вирулентных штаммов *Candida*, вызывающих системный кандидоз, является кишечник, без эрадикации грибов в его просвете терапия оказывается неэффективной или имеет кратковременный эффект [153, 163].

Важным компонентом лечения кандидоза пищеварительного тракта, в том числе и ротовой полости, является коррекция микробиологических нарушений с использованием пре- и пробиотиков [12, 128, 135]. Микроорганизмы, входящие в состав пре- и пробиотиков (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *B. subtilis*, *Saccharomyces boulardii* и др.), обладают антагонизмом относительно грибов рода *Candida*, что реализуется путем конкуренции за питательные субстраты и синтеза антикандидозных метаболитов [74]. Также предполагается способность лактобактерий угнетать цитоадгезию *Candida*

albicans благодаря маскировки рецепторов на эпителиальных клетках [44]. Напротив, другими исследователями не получено доказательств эффективности использования пробиотиков при кандидозе [134].

Эффективность пробиотиков при кандидозе различной локализации определяется иммуномодулирующими свойствами резидентной микрофлоры человека. Это и неспецифическая защита от бактерий, вызывающих кишечные инфекции, основанная на микробном антагонизме, и участие в выработке антител, и витаминсинтезирующая функция микроорганизмов, в частности, участие в синтезе витаминов [14]. Резидентная микрофлора играет важную роль в формировании иммунокомпетентных органов и тканей макроорганизма, является важнейшим стимулятором пролиферации плазматических клеток, оказывает существенное влияние на уровень в биологических жидкостях лактоферрина, обладающего бактериостатическим эффектом [157].

Термин «пробиотик» (от лат. pro bio — для жизни) как антоним названия «антибиотик» был предложен немецким бактериологом и гигиенистом Вернером Коллатом (Werner Kollath, 1892—1970) в 1953 г. [165]. В 1989 г. R. Fuller сформулировал определение понятия «пробиотик» как «живая микробная кормовая добавка, которая оказывает полезное действие на животного-хозяина путем улучшения его кишечного микробного баланса» [136]. Это последнее определение пробиотиков прочно укрепилось в научной литературе до настоящего времени. Позднее этот термин был закреплен законодательным актом в октябре 2001 г. на совместном заседании ассамблеи Всемирной организации здравоохранения (WHO) и Организации ООН по вопросам продовольствия и сельского хозяйства (FAO) [171].

Бактерии пробиотиков классифицированы Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) как абсолютно безопасные вещества (GRAS). Пробиотики широко представлены бактериями рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Другие микроорганизмы, также отнесенные в эту группу, включают дрожжи и грибы, например

Saccharomyces cerevisiae, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Schizosaccharomyces boulardii*. Существуют критерии идеального микроорганизма, используемого в качестве пробиотика [154]:

- высокая жизнеспособность и толерантность к низким значениям pH и кислотам;
- не гидролизоваться пищеварительными ферментами и не всасываться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта;
- являться селективным субстратом для одного или нескольких родов полезных бактерий;
- изменять баланс микрофлоры в сторону более благоприятного для организма-хозяина состава;
- индуцировать полезные эффекты на уровне не только желудочно-кишечного тракта, но и организма в целом.

Особое внимание уделяется дозировке пробиотиков, требуемых для соответствующего лечения: $1 \cdot 10^8$, $1 \cdot 10^9$, $1 \cdot 10^{10}$ КОЕ. Это очень важно, так как имеются сведения о некоторых явлениях бактериемии у людей с ослабленным иммунитетом [129].

Исследованиями С. Cutler и R. Jotwani (2006) установлено, что в межзубных сосочках имеются зоны скопления лимфоидных клеток, которые, как предполагалось ранее, характерны только для слизистых оболочек кишечника [123]. Показано, что пробиотики способны стимулировать дендритные клетки, а те в свою очередь оказывают модулирующее действие на Т-хелперы (Th1 и Th2), отвечающие за врожденный иммунитет. Поэтому принято считать, что пробиотики поддерживают неприкосновенность врожденного иммунитета через связывание с рецепторами дендритных клеток. Пробиотики не только вызывают реакцию защитных клеток, они также не оказывают и повреждающего действия на клетки и ткани хозяина, в частности ткани пародонта. Установлено, что бактериальные клетки связываются с клетками организма-хозяина путем адгезии [140].

Имеются данные, что некоторые пробиотики, а именно *Lactobacillus*

salivaris и *Lactobacillus gasseri*, оказывают сильное влияние на жизнеспособность пародонтопатогенных бактерий [129]. *Lactobacillus reutri* способны выделять белок бактериоцин, который дает сходный с реуциклином антибиотический эффект, он тормозит рост патогенов и обладает противовоспалительным свойством [117], о чем свидетельствует уменьшение количества провоспалительных цитокинов в десневой жидкости [173]. Такими же свойствами обладает *Weissella seberia*, которая синтезирует в большом количестве фермент каталазу [151].

Т. Hirota и соавт. (1992) изучали биологические возможности *Lactobacillus helveticus*. Авторы выявили, что данный вид бактерий способен выделять пептид, оказывающий стимулирующее действие на остеобласты, и тем самым влияет на процессы остеогенеза [132].

В 1994 г. впервые в России был предложен способ лечения пародонтита с использованием препарата на основе ацидофильных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*) [57]. Таблетки данного препарата (1 доза $1 \cdot 10^7$ КОЕ) представляют собой микробную массу живых ацидофильных лактобактерий *Lactobacillus acidophilus*, лиофильно высушенную и спрессованную. Позднее была внедрена методика лечения пародонтита путем применения препарата на основе бифидум бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum*) в таблетках (1 доза $1 \cdot 10^7$ КОЕ) с препаратом на основе ацидофильных лактобактерий [20, 22, 25]. Препарат на основе бифидум бифидобактерий состоит из живых, антагонистически активных штаммов *Bifidobacterium bifidum*, лиофилизированных с добавлением сахаро-желатино-молочной среды.

По данным А.И. Грудянова и соавт. (2006), несмотря на клиническую эффективность, антисептические препараты приводят к полному дисбалансу резидентной микробной флоры и развитию дисбактериоза. Так, применение 2%-го раствора хлоргексидина биглюконата в течение 4-х недель приводило к увеличению выделения *Candida albicans* на слизистой полости рта до 60%. [13]. Использование пробиотиков в комплексном лечении больных пародонтитом приводит к нормализации состояния аутофлоры, к

восстановлению иммунного статуса, исчезновению аллергических проявлений [21].

В исследованиях В.Н. Царева с соавт. (2004) продемонстрировано, что обработка пародонтальных карманов коллагеном, содержащим *Lactobacillus casei*, уменьшает частоту изоляции агрессивных микробных представителей таких как *Bacteroides*, *Actinomyces*, а также *C.albicans* и обеспечивает длительность, ремиссии пародонтита до 12 месяцев [74].

Известно также эубиотик – смесь на основе бифидум бифидобактерий штамм (*Bifidobacterium bifidum* №1), ацидофильных лактобактерий (3 штамма *Lactobacillus acidophilus*), ацидофильных лактобактерий (штаммы *L. plantarum* и *L. fermentum*) и лактобактерий вместе с бифидобактериями и энтерококками) [69, 20, 21]. Помимо перорального применения, предложен способ лечения пародонтита взвесью препарата на основе ацидофильных лактобактерий (штаммы *L. plantarum* и *L. fermentum*) [22]. Содержимое ампулы разводят в 1 мл дистиллированной воды и полученную смесь ежедневно вводят на ватных турундах в пародонтальные карманы на 30 мин в течение 4 нед.

В 2005 г. P. Krasse и соавт. предложили включать пробиотики в состав жевательной резинки для лечения гингивита. Исследование проводили у 59 пациентов с гингивитом средней степени тяжести. Всем пациентам в течение 14 дней 2 раза в день предлагалось жевать жевательную резинку, в составе которой был включен *L. reuteri* в концентрации $1 \cdot 10^8$ КОЕ. Через 2 нед в группе обследуемых, употреблявших жевательную резинку с пробиотиком, отмечалось улучшение клинических показателей тканей пародонта [126].

Имеются также исследования, где предлагается полоскание полости рта раствором пробиотика из штаммов *Weissella cibaria* в объеме 15 мл [151]. Полоскание проводилось днем и вечером после чистки зубов. Отмечено, что у пациентов, которым давали пробиотик, количество зубного налета уменьшалось на 20%. Сделан вывод, что бактерии *Weissella cibaria* обладают способностью угнетать формирование микробных сообществ. Свое действие

пробиотики оказывают не только путем местного применения в ротовой полости, но и при приеме препаратов *per os*. Это было продемонстрировано в эксперименте на животных, у которых после приема пробиотиков внутрь снижалось количество *Aggregatebacter actinomycetum comitans* [145].

D. Ricca и соавт. (2007) [112] и M. Keller и соавт. (2011) [131] изучили влияние бактерий *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus reutri* на активацию лейкоцитарных медиаторов воспаления. Согласно полученным результатам, снижался уровень провоспалительных цитокинов в десневой жидкости, и клинически наблюдалось исчезновение симптомов гингивита.

В 2007 г. W. Teughels и соавт. [141] провели экспериментальные исследования на 32 собаках породы гончая. Животным искусственно были созданы пародонтальные карманы, обсемененные *Streptococcus sanguis* КТН-4, *Streptococcus salivarius* TOVE и *Streptococcus mitis* BMS. Через 1, 2 и 4 нед результаты показали уменьшение кровоточивости десен, снижение количества аэробных бактерий *Campylobacter rectus*, переколонизацию пародонтальных карманов стрептококками. Предложена схема создания временного искусственного микробиоценоза с помощью штаммов *Lactobacillus acidophilus* для комплексного лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, вызванных патогенными и условнопатогенными микроорганизмами [15]. Разработан и защищен патентом способ доставки к тканям пародонта штаммов *Lactobacillus* (патент №2240771 от 29.10.03), иммобилизованных на коллагене. После лечения пациентов с пародонтитом данный способ позволил достичь срока ремиссии до 6-9 мес [64]. Использование препарата, содержащего штаммы лактобактерий — *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* и бифидобактерий — *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* не менее 10⁸-10⁹ КОЭ/мл в виде аппликаций или употребления молочнокислых продуктов с лактобактериями обеспечивает в полости рта снижение количества стафилококков, кишечной палочки до нормы и увеличение концентрации лактофлоры [65, 164]. Лечение пародонтита средней и тяжелой степени также

проводилось путем назначения пробиотика из штаммов *Bacillus subtilis* [94, 18]. Для лечения пациентов с хроническим пародонтитом был обоснован и разработан состав лечебного геля, включающего иммуномодуляторы с эубиотиком из штаммов *Bacillus cereus* I., благодаря которому в полости рта происходит элиминация энтеропатогенных бактерий штаммов *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, бактерий рода *Proteus* и т.п. [29].

Г.С. Пашкова (2010) предложила проводить лечение пациентов с пародонтитом с использованием перорально препарата на основе *Bifidobacterium bifidum* №1 в количестве 20 доз в сутки в течение 15 дней. Автор сделала вывод, что в комплексном лечении хронического пародонтита средней степени тяжести пробиотикотерапия является эффективной и может служить альтернативой антибактериальной терапии [66].

Также опубликованы сообщения об использовании пробиотиков для лечения микозов слизистой оболочки полости рта, вызванных *Candida albicans*. Применение пробиотиков у пожилых пациентов позволило снизить распространение *Candida spp.* и улучшить функцию слюноотделения [168]. Для лечения кандидо-ассоциированного пародонтита была предложена комплексная схема лечения, включающая использование антисептиков и пробиотиков основе штаммов *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum* и *Bifidobacterium bifidum* №1 [72].

Таким образом, пробиотики являются аналогами антибиотиков по механизму действия на вирулентную микрофлору. Основное их отличие заключается в том, что, во-первых, они не вызывают сильную реакцию со стороны иммунокомпетентных клеток, а, во-вторых, являются собственной резидентной микрофлорой организма-хозяина. Данные литературы показывают, что внедрение пробиотиков в стоматологическую практику не получает еще широкого распространения ввиду отсутствия больших рандомизированных исследований в стоматологии.

1.3 МЕХАНИЗМ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИЙ РОДА *BACILLUS*

Пробиотики из бацилл обладают широким диапазоном лечебно-профилактического действия, безвредны для организма, экологически безопасны. Это их большое преимущество перед химиотерапевтическими препаратами. Они широко используются в медицине, особенно препараты из бактерий рода *Bacillus* [73, 87].

Помимо биопрепаратов из бацилл на основе одного антагонистически активного штамма, предложен целый ряд комплексных препаратов, включающие два и более штамма из рода *Bacillus*, биологические свойства которых дополняют друг друга в лечебной эффективности.

B. subtilis оказывает многофакторное лечебное действие. Они продуцируют *B. Subtilis* бактериоцины, подавляющие рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, способствуют образованию высокоактивных ферментов: протеаз, рибонуклеаз, трансаминаз и других, продуцируют субстанции, нейтрализующие бактериальные токсины. Доказательством безвредности для макроорганизма служат экспериментальные данные о том, что уже через несколько дней после парентерального введения *B. subtilis* элиминируется из крови [82, 83, 92].

Бациллы проникают из желудочно-кишечного тракта в кровь, а оттуда в очаг поражения, сохраняют жизнеспособность, продуцируют антибиотики, протеолитические ферменты и иммуномодуляторы. Установлено, что после перорального приема, уже в первые минуты через слизистые ротоглотки, пищевода и желудка примерно 0,1% от общего числа бактерий проникают в паренхиматозные органы – «бессимптомная транслокация микроорганизмов», она длится 6-8 часов после однократного приема препарата до элиминации микробных клеток из органов, во время которой осуществляется воздействие препарата на макроорганизм. Некоторые авторы считают, что при пероральном приеме максимальное воздействие споровых микроорганизмов

осуществляется в первые 2 часа, когда происходит процесс прорастания спор, сопровождающийся наиболее интенсивной продукцией физиологически активных веществ [87]. По данным двумерного электрофореза, в течение 0-10 минут после прорастания спор *B. subtilis* 168 синтезируется 65 экзобелков, 10-20 минут синтезируется 210 белков, а всего в ходе вегетативного роста клеток продуцируется 260 белков [146].

Есть предположение, что явление транслокации микроорганизмов в органы и ткани здоровых индивидуумов представляет собой эволюционно сформировавшийся динамический процесс, во многом определяющий становление общей нормальной микрофлоры в формировании защитных реакций макроорганизма. Транслокация бацилл в кровь и органы теплокровных не вызывает у них каких-либо патологических изменений и этот процесс следует рассматривать в качестве одного из начальных звеньев естественного механизма стимулирования неспецифической резистентности макроорганизма в отношении всех микроорганизмов. При этом совершенно не исключаются возможные неблагоприятные последствия для макроорганизма в тех случаях, когда осуществляется проникновение патогенных микроорганизмов или таковое происходит на фоне существенного общего или локального ослабления защитных механизмов.

В свете понятия об экзогенном компоненте нормальной микрофлоры, поступающей с пищей, воздухом, водой, и связанных с ней транслокацией в органы и кровь подтверждается целесообразность именно перорального введения пробиотиков, разработанных на основе экзогенных компонентов нормальной микрофлоры [73].

Антагонистическое действие бацилл осуществляется за счет продукции различных по природе биологически-активных веществ: полипептидных антибиотиков, лизоцима, литических ферментов [88]. Высокая ферментативная активность бацилл имеет положительное значение с точки зрения обогащенного желудочного секрета дополнительными, в том числе парадигестативными ферментами. V. Guida, R. Guida (1978) полагают, что

бактерии рода *Bacillus*, действуют как динамический биокатализатор, продуцируя ферменты, витамины, аминокислоты. Показано, например, что культуры, входящие в состав биоспорина или бакотерии-SL, характеризуются выраженной пектолитической активностью (0,1-0,2 ед/мл), целлюлозолитическими свойствами, синтезируют комплекс протеолитических ферментов (общая протеолитическая активность – 4,2-5,7 ед/мл), амилазу (11-15 ед/мл) и липазу (70-127 ммоль олеиновой кислоты/мл¹/ч⁻¹) [82]. Культуральная жидкость штамма *B. subtilis* содержит следующие ферментативные активности: 1,3-1,4 глюканазу, 1,3-1,4 глюкозидазу, б-эндоклюканазу, ксиланазу, 20-30 ед. амилазы, глюкоамилазу, протеазу нейтральную, протеазу кислую, протеазу щелочную. Синтезируют ферменты, способные к преобразованию желчных кислот [103]. Массивное поступление названных ферментов в желудочный секрет способствует нормализации процессов пищеварения, что имеет немаловажное значение.

Положительную восстановительную роль играет также способность бацилл продуцировать в значительных количествах экзоцеллюлярные аминокислоты, в том числе незаменимые. Исследованы штаммы *B. subtilis*, которые продуцировали (в мг/л): треонин – до 60, глутаминовую кислоту – до 523, аланин – до 249, валин – до 463, тирозин – до 144, гистидин – до 107, орнитин – до 176 и другие аминокислоты [73]. Штамм *B. subtilis* ВКПМ-4671 [102] способен синтезировать до 17 г/л L-фенилаланина, незаменимой аминокислоты. *B. subtilis* используется в промышленных целях как продуцент а-триптофана, одной из важнейших незаменимых аминокислот, которую используют в качестве кормовой добавки в животноводстве и птицеводстве с целью балансировки аминокислотного состава кормов.

В литературных источниках проводятся данные о способности бацилл стимулировать выработку эндогенного альфа- и гамма-интерферона.

Так у бактерий рода *Bacillus* установлена конститутивная способность синтезировать и выделять в среду особые углеводосвязывающие белки – лектины, обладающие широким спектром медико-биологической активности.

Внеклеточные лектины бацилл представляют собой термостабильные гликопротеины с уникальной специфичностью к сиаловым и уроновым кислотам. Они являются индукторами синтеза гамма-интерферона, превышающими по активности общепринятые коммерческие интерферогены (Кон А, ФГА) и отличающиеся от последних отсутствием токсических и аллергенных эффектов [73]. При изучении механизма воздействия лектинов на макроорганизм обнаружены их избирательное действие на различные этапы иммуногенеза (в частности селективно модулировать Т- и В-лимфоциты), противоопухолевый эффект по отношению к новообразованиям различного генеза.

Исследования показывают, что препараты-пробиотики оказывают иммуномодулирующее действие, восстанавливая нарушенный иммунный статус, увеличивают продукцию эндогенного интерферона, усиливают функциональную активность макрофагальных клеток, повышают фагоцитарную активность лейкоцитов крови – моноцитов и нейтрофилов [73].

В ряде работ по изучению механизма лечебного действия пробиотиков на основе аэробных бацилл, указывается на значение таких экзогенных метаболитов бацилл, как экзополисахариды, которые являются стимуляторами защитных реакций макроорганизма [73].

В свете новых представлений, лечение дисбактериозов связывают с поисками веществ, влияющих на состав и свойства энтеральной среды. Предлагается использовать низкомолекулярные ауторегуляторные факторы роста бактерий, выделяемых из культуральной среды ряда микроорганизмов.

Получен препарат подобного действия «Актофлор» и показана перспективность его применения, особенно для детей неонатального возраста [68].

Поскольку при использовании биопрепаратов из бактерий рода *Bacillus* лечебной практике регистрируется многосторонний положительный клинический эффект.

В.А. Вьюницкой и соавт. (1990) изучено антитоксическое действие

штаммов рода *Bacillus*. В экспериментах на беспородных и мышах линии СВА использовали стафилококковый экзотоксин и сальманеллезный эндотоксин. Показано, что введенный перорально биопрепарат из *B. subtilis* 945 проявляет антитоксическое действие, степень которого зависит от интервала между введением препарата и токсина. В сравнительных экспериментах показано, что биопрепарат из бацилл близок по антитоксической эффективности к вилозену или камизолу. Вероятно, что антитоксическое действие препарата из бацилл определяется их способностью дезинтегрировать высокомолекулярные белки за счет выработки протеолитических ферментов.

Рассматривая описанные выше общие реакции организма теплокровных на пероральное введение биопрепаратов из бацилл, не следует недооценивать и локальные процессы, связанные с поступлением бацилл из желудка в последующие отделы пищеварительного тракта. Установлено, что бациллы персистируют в кишечнике, оказывая свое биологическое действие в разное время, что носит индивидуальный характер и связано с генетическими особенностями макроорганизма. В полости кишок, так же как и в полости желудка, проявляется прямое антагонистическое действие бацилл, которое носит преимущественно избирательный характер в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов. В то же время бациллы, входящие в состав биопрепаратов, характеризуются отсутствием антагонизма в отношении представителей нормальной микрофлоры, что в определенной степени связано с их филогенетической общностью [45].

Изучение адгезивной активности производственных штаммов рода *Bacillus* показало, что они обладают низким индексом адгезивной активности к эритроцитам и слабой или средней адгезивностью к эпителиальным клеткам кишечника. Штаммы *B. subtilis* 534 и 3 имеют больше адгезинов к рецепторам энтероцитов, штамма *B. licheniformis* – к колоноцитам, т.е. у разных штаммов имеются адгезины к рецепторам разных клеток кишечника [87]. Бациллы не формируют биопленок, поскольку их адгезивные свойства слабо выражены. Их активность осуществляется в просвете кишечника и связана прежде всего

не с конкурентными взаимоотношениями за места прикрепления к слизистой, а с высокой антагонистической активностью в отношении патогенных микроорганизмов, не оказывая антагонистического действия на представителей нормальной микрофлоры, что создает условия для бесконкурентного восстановления аутофлоры [86, 87].

Пробиотики комбинированные из 2-х и более штаммов по спектру антагонистической активности и эффективности действия превосходят моноштаммовые препараты [3, 4].

Предложен комплекс из 2-х штаммов споровых бактерий *Bacillus subtilis* 11 В и *Bacillus licheniformis*. Оба штамма обладают выраженной антагонистической активностью к патогенным и условно-патогенным бактериям и дрожжевым грибам рода *Candida*. Максимальное физиологическое действие штамм *B. subtilis* способен проявить в аэробных условиях, тогда как штамм *B. licheniformis* способен расти и проявлять антимикробные свойства в условиях с пониженным содержанием кислорода [5].

Штамм *Bacillus subtilis* 11 В депонирован под номером ВКМ В- 2218Д во Всероссийской коллекции микроорганизмов ИБФМ РАН 19.08.1999 г.

Штамм *B. subtilis* 11 В устойчив к действию антибиотиков пенициллинового ряда (β -лактамным антибиотикам: пенициллину, карбенициллину, ампициллину, азлоциллину), полимиксину, азтреонаму (зона задержки роста менее 8 мм), малочувствителен линкомицину, ванкомицину, тетрациклину (зона задержки роста менее 15 мм) [5].

Штамм *Bacillus licheniformis*, характеризуется антагонистической активностью в отношении ряда патогенных и условно патогенных бактерий и является факультативным анаэробом [32, 33].

Бактерии *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* являются природными индукторами интерферонов, то есть активно стимулируют в организме образование собственных эндогенных интерферонов. Этот путь более естественен, чем введение искусственных интерферонов любым способом, и

соответствует природному пути повышения интерферогенеза [2].

Размножаясь, бактерии своими протеазами лизируют все не свойственные организму чужеродные белки. При этом уничтожаются бактериальные токсины и дефектные клетки, повышается иммунный статус организма, стабилизируются регенерационные процессы тканей организма.

Препарат на основе комплекса пробиотических штаммов угнетает рост тест-штаммов: *Shigella* НК 599, *S. sonnei* 318, *S. flexneri* 73, *Salmonella C infantis* 155, *Salmonella D enteritidis* 25, *Staphylococcus aureus* «Никифоров», *S. aureus* «Филиппов», *Escherichia coli* 157, *Proteus mirabilis* 237, *P. vulgaris* 177, *Candida albicans* 885-653 в зонах не менее 10 мм [5].

Лекарственная форма выпуска комплексного пробиотика представляет собой гомогенную суспензию с осадком желтовато-коричневого цвета, легко разбивающимся при встряхивании.

В 1 мл препарата содержится не менее 1×10^9 живых клеток бактерий штаммов *B. subtilis* 11В и *B. licheniformis* 31.

Таким образом, вышеуказанные механизмы лечебно-профилактического действия пробиотиков на основе бактерий рода *Bacillus* позволяют использовать их в стоматологической клинике при воспалительных заболеваниях тканей полости рта и челюстно-лицевой области, в том числе при кандидо-ассоциированном пародонтите.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика материала

Исследования проводили у 384 больных в возрасте от 18 до 59 лет с ХГП в стадии обострения, относящихся по состоянию здоровья к II группе здоровья, а также к III группе здоровья при полной компенсации.

В соответствии с поставленными задачами работа выполнялась в четыре этапа. На первом этапе с целью определения удельного веса больных с кандидо-ассоциированным пародонтитом обследовано 384 человек города Уфы с ХГП. Вначале диагноз ставился предварительно с учетом особенностей клинического течения кандидо-ассоциированного пародонтита. Затем для подтверждения диагноза проводилось микробиологическое исследование содержимого пародонтальных карманов. Микробиологическое исследование включало микроскопию и культуральный посев. Кроме того, проводилась геноидентификация грибов с применением ПЦР. Материалом для микробиологического исследования также служили соскобы из слизистой щеки и зева. У больных с подтвержденным диагнозом проводили количественную обсемененность пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida* (КОЕ/мл).

На втором этапе исследования определялась чувствительность грибов рода *Candida*, выделенных из содержимого пародонтальных карманов (клинических изолятов), а также шести референтных штаммов грибов на двухкомпонентный пробиотик, включающий *Bacillus Subtilis* 11В и *Bacillus Licheniformis* 31, а также на пробиотик *Bacillus Subtilis* 3Н, входящий в состав пластины, используемой при хирургическом лечении для замещения костной полости.

На третьем этапе была разработана схема применения двухкомпонентного пробиотика в комплексном лечении кандидо-ассоциированного пародонтита и оценка ее эффективности клиническими и лабораторными методами исследования. Для оценки эффективности разработанной схемы применения

двухкомпонентного пробиотика были сформированы две группы. Первую группу составили 65 больных кандидо-ассоциированным пародонтитом, у которых обсемененность пародонтальных карманов была оценена как средняя - > 3 и < 6 КОЕ/мл, а вторую – 60 больных с высокой степенью обсемененности (> 6 КОЕ/мл).

В каждой группе были определены три подгруппы: А, Б и В.

У больных IA и ПА группы проводили общеизвестное комплексное лечение, IB и ПБ – в комплексное лечение включали двухкомпонентный пробиотик местно, а IV и ПВ – местно и per os.

Далее на основании полученных результатов клинических, иммунологических, микробиологических, биохимических и функциональных методов исследования была оценена эффективность разработанного комплексного лечения кандидо-ассоциированного пародонтита, включающего двухкомпонентный пробиотик.

На четвертом этапе был разработан способ хирургического лечения ХГП, ассоциированного грибами рода *Candida* с применением пластины, содержащей коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus Subtilis* 3Н и оценены ближайшие и отдаленные результаты.

Критерии включения пациентов в исследование:

- пациенты (коренные жители города Уфы) кандидо-ассоциированным пародонтитом (титр грибов рода *Candida* >3 КОЕ/мл); отсутствие дисбиоза;
- возраст от 18 до 59 лет, пол – мужской и женский;
- группа здоровья пациентов: II группа; III группа здоровья при полной компенсации
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- пациенты моложе 18 и старше 59 лет; наличие дисбиоза;
- наличие в полости рта ортодонтических аппаратов, съемных конструкций;
- декомпенсированные формы соматических заболеваний, злокачественные опухоли, сахарный диабет;

- пациенты, не являющиеся жителями города Уфы;
- острый инфаркт миокарда, перенесенный менее чем 6 месяцев до исследования;
- острое нарушение мозгового кровообращения, развившийся менее чем 6 месяцев до исследования;
- ВИЧ-инфекция, активный туберкулез;
- отказ подписать информированное согласие.

Все исследования проводились в соответствии с этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.) и ФЗ РФ от 21.11.2011 г. за №323-ФЗ об охране здоровья граждан. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО БГМУ. Все пациенты получали подробную информацию об исследовании и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагностику заболеваний пародонта проводили в соответствии с классификацией, утвержденной на XVI Пленуме правления Всесоюзного Общества стоматологов (1983). При этом использовали клинические, лабораторные, рентгенологические и функциональные методы исследования.

2.2 Клинические методы исследования

Клиническое обследование больных начинали с выявления жалоб, изучения анамнеза жизни и заболевания. Осмотр проводили по общепринятым правилам. Вначале осматривали преддверие полости рта, отмечали его глубину, цвет и влажность слизистой оболочки, выраженность и напряжение уздечек губ и языка, положение прикрепленной десны и щечно-десневых складок. Градуированным зондом измеряли глубину преддверия полости рта, ширину прикрепленной десны, глубину десневой бороздки и рецессии десны. Обращали внимание на состояние десны, на ее цвет, плотность, кровоточивость, гипертрофию, отечность, болезненность. Затем определяли вид прикуса, наличие деформаций, выявляли наличие супераконтрактов. Определяли степень подвижности каждого зуба, глубину пародонтальных карманов.

Для оценки состояния тканей пародонта в клинических условиях использовали следующие показатели:

- пародонтальный индекс по Russel (PI);
- упрощенный индекс гигиены (Грина-Вермиллиона — УИГР, ОНІ-S, 1964);
- папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА);
- индекс кровоточивости десен;
- проба Шиллера-Писарева.

Полученные данные фиксировали в специально составленной карте.

Определение пародонтального индекса по Russel.

Наличие и степень деструкции тканей пародонта оценивали при помощи пародонтального индекса по Расселу [30]. Проводилось измерение глубины десневой борозды и пародонтального кармана в 4-х точках с помощью пародонтального зонда Goldman-Fox (Hu-Friedy Mfg. Co. Inc., USA). Определение глубины пародонтальных карманов – один из основных диагностических тестов при выявлении тяжести деструктивных поражений пародонта. В норме глубина десневой борозды не более 2-3 мм. Принцип зондирования пародонтального кармана заключался в измерении глубины погружения вертикально поставленного зонда между десной и зубом. Точкой отсчета при этом является свободный край десны. При пальпации десны отмечали наличие серозного и гнойного экссудата.

Оценку индекса проводили в баллах по следующей шкале:

- 0 – интактный пародонт;
- 1 – гингивит, при этом воспаление имеется не полностью вокруг всего зуба, а только на определенном участке;
- 2 – воспаление, отек десны распространены по всему периметру зуба, но пародонтальный карман отсутствует, зубодесневое соединение сохранено;
- 6 – имеется пародонтальный карман разной глубины, но зуб устойчив, его функция не нарушена;

8 – имеется пародонтальный карман, нарушение функции зуба: зуб подвижен, при перкуссии издает глухой звук.

После вычисления основного значения определяли стадию заболевания пародонта: индекс от 0,1 до 1,0 соответствует начальной и I стадиям заболевания; 1,5-4 – второй стадии; 4,0-8,0 – третьей.

Определение индекса гигиены по методу Грина-Вермиллиона (УИГР, ОНI-S). Метод основан на количественном изучении зубного налета и зубного камня. Общая оценка гигиенического состояния полости рта проводилась на «зубах Рамфьорда»: 1.6, 1.1, 2.4, 3.1, 3.6, 4.4 [Ramfjord S. P., 1959], в качестве красителя использовали эритрозин в таблетках. Для оценки количества зубного камня красители не использовали, поскольку он и без того хорошо виден. Если какой-либо из оцениваемых зубов отсутствовал, то мы определяли налет на соседнем зубе той же группы (премоляры, моляры, резцы).

Цифровое выражение гигиены полости рта представляет собой результат деления суммы показателей в области всех зубов на количество зубов, то есть на 6 [30].

ОНI-S - сумма значений налета/количество поверхностей + сумма значений камня/количество поверхностей (таблица 1).

Таблица 1 – Интерпретация индекса Грина-Вермиллиона

Значение ОНI-S	Оценка ОНI-S	Оценка гигиены полости
0-0,6	Низкий	Хорошая
0,7-1,6	Средний	Удовлетворительная
1,7-2,5	Высокий	Неудовлетворительная
>2,5	Очень высокий	Плохая

Для учета воспалительного процесса в тканях десны использовали **индекс РМА** в модификации С. Парма, 1947 [30]. Индекс основан на учете воспаления в разных зонах десны (в баллах) в области всех зубов: межзубных сосочках (Р), в маргинальной (М) и прикрепленной десне (А).

- 1 – воспаление на уровне межзубного сосочка;
- 2 – воспаление захватывает краевую десну;
- 3 – воспаление распространено на прикрепленную десну.

Полученная сумма баллов делится на количество обследованных зубов (по Парма – результат умножается на 100 и выражается в процентах). Хотя индекс РМА рекомендован для изучения гингивита, при пародонтите этот индекс также значим, потому что эффект лечебных (особенно консервативных) вмешательств в первую очередь сказывается на мягких тканях. В норме РМА равен нулю. Чем больше цифровое значение индекса, тем выше интенсивность гингивита.

Оценочные критерии:

- менее 30% легкая степень тяжести гингивита;
- 31-60% средняя степень тяжести;
- 61% и более тяжелая степень тяжести.

Самым высокоспецифичным и информативным симптомом, указывающим на воспалительный процесс в тканях десны является **индекс кровоточивости** по Мюллеману, 1971 в модификации Коул, 1975 [30]. Состояние десен изучали в области «зубов Рамфьорда» с щечной и язычной (небное) сторон с помощью пуговчатого или специально затупленного зонда: кончик зонда без давления прижимали к стенке бороздки и медленно проводили от мезиальной до дистальной стороны зуба. Оценочная шкала данного индекса следующая:

- 0 – кровоточивость при зондировании отсутствует;
- 1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 секунд;
- 2 – кровоточивость появляется или сразу после зондовой пробы или в пределах 30 секунд.

2.3 Рентгенологический метод исследования

Состояние альвеолярной кости челюстей и зубов оценивали рентгенологическим методом исследования – ортопантомографии.

Изучение ортопантомограммы позволило установить характер патологического процесса в пародонте, распространенность его по глубине и протяженности.

По рентгенологическим данным выделяли следующие стадии деструктивных изменений в костной ткани:

- начальные проявления заболеваний, когда исчезают лишь замыкающие пластинки межальвеолярных гребней, но их высота не меняется; очаги остеопороза могут быть видны в соседних с замыкающей пластинкой участках;
- среднюю по тяжести стадию поражения, когда межальвеолярные гребни разрушены не более чем на 1/3 высоты; костная ткань отсутствует на уровне шеечной части и проксимальной трети корней;
- тяжелую форму, когда межальвеолярные гребни разрушены более чем на половину их высоты, а корни оголены более чем на половину длины.

2.4 Методика определения оптической плотности костной ткани челюстей

Определение оптической плотности костной ткани челюстей проводили с использованием компьютерной программы XXLiKa [53]. Она позволяет открывать рентгеновские снимки в форматах JPEG и Analyze, просматривать их в различных масштабах с применением инструментов повышения контрастности и фильтра выделения границ, проводить в полуавтоматическом режиме разметку границ, а в автоматическом режиме – замеры оптической плотности костной ткани челюстей с сохранением результатов в табличном виде, пригодном для дальнейшей обработки в Excel.

Ортопантомограф управляется программой Trophy Windows, в которой

хранятся оцифрованные рентгеновские снимки в файле снимков в формате DICOM со сжатием JPEG 2000 без потерь и поддержкой до 2^{16} градаций яркости каждой точки.

Оцифровка ортопантомограмм проводилась с помощью специально переоборудованного сканера Genius Vivid III. Сканер обеспечивает оцифровку с разрешением до 300 точек на дюйм, что существенно превышает визуальное разрешение изображения ортопантомограмм.

Для коррекции изображения с учетом факторов, влияющих на качество ортопантомограмм (напряжение, сила тока, время экспозиции), использовался способ гамма-коррекции изображения, разработанный В.Н. Трезубовым с соавт.

Анализ оптической плотности костной ткани челюстей проводился у больных ХГП до и после операции через 6 и 12 месяцев.

2.5 Методы иммунологических исследований

Оценка иммунологической реактивности организма при пародонтите включала характеристику состояния Т-клеточного, В-гуморального звеньев иммунитета, фагоцитарной активности лейкоцитов, гемолитической активности комплемента и уровня лизоцима.

Изучение иммунологического фенотипа лимфоидных клеток с использованием панели моноклональных антител (МКА) к антигенам различных кластеров дифференцировки проводили на люминесцентном микроскопе.

Активность Т-клеточного звена иммунитета оценивали по количеству Т-лимфоцитов, которые определяли с помощью реакции спонтанного розеткообразования (Е-РОК) с эритроцитами барана. Идентификацию популяции зрелых Т-клеток проводили с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD8 (г. Нижний Новгород "Предприятие по производству бактериальных препаратов") и серии ЛТ (г. Москва, институт

иммунологии Минздравмедпрома РФ).

Активность В-гуморального звена иммунитета оценивали по количеству и функции В-лимфоцитов.

Определение количества В-лимфоцитов проводили методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами мыши (М-РОК).

Функциональное состояние В-лимфоцитов изучали по уровням иммуноглобулинов крови. Количество иммуноглобулинов определяли методом простой радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Mancini с использованием моноспецифических стандартных антисывороток к человеческим IgA, IgM, IgG. Сущность метода заключается в том, что лунки агарового геля, содержащего моноспецифическую антисыворотку, заполняют антигеном в нескольких разведениях заранее известной концентрации, а также исследуемой сывороткой. Стандартный антиген диффундирует через гель и взаимодействует с антисывороткой, образуя вокруг лунки кольцо, диаметр которого пропорционален концентрации антигена.

Помимо иммунокомпетентных клеток Т- и В-лимфоцитов, активными участниками иммунных реакций являются фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, макрофаги). Передача информации от фагоцитирующих клеток антигенреактивным - необходимое условие разворачивания большинства реакций.

Фагоцитарный процесс изучали по методу П.Я. Серебрянского с тест-культурой белого стафилококка (штамм 209) и оценивали по показателям фагоцитарного индекса (ФИ - % фагоцитирующих клеток) и фагоцитарного числа (ФЧ - среднее количество поглощенных частиц на один фагоцит).

Окислительно-восстановительный потенциал нейтрофилов определяли в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). НСТ-тест основан на пиноцитозе нейтрофилами раствора нитросинего тетразолия и накоплении его в фагоцитарных вакуолях с последующим восстановлением и превращением растворимого бесцветного НСТ в нерастворимый темно-синий формазан, который легко идентифицировать в нейтрофилах визуально.

Каплю крови смешивали на предметном стекле с раствором НСТ, инкубировали при 37°C в течение 30 минут. Затем в предварительно окрашенном мазке просчитывали количество нейтрофилов, содержащих гранулы формазана.

Для изучения состояния неспецифического иммунитета определяли уровень лизоцима в сыворотках крови, нефелометрическим методом по О.В. Бухарину по способности его лизировать живую культуру лизогенного микрококка (*Micrococcus lysodeycticus*) [70, 34, 47, 91].

2.6 Методы исследования десневой жидкости

Определение количества десневой жидкости (ДЖ). Перед исследованием зубы тщательно очищали от зубного налета, изолировали их и прилегающую к ним десну ватными валиками и высушивали. С помощью стандартных полосок фильтровальной бумаги размером 15x4 мм собирали ДЖ в течение 3 минут в области 11, 16, 24, 31, 36, 44 зубов, вводили их в устье десневой борозды с вестибулярной и оральной поверхностей фронтальной группы зубов и с оральной поверхности в области премоляров и моляров.

Количество ДЖ определяли путем измерения пропитанной площади участка бумажной полоски по методу W. Harser в модификации Г.М. Барера, Э.С. Халитовой (1986) [30]. Для выявления зоны пропитывания применяли 0,2% спиртовой раствор нингидрина.

Определение количества иммуноглобулинов в ДЖ. Для получения смывов из десневого кармана в него вводили 1-2 капли раствора Хенкса (рН 7,4) при помощи шприц-тюбика с тупой иглой, затем отсасывали и впрыскивали смывы в центрифужную полиэтиленовую пробирку. Для каждого исследования промывали 5-6 карманов. После центрифугирования собирали надосадочную жидкость и сразу проводили определение уровня иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии в агаре [30].

2.7 Методы исследования ротовой жидкости

Для оценки естественной резистентности и специфической иммунной защиты полости рта проводили исследование уровня лизоцима, содержания иммуноглобулинов классов А, М, G и уровня секреторного IgA в РЖ.

Определение количества иммуноглобулинов в РЖ. РЖ собирали натошак путем сплевывания в пробирку в количестве около 2 мл, центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 30 минут при 4°C. Надосадок центрифугированной слюны до проведения реакции хранили при температуре - 20°C. Количество иммуноглобулинов определяли методом простой радиальной иммунодиффузии в агаре. В реакции использовали моноспецифические стандартные антисыворотки к человеческим IgA, IgM, IgG, SIgA. Количество иммуноглобулинов рассчитывали в г/л.

Определение концентрации интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-12 (ИЛ-12) и интерлейкина-17 (ИЛ-17) в РЖ.

РЖ собирали натошак, утром, без стимуляции, и немедленно замораживали, помещая ее во внутреннюю камеру холодильника при температуре -4°C. Перед началом определения пробы размораживали при комнатной температуре.

Определение концентрации интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-12 и интерлейкина-17 в РЖ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-17-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и «Интерлейкин-12+p40» (Life technologies, США). Количество выражали в пг/мл.

Методика определения свободно-радикального окисления (СРО) липидов в РЖ. Об интенсивности процессов СРО судили по показателям хемилюминесценции (ХЛ). Интенсивность ХЛ, индуцированной ионами Fe⁺² оценивали путем регистрации сверхслабого свечения на установке ХЛ-003.

РЖ собирали путем сплевывания в чистую пробирку в течение 10 минут после предварительного прополаскивания рта теплой кипяченой водой. Для удаления клеток РЖ, разведенную равным количеством 0,9% раствора NaCl, центрифугировали. Перед измерением свечения 0,5 мл пробы разводили в 18,5 мл солевого раствора следующего содержания: 20 мМ KH_2PO_4 , 105 мМ KCl, pH 7,45. Свечение индуцировали добавлением 1 мл $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, оптимальная концентрация которого составляет 2,5 мМ в среде инкубации. Интенсивность излучения РЖ изучали на ХЛ-003. Величину спонтанного свечения (Сп), интенсивность быстрой вспышки в момент добавления инициатора, длительность латентного периода (π), крутизну нарастания медленной вспышки ($\text{tg}\alpha$) и светосумму (S). ХЛ определяли за 5 минут регистрации. Основными характеристиками изучаемого процесса служат Сп, S и π , являющиеся интегральными показателями [79].

2.8 Функциональные методы исследования

Исследование гемодинамики тканей пародонта методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). Исследование состояния гемодинамики тканей пародонта проводили методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) с помощью отечественного прибора «Минимакс-Доплер-К» (ООО «СП-Минимакс», г. Санкт-Петербург). Данный прибор снабжен набором датчиков и имеет компьютерное обеспечение. В настоящем исследовании применяли датчик с непрерывным ультразвуковым сигналом 20МГц, что позволяет оценить гемодинамику на глубине от 0 до 0,8 см. Состояние кровотока в сосудах пародонта определяли по данным спектрального анализа доплеровского сигнала. Местом расположения датчика служила переходная складка десны, так как в ней представлены все звенья макроциркуляционного русла пародонта. При исследовании датчиком микроциркуляторного участка ткани фиксируются интегральные гемодинамические характеристики данного среза. Допплерограмму оценивали по качественным и количественным характеристикам [39].

Качественную оценку проводили визуально по форме доплерограммы, соотношению элементов доплерограммы, распределению частот в спектре, направлению кровотока, по звуковому сигналу. В норме сигнал, получаемый с участка микроциркуляторного русла, характеризуется волнообразной картиной окрашенного спектра без острых пиков. Амплитуда сигнала небольшая, звуковой сигнал тихий, шуршащий, пульсирующий.

Количественная оценка кровотока основывалась на измеряемых параметрах доплерограммы (амплитуда, частота, распределение частот, импульсные вариации), определялись следующие количественные показатели:

Максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости (V_{as} , см/с); средняя линейная скорость потока по кривой средней скорости (V_{am} , см/с); конечная диагностическая скорость по кривой средней скорости (V_{akd} , см/с). На их основе рассчитывались индекс пульсации или индекс Гослинга (PI), отражающий упруго-эластические свойства сосудов, и индекс периферического сопротивления кровотоку, дистальнее места измерения (индекс Пурсело) (RI).

$$PI=(V_{as}-V_{akd})/V_{am}$$

$$RI=(V_{as}-V_{akd})/V_{as}$$

2.9 Методы микробиологического исследования материала

Микробиологическое исследование для выявления пародонтопатогенной бактериальной флоры проводили с применением техники анаэробного культивирования (анаэрогат Himedia). В качестве питательных сред использовали 5% кровяной гемин-агар и среду Сабуро. Забор материала осуществляли из пародонтального кармана с помощью стандартных сорбирующих бумажных файлов (№30), которые помещали в 1 мл среды Стюарта для транспортировки в лабораторию. Посев на 5% кровяной гемин-агар выполняли секторальным методом. Учёт результатов роста колоний проводили на бинокуляр-

ной лупе МЛ-2Б. Идентификацию выделенных культур осуществляли по комплексу морфологических, биохимических и культуральных признаков с применением тест-систем API 200An (Франция). Всего выделено и идентифицировано свыше 180 штаммов представителей микробной флоры полости рта.

2.10 Методика культурального исследования для обнаружения грибов

Микробиологическое обследование больных включало также микроскопическое и культуральное (микологическое) исследование с целью выявления в пародонтальном кармане дрожжеподобных грибов с их последующей видовой идентификацией и определением степени количественной обсеменённости материала.

Для культурального микологического исследования проводили забор материала из глубины пародонтальных карманов до процедуры чистки зубов.

Количественное определение обсеменённости грибами проводили по следующей методике. В соответствии с существующими рекомендациями тампон, после забора материала помещали в 1 мл среды АС (Oxoid) и до момента доставки материала в лабораторию держали в холодильнике при температуре 4-6° С. Доставку осуществляли в пределах 10-12 часов. Доставленный материал гомогенизировали в течение 2 минут и проводили количественный секторальный посев на среды, предназначенные для культивирования грибов.

Количественный посев осуществляли на агар Сабуро с 1% дрожжевым гидролизатом и добавкой ампиокса 2,5 г/л для подавления сопутствующей бактериальной флоры (селективная среда). Дальнейшее культуральное исследование проводили в соответствии с общепринятыми правилами медицинской микологии [81].

Полученные результаты обсеменённости выражали через десятичный логарифм колониеобразующие единиц (lg КОЕ) в 1 мл.

После идентификации полученных изолированных колоний и подсчета их количества на среде Сабуро, получали чистые культуры дрожжеподобных

грибов. Культивирование проводили в аэробных условиях 24 часа при температуре 37°C, а затем - ещё 24 часа при комнатной температуре (до 5 суток).

С помощью комплекса морфологических, биохимических и культуральных признаков устанавливали вид выделенных дрожжеподобных грибов. Для дифференциации с сахаромикетами (истинными дрожжами) определяли наличие спор при окраске карболовым фуксином Циля. Для оценки типа филаментации использовали рисовый агар и проводили учёт типа филаментации (*Candida*, *Mycocandida*, *Mycotorula* и др.). При этом также определяли наличие хламидоспор у вида *C.albicans*.

Всего выделено, идентифицировано и проанализировано 125 штаммов дрожжеподобных грибов.

2.11 Микроскопическое исследование мазков-отпечатков

Данный вид исследования выполняли для подтверждения диагноза кандидоза при выявлении его симптомов клинически или при положительном результате культурального исследования.

Материалом для исследования служили биоптаты десны, полученные при открытом кюретаже пародонтальных карманов.

Цитоморфологическое исследование проводили при помощи светового микроскопа в жидкой иммерсионной системе с 630-кратным увеличением. Фиксация проводилась по Майн-Грюнвальд, окраска – по Романовскому-Гимзе.

2.12 Геноидентификация грибов в материале из пародонтального кармана (с применением полимеразной цепной реакции)

Геноидентификацию грибов в материале из пародонтальных карманов (с применением полимеразной цепной реакции) проводили методом амплификации и детекции ДНК, а также иммуноферментной реакцией [63].

Амплификация ДНК *Candida albicans*. В пронумерованные пробирки для амплификации объемом 0,5 мл вносили по 5 мкл подготовленных клинических проб и 20 мкл реакционной смеси, (содержащей 5 мкл ПЦР буфера, 5 мкл раствора дНТФ и 5 мкл праймеров, 1 мкл разведенной Taq - полимеразы (1 ед/мкл) и 4 мкл деионизированной воды). В пробирку с отрицательным контролем - 5 мкл отрицательного контрольного образца и 20 мкл реакционной смеси. Во все пробирки также вносили по 25 мкл вазелинового масла. В пробирку с положительным контролем вместо клинического материала вносили 5 мкл контрольного образца ДНК под вазелиновое масло. Пробирки помещали в программируемый термостат и проводили амплификацию в режиме, указанной в таблице 2.

Детекция ДНК *Candida albicans* методом электрофореза в агарозном геле. Агарозный гель готовили предварительно следующим образом: агарозу (0,6 г) растворяли в 50 мл трис-ацетатного буфера, нагревая в кипящей водяной бане до полного и равномерного расплавления. Охлаждали раствор

Таблица 2 – Амплификация ДНК *Candida albicans*

Этапы	Режим температуры	Длительность, мин.
Денатурация ДНК	95°C	2 мин
Амплификация (40 циклов):	95°C	30 сек
- денатурация ДНК	64°C	30 сек
- отжиг праймеров	72°C	40 сек
- элонгация		
Заключительный - построение комплементарных цепей	72°C	4 мин

до 55° - 60° С, добавляли 6 мкл 1% раствора бромистого этидия, перемешивали и заливали в камеру аппарата для горизонтального электрофореза. Для создания стартовых лунок в кювету помещали специальную гребенку с зубцами. После застывания агарозы (в течение 10-20 минут) гребенку осторожно вынимали из геля и переносили его в аппарат для проведения электрофореза, в камеру которого заливали трис-ацетатный буфер так, чтобы толщина слоя жидкости над гелем составляла 1-2 мм. В лунки агарозного геля вносили по 12,5 мкл амплифицированного образца и проводили электрофорез при напряжении 120 V в течение 15-30 мин.

Гель просматривали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе. При наличии в пробе анализируемого клинического образца специфической ДНК в геле наблюдалась красно-оранжевая флюоресцирующая полоска на уровне полосы специфического фрагмента ДНК в образце с положительным контролем (положительная реакция). В отрицательных образцах полоса, соответствующая по размеру специфическому фрагменту ДНК отсутствовала.

Полученные результаты документировали фотографированием гелей в проходящем УФ-свете на фотопленку "Микрат-500" фирмы "ФоМос" с использованием оранжевого светофильтра.

Иммуноферментное определение АТ к *Candida albicans* у больных пародонтитом (твердофазным методом). Для проведения ИФА получали сыворотку венозной крови пациентов. Для этого кровь в пластиковой пробирке инкубировали в течение 1 часа в термостате при 37°С, обводили по стенке пробирки стеклянной пипеткой, центрифугировали при 1500 об/мин 10 мин. Отделенную сыворотку переносили в чистую пробирку. Перед проведением анализа разводили сыворотки фосфатно-солевым буфером, рН 7,2 (1:100) и вносили в лунки 96-луночного планшета (в дублях), с иммобилизованными на них специфическими антигенами. Затем инкубировали 1 час в термостате при 37,5°±1°С. Отмывали дистиллированной водой 5 раз. Добавляли 100 мкл конъюгата антител против иммуноглобулина G человека с пероксидазой хрена (0,5

мл на 5 мл) в рабочей дозе, кроме контрольной лунки на разводящий буфер и повторяли инкубацию 1 час в термостате при $37,5^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$. Отмывали планшет 8 раз дистиллированной водой. Тщательно удаляли раствор из лунок, вносили субстратную смесь с индикатором ортофенилен-диамином в количестве 100 мкл и инкубировали при 18 -25 С в темноте в течение 25 мин. Затем добавляли 50 мкл стоп-реагента (1 моль/л серной кислоты). Определяли оптическую плотность на многоканальном фотометре при длине волны 492 нм не позднее 10 мин с момента окончания реакции.

Результаты исследований выражали в индексах иммуноферментной реакции (I, ЕД ИФА), рассчитываемых по формуле:

$I = (E_{\text{ан}}/E_0) \times 100\%$, где $E_{\text{ан}}$ - величина оптической плотности анализируемой сыворотки; E_0 - величина оптической плотности сыворотки контрольного пула.

2.13 Методика определения чувствительности дрожжеподобных грибов рода *Candida* к двухкомпонентному пробиотику и пробиотику *Bacillus Subtilis* 3Н

Чувствительность **референтных** (музейных) штаммов дрожжеподобных грибов (*C. albicans* 001, *C. albicans* №СТС 885-653, *C. stellatoidea* АТСС 10264, *C. Krusei* Harv АТСС 6259) к двухкомпонентному пробиотику с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) осуществляли методом отсроченного антагонизма [27]. При этом выбрали диффузионный метод (метод перпендикулярных штрихов). Он основан на диффузии антибиотических веществ, образуемых испытуемым штаммом в толщу агаровой среды в процессе их роста в течение 18-24 часов с последующим подсевом тест культур условно-патогенных микробов. Зона задержки роста тестовых штаммов свидетельствует об ингибировании роста испытуемым штаммом тест-объектов, а величина зоны подавления свидетельствует о силе антимикробного воздействия испытуемого штамма на тот или иной тест-объект.

Для проведения исследования готовили суспензию двухкомпонентного пробиотика, включающего *Bacillus subtilis* 11В и *Bacillus licheniformis* 31 в стерильном физиологическом растворе в концентрации $(1,0-2,0) \times 10^8$ кл/мл. Готовили стерильные чашки с 10 мл картофельно-глюкозного агара. Затем суспензию штамма высевали бактериологической петлей вертикальной полосой по диаметру чашки Петри на поверхности картофельно-глюкозного агара (или МПА-мясо-пептонного агара) и помещали на инкубацию в термостат при 37 °С на 18-24 часа. В процессе роста бактериальной суспензии двухкомпонентного пробиотика им выделяется в толщу агара антибиотические вещества.

По истечению времени инкубации двухкомпонентного пробиотика к нему подсеивали по горизонтальным линиям референтные штаммы дрожжеподобных грибов (*C. albicans* 001, *C. albicans* №СТС 885-653, *C. stellatoidea* ATCC 10264, *C. Krusei* Harv ATCC 6259). Для посева брали суспензии, содержащие 1×10^6 микроорганизмов в 1 мл суспензии. Тест объекты подсеивали перпендикулярно от края чашки к штриху выросшей культуры двухкомпонентного пробиотика, не доходя 1 мм до штриха. Чашку вновь инкубировали, но теперь при условиях (температура и продолжительность), благоприятных для роста тест-культуры. При использовании в качестве тест объектов штаммов гриба рода *Candida* продолжительность инкубации составляет 48 часов роста, а температура инкубации - $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. О наличии и степени антагонистической активности у испытуемого штамма судили по величине зоны ингибирования роста тест-штамма на границе со штрихом роста (при отсутствии зоны торможения роста - устойчивая; до 10 мм - слабо чувствительная, от 11 до 20 мм - чувствительная, более 20 мм - высоко чувствительная).

На одной чашке к испытуемому штамму можно подсеять до 5 тест культур и, таким образом, выявить спектр и силу антагонистического действия испытуемого штамма на культуру тест – объектов.

Чувствительность **клинических изолятов** (*C. albicans*, *C. Krusei*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondi*), выделенных у больных, определяли таким же методом.

Аналогичным способом определяли и чувствительность пародонтопатогенной микрофлоры к двухкомпонентному пробиотику относительно тест-культур микроорганизмов (42 музейных штамма: *Staphylococcus aureus* – 9 штаммов; *Escherichia coli* – 8 штаммов; *Streptococcus mitis* – 5 штаммов; *Streptococcus mutans* – 9 штаммов; *Streptococcus sanguis* – 5 штаммов; *Streptococcus agalactis* – 6 штаммов) и клинических штаммов микроорганизмов, полученных из содержимого пародонтальных карманов. По такой же методике определяли чувствительность референтных штаммов дрожжеподобных грибов, клинических изолятов и пародонтопатогенной микрофлоры к пробиотику *Bacillus Subtilis* 3Н. Исследования выполнены в соответствии с приказами МЗ РФ, методическими указаниями, методическими рекомендациями, инструкциями по применению унифицированных методов исследований, применяемых в лечебно-профилактических учреждениях (МЗ СССР №535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических-бактериологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» и др.) [59].

2.14 Комплексное лечение ХГП, ассоциированного грибами рода *Candida*

Комплексное лечение кандиды-ассоциированного пародонтита проводилось при средней и высокой степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*. Лечение проводили согласно разработанному алгоритму (рисунок 1), включающее применение двухкомпонентного пробиотика по разработанной нами схеме. Комплексное лечение состоит из нескольких этапов. На I этапе проводятся общеизвестные мероприятия: профессиональная гигиена полости рта; устранение налетретенционных факторов; обучение правилам гигиены полости рта. На II-ом этапе осуществляется эрадикация грибов рода *Candida* с применением пробиотиков по разрабо-

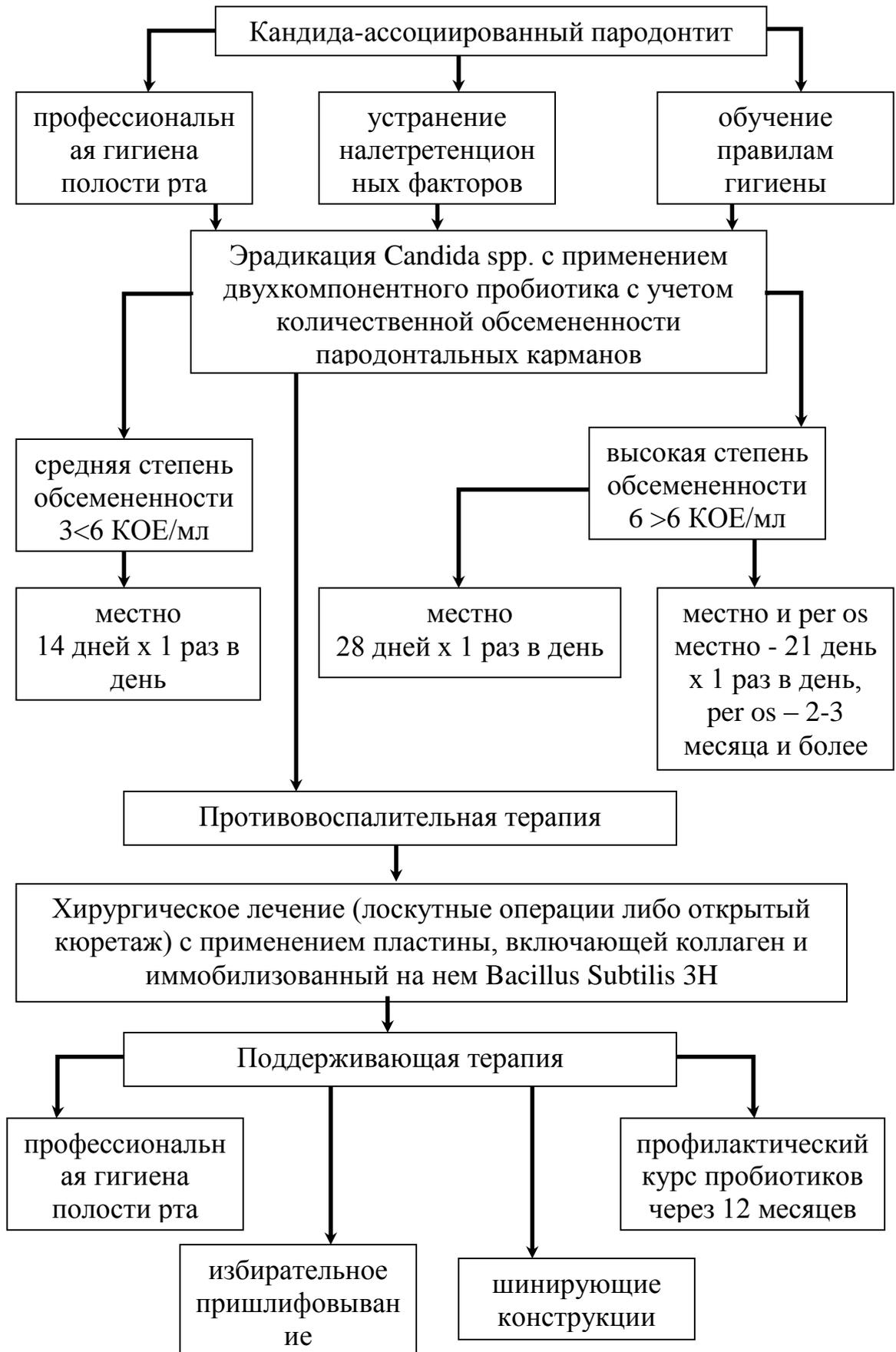


Рисунок 1 – Алгоритм комплексного лечения кандидо-ассоциированного пародонтита.

танной нами схеме, а также противовоспалительная терапия. III-й этап включает хирургическое лечение по разработанному нами способу. На IV-м этапе проводится поддерживающая терапия (профессиональная гигиена полости рта, избирательное шлифовывание, шинирующие конструкции, профилактический курс пробиотиков через 12 месяцев).

2.14.1 Способ применения двухкомпонентного пробиотика при кандидо-ассоциированном пародонтите

Способ применения двухкомпонентного пробиотика в комплексном лечении кандидо-ассоциированного пародонтита разрабатывалась с учетом степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* (средняя и высокая степень количественной обсемененности), результатов микробиологического исследования соскоба слизистой щеки и зева на наличие грибов рода *Candida*. При средней степени обсемененности пародонтальных карманов ($>3 <6$ КОЕ/мл), отсутствии грибов в соскобах слизистой щеки и зева двухкомпонентный пробиотик назначают только местно, в противном случае и местно и *per os*. При высокой степени обсемененности (>6 КОЕ/мл) независимо от результатов микробиологического исследования соскобов слизистой щеки и зева пробиотик следует назначать как местно, так и перорально. Предлагаемые варианты применения двухкомпонентного пробиотика обоснованы нами в результате проведенных исследований (глава 5.1).

Способ местного применения двухкомпонентного пробиотика заключался в следующем. Согласно инструкции готовили раствор двухкомпонентного пробиотика (Одну дозу разводили в физиологическом растворе. Одна доза содержит от 1 до 5 млрд. клеток). В ней пропитывали марлевые турунды и вводили их в пародонтальные карманы на 30 минут. В первые двое суток вместо турунды использовали ватно-марлевые валики, пропитанные пробиотиком, которыми обкладывали альвеолярный отросток обеих челюстей как с вестибулярной, так и с оральной поверхностей. Продолжительность аппликаций 30

минут.

Двухкомпонентный пробиотик перорально назначали согласно инструкции 3 раза в день по 1 дозе. Длительность курса лечения устанавливали на основании результатов клинических, лабораторных, микробиологических (степени обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*) исследований. Продолжительность лечения от 1 до 2 месяцев при средней и от 3 до 6 месяцев при высокой степени обсемененности пародонтальных карманов. Длительность одного сеанса местного применения двухкомпонентного пробиотика нами выбрана опираясь на биологические свойства *Bacillus subtilis*, а именно то, что максимальное воздействие спорных микроорганизмов осуществляется в первые часы, когда происходит процесс прорастания спор, сопровождающийся наиболее интенсивной продукцией физиологически активных веществ. Установлено, что в течение 0-10 минут *Bacillus subtilis* синтезируется 65 экзобелков, 10-20 минут – 210 белков [87, 146].

2.14.2 Способ хирургического лечения кандидо-ассоциированного пародонтита

Хирургическое лечение (открытый кюретаж или лоскутная операция) проводилось после купирования острых признаков воспаления, нормализации клинических показателей и микрофлоры пародонтального кармана. Открытый кюретаж и лоскутную операцию выполняли под проводниковым обезболиванием по общеизвестной методике. Замещение дефекта костной ткани осуществляли следующим образом: после дезэпителизации слизисто-надкостничного лоскута и освежения края костного дефекта фрезой рану промывали раствором антисептика, затем раствором двухкомпонентного пробиотика. После этого костные полости в межзубных промежутках замещали пластиной, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* 3Н. Перед применением ей придавали форму прямоугольной усеченной пирамиды, соответствующей размеру костного

дефекта. Причем при замещении костной полости малое основание пирамиды должно находиться на уровне шейки зубов, а большое – прилегать ко дну костной полости. Затем поверх альвеолярной части челюсти на всю поверхность оперируемого сегмента накладывали тонкий слой пластины так, чтобы она была адаптирована к контурам альвеолярного гребня и шейки зубов. Далее мобилизовали лоскуты в направлении шейки зубов, закрывая их, и накладывали швы. На область операционной раны накладывали лечебные повязки. (Патент на изобретение заявка № 2019126234 от 19.08.2019г., приоритетная справка № 2406015 от 21.08.2019г.)

2.15 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку фактического материала проводили на персональном компьютере, на базе пакета программ MS «Excell 2000» с дополнением XLSTAT-Pro и вычислением t-критерия Стьюдента, парного критерия Стьюдента, критерия хи-квадрат, а также Мак-Немара. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

ГЛАВА 3

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖИМОГО ПАРОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ У БОЛЬНЫХ ХГП В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

На первом этапе с целью определения удельного веса больных с кандидассоциированным пародонтитом обследовано 384 пациента ХГП, являющихся коренными жителями г. Уфы. Вначале диагноз ставился предварительно с учетом особенностей клинического течения кандидассоциированного пародонтита. Затем для подтверждения диагноза проводилось микробиологическое исследование содержимого пародонтальных карманов. Микробиологическое исследование включало микроскопию и культуральный посев. Кроме того, проводилась геноидентификация с применением ПЦР.

Результаты первого этапа исследования показали, что из 384 обследованных пациентов с обострением ХГП, проживающих в г. Уфа, у 129 (33,59%) выявили клинические симптомы, характерные для кандидассоциированного пародонтита (рисунок 2). Это сухость, зуд, жжение в полости рта, обострение воспалительного процесса в пародонте редко проявляется абсцессами и гноетечениями, частота обострений более трех раз в год, особенности клинического состояния полости рта (отечность языка, пенная слюна, гиперемия слизистой полости рта), преобладают заболевания ЛОР-органов и хронические заболевания ЖКТ, определены такие факторы риска как женский пол, ношение съемных протезов, высокая частота приема углеводов, высокий индекс УИГР, высокий индекс РМА и повышенная кровоточивость десен (индекс Мюллеман).

Для подтверждения диагноза нами проводилось микробиологическое исследование, которое включало микроскопию и культуральное исследование. На основании этих исследований диагноз подтвердился у 93 пациентов, что составляет 72,09% от количества больных, которым диагноз поставлен на основании клинических данных (рисунок 3) и 24,21% от общего количества больных (рисунок 4).

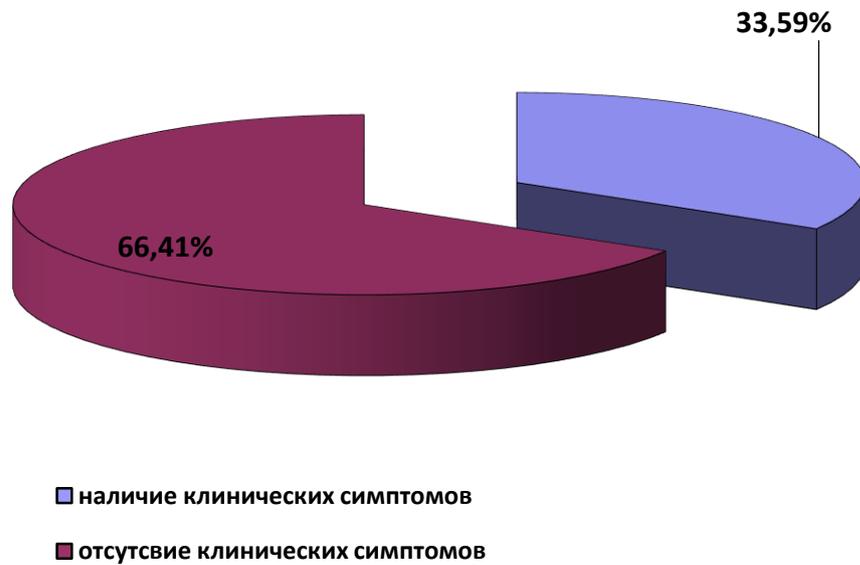


Рисунок 2 – Удельный вес пациентов с выявленными клиническими симптомами, характерными для кандиды-ассоциированного пародонтита.

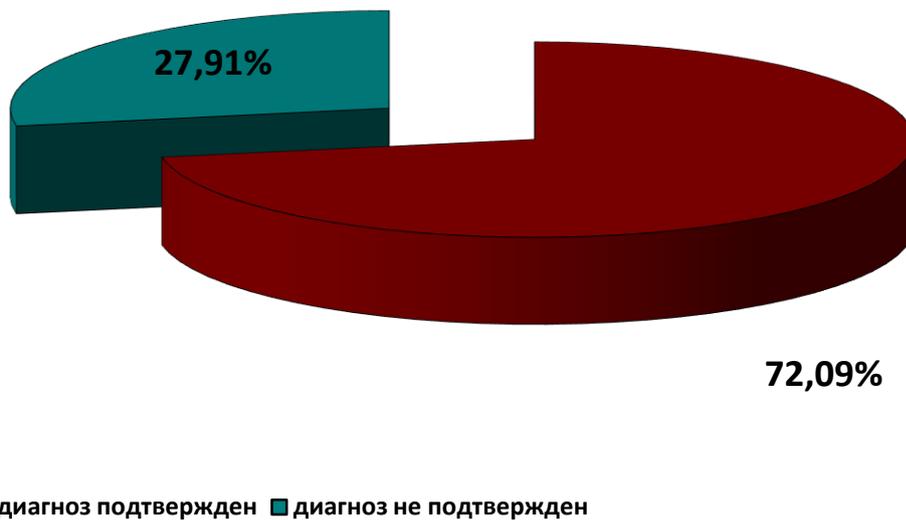


Рисунок 3 – Удельный вес пациентов кандиды-ассоциированным пародонтитом, подтвержденным микробиологическими исследованиями, от количества больных, которым диагноз поставлен на основании клинических данных.

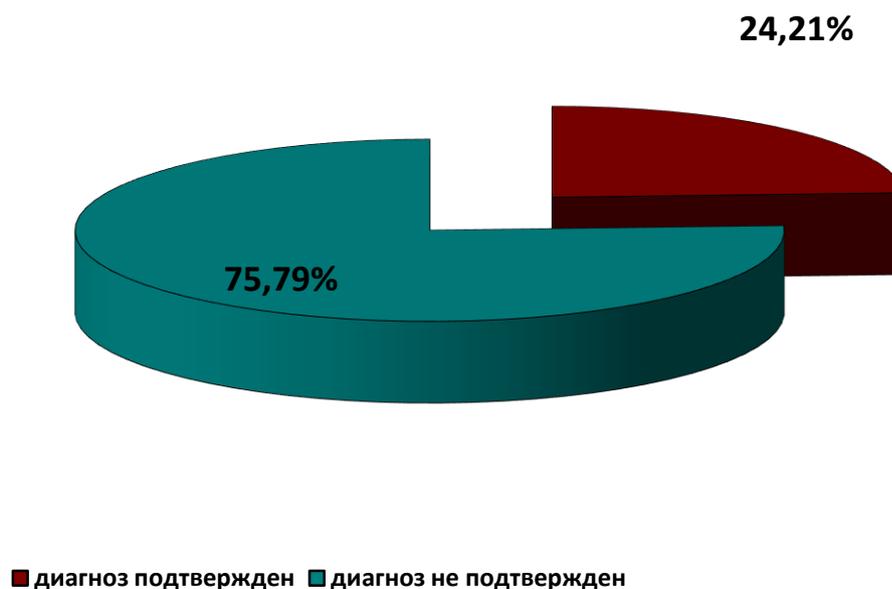


Рисунок 4 – Удельный вес пациентов кандида-ассоциированным пародонтитом, подтвержденным микробиологическим исследованием, от общего количества больных.

Пародонтопатогенную бактериальную флору выявляли с применением техники анаэробного культивирования (анаэроустат Himedia) на 5% кровяном гемин-агаре (глава 2). Результаты исследования показали, что в содержимом пародонтальных карманов при применении тест-систем API 200An (Франция) выделено и идентифицировано свыше 180 штаммов представителей микробной флоры содержимого пародонтальных карманов, а видовой состав представлен в основном 10 видами. Они распределились следующим образом: род *Streptococcus* (5 видов), *Staphylococcus* (2 вида), дрожжеподобные грибы, коринебактерии и грамотрицательные анаэробы (*Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*) (таблица 3).

Среди стрептококков были выявлены различия в количестве штаммов. Больше всего составили стрептококки видов *S. mitis* (31 штамм – 17,22%) и *S. mutans* (30 штаммов – 16,67%). Далее *S. agalactis* (26 штаммов – 14,44%) и *S. salivarius* (23 штамма – 12,78%). Меньше всего были представители *S. sanguis* (17 штаммов – 9,44%) (рисунок 5).

Таблица 3 - Идентификация выделенных культур в содержимом пародонтальных карманов

Вид	Кол-во штаммов, абс.	Удельные вес, %
Стрептококки:		
- <i>S. mitis</i>	31	17,22
- <i>S. mutans</i>	30	16,67
- <i>S. agalactis</i>	26	14,44
- <i>S. salivarius</i>	23	12,78
- <i>S. sanguis</i>	17	9,44
Стафилококки:		
- коагулазположительные	11	6,11
- коагулазотрицательные	10	5,56
Дрожжеподобные грибы	21	11,67
Коринебактерии и грамотрицательные анаэробы (<i>Prevotella intermedia</i> , <i>Treponema denticola</i>)	11	6,11
Всего	180	100

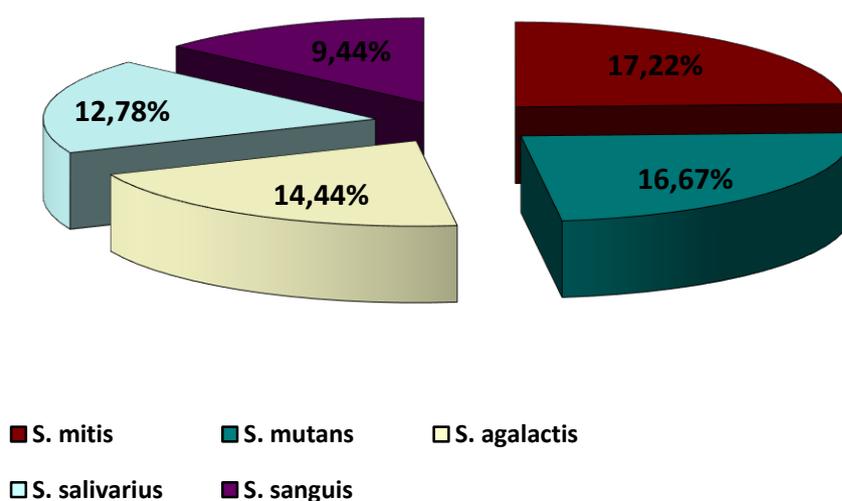


Рисунок 5 – Удельный вес различных видов стрептококков, выделенных в содержимом пародонтальных карманов.

К роду *Staphilococcus* относились 21 (11,67%) штамм. Идентификацию их видов не проводили, ограничивались лишь определением способности свертывать цитратную плазму кролика (коагулазоположительный). Этой способностью обладали 11 (6,11%) штаммов (коагулазоположительные), не обладали (коагулазотрицательные) 10 (5,56%) штаммов (рисунок 6).

К дрожжеподобным грибам относились 21 (11,67%) штамм, коринебактериям (грамположительные палочки) – 11 (6,11%) штаммов.

Нами также изучена частота встречаемости данных видов микробных культур в содержимом пародонтальных карманов больных ХГП в стадии обострения.

Она определялась в процентах путем деления числа случаев обнаружения конкретного вида на общее количество наблюдений и умножения на 100.

Результаты исследования показали, что у большинства больных в содержимом пародонтальных карманов встречаются *S. mitis* (61,3%), *S. mutans* (62,43%), *S. agalactis* (50,70%), *S. salivarius* (47,63%). Из стрептококков реже всего встречается *S. sanguis* (34,39%).

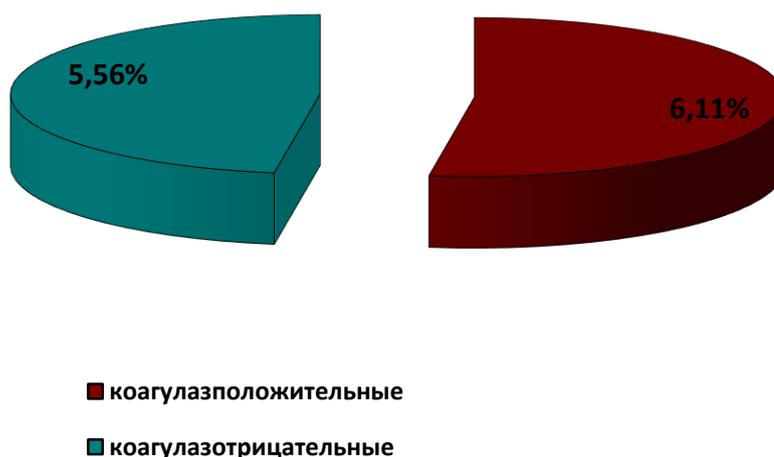


Рисунок 6 – Удельный вес стафилококков в содержимом пародонтальных карманов у пациентов кандида-ассоциированным пародонтитом с учетом способности свертывать цитратную плазму кролика.

Также часто встречаются и дрожжеподобные грибы (41,79%). Стафилококки, коринебактерии и грамотрицательные анаэробы встречаются значительно реже (таблица 4).

Вышеуказанные микроорганизмы выделялись в основном в ассоциации, состоящие из двух, трех и даже 4-х видов. В большинстве случаев (более 70%) наблюдались ассоциации дрожжеподобных грибов с *S. mitis* или *S. mutans*, а также одновременно и с *S. mitis* и *S. mutans*. реже в ассоциации с другими стрептококками, коринебактериями и грамотрицательными анаэробами (*Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*).

Задачами следующего этапа исследования явились:

1. Подтверждение результатов культурального исследования, свидетельствующего о наличии дрожжеподобных грибов морфологическими, а также и молекулярно-генетическими исследованиями с помощью ПЦР;
2. Видовая идентификация грибов;

Таблица 4 - Частота встречаемости микроорганизмов в содержимом пародонтальных карманов

Вид	Кол-во штаммов, абс.	Частота встречаемости, %
Стрептококки:		
- <i>S. mitis</i>	31	61,3
- <i>S. mutans</i>	30	62,48
- <i>S. agalactis</i>	26	50,79
- <i>S. salivarius</i>	23	47,63
- <i>S. sanguis</i>	17	34,39
Стафилококки:		
- коагулазоположительные	11	22,22
- коагулазотрицательные	10	23,75
Дрожжеподобные грибы	21	41,79
Коринебактерии и грамотрицательные анаэробы (<i>Prevotella intermedia</i> , <i>Treponema denticola</i>)	11	23,8
Всего штаммов	180	

3. Определение степени количественной обсеменённости пародонтальных карманов грибами (1г КОЕ в 1 мл).

Как было указано выше, что из 384 больных ХГП при культуральном исследовании у 93 (24,21%) были выделены дрожжеподобные грибы (в том числе 79 человек от 18 до 44 лет).

Результаты культуральных исследований совпадали с результатами морфологических исследований у 91 (97,85%) пациента. При этом выявляли клетки дрожжеподобных грибов типичной морфологии (овальные, круглые), в некоторых случаях с почкой (всегда одной), псевдомицелий. В норме грибы рода *Candida* определяли в виде единичных дрожжеподобных клеток.

В начальных стадиях заболевания обнаруживали во многих полях зрения почкующиеся клетки грибов в небольших количествах (15-20), по мере развития заболевания количество элементов гриба возрастало, кроме обильно почкующихся бластоспор, определяли псевдомицелий. При тяжелых хронических формах видны псевдомицелий и почкующиеся дрожжевые клетки более 30-40 во всех полях зрения, пенетрирующие сквозь десневой эпителий в пародонтальную связку.

Для подтверждения результатов культурального исследования у 17 больных в том числе у 2, у которых культуральное исследование не совпадало с морфологическими исследованиями проводили молекулярно-генетическое исследование. По результатам анализа молекулярно-генетических исследований, проведенных с помощью ПЦР совпадение отмечалось в 100% случаев.

При идентификации выделенных чистых культур грибов установлено, что у 62 больных из 93 выделялся вид *Candida albicans* (у 66,67% больных), у 15 пациентов *Candida albicans* в ассоциации с другими видами (16,13%): с *C.Krusei* – у 10, *C.guilliermondii* – у 2 и *C.glabrata* – у 3 (таблица 5, рисунки 7, 8).

C. Krusei выявлен всего у 21 больного, в том числе у 11 (11,83%) – только с *C. Krusei*, а у 10 – в ассоциации с *C.albicans*.

Виды *C. stellatoidea* и *C. tropicalis* выявлены всего лишь у 3 (3,22%) и 2 (2,15%) больных соответственно.

Таблица 5 – Видовой состав штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выявленных у больных пародонтитом

Вид грибов	Количество больных	
	абс.	%
<i>Candida albicans</i>	62	66,67
<i>Candida albicans</i> в ассоциации с другими видами	15	16,13
- <i>C. Krusei</i>	10	
- <i>C. guilliermondii</i>	2	
- <i>C. glabrata</i>	3	
<i>Candida Krusei</i>	11	11,83
<i>Candida stellatoidea</i>	3	3,22
<i>Candida tropicalis</i>	2	2,15
Всего больных	93	100



Рисунок 7 – Разновидности грибов рода *Candida* на питательной среде.

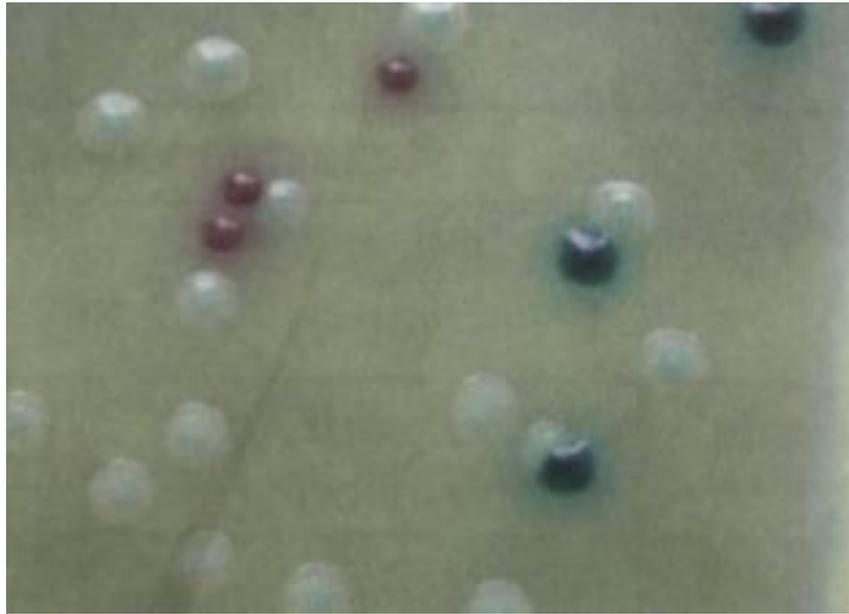


Рисунок 8 – Разновидности грибов рода *Candida* на питательной среде.

Таким образом, у больных хроническим генерализованным пародонти- том в стадии обострения *C.albicans* по частоте выделения находился на первом месте, на втором – *C.Krusei*.

Степень количественной обсеменённости материала дрожжеподобными грибами нами изучена с учетом степени тяжести ХГП. При обострении ХГП легкой степени тяжести у 4 (13,79%) больных отмечалась низкая степень обсемененности, у 25 (86,21%) – средняя степень обсемененности. При ХГП средней степени тяжести у большинства больных (у 24 – 80,00%) наблюдалась средняя степень, лишь у 6 (20,00%) – высокая степень обсемененности. А при ХГП тяжелой степени у 31 (91,18%) больных определялась высокая степень обсемененности, у 3 (8,82%) – средняя степень обсемененности (таблица 6).

При легкой степени заболевания и низкой степени количественной обсемененности, а также при средней степени заболевания и средней степени количественной обсемененности пародонтальных карманов в соскобах щеки и зева не обнаружены грибы рода *Candida*.

Таблица 6 – Обсеменённость содержимого пародонтальных карманов грибами рода *Candida* в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень тяжести	Количество больных (абс., %) с разной степенью обсеменённости (КОЕ/мл)			M±m КОЕ/мл
	Низкая (< 3 КОЕ/ мл)	средняя (>3, <6 КОЕ/ мл)	Высокая (>6 КОЕ/ мл)	
ХГП легкой степени n =29	4 (13,79%)	25 (86,21%)	-	3,8±0,01
ХГП средней степени n =30	-	24 (80,00%)	6 (20,00%)	5,9±0,03
ХГП тяжелой степени n =34	-	3 (8,82%)	31 (91,18%)	8,01±0,01

При тяжелой степени заболевания и при высокой степени количественной обсемененности у 31 (91,18%) больных грибы рода *Candida* обнаружены и на слизистой щеки и в зеве, 3(9,67%) страдали дисбиозом кишечника, всего с высокой обсемененностью дисбиоз был обнаружен у 5(13,51%) у больных (официальное заключение колопроктолога).

На третьем этапе исследования изучены:

1) чувствительность 4-х референтных штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida* на двухкомпонентный пробиотик и на пробиотик *Bacillus Subtilis* 3Н;

2) чувствительность 6 клинических изолятов грибов рода *Candida*, выделенных от больных кандидо-ассоциированным пародонтитом на двухкомпонентный пробиотик и на пробиотик *Bacillus Subtilis* 3Н;

3) чувствительность тест-культур и клинических штаммов пародонтопатогенных микроорганизмов, выделенных из содержимого пародонтальных карманов на двухкомпонентный пробиотик и на пробиотик *Bacillus Subtilis* 3Н.

Результаты данного этапа исследования показали, что все 4 референтных штамма грибов рода *Candida* (*C. albicans* 001, *C. albicans* №СТС885-653, *C. stellatoidea* ATCC 10264, *C. Krusei* Harv ATCC 6259) чувствительны к двух-

компонентному пробиотику.

Зона ингибирования роста штамма *C. albicans* 001 на границе со штрихом роста составила $16,8 \pm 0,1$ мм, а *C. albicans* №СТС885-653 – $17,1 \pm 0,1$ мм, антагонистическая активность двухкомпонентного пробиотика к *C. stellatoidea* ATCC 10264 и *C. Krusei* Harv ATCC 6259 оказалась чуть выше, чем к предыдущим двум штаммам грибов и зона ингибирования роста при этом составила соответственно $17,7 \pm 0,1$ мм и $18,2 \pm 0,1$ мм.

Антагонистическая активность двухкомпонентного пробиотика проявилась также относительно клинических изолятов. Из 6 клинических изолятов *C. albicans* и *C. Krusei* оказались более чувствительными чем остальные четыре изолята и зона задержки роста их составила $17,9 \pm 0,1$ мм и $18,3 \pm 0,1$ мм соответственно. У *C. stellatoidea* и *C. tropicalis* зона задержки роста была одинаковой – по $16,9 \pm 0,1$ мм, а у *C. glabrata* - $16,5 \pm 0,01$ мм, *C. guilliermondi* - $16,6 \pm 0,002$ мм (рисунки 9, 10, 11, 12).

Результаты исследования чувствительности тест-культур *Staphilococcus aureus* к исследуемому пробиотику показали, что из 9 исследований у одного исследования отмечалась слабая степень чувствительности (7,6 мм), а у 8 (88,89%) степень чувствительности оценивалась как чувствительная. При этом средняя зона задержки роста составила $18,2 \pm 0,1$ мм (таблица 7).

В исследовании с тест-культурой *Escherichia coli* из 8 исследований чувствительность выявлена у 7 (87,5%). Зона отсутствия роста вокруг дисков составила $17,5 \pm 0,6$ мм (таблица 7).

В эксперименте с тест-культурой *Streptococcus mitis* чувствительность к пробиотику отмечена во всех исследованиях (в 5 из 5 – 100%). Зона отсутствия роста при этом составила $14,8 \pm 0,2$ мм (таблица 7).

Чувствительность тест-культур *Streptococcus mutans* к пробиотику определялась в 8 (88,89%) исследованиях из 9. Зона задержки роста составила $17,6 \pm 0,3$ мм (таблица 7). Чувствительность тест-культур *Streptococcus sanguis* наблюдалась в 4 (80%) исследованиях из 5. Зона задержки роста составила $17,9 \pm 0,1$ мм (таблица 7). В эксперименте с тест-культурой *Streptococcus agalactis* чув-

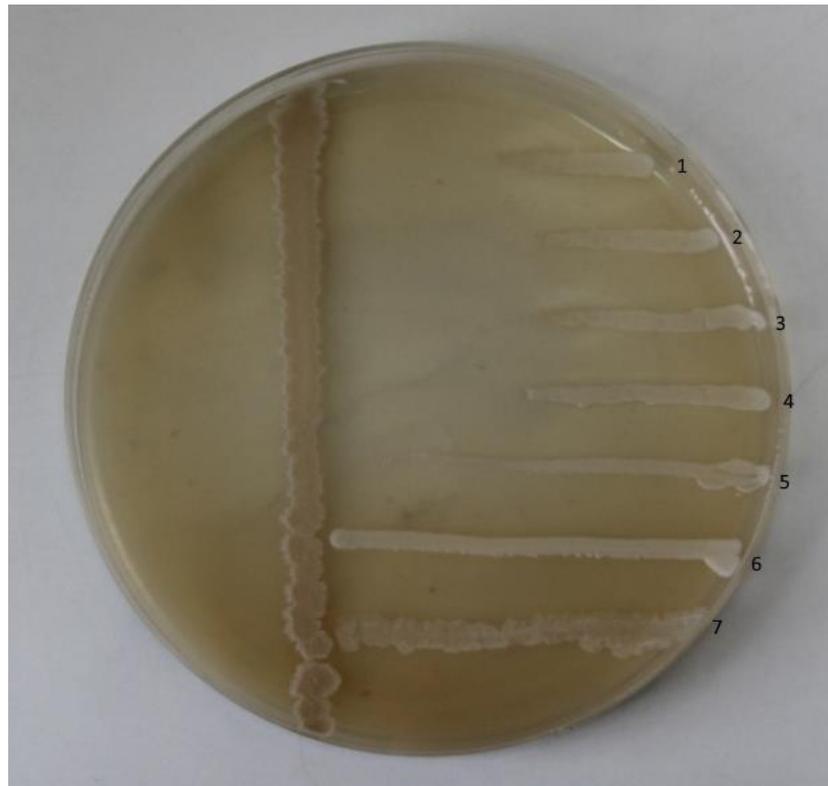


Рисунок 9 – Антогонистическая активность двухкомпонентного пробиотика относительно референтного штамма *C. albicans* 001.

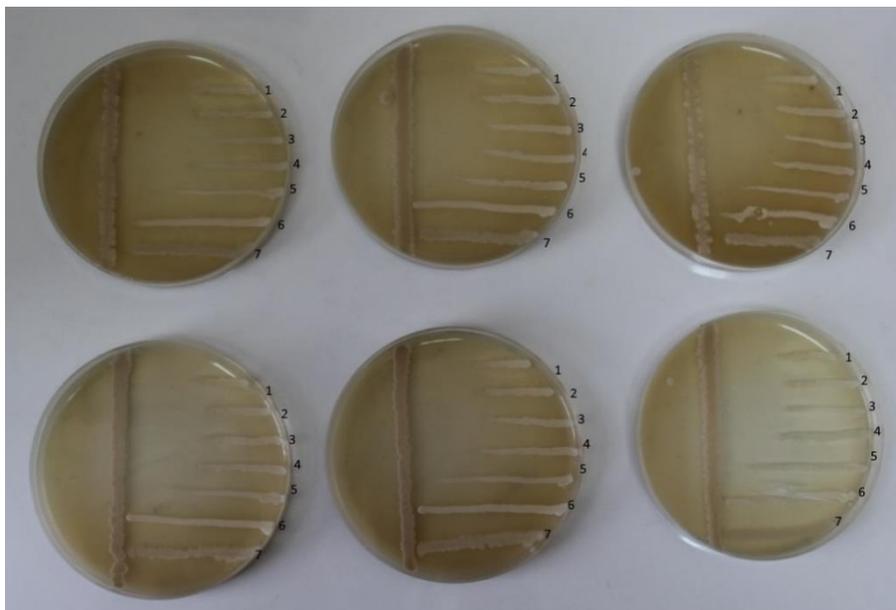


Рисунок 10 – Антогонистическая активность двухкомпонентного пробиотика относительно 6 клинических изолятов грибов рода *Candida*.



Рисунок 11 – Антагонистическая активность двухкомпонентного пробиотика относительно тест-культур парадонтопатогенной микрофлоры *Staphylococcus aureus*.

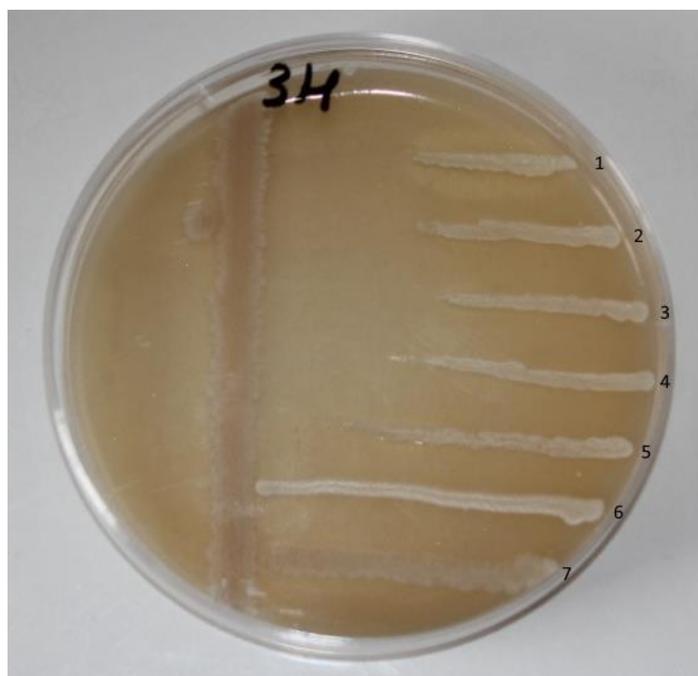


Рисунок 12 – Антагонистическая активность двухкомпонентного пробиотика относительно клинического штамма *Prevotella intermedia*.

Таблица 7 – Чувствительность тест-культур к пробиотику из двух штаммов споровых бактерий и на пробиотик *Bacillus Subtilis* 3Н

Тест-культура	Зона задержки роста микроорганизмов, мм		
	Физиологический раствор	Пробиотик из двух штаммов споровых бактерий	Пробиотик <i>Bacillus Subtilis</i> 3Н
<i>Staphilococcus aureus</i>	-	18,2±0,1	19,1±0,01
<i>Escherichia coli</i>	-	17,5±0,6	18,2±0,01
<i>Streptococcus mitis</i>	-	14,8±0,2	15,2±0,10
<i>Streptococcus mutans</i>	-	17,6±0,3	16,9±0,01
<i>Streptococcus sanguis</i>	-	17,9±0,1	17,3±0,01
<i>Streptococcus agalactis</i>	-	18,1±0,1	18,4±0,01

ствительность отмечена во всех случаях (в 6 из 6). Зона задержки роста 18,1±0,1 мм (таблица 7).

Анализ результатов изучения чувствительности клинических штаммов, выделенных из пародонтальных карманов к двухкомпонентному пробиотику показал также подавление роста микроорганизмов. Зона отсутствия роста варьировала у различных микроорганизмов от 16,8±0,5 мм до 18,9±0,01 мм (таблица 8).

Самый высокий показатель оказался у *Prevotella intermedia* (зона ингибирования роста 18,9±0,01мм). Почти одинаковая зона задержки роста отмечалась у *Staphilococcus aureus* (18,1±0,01 мм), *Streptococcus agalactis* (18,2±0,01 мм), *Streptococcus salivarius* (18,1±0,03 мм), *Treponema denticola* (18,3±0,01 мм).

У *Streptococcus mutans* и *sanguis* зона задержки роста была чуть ниже предыдущих и составила 17,3±0,01 мм и 17,4±0,03 мм соответственно. Наименьшая зона роста по сравнению вышеописанных клинических штам-

Таблица 8 - Чувствительность клинических штаммов микроорганизмов, выделенных из содержимого пародонтальных карманов к пробиотику из двух штаммов споровых бактерий и на пробиотик *Bacillus Subtilis* ЗН

Клинические штаммы	Зона задержки роста микроорганизмов, мм		
	Физиологический раствор	Пробиотик из двух штаммов споровых бактерий	Пробиотик <i>Bacillus Subtilis</i> ЗН
<i>Staphilococcus aureus</i>	-	18,1±0,01	19,0±0,03
<i>Streptococcus mitis</i>	-	16,8±0,05	18,1±0,01
<i>Streptococcus mutans</i>	-	17,3±0,01	17,0±0,02
<i>Streptococcus sanguis</i>	-	17,4±0,03	17,5±0,01
<i>Streptococcus agalactis</i>	-	18,2±0,01	18,4±0,01
<i>Streptococcus salivarius</i>	-	18,1±0,03	18,2±0,02
<i>Prevotella intermedia</i>	-	18,9±0,01	18,8±0,01
<i>Treponema denticola</i>	-	18,3±0,01	18,6±0,01

мов отмечена у *Streptococcus mitis* - 16,8±0,05 мм.

При изучении чувствительности грибов рода *Candida* (референтные штаммы и клинические изоляты) и пародонтопатогенной микрофлоры к пробиотику *Bacillus Subtilis* ЗН, также получены положительные результаты, которые представлены в таблицах 7, 8.

Заключение. Удельный вес кандида-ассоциированного пародонтита среди пациентов ХГП, вызванного пародонтопатогенной микрофлорой, являющимися коренными жителями г. Уфы, составляет 24,21%. При средней степени тяжести заболевания отмечается низкая и средняя количественная обсемененность пародонтальных карманов грибами рода *Candida*, а при средней степени – в основном средняя степень обсемененности, при тяжелой степени – высокая степень обсемененности. Тяжелая степень заболевания и высокая

степень обсемененности пародонтальных карманов может сочетаться с дисбиозом кишечника и наличием грибов в соскобах из слизистой щеки и зева. Двухкомпонентный пробиотик, включающий *Bacillus subtilis* 11В и *Bacillus licheniformis* 31, а также пробиотик *Bacillus Subtilis* 3Н, входящий в состав пластины, имеют выраженную антагонистическую активность относительно референтных штаммов и клинических изолятов грибов рода *Candida*, а также тест – культур и клинических штаммов пародонтопатогенных микробов. Полученные результаты позволяют использовать данные пробиотики в клинике для комплексного лечения хронического генерализованного кандидо-ассоциированного пародонтита.

ГЛАВА 4

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА ПРИ КАНДИДА-АССОЦИИРОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ

На развитие и прогрессирование ХГП влияет множество факторов и среди них значительную роль играет вирулентность бактериальных патогенов, колонизационная устойчивость тканей пародонта и состояние ротовой полости. Однако, многие исследователи считают, что изменение характера течения пародонтита связано с изменением иммунного статуса пациента. При снижении иммунной реактивности организма снижается и колонизационная устойчивость тканей пародонта, также возрастает этиологическая роль условно-патогенных возбудителей, грибковых ассоциаций, которые воздействуют синергично пародонтопатогенными бактериями и способствуют развитию кандидассоциированного пародонтита. Кандида-ассоциированный пародонтит имеет малоспецифическую симптоматику, рецидивирующее течение, не поддается к стандартной терапии. Выявление характерных для кандидассоциированного пародонтита нарушений в иммунной системе может служить как диагностическим критерием, так и критерием оценки эффективности проводимого лечения. В связи с вышеизложенным нами изучено состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета при обострении кандиды – ассоциированного пародонтита со средней и высокой степенью обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*.

Обследовано 25 человек с интактным пародонтом (контрольная группа) и 60 пациентов кандиды – ассоциированным пародонтитом в стадии обострения, в возрасте от 18 до 59 лет разного пола. Больных кандиды – ассоциированным пародонтитом с учетом степени обсемененности пародонтальных карманов разделили на 2 группы. Первую (I) группу составили 30 человек со средней степенью обсемененности ($>3 < 6$ КОЕ/мл), вторую (II) группу – 30 человек с высокой степенью обсемененности (>6 КОЕ/мл). У всех пациентов I и II

групп, а также у лиц с интактным пародонтом исследовали абсолютное и относительное количество лимфоцитов, Е-РОК, М-РОК, СД3⁺, СД4⁺, СД8⁺, ИРИ, НСТ, лизоцим, ФИ, ФЧ, сывороточные иммуноглобулины А, М, G, иммуноглобулины А, М, G РЖ и ДЖ, а также цитокины РЖ.

Результаты исследования показали, что при кандидо-ассоциированном пародонтите как при средней, так и при высокой степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* происходят изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Так, при средней степени обсемененности наблюдается достоверное повышение суммарных лимфоцитов. При этом относительное количество лимфоцитов составляет $37,54 \pm 1,21\%$ при контроле – $27,9 \pm 0,21\%$, а абсолютное количество – $2,14 \pm 0,13$, при контроле $1,59 \pm 0,12$, то есть абсолютное количество лимфоцитов повышается в 1,3 раза. Также отмечено повышение относительного и абсолютного количества В – лимфоцитов с М – рецепторами в 2 и 2,2 раза соответственно. В то же время отмечается снижение относительного и абсолютного количества Е-РОК ($35,08 \pm 1,73\%$; при контроле – $63,9 \pm 1,59\%$ и $0,59 \pm 0,03$ при контроле $1,2 \pm 0,08$ соответственно; рисунок 13).

При высокой степени обсемененности количество В – лимфоцитов меняется идентично средней степени обсемененности. Также отмечены изменения показателей СД3⁺, СД4⁺, СД8⁺ клеток и ИРИ. При средней и высокой степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* относительное и абсолютное количество СД8⁺ клеток увеличивается, тогда как, СД3⁺, СД4⁺ клеток увеличивается только абсолютное количество, а относительное количество их значительно уменьшается ($p < 0,05$; рисунки 14, 15). Следовательно, уменьшается ИРИ.

Помимо иммунокомпетентных клеток Т- и В-лимфоцитов, активными участниками иммунных реакций являются фагоцитирующие клетки, особенно нейтрофилы. Передача информации от фагоцитирующих клеток антигенреактивным является необходимым условием развертывания большинства

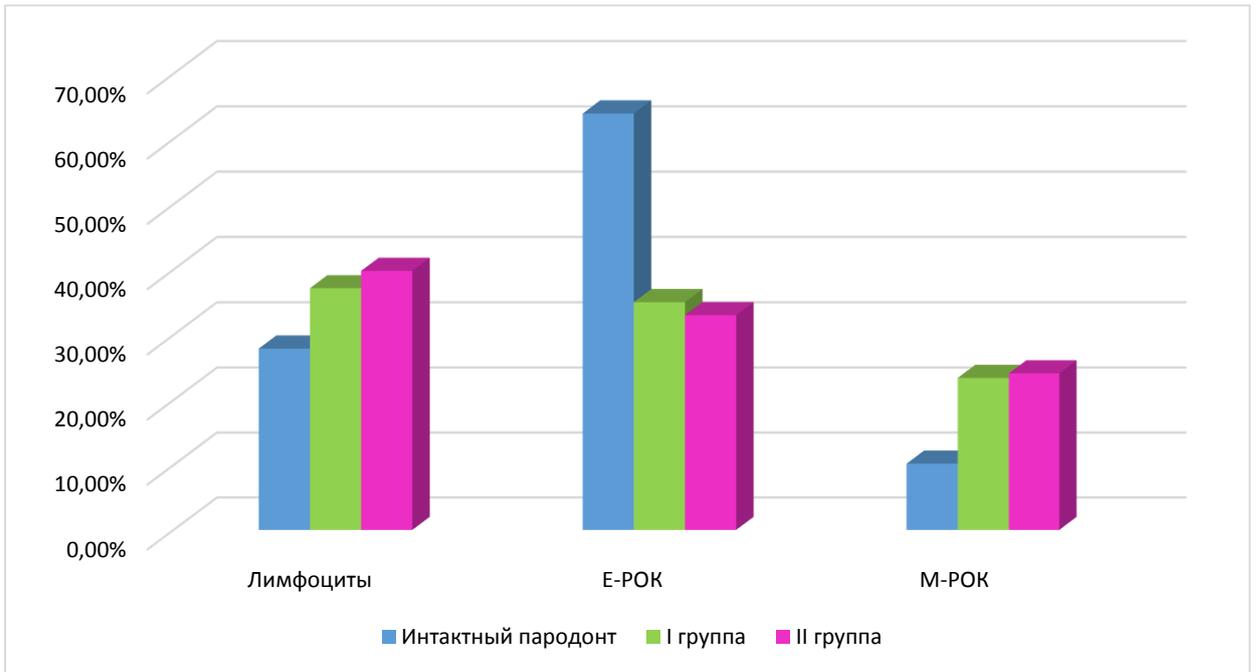


Рисунок 13 – Относительное количество суммарных лимфоцитов, М-РОК и E-РОК при кандид-ассоциированном пародонтите.

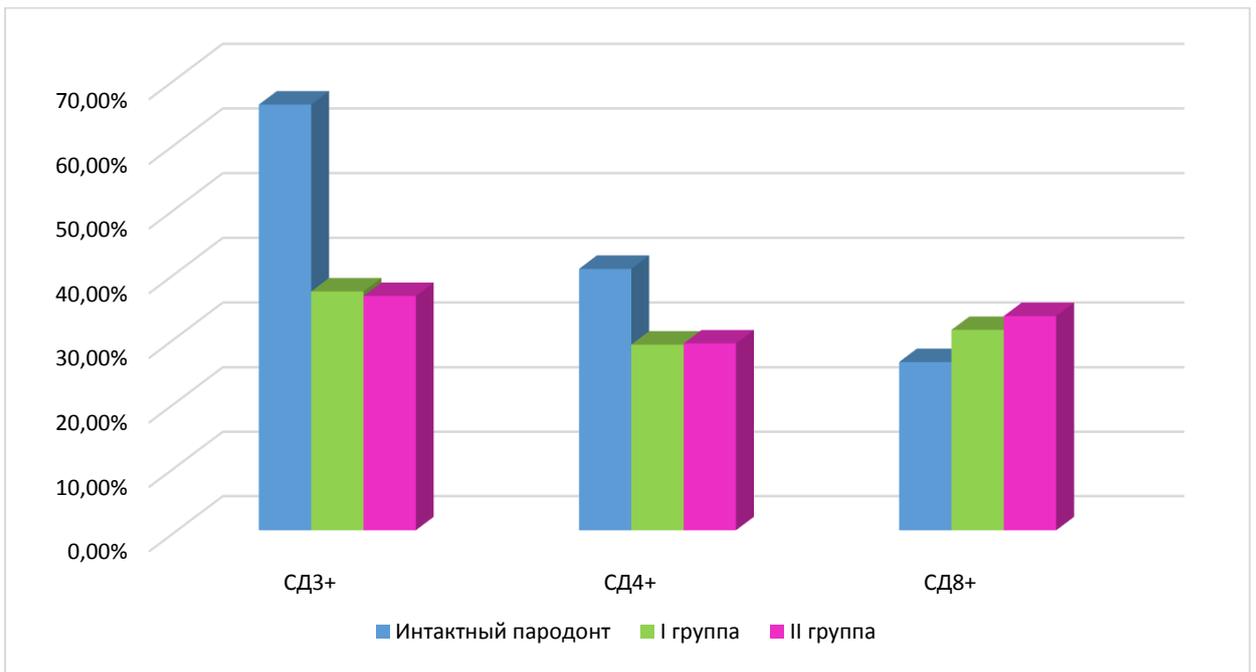


Рисунок 14 – Относительное количество CD3+, CD4+, CD8+ при кандид-ассоциированном пародонтите.

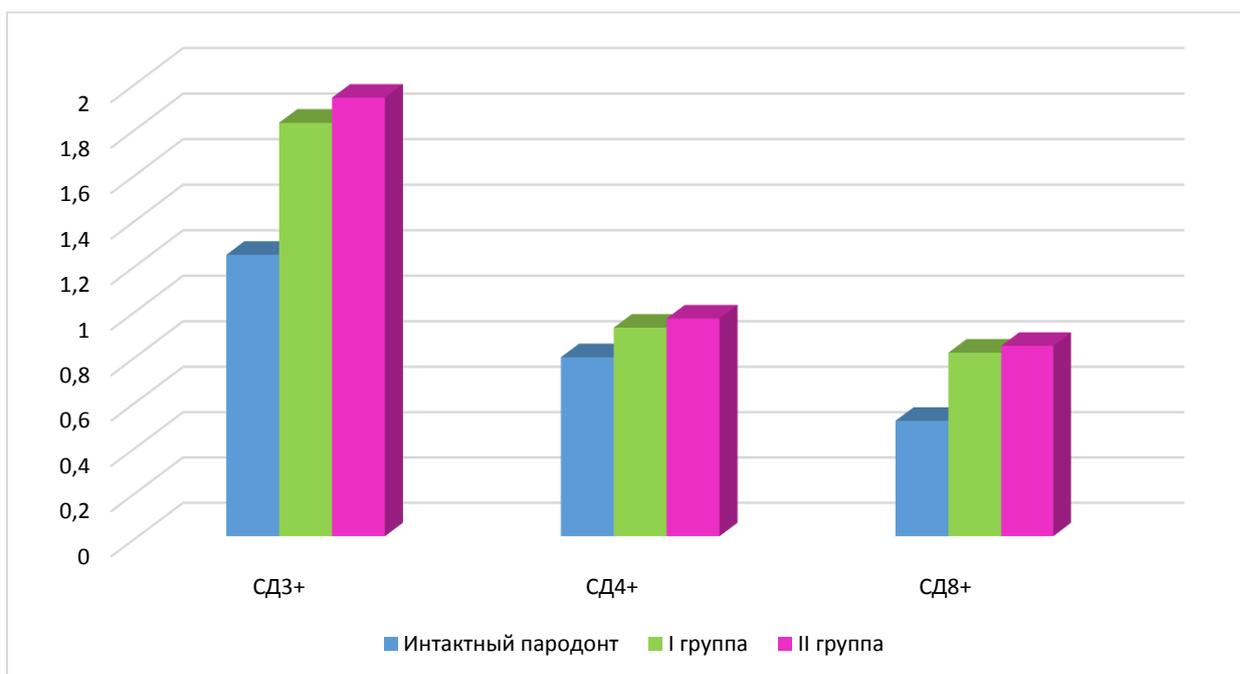


Рисунок 15 – Абсолютное количество CD3+, CD4+, CD8+ (%) при кандидо-ассоциированном пародонтите.

реакций. При обострении кандидо-ассоциированного пародонтита нами были выявлены существенные изменения в фагоцитарной активности нейтрофилов. Так, фагоцитарный индекс в контрольной группе составил $69,9 \pm 1,23$, а у пациентов I и II групп снизилось до $22,02 \pm 0,0$ и $21,32 \pm 1,03$ соответственно. Следовательно, уменьшилось и фагоцитарное число ($4,92 \pm 1,01$ – контроль; $3,21 \pm 0,002$ и $3,13 \pm 0,37$ пациентов I и II группы соответственно). Также снизилось относительное количество нейтрофилов, способных восстанавливать НСТ, как в I, так и во II группе (рисунок 16). Интенсивность снижения была пропорциональна степени количественной обсемененности пародонтальных карманов. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, их функциональная неполноценность способствует инвазии *Candida spp.* и тяжелому течению микозов.

Значительно снизился также уровень лизоцима крови в обеих группах ($p < 0,05$).

Высокой предрасположенностью к заболеваниям, вызванным *Candida*

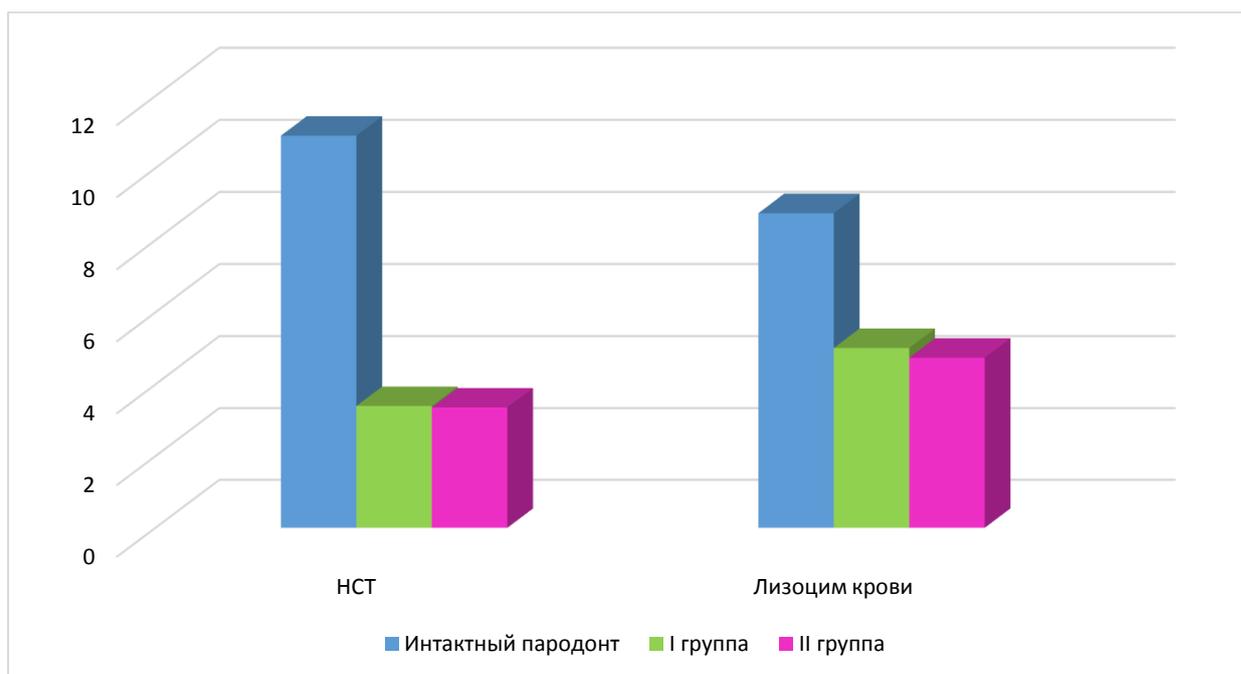


Рисунок 16 – НСТ и лизоцим крови при кандидо-ассоциированном пародонтите.

спр. обладают лица с дефицитом выработки иммуноглобулинов, в особенности, класса А. Согласно нашим исследованиям дефицит сывороточного IgA, отмечался у обеих групп больных, в то время как концентрация IgG и IgM была повышена (таблица 9, рисунок 17).

При обострении кандидо-ассоциированного пародонтита также наблюдались изменения местного иммунитета. В РЖ как при средней, так и при высокой степени обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* отмечалось снижение уровня лизоцима, концентрации иммуноглобулина А и SIgA, повышение IgG. В ДЖ появились IgM и IgG, в то же время отсутствовали IgA и SIgA, тогда как в контроле отсутствуют иммуноглобулины всех классов (рисунок 18).

При изучении цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-17 получены следующие данные. При средней степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* по сравнению с контролем выявлено значительное повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6,

Таблица 9 – Показатели системного иммунитета при кандида-ассоциированном пародонтите с различной степенью количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* (M±m)

№ п/п	Показатели		Интактный пародонт	I группа	II группа
1	Лимфоциты	%	27,9±0,21	37,14±1,01*	39,8±0,02*
		абс.	1,59±0,12	2,13±0,13*	2,48±0,01*
2	Е-РОК	%	63,9±1,59	35,01±1,73*	33,02±0,02*
		абс	1,2±0,08	0,59±0,02*	0,49±0,02*
3	М-РОК	%	10,2±4,5	23,4±1,6*	24,10±0,02*
		абс	0,21±0,03	0,46±0,01*	0,49±0,02*
4	СД 3+	%	65,9±1,3	37,01±0,07*	36,3±0,01*
		абс	1,24±0,07	1,82±0,31*	1,93±0,01*
5	СД 4+	%	40,5±1,1	28,79±0,09*	28,97±0,01*
		абс	0,79±0,04	0,92±0,01*	0,96±0,09*
6	СД 8+	%	26,1±0,85	31,06±0,91*	33,20±0,01*
		абс	0,51±0,03	0,81±0,07*	0,84±0,02*
7	СД 4+/ СД 8+		1,55±0,03	1,14±0,12*	1,14±0,01*
8	Фагоцитоз	ФИ	69,8±1,23	22,01±0,01*	21,31±0,03*
		ФЧ	4,92±1,01	3,21±0,01*	3,12±0,07*
9	НСТ %		10,9±0,05	3,40±0,01*	3,36±1,17*
10	Лизоцим крови (мкг/мл белка)		8,75±0,53	5,01±0,002*	4,74±1,03*
11	IgA		3,1±0,3	2,5±0,003*	1,19±0,03*
	IgM		1,2±0,3	4,91±0,01*	5,10±0,73*
	IgG		13,9±0,8	19,09±0,01*	22,64±0,61*

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с интактным пародонтом (p<0,05)

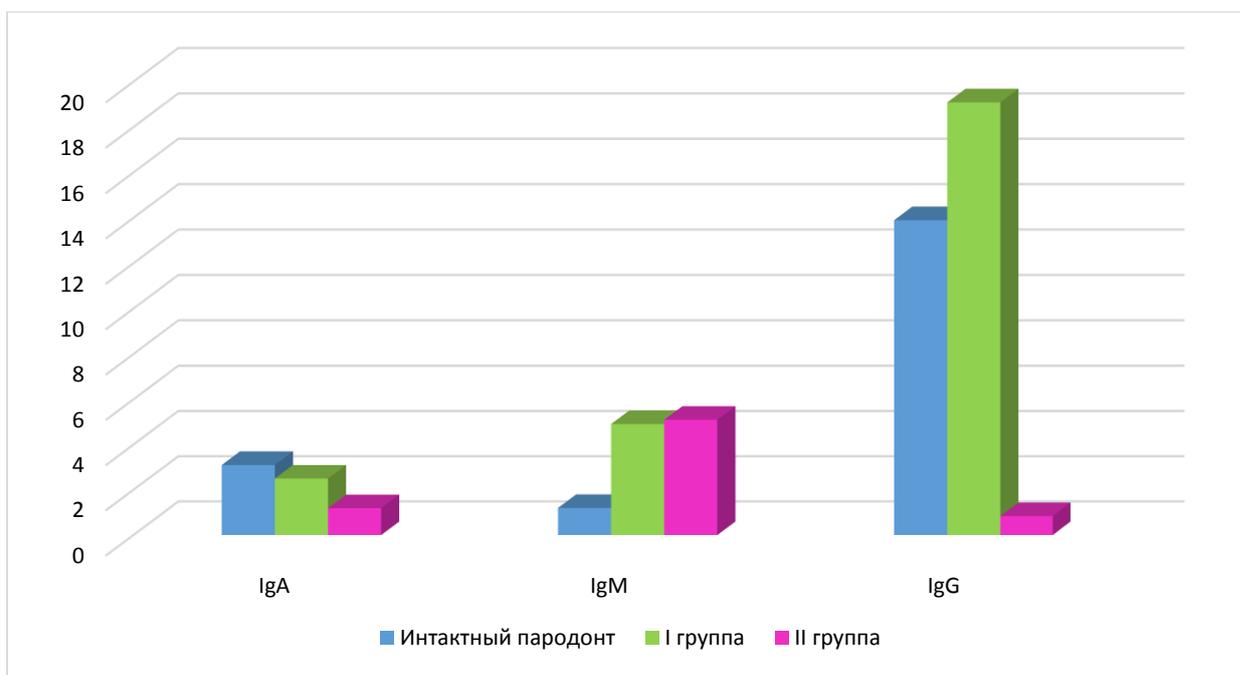


Рисунок 17 – Сывороточные иммуноглобулины при кандидо-ассоциированном пародонтите.

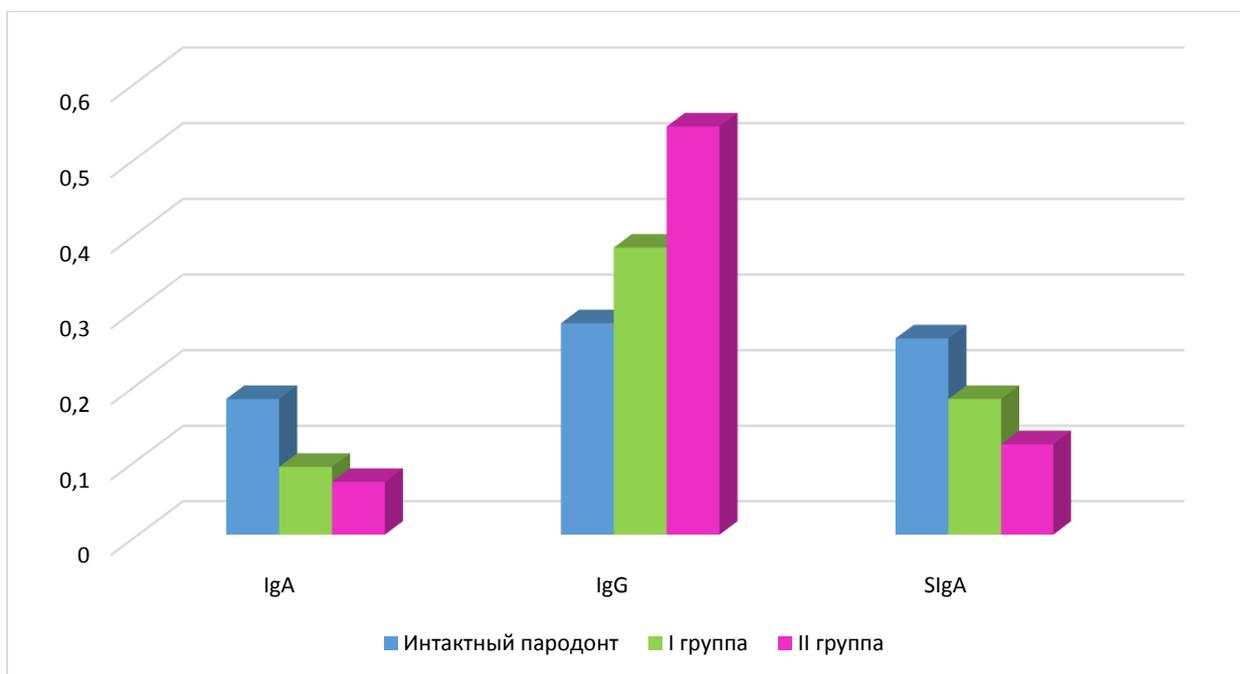


Рисунок 18 – Иммуноглобулины РЖ при кандидо-ассоциированном пародонтите.

и противовоспалительного цитокина ИЛ – 4, а ИЛ – 17 и ИЛ – 12 был понижен. У больных же II группы отмечалось достоверное повышение уровня ИЛ – 17, ИЛ – 12 и понижение уровня ИЛ – 6 и ИЛ – 4 (таблица 10).

Выводы. Таким образом, кандидо-ассоциированный пародонтит в стадии обострения сопровождается выраженными изменениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета и характеризуется повышением относительного и абсолютного количества суммарных лимфоцитов, а также относительного и абсолютного количества В – лимфоцитов, иммуноглобулинов М, G, понижением относительного и абсолютного количества Т – лимфоцитов. Также для него характерно дисбаланс субпопуляций Т- лимфоцитов клеток (CD4⁺, CD8⁺), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, ФЧ, относительного количества нейтрофилов, способных восстановить НСТ.

Таблица 10 – Показатели местного иммунитета при кандидо-ассоциированном пародонтите с различной степенью количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* (M±m)

№ п/п	Показатели	Интактный пародонт	I группа	II группа
1	Иммуноглобулины РЖ			
	Ig A (г/л)	0,18±0,001	0,09±0,01	0,07±0,01
	IgM (г/л)	-	-	-
	IgG (г/л)	0,28±0,01	0,38±0,01	0,54±0,01
	S IgA (г/л)	0,26±0,01	0,18±0,01	0,12±0,01
2	Цитокины РЖ			
	ИЛ-4 (пг/мл)	8,63±1,07	140,01±5,6	4,22±0,02
	ИЛ-6 (пг/мл)	12,91±1,03	150,2±4,21*	8,12±0,001
	ИЛ-12 (пг/мл)	18,97±1,12	8,38±0,91	58,12±0,09
	ИЛ-17 (пг/мл)	15,03±1,24	5,91±0,89	47,02±0,01
3	Иммуноглобулины ДЖ			
	Ig A (г/л)	-	-	-
	IgM (г/л)	-	0,41±0,02	0,53±0,03
	IgG (г/л)	-	3,01±0,01	5,1±0,03
	S IgA (г/л)	-	-	-

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с интактным пародонтом (p<0,05)

Местный иммунитет также претерпевает изменения и характеризуется дисбалансом цитокинов в РЖ, понижением уровня IgA и S IgA, снижением лизоцима, повышением IgG в РЖ и появлением в ДЖ иммуноглобулинов М и G. Полученные данные могут быть использованы при диагностике кандидо-ассоциированного пародонтита и для критерии оценки эффективности лечения.

ГЛАВА 5

ПРИМЕНЕНИЕ ДВУХКОМПОНЕНТНОГО ПРОБИОТИКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КАНДИДА-АССОЦИИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Для разработки схемы комплексного лечения обострения ХГП, ассоциированного грибами рода *Candida*, включающего двухкомпонентный пробиотик, были сформированы три группы: контрольная из 25 человек с интактным пародонтом и две группы с учетом степени обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* – I группа со средней степенью обсемененности (>3 и <6 КОЕ/мл) и II группа с высокой степенью обсемененности (>6 КОЕ/мл). I группу составили 65 пациентов, II группу – 60 пациента. В каждой исследуемой группе с ХГП, ассоциированным грибами рода *Candida* с учетом проводимого лечения были определены три подгруппы А, Б, В.

Пациентам А группы проводили общеизвестное комплексное лечение, включающее антимикотические препараты, Б группы – в комплекс лечения включали двухкомпонентный пробиотик местно по описанной методике в главе 2.14, пациентам В группы – в комплекс лечения включали двухкомпонентный пробиотик местно и *per os* (глава 2.14). Распределение больных с учетом способа применения двухкомпонентного пробиотика и степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* представлено в таблице 11.

Всем пациентам исследуемых групп проводили клинические (цвет слизистой оболочки десны, языка, щек, небных дужек, наличие белого налета, плотности десневого края, степень подвижности зубов, запах изо рта, кровоточивость десен, отделяемого из пародонтальных карманов, показатели гигиены полости рта, количество ДЖ, индексы РИ, РМА), иммунологические (абсолютное и относительное количество лимфоцитов, E-РОК, М - РОК, CD 3+, CD 4+, CD 8+, ИРИ, НСТ, лизоцим, ФИ, ФЧ, IgA, IgG, IgM, а также IgA, IgG,

Таблица 11 – Характеристика исследуемых групп с учетом степени обсемененности пародонтальных карманов и проведенного лечения

Группы	n	Степень обсемененности	Наличие грибов на щеке	Наличие грибов на зеве	Наличие дисбиоза	Вид лечения
Контроль	25	3 и < 3 КОЕ/мл	–	–	–	–
I А	21	< 3 > 6 КОЕ/мл	–	–	–	Пробиотик (–)
I Б	22	< 3 > 6 КОЕ/мл	–	–	–	Пробиотик местно (+)
I В	22	< 3 > 6 КОЕ/мл	–	–	–	Пробиотик местно + per os
II А	20	> 6 КОЕ/мл	+	+	–	Общеизвестное лечение
II Б	20	> 6 КОЕ/мл	+	+	–	Пробиотик местно (+)
II В	20	> 6 КОЕ/мл	+	+	–	Пробиотик местно + per os
Всего	125					

SIgA в РЖ и ДЖ, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ12, ИЛ-17 в РЖ), биохимические (ХЛ) и ультразвуковое (УЗДГ) исследования. Оценку эффективности лечения в каждой группе проводили путем сравнения полученных результатов исследования на 14-е, 21-е и 28-е сутки от начала курса лечения с результатами до лечения. Исходя из полученных результатов была выбрана наиболее оптимальная схема комплексного лечения ХГП, ассоциированного грибами рода *Candida*.

После купирования признаков острого воспаления, улучшения иммунологических показателей и уменьшения степени обсемененности пародонтальных карманов больным кандидо-ассоциированным пародонтитом средней и тяжелой степени проводилось хирургическое лечение.

Всего прооперировано 125 человек обоего пола в возрасте от 18 до 59 лет. Из них 65 человек со средней степенью тяжести, 60 – тяжелой степенью. Больных как со средней степенью заболевания, так и с тяжелой степенью разделили на две группы и каждую группу на две подгруппы (А и Б подгруппы). А группа – больные со средней степенью тяжести, Б – тяжелой степенью тяжести заболевания. Первая группа – основная (65 человек, в том числе I А – 35 человек со средней степенью тяжести и I Б – 30 человек с тяжелой степенью), вторая – группа сравнения (60 человек, в том числе II А – 30 человек со средней степенью тяжести и II Б – 30 человек с тяжелой степенью). У больных основной группы хирургическое лечение (открытый кюретаж и лоскутная операция) проводилась после консервативной терапии, включающей двухкомпонентный пробиотик, по разработанной нами схеме (глава 2.14), а у больных группы сравнения (II группа) – после общеизвестной консервативной терапии. У больных основной группы хирургическое лечение проводилось по разработанному нами способу, а у больных группы сравнения – по общеизвестной методике (глава 2.14).

Ближайшие результаты хирургического лечения оценивали на основании клинических методов исследования и по состоянию местного иммунитета, а отдаленные – на основании клинических, иммунологических, функциональ-

ных методов исследований, а также по данным рентгенологических исследований и исследований плотности костной ткани. Сроки исследования – через 2, 3, 6, 9, 12 месяцев.

5.1 Результаты применения двухкомпонентного пробиотика в комплексном лечении кандида-ассоциированного пародонтита

Результаты исследования показали, что включение двухкомпонентного пробиотика в комплекс лечения кандида-ассоциированного пародонтита, повысило эффективность лечения у всех больных. Клинически это проявлялось в более быстром купировании воспалительного процесса. При этом у больных I Б и В групп через 3-4-х посещений исчезал запах изо рта, снижались индексы гигиены (ОНИ-S) и РМА и РІ, снизилась степень кровоточивости десен. Так, в I Б и В группах, где определялась средняя степень обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*, на 14-е сутки лечения индекс гигиены (ОНИ-S) составил $1,51 \pm 0,1$ и $1,50 \pm 0,1$ соответственно (до лечения $2,2 \pm 0,01$ и $2,18 \pm 0,01$ соответственно), индекс РМА – $17,2 \pm 0,93$ и $18,3 \pm 0,24$ (до лечения $58,55 \pm 0,91$ и $57,91 \pm 0,13$), РІ – $1,56 \pm 0,02$ и $1,47 \pm 0,30$ (до лечения $4,76 \pm 0,4$ и $4,70 \pm 0,21$), степень кровоточивости десен $0,90 \pm 0,01$ и $0,88 \pm 0,01$ (до лечения $2,18 \pm 0,12$ и $2,21 \pm 0,11$). У пациентов I А группы, у которых проводилось общеизвестное комплексное лечение также наблюдалась положительная динамика, однако при сравнительном анализе вышеуказанных показателей у пациентов I Б и В групп разница была достоверной ($p < 0,05$).

У больных II группы, у которых обсемененность пародонтальных карманов грибами рода *Candida* была высокой (>6 КОЕ/мл), улучшение клинических показателей отмечалось в более поздние сроки, чем у больных I группы. Так во II В группе, где больным применяли двухкомпонентный пробиотик не только местно, но и внутрь нормализация клинических показателей наступала раньше (через 21 сутки от начала курса лечения), чем у больных II Б группы (на 28-е сутки лечения).

Улучшение клинических показателей сопровождалось положительными изменениями результатов иммунологических исследований. Через 14 дней от начала курса лечения у больных I Б и В групп в целом отмечалась тенденция к нормализации иммунологических показателей, но максимальное приближение их к показателям здоровых лиц было выявлено только на 28-е сутки от начала курса лечения ($p > 0,05$). Они сохранялись на том же уровне и через 3, 6, 12 месяцев после лечения.

У больных I А группы после окончания курса лечения также отмечалось улучшение иммунологических показателей, однако по сравнению с показателями здоровых лиц и больных I Б и В групп разница оставалась статистически достоверной ($p < 0,05$) даже через 6 месяцев после лечения.

Результаты исследования общего иммунитета кандид-ассоциированного пародонтита в стадии обострения после окончания курса консервативного лечения представлены в таблицах 12, 13, 14.

У больных I Б и В групп на 14-е сутки от начала курса лечения наблюдалось достоверное снижение относительного и абсолютного количества суммарных лимфоцитов по сравнению с исходными показателями. Относительное и абсолютное количество Е-РОК достоверно повышалось ($p < 0,05$), М-РОК – понижалось ($p < 0,05$). Также повышалось относительное количество СД3+ клеток, в то время как абсолютное количество СД3+ и СД4+ клеток достоверно понижалось по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). После окончания курса лечения также отмечалось незначительное снижение абсолютного и относительного количества СД8+ клеток, что отразилось на иммунорегуляторном индексе (таблица 12).

У больных I А группы, которым проводилось общеизвестное консервативное лечение относительное и абсолютное количество суммарных лимфоцитов, а также Е-РОК, М-РОК, СД3+, СД4+, СД8+ клеток и иммунорегуляторный индекс претерпевали аналогичные изменения, что у больных I Б и В групп, однако отмечалось достоверное различие от показателей здоровых лиц ($p < 0,05$), недостоверное – от исходных показателей ($p > 0,05$).

Таблица 12 – Показатели клеточного иммунитета больных кандида-ассоциированным пародонтитом в стадии обострения на 14-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы		Кол-во исследований	Стат. показатели	Лимфоциты		Е-РОК		М-РОК	
					%	абс.	%	абс.	%	абс.
1	Здоровые лица		25	M±m	27,9±0,21	1,59±0,12	63,9±1,59	1,2±0,08	10,2±4,5	0,21±0,03
2	I группа (средняя степень обсемененности)	A	21	M±m	<u>37,54±1,21</u> 35,1±1,03	<u>2,14±0,13</u> 2,0±0,43	<u>35,08±1,73</u> 39,2±0,91	<u>0,59±0,03</u> 0,62±0,09	<u>23,5±1,7</u> 19,2±2,3	<u>0,46±0,01</u> 0,39±0,17
		B	22	M±m	<u>37,04±1,01</u> 28,9±0,11*	<u>2,04±0,11</u> 1,71±0,27*	<u>34,91±1,21</u> 57,1±0,93*	<u>0,51±0,02</u> 1,07±0,12*	<u>23,11±1,02</u> 12,1±1,01*	<u>0,41±0,01</u> 0,24±0,01*
		B	22	M±m	<u>37,31±0,01</u> 28,1±0,51*	<u>2,07±0,03</u> 1,60±0,24*	<u>35,01±0,02</u> 59,8±0,72*	<u>0,61±0,001</u> 1,12±0,72*	<u>23,90±0,01</u> 11,6±1,30*	<u>0,47±0,01</u> 0,23±0,01*
3	II группа (высокая степень обсемененности)	A	20	M±m	<u>39,9±0,01</u> 37,1±0,01	<u>2,49±0,08</u> 2,31±0,03	<u>33,02±0,01</u> 37,2±0,001	<u>0,49±0,03</u> 0,52±0,01	<u>24,10±0,01</u> 20,01±0,01	<u>0,46±0,01</u> 0,40±0,001
		B	20	M±m	<u>39,1±0,01</u> 36,01±0,01	<u>2,50±0,11</u> 2,21±0,001	<u>33,89±0,04</u> 39,91±0,01	<u>0,48±0,01</u> 0,55±0,001	<u>23,91±0,02</u> 18,20±0,01	<u>0,44±0,03</u> 0,39±0,01
		B	20	M±m	<u>39,1±0,11</u> 34,01±0,02	<u>2,53±0,01</u> 2,19±0,01	<u>33,91±0,02</u> 42,11±0,01	<u>0,49±0,02</u> 0,62±0,01	<u>24,07±0,04</u> 17,80±0,02	<u>0,47±0,03</u> 0,39±0,001

Продолжение таблицы 12

№	Обследуемые группы		СД 3+		СД 4+		СД 8+		СД 4+ / СД 8+
			%	абс.	%	абс.	%	абс.	
1	Здоровые лица		65,9±1,3	1,24±0,07	40,5±1,1	0,79±0,04	26,1±0,85	0,51±0,03	1,55±0,03
2	I группа (средняя степень обсемене нности)	A	<u>37,1±1,07</u> 42,10±2,01	<u>1,83±0,31</u> 1,61±0,01	<u>28,89±1,08</u> 32,20±1,03	<u>0,93±0,01</u> 0,91±0,03	<u>31,06±0,91</u> 22,10±0,02	<u>0,81±0,07</u> 0,79±0,32	<u>1,14±0,12</u> 1,15±0,71
		B	<u>37,0±0,08</u> 58,1±0,01*	<u>1,81±0,02</u> 1,32±0,01*	<u>28,11±0,01</u> 37,28±0,02*	<u>0,93±0,002</u> 0,82±0,001*	<u>31,02±0,01</u> 27,81±0,02	<u>0,81±0,01</u> 0,59±0,02*	<u>1,14±0,11</u> 1,38±0,02
		B	<u>37,0±0,01</u> 61,7±0,01*	<u>1,83±0,07</u> 1,29±0,01*	<u>28,09±0,01</u> 39,91±0,01*	<u>0,93±0,001</u> 0,80±0,02*	<u>31,10±0,01</u> 27,01±0,01	<u>0,81±0,003</u> 0,56±0,01*	<u>1,14±0,60</u> 1,43±0,01
3	II группа (высокая степень обсемене нности)	A	<u>36,3±0,08</u> 40,01±0,01	<u>1,93±0,09</u> 1,69±0,01	<u>28,98±0,01</u> 31,08±0,01	<u>0,96±0,001</u> 0,93±0,01	<u>33,20±0,01</u> 31,91±0,01	<u>0,84±0,02</u> 0,81±0,02	<u>1,14±0,01</u> 1,14±0,01
		B	<u>36,1±0,01</u> 45,91±0,01	<u>1,92±0,01</u> 1,70±0,001	<u>29,01±0,01</u> 33,32±0,01	<u>0,96±0,01</u> 0,86±0,01	<u>33,01±0,01</u> 30,90±0,02	<u>0,83±0,01</u> 0,72±0,01	<u>1,15±0,02</u> 1,19±0,001
		B	<u>36,9±0,001</u> 49,2±0,01	<u>1,90±0,002</u> 1,69±0,02	<u>29,01±0,01</u> 35,02±0,03	<u>0,96±0,02</u> 0,85±0,01	<u>33,01±0,001</u> 29,81±0,01	<u>0,83±0,03</u> 0,70±0,01	<u>1,15±0,02</u> 1,21±0,01

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 14-е сутки от начала курса лечения.

Таблица 13 – Показатели клеточного иммунитета больных кандид-ассоциированным пародонтитом в стадии обострения на 21-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы	Кол-во исследованных	Стат. показатели	Лимфоциты		Е-РОК		М-РОК		
				%	абс.	%	абс.	%	абс.	
1	Здоровые лица	25	M±m	27,9±0,21	1,59±0,12	63,9±1,59	1,2±0,08	10,2±4,5	0,21±0,03	
2	I группа (средняя степень обсемененности)	A	21	M±m	$\frac{37,54 \pm 1,21}{35,01 \pm 0,03}$	$\frac{2,14 \pm 0,13}{2,0 \pm 0,55}$	$\frac{35,08 \pm 1,73}{41,01 \pm 0,01}$	$\frac{0,59 \pm 0,03}{0,75 \pm 0,06}$	$\frac{23,5 \pm 1,7}{18,1 \pm 0,01}$	$\frac{0,46 \pm 0,01}{0,33 \pm 0,07}$
		B	22	M±m	$\frac{37,04 \pm 1,01}{28,1 \pm 0,02^*}$	$\frac{2,04 \pm 0,11}{1,62 \pm 0,09^*}$	$\frac{34,91 \pm 1,21}{59,2 \pm 0,005^*}$	$\frac{0,51 \pm 0,02}{1,09 \pm 0,05^*}$	$\frac{23,11 \pm 1,02}{11,9 \pm 0,05^*}$	$\frac{0,41 \pm 0,01}{0,23 \pm 0,03^*}$
		B	22	M±m	$\frac{37,31 \pm 0,01}{28,0 \pm 0,05^*}$	$\frac{2,07 \pm 0,03}{1,60 \pm 0,07^*}$	$\frac{35,01 \pm 0,02}{60,62 \pm 0,05^*}$	$\frac{0,61 \pm 0,001}{1,15 \pm 0,02^*}$	$\frac{23,90 \pm 0,01}{10,91 \pm 0,001^*}$	$\frac{0,47 \pm 0,01}{0,22 \pm 0,03^*}$
3	II группа (высокая степень обсемененности)	A	20	M±m	$\frac{39,9 \pm 0,01}{37,01 \pm 0,03}$	$\frac{2,49 \pm 0,08}{2,32 \pm 0,01}$	$\frac{33,02 \pm 0,01}{37,9 \pm 0,091}$	$\frac{0,49 \pm 0,03}{0,56 \pm 0,01}$	$\frac{24,10 \pm 0,01}{20,01 \pm 0,01}$	$\frac{0,49 \pm 0,01}{0,36 \pm 0,01}$
		B	20	M±m	$\frac{39,1 \pm 0,01}{30,10 \pm 0,01}$	$\frac{2,50 \pm 0,11}{2,1 \pm 0,02}$	$\frac{33,89 \pm 0,04}{50,01 \pm 0,01}$	$\frac{0,48 \pm 0,01}{0,79 \pm 0,02}$	$\frac{23,91 \pm 0,02}{15,03 \pm 0,03}$	$\frac{0,48 \pm 0,03}{0,28 \pm 0,001}$
		B	20	M±m	$\frac{39,1 \pm 0,11}{28,9 \pm 0,11^*}$	$\frac{2,53 \pm 0,01}{1,61 \pm 0,03^*}$	$\frac{33,91 \pm 0,02}{61,09 \pm 0,02^*}$	$\frac{0,49 \pm 0,02}{1,14 \pm 0,01^*}$	$\frac{24,07 \pm 0,04}{11,01 \pm 0,001^*}$	$\frac{0,49 \pm 0,03}{0,22 \pm 0,01^*}$

Продолжение таблицы 13

№	Обследуемые группы		СД 3+		СД 4+		СД 8+		СД 4+ / СД 8+
			%	абс.	%	абс.	%	абс.	
1	Здоровые лица		65,9±1,3	1,24±0,07	40,5±1,1	0,79±0,04	26,1±0,85	0,51±0,03	1,55±0,03
2	I группа (средняя степень обсемене нности)	A	<u>37,1±1,07</u> 43,11±0,11	<u>1,83±0,31</u> 1,61±0,003	<u>28,89±1,08</u> 33,01±0,01	<u>0,93±0,01</u> 0,90±0,01	<u>31,06±0,91</u> 29,01±0,001	<u>0,81±0,07</u> 0,79±0,02	<u>1,14±0,12</u> 1,13±0,01
		B	<u>37,0±0,08</u> 59,3±0,01*	<u>1,81±0,02</u> 1,32±0,03*	<u>28,11±0,01</u> 38,10±0,01*	<u>0,93±0,002</u> 0,81±0,001*	<u>31,02±0,01</u> 27,42±0,01	<u>0,81±0,01</u> 0,58±0,01*	<u>1,14±0,11</u> 1,40±0,01
		B	<u>37,0±0,01</u> 61,19±0,01*	<u>1,83±0,07</u> 1,26±0,01*	<u>28,09±0,01</u> 39,94±0,01*	<u>0,93±0,001</u> 0,80±0,01*	<u>31,10±0,01</u> 27,01±0,05	<u>0,81±0,003</u> 0,54±0,01*	<u>1,14±0,60</u> 1,48±0,001
3	II группа (высокая степень обсемене нности)	A	<u>36,3±0,08</u> 40,03±0,01	<u>1,93±0,09</u> 1,69±0,02	<u>28,98±0,01</u> 31,12±0,09	<u>0,96±0,001</u> 0,92±0,01	<u>33,20±0,01</u> 31,01±0,01	<u>0,84±0,02</u> 0,80±0,01	<u>1,14±0,01</u> 1,15±0,05
		B	<u>36,1±0,01</u> 53,01±0,05	<u>1,92±0,01</u> 1,52±0,001	<u>29,01±0,01</u> 35,1±0,01	<u>0,96±0,01</u> 0,82±0,01	<u>33,01±0,01</u> 29,1±0,01	<u>0,83±0,01</u> 0,65±0,01	<u>1,15±0,02</u> 1,26±0,003
		B	<u>36,9±0,001</u> 62,1±0,01*	<u>1,90±0,002</u> 1,29±0,01*	<u>29,01±0,01</u> 40,6±1,27*	<u>0,96±0,02</u> 0,76±0,06*	<u>33,01±0,001</u> 25,3±0,61*	<u>0,83±0,03</u> 0,53±0,01*	<u>1,15±0,02</u> 1,43±0,01

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 21-е сутки от начала курса лечения.

Таблица 14 – Показатели клеточного иммунитета больных кандидо-ассоциированным пародонтитом в стадии обострения на 28-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы	Кол-во исследований	Стат. показатели	Лимфоциты		Е-РОК		М-РОК		
				%	абс.	%	абс.	%	абс.	
1	Здоровые лица	25	M±m	27,9±0,21	1,59±0,12	63,9±1,59	1,2±0,08	10,2±4,5	0,21±0,03	
2	I группа (средняя степень обсемененности)	A	21	M±m	$\frac{37,54 \pm 1,21}{36,02 \pm 1,03}$	$\frac{2,14 \pm 0,13}{2,0 \pm 0,001}$	$\frac{35,08 \pm 1,73}{40,5 \pm 0,05}$	$\frac{0,59 \pm 0,03}{0,74 \pm 0,01}$	$\frac{23,5 \pm 1,7}{18,21 \pm 0,05}$	$\frac{0,46 \pm 0,01}{0,30 \pm 0,05}$
		B	22	M±m	$\frac{37,04 \pm 1,01}{28,1 \pm 0,05^*}$	$\frac{2,04 \pm 0,11}{1,60 \pm 0,005^*}$	$\frac{34,91 \pm 1,21}{60,1 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,51 \pm 0,02}{1,10 \pm 0,01^*}$	$\frac{23,11 \pm 1,02}{11,60 \pm 0,04^*}$	$\frac{0,41 \pm 0,01}{0,22 \pm 0,05^*}$
		B	22	M±m	$\frac{37,31 \pm 0,01}{28,0 \pm 0,51^*}$	$\frac{2,07 \pm 0,03}{1,60 \pm 0,11^*}$	$\frac{35,01 \pm 0,02}{61,2 \pm 0,72^*}$	$\frac{0,61 \pm 0,001}{1,16 \pm 0,72^*}$	$\frac{23,90 \pm 0,01}{10,09 \pm 1,30^*}$	$\frac{0,47 \pm 0,01}{0,22 \pm 0,01^*}$
3	II группа (высокая степень обсемененности)	A	20	M±m	$\frac{39,9 \pm 0,01}{37,01 \pm 0,91}$	$\frac{2,49 \pm 0,08}{2,32 \pm 0,03}$	$\frac{33,02 \pm 0,01}{37,6 \pm 0,05}$	$\frac{0,49 \pm 0,03}{0,56 \pm 0,05}$	$\frac{24,10 \pm 0,01}{20,02 \pm 0,01}$	$\frac{0,49 \pm 0,01}{0,36 \pm 0,02}$
		B	20	M±m	$\frac{39,1 \pm 0,01}{28,1 \pm 0,02^*}$	$\frac{2,50 \pm 0,11}{1,69 \pm 0,001^*}$	$\frac{33,89 \pm 0,04}{60,02 \pm 0,02^*}$	$\frac{0,48 \pm 0,01}{1,12 \pm 0,03^*}$	$\frac{23,91 \pm 0,02}{11,11 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,48 \pm 0,03}{0,23 \pm 0,03^*}$
		B	20	M±m	$\frac{39,1 \pm 0,11}{28,9 \pm 0,01^*}$	$\frac{2,53 \pm 0,01}{1,61 \pm 0,02^*}$	$\frac{33,91 \pm 0,02}{61,01 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,49 \pm 0,02}{1,14 \pm 0,03^*}$	$\frac{24,07 \pm 0,04}{11,01 \pm 0,02^*}$	$\frac{0,49 \pm 0,03}{0,22 \pm 0,02^*}$

Продолжение таблицы 14

№	Обследуемые группы		СД 3+		СД 4+		СД 8+		СД 4+ / СД 8+
			%	абс.	%	абс.	%	абс.	
1	Здоровые лица		65,9±1,3	1,24±0,07	40,5±1,1	0,79±0,04	26,1±0,85	0,51±0,03	1,55±0,03
2	I группа (средняя степень обсемене нности)	A	$\frac{37,1 \pm 1,07}{0,43 \pm 0,05}$	$\frac{1,83 \pm 0,31}{1,60 \pm 0,01}$	$\frac{28,89 \pm 1,08}{32,09 \pm 0,001}$	$\frac{0,93 \pm 0,01}{0,90 \pm 0,01}$	$\frac{31,06 \pm 0,91}{29,01 \pm 0,04}$	$\frac{0,81 \pm 0,07}{0,78 \pm 0,01}$	$\frac{1,14 \pm 0,12}{1,15 \pm 0,01}$
		B	$\frac{37,0 \pm 0,08}{59,9 \pm 0,05^*}$	$\frac{1,81 \pm 0,02}{1,30 \pm 0,03^*}$	$\frac{28,11 \pm 0,01}{38,92 \pm 0,03^*}$	$\frac{0,93 \pm 0,002}{0,81 \pm 0,03^*}$	$\frac{31,02 \pm 0,01}{27,21 \pm 0,01}$	$\frac{0,81 \pm 0,01}{0,58 \pm 0,03^*}$	$\frac{1,14 \pm 0,11}{1,40 \pm 0,001}$
		B	$\frac{37,0 \pm 0,01}{62,01 \pm 0,01^*}$	$\frac{1,83 \pm 0,07}{1,26 \pm 0,01^*}$	$\frac{28,09 \pm 0,01}{39,94 \pm 0,17^*}$	$\frac{0,93 \pm 0,001}{0,80 \pm 0,05^*}$	$\frac{31,10 \pm 0,01}{26,90 \pm 0,01}$	$\frac{0,81 \pm 0,003}{0,54 \pm 0,05^*}$	$\frac{1,14 \pm 0,60}{1,48 \pm 0,01}$
3	II группа (высокая степень обсемене нности)	A	$\frac{36,3 \pm 0,08}{41,03 \pm 0,01}$	$\frac{1,93 \pm 0,09}{1,68 \pm 0,01}$	$\frac{28,98 \pm 0,01}{31,15 \pm 0,03}$	$\frac{0,96 \pm 0,001}{0,92 \pm 0,01}$	$\frac{33,20 \pm 0,01}{31,05 \pm 0,01}$	$\frac{0,84 \pm 0,02}{0,81 \pm 0,01}$	$\frac{1,14 \pm 0,01}{1,13 \pm 0,01}$
		B	$\frac{36,1 \pm 0,01}{61,31 \pm 0,05^*}$	$\frac{1,92 \pm 0,01}{1,28 \pm 0,05^*}$	$\frac{29,01 \pm 0,01}{40,01 \pm 0,001^*}$	$\frac{0,96 \pm 0,01}{0,78 \pm 0,003^*}$	$\frac{33,01 \pm 0,01}{25,9 \pm 0,005^*}$	$\frac{0,83 \pm 0,01}{0,52 \pm 0,05^*}$	$\frac{1,15 \pm 0,02}{1,50 \pm 0,001}$
		B	$\frac{36,9 \pm 0,001}{62,1 \pm 0,003^*}$	$\frac{1,90 \pm 0,002}{1,29 \pm 0,003^*}$	$\frac{29,01 \pm 0,01}{40,5 \pm 1,001^*}$	$\frac{0,96 \pm 0,02}{0,76 \pm 0,003^*}$	$\frac{33,01 \pm 0,001}{25,3 \pm 0,05^*}$	$\frac{0,83 \pm 0,03}{0,53 \pm 0,05^*}$	$\frac{1,15 \pm 0,02}{1,43 \pm 0,03}$

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 28-е сутки от начала курса лечения.

У больных II А, Б и В групп на 14-е сутки от начала курса лечения наблюдались аналогичные изменения относительного и абсолютного количества суммарных лимфоцитов, Е-РОК, М-РОК, СД3+, СД4+, СД8+ клеток, иммунорегуляторного индекса. Однако, разница по сравнению с исходными показателями была недостоверной ($p > 0,05$). Существенная положительная динамика отмечалась у пациентов II Б группы только на 28-е сутки, у больных II В - на 21-е сутки ($p < 0,05$; таблицы 12, 13, 14). У больных II А группы в эти же сроки исследования также отмечалась положительная динамика, однако разница с исходными показателями была недостоверной ($p > 0,05$).

Существенные изменения были выявлены при изучении фагоцитарной активности нейтрофилов, НСТ и лизоцима (таблицы 15, 16, 17).

В группах больных, получавших двухкомпонентный пробиотик местно в I Б группе на 14-е сутки от начала курса лечения и во II Б – на 28-е сутки наблюдалось достоверное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, НСТ и лизоцима РЖ. Так, при средней степени обсемененности пародонтальных карманов (I Б группа) ФИ составил $59,91 \pm 0,05$ (до лечения – $22,12 \pm 0,01$), ФЧ – $4,81 \pm 0,05$ (до лечения – $3,28 \pm 0,001$), НСТ – $9,24 \pm 0,01\%$ (до лечения – $3,40 \pm 0,05\%$), лизоцим – $8,01 \pm 0,001$ мкг/мл белка (до лечения – $5,11 \pm 0,05$ мкг/мл белка) (таблица 15).

При высокой степени обсемененности (II Б группа) на 28-е сутки от начала курса лечения отмечалось максимальное повышение ФИ, ФЧ, НСТ, лизоцима – $66,91 \pm 0,01$; $4,87 \pm 0,05$; $9,42 \pm 0,01\%$; $8,01 \pm 0,01$ мкг/мл белка соответственно (до лечения – $20,81 \pm 0,01$; $3,09 \pm 0,03$; $3,31 \pm 0,01\%$; $4,91 \pm 0,91$ мкг/мл белка) (таблица 16).

В I В группе больных, где двухкомпонентный пробиотик применяли не только местно, но и внутрь показатели фагоцитарной активности нейтрофилов достоверно улучшились по сравнению с исходными показателями уже на 14-е сутки, а во II В группе – на 21-е сутки от начала курса лечения и они недостоверно отличались от показателей лиц с интактным пародонтом ($p > 0,01$).

У больных же, получивших общеизвестное лечение (I А и II А группа),

Таблица 15 – Фагоцитарная активность нейтрофилов, НСТ, уровень лизоцима больных кандидозом ассоциированным пародонтитом в стадии обострения на 14-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы		Кол-во исследованных	Стат. показатели	Фагоцитоз		НСТ-тест %	Лизоцим крови (мкг/мл белка)
					ФИ	ФЧ		
1	Здоровые лица		25	M±m	69,8±1,23	4,92±1,01	10,9±0,05	8,75±0,53
2	I группа (средняя степень обсеменности)	А	21	M±m	$\frac{22,02 \pm 0,01}{40,01 \pm 0,01^*}$	$\frac{3,21 \pm 0,002}{3,31 \pm 0,01}$	$\frac{3,40 \pm 0,01}{5,14 \pm 0,01^*}$	$\frac{5,01 \pm 0,003}{5,25 \pm 0,01}$
		Б	22	M±m	$\frac{22,12 \pm 0,01}{59,91 \pm 0,05^*}$	$\frac{3,28 \pm 0,001}{4,81 \pm 0,05^*}$	$\frac{3,40 \pm 0,05}{9,24 \pm 0,01^*}$	$\frac{5,11 \pm 0,005}{8,01 \pm 0,001^*}$
		В	22	M±m	$\frac{28,09 \pm 0,01}{63,12 \pm 0,01^*}$	$\frac{3,31 \pm 0,01}{4,82 \pm 0,01^*}$	$\frac{3,40 \pm 0,001}{9,35 \pm 0,01^*}$	$\frac{5,21 \pm 0,001}{8,05 \pm 0,21^*}$
3	II группа (высокая степень обсеменности)	А	20	M±m	$\frac{21,32 \pm 1,03}{34,1 \pm 1,21}$	$\frac{3,13 \pm 0,37}{3,31 \pm 0,17}$	$\frac{3,36 \pm 1,17}{5,01 \pm 0,21^*}$	$\frac{4,75 \pm 1,03}{4,92 \pm 0,21}$
		Б	20	M±m	$\frac{20,81 \pm 0,01}{42,19 \pm 0,19^*}$	$\frac{3,09 \pm 0,03}{3,61 \pm 0,01}$	$\frac{3,31 \pm 0,01}{7,20 \pm 0,05^*}$	$\frac{4,91 \pm 0,91}{6,14 \pm 0,01}$
		В	20	M±m	$\frac{21,71 \pm 0,12}{49,21 \pm 0,05^*}$	$\frac{3,11 \pm 0,05}{3,70 \pm 0,05}$	$\frac{3,30 \pm 0,01}{7,92 \pm 0,05^*}$	$\frac{4,89 \pm 0,09}{6,75 \pm 0,01}$

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 14-е сутки от начала курса лечения.

Таблица 16 – Фагоцитарная активность нейтрофилов, НСТ, уровень лизоцима больных кандидозом ассоциированным пародонтитом в стадии обострения на 21-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы		Кол-во исследованных	Стат. показатели	Фагоцитоз		НСТ-тест %	Лизоцим крови (мкг/мл белка)
					ФИ	ФЧ		
1	Здоровые лица		25	M±m	69,8±1,23	4,92±1,01	10,9±0,05	8,75±0,53
2	I группа (средняя степень обсеменности)	А	21	M±m	<u>22,02±0,01</u> 41,01±0,02*	<u>3,21±0,002</u> 3,46±0,001	<u>3,40±0,01</u> 5,17±0,01*	<u>5,01±0,003</u> 5,62±0,01
		Б	22	M±m	<u>22,12±0,01</u> 59,01±0,01*	<u>3,28±0,001</u> 4,87±0,01*	<u>3,40±0,05</u> 9,25±0,001*	<u>5,11±0,005</u> 8,11±0,002*
		В	22	M±m	<u>28,09±0,01</u> 63,10±0,01*	<u>3,31±0,01</u> 4,83±0,05	<u>3,40±0,001</u> 9,37±0,03*	<u>5,21±0,001</u> 8,15±0,001*
3	II группа (высокая степень обсеменности)	А	20	M±m	<u>21,32±1,03</u> 41,1±1,21	<u>3,13±0,37</u> 3,99±0,17	<u>3,36±1,17</u> 5,06±0,21	<u>4,75±1,03</u> 5,01±0,01
		Б	20	M±m	<u>20,81±0,01</u> 50,19±0,03*	<u>3,09±0,03</u> 3,94±0,05	<u>3,31±0,01</u> 8,16±0,03*	<u>4,91±0,91</u> 6,78±0,01
		В	20	M±m	<u>21,71±0,12</u> 67,1±1,23*	<u>3,11±0,05</u> 4,88±0,29*	<u>3,30±0,01</u> 9,31±0,05*	<u>4,89±0,09</u> 8,8±0,01*

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 21-е сутки от начала курса лечения.

Таблица 17 – Фагоцитарная активность нейтрофилов, НСТ, уровень лизоцима больных кандидоз-ассоциированным пародонтитом в стадии обострения на 28-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы		Кол-во исследованных	Стат. показатели	Фагоцитоз		НСТ-тест %	Лизоцим крови (мкг/мл белка)
					ФИ	ФЧ		
1	Здоровые лица		25	M±m	69,8±1,23	4,92±1,01	10,9±0,05	8,75±0,53
2	I группа (средняя степень обсеменности)	А	21	M±m	$\frac{22,02 \pm 0,01}{42,10 \pm 0,01^*}$	$\frac{3,21 \pm 0,002}{3,47 \pm 0,01}$	$\frac{3,40 \pm 0,01}{5,16 \pm 0,002^*}$	$\frac{5,01 \pm 0,003}{5,8 \pm 0,005}$
		Б	22	M±m	$\frac{22,12 \pm 0,01}{59,0 \pm 0,01^*}$	$\frac{3,28 \pm 0,001}{4,89 \pm 0,01^*}$	$\frac{3,40 \pm 0,05}{9,27 \pm 0,01^*}$	$\frac{5,11 \pm 0,005}{8,13 \pm 0,01^*}$
		В	22	M±m	$\frac{28,09 \pm 0,01}{63,02 \pm 0,05^*}$	$\frac{3,31 \pm 0,01}{4,85 \pm 0,05^*}$	$\frac{3,40 \pm 0,001}{9,40 \pm 0,01^*}$	$\frac{5,21 \pm 0,001}{8,17 \pm 0,01^*}$
3	II группа (высокая степень обсеменности)	А	20	M±m	$\frac{21,32 \pm 1,03}{41,1 \pm 1,21}$	$\frac{3,13 \pm 0,37}{3,99 \pm 0,17}$	$\frac{3,36 \pm 1,17}{5,11 \pm 0,21}$	$\frac{4,75 \pm 1,03}{5,01 \pm 0,05}$
		Б	20	M±m	$\frac{20,81 \pm 0,01}{66,91 \pm 0,01^*}$	$\frac{3,09 \pm 0,03}{4,87 \pm 0,05^*}$	$\frac{3,31 \pm 0,01}{9,42 \pm 0,01^*}$	$\frac{4,91 \pm 0,91}{8,01 \pm 0,01^*}$
		В	20	M±m	$\frac{21,71 \pm 0,12}{67,4 \pm 0,91^*}$	$\frac{3,11 \pm 0,05}{4,88 \pm 0,06^*}$	$\frac{3,30 \pm 0,01}{9,62 \pm 0,05^*}$	$\frac{4,89 \pm 0,09}{8,8 \pm 0,001^*}$

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 28-е сутки от начала курса лечения.

в эти же сроки исследования фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарное число, НСТ - тест и уровень лизоцима хотя и повысились, но достоверно отличались от аналогичных показателей I Б, В и II Б, В групп и от показателей лиц с интактным пародонтом.

При исследовании иммуноглобулинов сыворотки крови у больных I Б и I В групп на 14-е сутки от начала курса лечения, а у больных II Б группы на 28-е сутки – отмечалось достоверное повышение концентрации иммуноглобулинов А и понижение М и G. Так, уровень IgA при средней степени обсеменности пародонтальных карманов (I Б группа) на 14-е сутки составил $2,91 \pm 0,03$ г/л (до лечения – $1,92 \pm 0,01$; $p < 0,05$), а при высокой степени обсеменности (II Б группа) повышение уровня IgA до этого уровня отмечалось только на 28-е сутки ($2,99 \pm 0,001$ г/л, до лечения – $1,80 \pm 0,02$ г/л; $p < 0,05$; таблицы 18, 19, 20).

На 14-е сутки от начала курса лечения у больных I Б группы снизилось также количество ДЖ и составило $0,221 \pm 0,02$ мм², а во II Б - $0,252 \pm 0,01$ мм² на 14-е сутки, а на 28-е сутки - $0,222 \pm 0,01$ мм², а в I А и во II А группах - $0,249 \pm 0,01$ мм² (на 14-е сутки) и $0,251 \pm 0,02$ мм² (на 28-е сутки) соответственно. В обеих группах в ДЖ отсутствовали IgA, IgM, IgG и SIgA.

В РЖ повышался уровень лизоцима. Примерно одинаковый уровень отмечался на 14-е сутки от начала курса лечения в I Б и В группах ($13,19 \pm 0,2$ мкг/мл белка, исходный - $8,01 \pm 0,21$ мкг/мл белка; $14,21 \pm 0,2$ мкг/мл белка, исходный – $8,08 \pm 0,33$ мкг/мл белка; соответственно в I Б и В группах; $p < 0,01$). В эти сроки исследования у пациентов I А группы уровень лизоцима составил $10,2 \pm 0,6$ мкг/мл белка (исходный уровень - $8,18 \pm 0,33$ мкг/мл белка).

Во II группе у пациентов, получавших общеизвестное комплексное лечение, уровень лизоцима повысился, однако по сравнению с показателями II Б и В групп разница была достоверной. Так, во II Б группе уровень лизоцима на 28-е сутки составил $14,01 \pm 0,31$ мкг/мл белка, II В группе - $14,81 \pm 0,02$ мкг/мл белка; II А группе - $10,09 \pm 0,01$ мкг/мл белка при исходном уровне $6,18 \pm 0,01$, $6,10 \pm 0,03$, $6,21 \pm 0,01$ мкг/мл белка соответственно.

Таблица 18 – Сывороточные иммуноглобулины больных кандидо-ассоциированным пародонтитом в стадии обострения на 14-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы		Кол-во исследованных	Стат. показатели	Сывороточные иммуноглобулины (г/л)		
					А	М	Г
1	Здоровые лица		25	M±m	3,1±0,3	1,2±0,3	13,9±0,8
2	I группа (средняя степень обсеменности)	А	21	M±m	$\frac{1,90 \pm 0,001}{1,98 \pm 0,023}$	$\frac{4,91 \pm 0,01}{3,21 \pm 0,01}$	$\frac{19,09 \pm 0,01}{18,21 \pm 0,01}$
		Б	22	M±m	$\frac{1,92 \pm 0,01}{2,91 \pm 0,03^*}$	$\frac{4,82 \pm 0,01}{1,67 \pm 0,01^*}$	$\frac{19,12 \pm 0,05}{14,5 \pm 0,001^*}$
		В	22	M±m	$\frac{1,90 \pm 0,003}{2,95 \pm 0,001^*}$	$\frac{4,80 \pm 0,003}{1,42 \pm 0,05^*}$	$\frac{19,21 \pm 0,003}{14,01 \pm 0,01^*}$
3	II группа (высокая степень обсеменности)	А	20	M±m	$\frac{1,83 \pm 0,03}{1,96 \pm 0,01}$	$\frac{5,10 \pm 0,73}{4,50 \pm 0,73}$	$\frac{22,64 \pm 0,61}{20,7 \pm 0,58}$
		Б	20	M±m	$\frac{1,80 \pm 0,001}{2,00 \pm 0,01}$	$\frac{5,11 \pm 0,02}{3,91 \pm 0,01}$	$\frac{22,70 \pm 0,01}{18,02 \pm 0,01}$
		В	20	M±m	$\frac{1,80 \pm 0,02}{2,20 \pm 0,001}$	$\frac{5,09 \pm 0,05}{3,01 \pm 0,01}$	$\frac{22,59 \pm 0,01}{17,91 \pm 0,01}$

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 14-е сутки от начала курса лечения.

Таблица 19 – Сывороточные иммуноглобулины больных кандидо-ассоциированным пародонтитом в стадии обострения на 21-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы		Кол-во исследованных	Стат. показатели	Сывороточные иммуноглобулины (г/л)		
					А	М	Г
1	Здоровые лица		25	M±m	3,1±0,3	1,2±0,3	13,9±0,8
2	I группа (средняя степень обсеменности)	А	21	M±m	$\frac{1,90 \pm 0,01}{2,10 \pm 0,001}$	$\frac{4,91 \pm 0,01}{3,01 \pm 0,01^*}$	$\frac{19,09 \pm 0,01}{18,12 \pm 0,001}$
		Б	22	M±m	$\frac{1,92 \pm 0,01}{2,94 \pm 0,01^*}$	$\frac{4,82 \pm 0,01}{1,60 \pm 0,02^*}$	$\frac{19,12 \pm 0,05}{14,21 \pm 0,001^*}$
		В	22	M±m	$\frac{1,90 \pm 0,03}{2,97 \pm 0,01^*}$	$\frac{4,80 \pm 0,003}{1,42 \pm 0,03^*}$	$\frac{19,21 \pm 0,003}{14,00 \pm 0,01^*}$
3	II группа (высокая степень обсеменности)	А	20	M±m	$\frac{1,83 \pm 0,03}{2,10 \pm 0,01}$	$\frac{5,10 \pm 0,73}{4,50 \pm 0,03}$	$\frac{22,64 \pm 0,61}{20,7 \pm 0,001}$
		Б	20	M±m	$\frac{1,80 \pm 0,001}{2,41 \pm 0,001}$	$\frac{5,11 \pm 0,02}{2,61 \pm 0,01^*}$	$\frac{22,70 \pm 0,01}{17,01 \pm 0,05}$
		В	20	M±m	$\frac{1,80 \pm 0,02}{3,11 \pm 0,03^*}$	$\frac{5,09 \pm 0,05}{1,31 \pm 0,05^*}$	$\frac{22,59 \pm 0,01}{14,00 \pm 0,01^*}$

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 21-е сутки от начала курса лечения.

Таблица 20 – Сывороточные иммуноглобулины больных кандидо-ассоциированным пародонтитом в стадии обострения на 28-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы		Кол-во исследованных	Стат. показатели	Сывороточные иммуноглобулины (г/л)		
					А	М	Г
1	Здоровые лица		25	M±m	3,1±0,3	1,2±0,3	13,9±0,8
2	I группа (средняя степень обсеменности)	А	21	M±m	$\frac{1,90 \pm 0,001}{2,10 \pm 0,003}$	$\frac{4,91 \pm 0,01}{3,00 \pm 0,02^*}$	$\frac{19,09 \pm 0,01}{18,01 \pm 0,01}$
		Б	22	M±m	$\frac{1,92 \pm 0,01}{2,94 \pm 0,01^*}$	$\frac{4,82 \pm 0,01}{1,59 \pm 0,01^*}$	$\frac{19,12 \pm 0,05}{14,07 \pm 0,05^*}$
		В	22	M±m	$\frac{1,90 \pm 0,003}{2,97 \pm 0,001^*}$	$\frac{4,80 \pm 0,003}{1,40 \pm 0,001^*}$	$\frac{19,21 \pm 0,003}{14,01 \pm 0,001^*}$
3	II группа (высокая степень обсеменности)	А	20	M±m	$\frac{1,83 \pm 0,03}{2,36 \pm 0,01}$	$\frac{5,10 \pm 0,73}{4,50 \pm 0,001}$	$\frac{22,64 \pm 0,61}{20,2 \pm 0,05}$
		Б	20	M±m	$\frac{1,80 \pm 0,001}{2,99 \pm 0,001^*}$	$\frac{5,11 \pm 0,02}{1,29 \pm 0,01^*}$	$\frac{22,70 \pm 0,01}{14,01 \pm 0,05^*}$
		В	20	M±m	$\frac{1,80 \pm 0,02}{3,11 \pm 0,007^*}$	$\frac{5,09 \pm 0,05}{1,28 \pm 0,01^*}$	$\frac{22,59 \pm 0,01}{14,00 \pm 0,05^*}$

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 28-е сутки от начала курса лечения.

Исследования иммуноглобулинов РЖ показал, что достоверное повышение уровня IgA и понижение IgG в группах пациентов, которым в комплекс лечения включали двухкомпонентный пробиотик, отмечается также в разные сроки. В I Б и В группах это происходит уже на 14-е сутки от начала курса лечения, во II Б – на 28-е сутки, а во II В – на 21-е сутки от начала курса лечения. При этом уровень IgA в РЖ у пациентов I Б и В группы составил $0,17 \pm 0,03$ г/л (исходный - $0,09 \pm 0,01$ г/л), $0,17 \pm 0,01$ г/л (исходный - $0,09 \pm 0,03$ г/л), IgG $0,29 \pm 0,01$ г/л (исходный - $0,43 \pm 0,006$ г/л) и $0,27 \pm 0,01$ г/л (исходный - $0,42 \pm 0,003$ г/л). В то время у пациентов в I А группе уровень IgA повысился до $0,11 \pm 0,01$ г/л (исходный - $0,09 \pm 0,001$ г/л), а уровень IgG снизился до $0,35 \pm 0,02$ г/л (исходный - $0,38 \pm 0,002$ г/л) соответственно.

Во II А, Б, В группах IgA, IgG, SIgA РЖ до лечения составили $0,07 \pm 0,01$ г/л; $0,54 \pm 0,01$ г/л; $0,12 \pm 0,06$ г/л соответственно. Максимальное повышение IgA в РЖ определялось у II А группы после окончания курса общепринятой терапии ($0,11 \pm 0,02$ г/л), у II Б группы на 28-е сутки ($0,12 \pm 0,009$ г/л), у II В группы – на 21-е сутки ($0,13 \pm 0,03$ г/л).

Уровень IgG в РЖ у II А группы в результате лечения снижался до $0,35 \pm 0,07$ г/л, у II Б группы – до $0,30 \pm 0,02$ г/л, у II В – до $0,30 \pm 0,001$ г/л.

Уровень SIgA повысился и в вышеуказанные сроки исследования его уровень у больных II А группы составил $0,17 \pm 0,02$ г/л, II Б группы – $0,25 \pm 0,002$ г/л, у II В – $0,25 \pm 0,001$ г/л.

Концентрация SIgA в РЖ в результате лечения увеличилась. Так, концентрация SIgA в I Б и В группах на 14-е сутки составила $0,20 \pm 0,01$ г/л (исходный уровень - $0,18 \pm 0,02$ г/л) и $0,23 \pm 0,01$ г/л (исходный уровень - $0,18 \pm 0,01$ г/л) соответственно, тогда, когда у пациентов I А группы уровень SIgA повысился до $0,19 \pm 0,01$ г/л (исходный уровень - $0,18 \pm 0,01$ г/л). У пациентов II Б и В групп уровень SIgA в РЖ достиг таких показателей только на 28-е сутки и 21-е сутки от начала курса лечения соответственно (II Б группа на 28-е сутки $0,25 \pm 0,001$ г/л, исходный уровень - $0,12 \pm 0,01$ г/л; II В группа на 21-е сутки $0,26 \pm 0,02$ г/л, исходный уровень $0,12 \pm 0,04$ г/л). У больных II А группы SIgA на 28-е сутки

от начала курса лечения составил $0,17 \pm 0,003$ г/л, исходный уровень - $0,12 \pm 0,003$ г/л.

У больных I Б и В групп наряду с улучшением клинической картины на 14-е сутки и у больных II Б и В групп на 21-е и 28-е сутки лечения наблюдалась также положительная динамика цитокинов (таблицы 21, 22, 23).

Необходимо отметить, что у пациентов II Б и В групп (с высокой обсемененностью пародонтальных карманов грибами рода *Candida*) уровень ИЛ-6, ИЛ-4 достоверно снижался по сравнению с результатами до лечения, а уровень ИЛ-12 и ИЛ-17 достоверно повышался.

У пациентов с ХГП, ассоциированным грибами рода *Candida*, у которых проводилось общеизвестное лечение I А и II А групп повышение уровня ИЛ-6 и понижение ИЛ-4 было незначительным.

В отдаленные сроки исследования (через 3 месяца) уровень цитокинов у пациентов I Б, I В, а также II Б, II В групп оставались на том же уровне (таблица 24).

При изучении СРО методом ХЛ были получены следующие данные. Во всех группах исследования со средней степенью обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* до лечения Сп РЖ без внешнего вмешательства составило 145%, а с высокой степенью обсемененности – 163%. Амплитуда быстрой вспышки (А), возникающая в момент добавления инициатора окисления превышала контрольного значения в 1,2 раз в I А, Б, В группах, в группах II А, Б, В – 1,4 раза. В обеих группах наблюдалось увеличение $\text{tg} < \alpha$, π существенно превышало у пациентов I группы, уменьшалось у пациентов II группы. После проведенного комплексного лечения у пациентов I Б и I В групп на 14-е сутки, у больных II Б и II В групп на 28-е и 21-е сутки соответственно. Все основные показатели ХЛ (Сп, S, А) недостоверно отличались от контроля, а у больных I А, II А групп практически не изменились ($p > 0,05$).

После купирования острых симптомов воспаления и нормализации клинических и иммунологических показателей (на 14-е сутки у больных I Б и

Таблица 21 – Уровень цитокинов в РЖ у больных кандида-ассоциированным пародонтитом на 14-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы		Кол-во исследованных	Стат. показатели	Цитокины (пг/мл)			
					ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-12	ИЛ-17
1	Здоровые лица		25	M±m	8,63±1,07	12,91±1,03	18,97±1,12	15,03±1,24
2	I группа (средняя степень обсемененности)	А	21	M±m	$\frac{141,01 \pm 5,6}{140,12 \pm 0,01}$	$\frac{152,2 \pm 4,21}{141,1 \pm 2,11}$	$\frac{8,40 \pm 0,91}{8,91 \pm 0,01}$	$\frac{5,99 \pm 0,89}{6,01 \pm 0,19}$
		Б	22	M±m	$\frac{140,02 \pm 0,30}{92,12 \pm 0,18^*}$	$\frac{152,10 \pm 3,01}{91,12 \pm 1,01^*}$	$\frac{8,38 \pm 0,02}{9,91 \pm 0,12}$	$\frac{5,90 \pm 0,07}{7,91 \pm 2,19}$
		В	22	M±m	$\frac{140,13 \pm 0,05}{89,10 \pm 0,09^*}$	$\frac{151,01 \pm 0,02}{86,7 \pm 0,18^*}$	$\frac{8,41 \pm 0,005}{10,13 \pm 0,41}$	$\frac{5,87 \pm 0,008}{8,71 \pm 0,21^*}$
3	II группа (высокая степень обсемененности)	А	20	M±m	$\frac{4,22 \pm 0,06}{5,13 \pm 0,01}$	$\frac{8,12 \pm 0,21}{9,11 \pm 0,22}$	$\frac{58,38 \pm 0,91}{50,20 \pm 2,01}$	$\frac{49,11 \pm 0,89}{46,92 \pm 0,91}$
		Б	20	M±m	$\frac{4,31 \pm 0,01}{6,01 \pm 0,01}$	$\frac{8,15 \pm 0,02}{9,11 \pm 0,72}$	$\frac{58,42 \pm 0,71}{51,13 \pm 1,13}$	$\frac{48,69 \pm 0,003}{42,02 \pm 0,71}$
		В	20	M±m	$\frac{4,18 \pm 0,05}{6,21 \pm 0,21}$	$\frac{8,15 \pm 0,01}{9,81 \pm 0,27}$	$\frac{58,21 \pm 0,09}{50,19 \pm 0,88}$	$\frac{48,71 \pm 0,18}{41,21 \pm 0,42}$

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 14-е сутки от начала курса лечения.

Таблица 22 – Уровень цитокинов в РЖ у больных кандида-ассоциированным пародонтитом на 21-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы		Кол-во исследованных	Стат. показатели	Цитокины (пг/мл)			
					ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-12	ИЛ-17
1	Здоровые лица		25	M±m	8,63±1,07	12,91±1,03	18,97±1,12	15,03±1,24
2	I группа (средняя степень обсемененности)	А	21	M±m	$\frac{141,01 \pm 5,6}{136,11 \pm 0,01}$	$\frac{152,2 \pm 4,21}{131,14 \pm 0,14}$	$\frac{8,40 \pm 0,91}{9,01 \pm 0,17}$	$\frac{5,99 \pm 0,89}{7,01 \pm 0,23}$
		Б	22	M±m	$\frac{140,02 \pm 0,30}{41,15 \pm 0,05^*}$	$\frac{152,1 \pm 3,01}{32,23 \pm 0,21^*}$	$\frac{8,38 \pm 0,02}{12,23 \pm 0,32^*}$	$\frac{5,90 \pm 0,07}{9,29 \pm 3,12^*}$
		В	22	M±m	$\frac{140,13 \pm 0,05}{38,12 \pm 0,01^*}$	$\frac{151,01 \pm 0,02}{40,01 \pm 0,41^*}$	$\frac{8,41 \pm 0,005}{14,11 \pm 0,55^*}$	$\frac{5,87 \pm 0,008}{10,01 \pm 0,21^*}$
3	II группа (высокая степень обсемененности)	А	20	M±m	$\frac{4,22 \pm 0,06}{6,01 \pm 0,01}$	$\frac{8,12 \pm 0,21}{10,11 \pm 0,22}$	$\frac{58,38 \pm 0,91}{48,20 \pm 2,01}$	$\frac{49,11 \pm 0,89}{42,92 \pm 0,91}$
		Б	20	M±m	$\frac{4,31 \pm 0,01}{7,01 \pm 0,01}$	$\frac{8,15 \pm 0,02}{10,01 \pm 0,72}$	$\frac{58,42 \pm 0,71}{31,31 \pm 1,13}$	$\frac{48,69 \pm 0,003}{32,02 \pm 0,71}$
		В	20	M±m	$\frac{4,18 \pm 0,05}{8,21 \pm 0,21^*}$	$\frac{8,15 \pm 0,01}{12,01 \pm 0,27^*}$	$\frac{58,21 \pm 0,09}{21,19 \pm 0,88^*}$	$\frac{48,71 \pm 0,18}{21,01 \pm 0,42^*}$

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 21-е сутки от начала курса лечения.

Таблица 23 – Уровень цитокинов в РЖ у больных кандида-ассоциированным пародонтитом на 28-е сутки от начала курса лечения

№	Обследуемые группы	Кол-во исследованных	Стат. показатели	Цитокины (пг/мл)				
				ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-12	ИЛ-17	
1	Здоровые лица	25	M±m	8,63±1,07	12,91±1,03	18,97±1,12	15,03±1,24	
2	I группа (средняя степень обсемененности)	A	21	M±m	$\frac{141,01 \pm 5,6}{78,18 \pm 0,91^*}$	$\frac{152,2 \pm 4,21}{82,00 \pm 0,09^*}$	$\frac{8,40 \pm 0,91}{9,24 \pm 0,02}$	$\frac{5,99 \pm 0,89}{9,91 \pm 0,29^*}$
		B	22	M±m	$\frac{140,02 \pm 0,30}{20,19 \pm 0,02^*}$	$\frac{152,1 \pm 3,01}{16,91 \pm 0,29^*}$	$\frac{8,38 \pm 0,02}{15,91 \pm 0,03^*}$	$\frac{5,90 \pm 0,07}{14,21 \pm 0,11^*}$
		B	22	M±m	$\frac{140,13 \pm 0,05}{14,15 \pm 0,93^*}$	$\frac{151,01 \pm 0,02}{14,51 \pm 1,01^*}$	$\frac{8,41 \pm 0,005}{16,12 \pm 0,21^*}$	$\frac{5,87 \pm 0,008}{14,92 \pm 0,41^*}$
3	II группа (высокая степень обсемененности)	A	20	M±m	$\frac{4,22 \pm 0,06}{6,11 \pm 0,01}$	$\frac{8,12 \pm 0,21}{11,11 \pm 0,22}$	$\frac{58,38 \pm 0,91}{46,20 \pm 2,01}$	$\frac{49,11 \pm 0,89}{41,91 \pm 0,01}$
		B	20	M±m	$\frac{4,31 \pm 0,01}{8,13 \pm 0,01^*}$	$\frac{8,15 \pm 0,02}{12,01 \pm 0,02^*}$	$\frac{58,42 \pm 0,71}{20,01 \pm 0,01^*}$	$\frac{48,69 \pm 0,003}{19,02 \pm 0,71^*}$
		B	20	M±m	$\frac{4,18 \pm 0,05}{8,41 \pm 0,11^*}$	$\frac{8,15 \pm 0,01}{12,41 \pm 0,21^*}$	$\frac{58,21 \pm 0,09}{19,19 \pm 0,18^*}$	$\frac{48,71 \pm 0,18}{18,01 \pm 0,42^*}$

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – на 28-е сутки от начала курса лечения.

Таблица 24 – Уровень цитокинов в РЖ у больных кандида-ассоциированным пародонтитом через 3 месяца после окончания курса лечения

№	Обследуемые группы		Кол-во исследованных	Стат. показатели	Цитокины (пг/мл)			
					ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-12	ИЛ-17
1	Здоровые лица		25	M±m	8,63±1,07	12,91±1,03	18,97±1,12	15,03±1,24
2	I группа (средняя степень обсемененности)	А	21	M±m	$\frac{141,01 \pm 5,6}{77,71 \pm 2,01^*}$	$\frac{152,2 \pm 4,21}{80,19 \pm 0,12^*}$	$\frac{8,40 \pm 0,91}{9,29 \pm 1,09}$	$\frac{5,99 \pm 0,89}{9,80 \pm 0,01^*}$
		Б	22	M±m	$\frac{140,02 \pm 0,30}{19,91 \pm 0,52^*}$	$\frac{152,1 \pm 3,01}{16,1 \pm 0,02^*}$	$\frac{8,38 \pm 0,02}{16,01 \pm 0,12^*}$	$\frac{5,90 \pm 0,07}{14,30 \pm 0,02^*}$
		В	22	M±m	$\frac{140,13 \pm 0,05}{14,79 \pm 0,87^*}$	$\frac{151,01 \pm 0,02}{13,92 \pm 0,01^*}$	$\frac{8,41 \pm 0,005}{16,31 \pm 0,21^*}$	$\frac{5,87 \pm 0,008}{14,91 \pm 0,03^*}$
3	II группа (высокая степень обсемененности)	А	20	M±m	$\frac{4,22 \pm 0,06}{5,11 \pm 0,01}$	$\frac{8,12 \pm 0,21}{11,01 \pm 0,12}$	$\frac{58,38 \pm 0,91}{49,19 \pm 1,01}$	$\frac{49,11 \pm 0,89}{45,01 \pm 0,01}$
		Б	20	M±m	$\frac{4,31 \pm 0,01}{8,12 \pm 0,01^*}$	$\frac{8,15 \pm 0,02}{12,21 \pm 0,01^*}$	$\frac{58,42 \pm 0,71}{20,11 \pm 0,01^*}$	$\frac{48,69 \pm 0,003}{18,02 \pm 0,71^*}$
		В	20	M±m	$\frac{4,18 \pm 0,05}{8,40 \pm 0,01^*}$	$\frac{8,15 \pm 0,01}{12,39 \pm 0,19^*}$	$\frac{58,21 \pm 0,09}{18,99 \pm 0,18^*}$	$\frac{48,71 \pm 0,18}{17,01 \pm 0,42^*}$

Примечание: * - достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$ и $< 0,01$); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – через 3 месяца после окончания курса лечения.

В, на 21-е сутки у больных II В и на 28-е сутки у больных II Б групп) проводили микробиологическое исследование на определение степени обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*. Исследования показали, что у больных I Б и В, а также II Б и В групп обсемененность грибами рода *Candida* была 3 КОЕ/мл и ниже.

Заключение. Таким образом, двухкомпонентный пробиотик из двух штаммов, включающий *Bacillus subtilis* 11 В и *Bacillus licheniformis* 31 за счет продуцирования ими многочисленных биологически активных метаболитов способствует быстрому купированию воспалительного процесса, нормализации и длительной стабилизации показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета, нормализации микрофлоры пародонтальных карманов. При средней степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* эффективность применения двухкомпонентного пробиотика не зависит от способа применения. В связи с этим при средней степени обсемененности можно ограничиваться только местным применением пробиотика в течение двух недель. При высокой степени количественной обсемененности пародонтальных карманов достоверное улучшение клинических и лабораторных показателей при приеме местно и внутрь наступает раньше (через 21 сутки), чем при применении только местно (через 28 суток).

5.2 Результаты хирургического лечения больных кандид-ассоциированным пародонтитом со средней и тяжелой степенью тяжести

Результаты хирургического лечения больных кандид-ассоциированным пародонтитом со средней степенью тяжести показали, что в раннем послеоперационном периоде из 35 больных основной группы (IA) у 30 (85,72%) не было жалоб, 2 (5,71%) больных жаловались на боль, у 3 (8,57%) наблюдалась гиперемия слизистой оболочки в области операционного поля.

В группе сравнения (IIA) из 30 (100%) больных, у 9 (30%) повысилась температура тела, 1 (3,33%) жаловался на боль, у 8 (26,66%) отмечался коллатеральный отек, у 3 (10%) – реакция со стороны регионарных лимфоузлов, у 8 (26,66%) – гиперемия слизистой, у 13 (43,33%) – отек слизистой в области операционного поля.

В ближайшие сроки после операции (на 14-е сутки) PI, гигиеническое состояние полости рта, индекс кровоточивости десен (таблица 25), показатели местного иммунитета (таблица 26) у больных основной группы (IA) и группы сравнения (IIA) не отличались друг от друга, а по сравнению с показателями до операции разница была не достоверной ($p > 0,05$), за исключением лизоцима, SIg A PЖ и количества ДЖ.

В отдаленные сроки исследования у больных IA группы через 3, 6, 9, 12 месяцев все вышеуказанные клинические показатели, показатели местного иммунитета и УЗДГ стабильно сохранялись до 9 месяцев, а в 12 месяцев наблюдалось их незначительное ухудшение, однако, разница была недостоверной ($p > 0,05$). А у больных группы сравнения (IIA) стабильность показателей сохранялись только до 3 месяцев, затем отмечалось их достоверное ухудшение (таблица 26, 27, 28).

Что касается показателей глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и оптической плотности костной ткани, то в основной группе (IA) значительно уменьшилось глубина пародонтальных карманов и по-

Таблица 25 – Пародонтальные индексы в динамике в отдаленные сроки после хирургического лечения кандидассоциированного пародонтита средней степени тяжести

Сроки исследования	Пародонтальный индекс (PI)	Индекс гигиены (ОHi-S)	Индекс кровоточивости десен
Интактный пародонт	0,12±0,07	0,21±0,01	3,17±0,04
До хирургического лечения	1,59±0,01	1,45±0,01	1,29±0,01
После хирургического лечения через:			
2 месяца	$\frac{0,70 \pm 0,01^*}{0,92 \pm 0,10^*}$	$\frac{0,41 \pm 0,01^*}{0,43 \pm 0,10^*}$	$\frac{0,71 \pm 0,01^*}{1,29 \pm 0,02}$
3 месяца	$\frac{0,71 \pm 0,02^*}{1,17 \pm 0,015}$	$\frac{0,42 \pm 0,15^*}{0,91 \pm 0,01}$	$\frac{0,69 \pm 0,01^*}{1,01 \pm 0,03}$
6 месяцев	$\frac{0,63 \pm 0,01^*}{1,57 \pm 0,03}$	$\frac{0,43 \pm 0,02^*}{1,71 \pm 0,06}$	$\frac{0,63 \pm 0,01^*}{1,23 \pm 0,06}$
12 месяцев	$\frac{0,62 \pm 0,02^*}{2,10 \pm 0,10}$	$\frac{0,42 \pm 0,05^*}{1,71 \pm 0,01}$	$\frac{0,63 \pm 0,21^*}{1,89 \pm 0,09}$

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции ($p < 0,05$).

Таблица 26 - Иммунологические показатели РЖ и ДЖ у больных кандидо-ассоциированным пародонтитом средней степени тяжести в ближайшие сроки после хирургического лечения

Показатели	Интактный пародонт	Сроки исследования			
		до хирургического лечения	до консервативного лечения	после операции на:	
				7-е сутки	14-е сутки
Иммунологические показатели РЖ:					
Лизоцим, мкг/мл белка	14,61±0,12	$\frac{13,19 \pm 0,20}{10,20 \pm 0,60}$	$\frac{8,01 \pm 0,01}{8,18 \pm 0,33}$	$\frac{5,81 \pm 0,02}{5,40 \pm 0,01}$	$\frac{10,12 \pm 0,001^*}{5,90 \pm 0,03^*}$
IgA, г/л	0,17±0,01	$\frac{0,20 \pm 0,01}{0,25 \pm 0,01}$	$\frac{0,38 \pm 0,02}{0,38 \pm 0,01}$	$\frac{0,24 \pm 0,02}{0,26 \pm 0,001}$	$\frac{0,21 \pm 0,40}{0,23 \pm 0,03}$
IgG, г/л	0,27±0,01	$\frac{0,29 \pm 0,01}{0,31 \pm 0,02}$	$\frac{0,43 \pm 0,006}{0,43 \pm 0,002}$	$\frac{0,31 \pm 0,02}{0,34 \pm 0,15}$	$\frac{0,28 \pm 0,10}{0,29 \pm 0,02}$
SIgA, г/л	0,25±0,01	$\frac{0,25 \pm 0,01}{0,19 \pm 0,01}$	$\frac{0,13 \pm 0,02}{0,13 \pm 0,01}$	$\frac{0,30 \pm 0,01}{0,27 \pm 0,03^*}$	$\frac{0,27 \pm 0,10}{0,26 \pm 0,015^*}$
Иммунологические показатели ДЖ:					
Количество ДЖ, мм ²	0,242±0,015	$\frac{0,221 \pm 0,02}{0,249 \pm 0,01}$	$\frac{0,319 \pm 0,02}{0,318 \pm 0,003}$	$\frac{0,327 \pm 0,001}{0,352 \pm 0,015}$	$\frac{0,256 \pm 0,003^*}{0,274 \pm 0,02^*}$

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции (p<0,05).

Таблица 27 – Иммунологические показатели РЖ и ДЖ у больных кандида-ассоциированным пародонтитом средней степени тяжести в отдаленные сроки после хирургического лечения

Показатели	Интактны й пародонт	Сроки исследования					
		до хирургическ ого лечения	до консерватив ного лечения	после операции через:			
				2 месяца	3 месяца	9 месяцев	12 месяцев
Иммунологичес кие показатели РЖ:							
Лизоцим, мкг/мл белка	14,61±0,12	<u>13,19±0,20</u> 10,20±0,60	<u>9,01±0,01</u> 9,21±0,02	<u>12,70±0,01*</u> 9,82±0,03	<u>13,11±0,03*</u> 8,74±0,015	<u>13,12±0,01*</u> 7,60±0,02	<u>13,27±0,01*</u> 7,46±0,04
IgA, г/л	0,17±0,01	<u>0,20±0,01</u> 0,25±0,01	<u>0,28±0,011</u> 0,28±0,015	<u>0,20±0,10*</u> 0,25±0,02	<u>0,19±0,07*</u> 0,29±0,15	<u>0,18±0,02*</u> 0,33±0,01	<u>0,19±0,02*</u> 0,31±0,001
IgG, г/л	0,27±0,01	<u>0,29±0,01</u> 0,31±0,02	<u>0,33±0,11</u> 0,34±0,02	<u>0,29±0,12*</u> 0,30±0,02	<u>0,28±0,01*</u> 0,38±0,15	<u>0,29±0,01*</u> 0,40±0,03	<u>0,28±0,04*</u> 0,40±0,01
SIgA, г/л	0,25±0,01	<u>0,25±0,01</u> 0,19±0,01	<u>0,32±0,02</u> 0,32±0,001	<u>0,26±0,01*</u> 0,30±0,001	<u>0,26±0,15*</u> 0,38±0,001	<u>0,26±0,02*</u> 0,39±0,03	<u>0,26±0,012*</u> 0,41±0,10
Иммунологичес кие показатели ДЖ:							
Количество ДЖ, мм ²	0,242±0,015	<u>0,221±0,02</u> 0,249±0,01	<u>0,319±0,02</u> 0,318±0,003	<u>0,251±0,03</u> 0,272±0,01*	<u>0,248±0,01</u> 0,302±0,15	<u>0,249±0,10</u> 0,409±0,02*	<u>0,249±0,02</u> 0,411±0,10*

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции (p<0,05).

Таблица 28 – Показатели УЗДГ у больных кандида-ассоциированным пародонтитом средней степени тяжести в отдаленные сроки после хирургического лечения

Показатель и	Интактный пародонт	Сроки исследования				
		до хирургическо го лечения	после операции через:			
			2 месяца	3 месяца	9 месяцев	12 месяцев
V _{am} , см/с	0,435±0,014	$\frac{0,183 \pm 0,045}{0,183 \pm 0,002}$	$\frac{0,435 \pm 0,02^*}{0,414 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,434 \pm 0,015^*}{0,373 \pm 0,015^*}$	$\frac{0,444 \pm 0,07^*}{0,344 \pm 0,02^*}$	$\frac{0,446 \pm 0,01^*}{0,343 \pm 0,02^*}$
V _{as} , см/с	0,726±0,014	$\frac{0,416 \pm 0,10}{0,420 \pm 0,01}$	$\frac{0,723 \pm 0,03^*}{0,716 \pm 0,015^*}$	$\frac{0,728 \pm 0,01^*}{0,709 \pm 0,04^*}$	$\frac{0,728 \pm 0,02^*}{0,704 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,726 \pm 0,150^*}{0,703 \pm 0,03^*}$
V _{akd} , см/с	0,403±0,015	$\frac{0,179 \pm 0,050}{0,177 \pm 0,03}$	$\frac{0,388 \pm 0,07^*}{0,377 \pm 0,05^*}$	$\frac{0,392 \pm 0,01^*}{0,291 \pm 0,003^*}$	$\frac{0,402 \pm 0,015^*}{0,248 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,404 \pm 0,01^*}{0,243 \pm 0,013^*}$
P _i	0,742±0,01	$\frac{1,344 \pm 0,01}{1,401 \pm 0,003}$	$\frac{0,773 \pm 0,03^*}{0,823 \pm 0,10^*}$	$\frac{0,772 \pm 0,15^*}{1,124 \pm 0,02}$	$\frac{0,736 \pm 0,015^*}{1,319 \pm 0,10}$	$\frac{0,725 \pm 0,02^*}{1,333 \pm 0,01}$
R _i	0,444±0,001	$\frac{0,582 \pm 0,001}{0,561 \pm 0,01}$	$\frac{0,463 \pm 0,02^*}{0,473 \pm 0,025^*}$	$\frac{0,462 \pm 0,02^*}{0,590 \pm 0,028}$	$\frac{0,448 \pm 0,02^*}{0,638 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,455 \pm 0,06^*}{0,640 \pm 0,001^*}$

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции (p<0,05).

движность зубов, а оптическая плотность костной ткани альвеолярной части челюсти во втором, третьем и четвертом слоях увеличилась. В итоге к 12 месяцам после операции глубина пародонтальных карманов составила $1,91 \pm 0,01$ мм (до хирургического лечения $4,72 \pm 0,03$ мм), оптическая плотность костной ткани во втором слое – $0,72 \pm 0,02$ (до хирургического лечения $0,56 \pm 0,10$), оптическая плотность костной ткани в третьем слое – $0,79 \pm 0,10$ (до хирургического лечения $0,73 \pm 0,11$), оптическая плотность костной ткани в четвертом слое – $0,82 \pm 0,07$ (до хирургического лечения $0,76 \pm 0,02$).

В группе сравнения (IIA) уже через 3 месяца отмечалось ухудшение показателей глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и оптической плотности костной ткани. Так, например глубина пародонтальных карманов до хирургического лечения составила $4,70 \pm 0,001$ мм, а в 3 месяца – $3,60 \pm 0,01$ мм, в 12 месяцев увеличилась до $3,82 \pm 0,03$ мм. А оптическая плотность костной ткани во втором слое до хирургического лечения была $0,56 \pm 0,003$, к 9 месяца $0,58 \pm 0,01$, к 12 месяцам – $0,53 \pm 0,10$, оптическая плотность костной ткани в третьем и четвертом слоях также снизились (таблица 29, рисунки 19, 20, 21).

У больных IA и IIA групп со средней степенью тяжести заболевания также отличались данные рентгенологического исследования. В основной группе исчезли очаги остеопороза, заметно изменилась структура кости и костный рисунок, исчезли костные карманы.

В то время как, у больных группы сравнения через 12 месяцев результаты рентгенологического исследования не отличались от результатов, полученных до хирургического лечения (рисунок 22).

Микробиологические исследования пародонтальных карманов у больных основной группы (IA) во всех отдаленных сроках исследования составляла $2,9 \pm 0,01$ КОЕ/мл, а в группе сравнения (IIA) уже через 3 месяца – $6,2 \pm 0,02$ КОЕ/мл.

Таким образом, при хирургическом лечении кандидо-ассоциированного пародонтита средней степени тяжести с применением пластины, в

Таблица 29 – Глубина пародонтальных карманов и оптическая плотность кости в отдаленные сроки после хирургического лечения кандидата-ассоциированного пародонтита средней степени тяжести

Показатели	Интактный пародонт	Сроки исследования				
		до операции	после операции через:			
			2 месяца	3 месяца	9 месяцев	12 месяцев
Глубина пародонтальных карманов, мм	пародонтальные карманы отсутствуют	$\frac{4,72 \pm 0,03}{4,70 \pm 0,001}$	$\frac{3,40 \pm 0,02^*}{4,12 \pm 0,10}$	$\frac{2,89 \pm 0,015^*}{3,60 \pm 0,01}$	$\frac{2,31 \pm 0,02^*}{3,60 \pm 0,01}$	$\frac{1,91 \pm 0,01^*}{3,82 \pm 0,03}$
Оптическая плотность кости, у.е.:						
2-й слой	0,76±0,10	$\frac{0,56 \pm 0,01}{0,56 \pm 0,003}$	в эти сроки не определяли	в эти сроки не определяли	$\frac{0,73 \pm 0,02}{0,58 \pm 0,01}$	$\frac{0,72 \pm 0,02}{0,53 \pm 0,10}$
3-й слой	0,81±0,10	$\frac{0,73 \pm 0,015}{0,73 \pm 0,002}$	-	-	$\frac{0,81 \pm 0,02}{0,76 \pm 0,10}$	$\frac{0,79 \pm 0,10}{0,74 \pm 0,11}$
4-й слой	0,83±0,01	$\frac{0,76 \pm 0,02}{0,76 \pm 0,001}$	-	-	$\frac{0,83 \pm 0,03}{0,78 \pm 0,01}$	$\frac{0,82 \pm 0,07}{0,77 \pm 0,02}$

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции ($p < 0,05$).

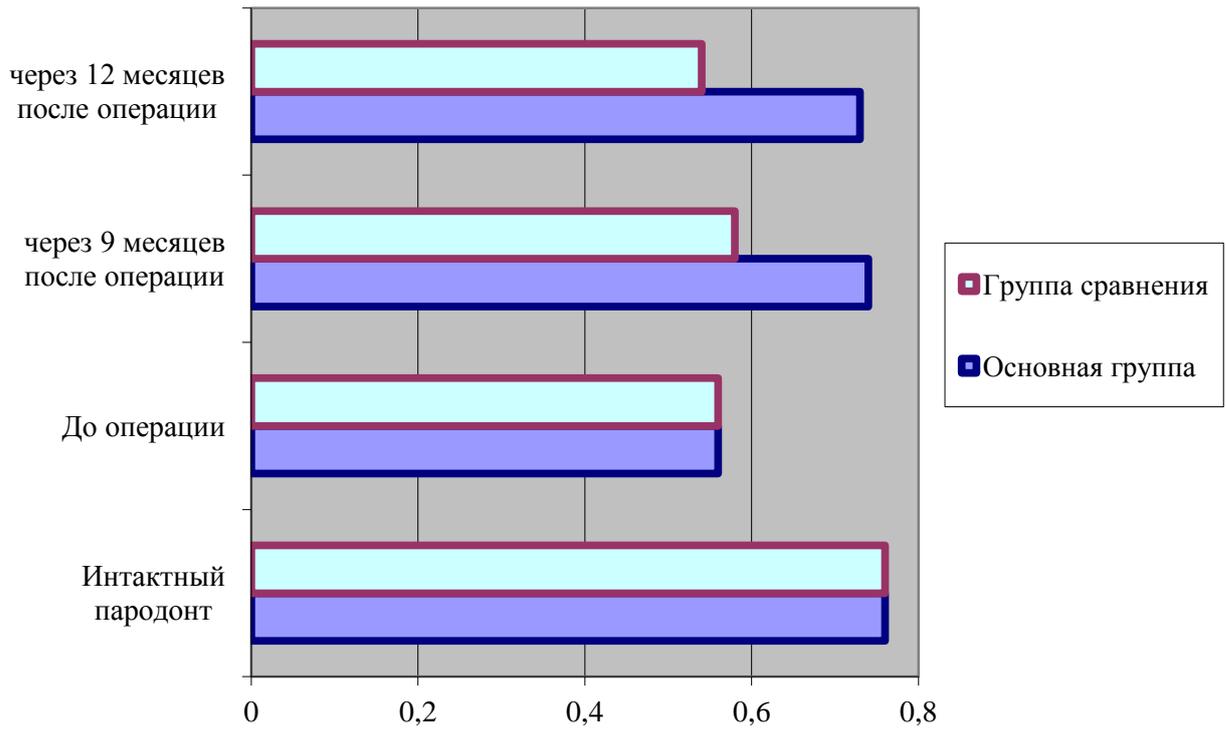


Рисунок 19 – Оптическая плотность кости (2-й продольный слой).

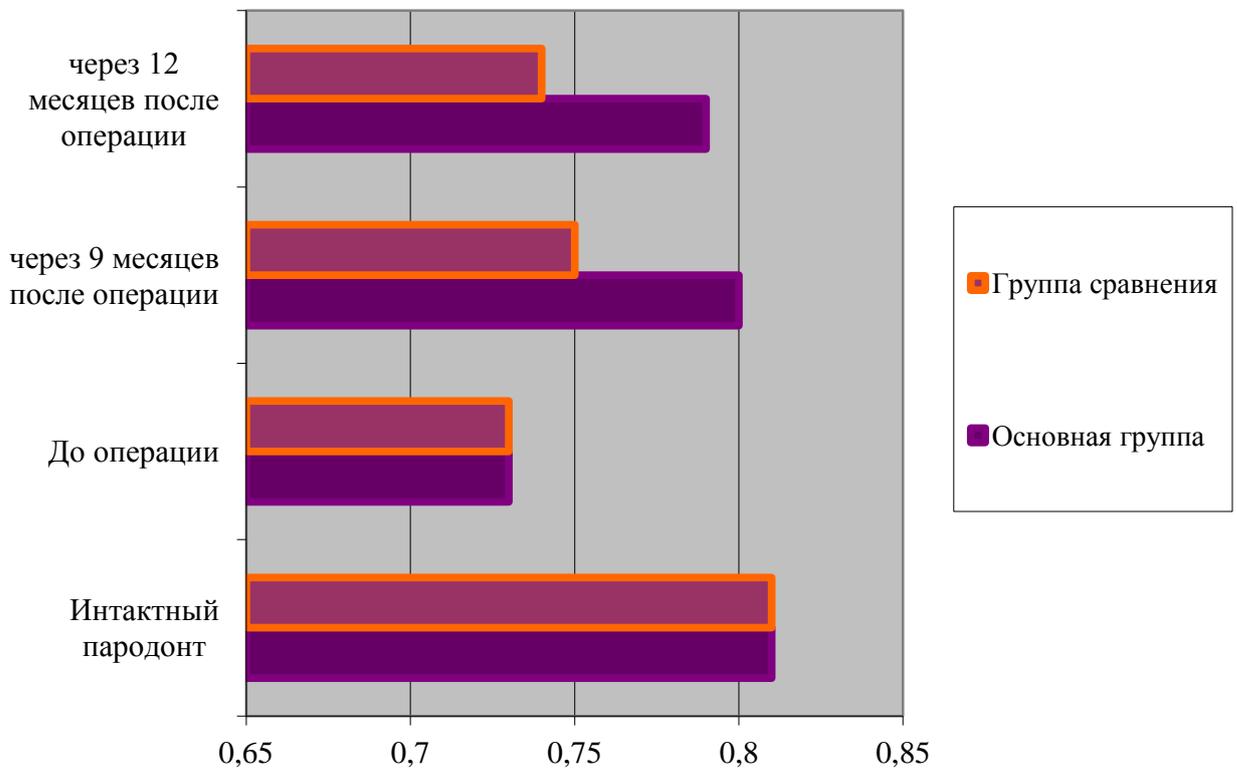


Рисунок 20 – Оптическая плотность кости (3-й продольный слой).

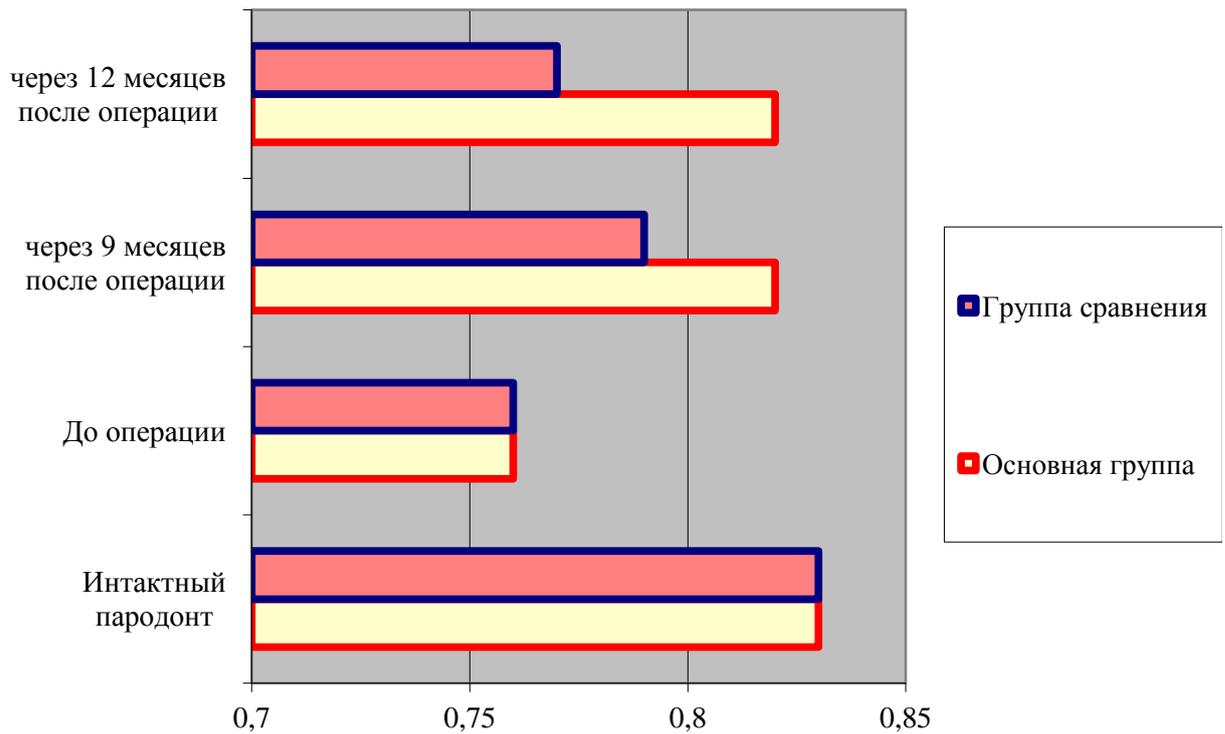


Рисунок 21 – Оптическая плотность кости (4-й продольный слой).



Рисунок 22 – Ортопантомограмма больного С. кандида-ассоциированным пародонтитом средней степени тяжести через год после хирургического лечения.

состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* ЗН, в отдаленные сроки исследования до 12 месяцев сохраняются: хороший уровень гигиенического состояния полости рта, стабильные показатели местного иммунитета, микроциркуляции в тканях пародонта. Также увеличивается оптическая плотность костной ткани во всех слоях альвеолярной части челюсти, уменьшается глубина пародонтальных карманов и подвижность зубов, восстанавливается их функция, тогда как у больных группы сравнения уже через 3 месяца после хирургического лечения наблюдалось ухудшение клинических и лабораторных показателей.

Результаты исследования больных кандидо-ассоциированным пародонитом тяжелой степени, в раннем послеоперационном периоде показало, что из 30 больных основной группы (ИБ) 2 (6,67%) больных жаловались на боль, у 4 (13,33%) отмечалось увеличение регионарных лимфатических узлов, у 6 (20,00%) – незначительная гиперемия слизистой оболочки в области операционного поля, у 3 (10,00%) – отек слизистой оболочки.

В группе сравнения (ИБ) из 30 (100%) больных у 19 (63,33%) повысилась температура тела, 7 (23,33%) – жаловались на боль, у 17 (56,66%) отмечался коллатеральный отек, у 7 (23,33%) – реакция со стороны регионарных лимфатических узлов, у 16 (53,33%) – гиперемия слизистой, у 26 (86,66%) – отек слизистой в области операционного поля.

В ближайшие сроки после операции (на 14-е сутки) у больных основной группы и группы сравнения ПІ, гигиеническое состояние ротовой полости, индекс кровоточивости десен, показатели местного иммунитета и УЗДГ не отличались друг от друга, а по сравнению с показателями до операции разница была не достоверной ($p > 0,05$), за исключением лизоцима, SIg A PЖ и количества ДЖ (таблицы 30, 31, 32).

В отдаленные сроки исследования через 3, 6, 9, 12 месяцев у больных основной группы (ИБ) все вышеуказанные клинические показатели, показатели местного иммунитета и УЗДГ стабильно сохранялись до 9 месяцев, а в 12 месяцев наблюдалось их незначительное ухудшение, однако, разница бы-

Таблица 30 - Пародонтальные индексы в динамике в ближайшие сроки после хирургического лечения кандидассоциированного пародонтита тяжелой степени тяжести

Сроки исследования	Пародонтальный индекс (PI)	Индекс гигиены (ОНi-S)	Индекс кровоточивости десен
Интактный пародонт	0,12±0,07	0,21±0,01	0,82±0,02
До консервативного лечения	<u>4,76±0,44</u>	<u>1,65±0,48</u>	<u>2,99±0,01</u>
	4,70±0,21	1,69±0,15	2,97±0,02
До хирургического лечения	2,92±0,02	1,56±0,03	1,81±0,41
После хирургического лечения на:			
2-е сутки	<u>5,46±0,10*</u>	<u>3,90±0,10*</u>	<u>1,89±0,01</u>
	5,80±0,10*	3,30±0,10*	1,89±0,009
7-е сутки	<u>3,06±0,15*</u>	<u>2,70±0,15*</u>	<u>1,83±0,03</u>
	3,22±0,02*	2,90±0,12*	1,87±0,01
14-е сутки	<u>1,46±0,10*</u>	<u>1,53±0,01</u>	<u>1,03±0,02*</u>
	1,60±0,10*	1,51±0,10	1,27±0,001

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции ($p < 0,05$).

Таблица 31 - Иммунологические показатели РЖ и ДЖ у больных кандида-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести в ближайшие сроки после хирургического лечения

Показатели	Интактный пародонт	Сроки исследования			
		до хирургического лечения	до консервативного лечения	после операции на:	
				7-е сутки	14-е сутки
Иммунологические показатели РЖ:					
лизозим, мкг/мл белка	14,61±0,12	<u>14,45±0,12</u> 10,09±0,01	<u>6,14±0,01</u> 6,21±0,01	<u>4,40±0,15*</u> 4,20±0,012*	<u>8,90±0,05*</u> 6,90±0,001*
IgA, г/л	0,17±0,01	<u>0,13±0,01</u> 0,11±0,02	<u>0,07±0,02</u> 0,07±0,01	<u>0,11±0,001</u> 0,09±0,05	<u>0,15±0,003</u> 0,14±0,013
IgG, г/л	0,27±0,01	<u>0,30±0,001</u> 0,35±0,02	<u>0,46±0,09</u> 0,46±0,01	<u>0,38±0,001*</u> 0,40±0,02*	<u>0,31±0,001</u> 0,38±0,018
SIgA, г/л	0,25±0,01	<u>0,25±0,001</u> 0,17±0,003	<u>0,12±0,04</u> 0,12±0,003	<u>0,13±0,001*</u> 0,11±0,17*	<u>0,21±0,012</u> 0,15±0,02
Иммунологические показатели ДЖ:					
Количество ДЖ, мм ²	0,242±0,015	<u>0,222±0,01</u> 0,251±0,02	<u>0,401±0,01</u> 0,412±0,05	<u>0,482±0,10*</u> 0,498±0,008*	<u>0,314±0,02*</u> 0,375±0,10*

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции (p<0,05).

Таблица 32 - Показатели УЗДГ у больных кандид-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести в ближайшие сроки после хирургического лечения

Показатели	Интактный пародонт	Сроки исследования		
		до операции	после операции на:	
			7-е сутки	14-е сутки
Vam, см/с	0,435±0,014	$\frac{0,101 \pm 0,001}{0,099 \pm 0,002}$	$\frac{0,096 \pm 0,028}{0,092 \pm 0,003}$	$\frac{0,106 \pm 0,002}{0,104 \pm 0,003}$
Vas, см/с	0,726±0,014	$\frac{0,233 \pm 0,001}{0,241 \pm 0,001}$	$\frac{0,220 \pm 0,028}{0,204 \pm 0,002}$	$\frac{0,235 \pm 0,01}{0,228 \pm 0,009}$
Vakd, см/с	0,403±0,015	$\frac{0,104 \pm 0,025}{0,103 \pm 0,02}$	$\frac{0,102 \pm 0,002}{0,092 \pm 0,002}$	$\frac{0,111 \pm 0,005}{0,106 \pm 0,001}$
Pi	0,742±0,01	$\frac{1,297 \pm 0,02}{1,299 \pm 0,01}$	$\frac{1,205 \pm 0,24}{1,172 \pm 0,0*}$	$\frac{1,168 \pm 0,10}{1,196 \pm 0,01}$
Ri	0,444±0,001	$\frac{0,557 \pm 0,015}{0,651 \pm 0,003}$	$\frac{0,533 \pm 0,03}{0,536 \pm 0,01}$	$\frac{0,528 \pm 0,30}{0,531 \pm 0,15}$

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции ($p < 0,05$).

ла не достоверной ($p>0,05$). А у больных группы сравнения стабильность показателей сохранялись только до 3 месяцев, затем отмечалось их достоверное ухудшение ($p<0,05$; таблицы 33, 34, 35).

Что касается показателей глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и оптической плотности костной ткани, то в основной группе значительно уменьшилось глубина пародонтальных карманов и подвижность зубов, а оптическая плотность костной ткани альвеолярной части челюсти во втором, третьем и четвертом слоях увеличилась. В итоге к 12 месяцам после операции глубина пародонтальных карманов составила $2,10\pm 0,01$ мм (до хирургического лечения $6,10\pm 0,50$ мм), оптическая плотность костной ткани во втором слое – $0,71\pm 0,001$ (до хирургического лечения $0,52\pm 0,01$), оптическая плотность костной ткани в третьем слое – $0,78\pm 0,01$ (до хирургического лечения $0,69\pm 0,07$), оптическая плотность костной ткани в четвертом слое – $0,81\pm 0,01$ (до хирургического лечения $0,72\pm 0,09$).

В группе сравнения (ПБ) уже через 3 месяца отмечалось ухудшение показателей глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и оптической плотности костной ткани. Так, например глубина пародонтальных карманов до хирургического лечения составила $6,07\pm 0,21$ мм, а в 3 месяца – $5,10\pm 0,15$ мм, в 12 месяцев увеличилась до $5,10\pm 0,013$ мм. А оптическая плотность костной ткани во втором слое до хирургического лечения была $0,52\pm 0,006$, к 9 месяцам – $0,53\pm 0,015$, к 12 месяцам $0,51\pm 0,02$. Оптическая плотность костной ткани в третьем и четвертом слоях также снизилась (таблица 36).

Также отличались данные рентгенологического исследования основной группы (ИБ) и группы сравнения (ПБ). В основной группе исчезли очаги остеопороза, заметно изменилась структура кости и костный рисунок, исчезли костные карманы (рисунки 23, 24, 25, 26, 27). В то время как, у больных группы сравнения через 12 месяцев результаты рентгенологического исследования не отличались от результатов до хирургического лечения (рисунки 28, 29, 30).

Таблица 33 – Пародонтальные индексы в динамике в отдаленные сроки после хирургического лечения кандидассоциированного пародонтита тяжелой степени тяжести

Сроки исследования	Пародонтальный индекс (PI)	Индекс гигиены (ОHi-S)	Индекс кровоточивости десен
Интактный пародонт	0,12±0,07	0,21±0,01	0,82±0,02
До хирургического лечения	2,92±0,02	1,56±0,03	1,81±0,41
После хирургического лечения через:			
2 месяца	<u>1,16±0,04*</u> 1,26±0,20*	<u>0,58±0,12*</u> 0,59±0,03*	<u>1,21±0,007*</u> 1,51±0,01*
3 месяца	<u>1,06±0,15*</u> 1,30±0,01*	<u>0,59±0,01*</u> 1,51±0,20	<u>0,73±0,01*</u> 1,23±0,02*
9 месяцев	<u>1,11±0,01*</u> 1,91±0,10	<u>0,60±0,02*</u> 1,22±0,07	<u>0,65±0,001*</u> 1,43±0,02
12 месяцев	<u>1,20±0,31</u> 2,32±0,07	<u>0,59±0,60*</u> 1,52±0,15	<u>0,69±0,02*</u> 1,99±0,01

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции ($p < 0,05$).

Таблица 34 – Иммунологические показатели РЖ и ДЖ у больных кандида-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести в отдаленные сроки после хирургического лечения

Показатели	Интактный пародонт	Сроки исследования				
		до операции	после операции через:			
			2 месяца	3 месяца	9 месяцев	12 месяцев
Иммунологические показатели РЖ:						
лизосим, мкг/мл белка	14,61±0,12	<u>14,45±0,12</u> 10,09±0,01	<u>12,20±0,03</u> 8,62±0,10	<u>12,40±0,02*</u> 8,23±0,04	<u>12,40±0,15</u> 6,70±0,03*	<u>12,60±0,01</u> 6,20±0,01*
IgA, г/л	0,17±0,01	<u>0,13±0,01</u> 0,11±0,02*	<u>0,16±0,012</u> 0,12±0,10*	<u>0,17±0,003</u> 0,12±0,15*	<u>0,17±0,001</u> 0,09±0,20*	<u>0,17±0,02</u> 0,07±0,01*
IgG, г/л	0,27±0,01	<u>0,30±0,001</u> 0,35±0,02	<u>0,31±0,011</u> 0,31±0,05	<u>0,30±0,003</u> 0,42±0,20*	<u>0,31±0,001</u> 0,43±0,007*	<u>0,30±0,10</u> 0,43±0,15*
SIgA, г/л	0,25±0,01	<u>0,25±0,001</u> 0,17±0,003*	<u>0,25±0,007</u> 0,15±0,50*	<u>0,25±0,004</u> 0,12±0,03*	<u>0,25±0,001</u> 0,12±0,15*	<u>0,25±0,02</u> 0,12±0,01*
Иммунологические показатели ДЖ:						
Количество ДЖ, мм ²	0,242±0,015	<u>0,222±0,01</u> 0,251±0,02	<u>0,252±0,03</u> 0,301±0,01*	<u>0,258±0,10</u> 0,442±0,15*	<u>0,257±0,02</u> 0,563±0,10*	<u>0,260±0,07</u> 0,597±0,04*

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции (p<0,05).

Таблица 35 – Показатели УЗДГ у больных кандид-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести в отдаленные сроки после хирургического лечения

Показатели	Интактный пародонт	Сроки исследования				
		до операции	после операции через:			
			2 месяца	3 месяца	9 месяцев	12 месяцев
Vam, см/с	0,435±0,014	$\frac{0,101 \pm 0,001}{0,099 \pm 0,003}$	$\frac{0,432 \pm 0,002^*}{0,399 \pm 0,001^*}$	$\frac{0,434 \pm 0,002^*}{0,350 \pm 0,004^*}$	$\frac{0,439 \pm 0,005^*}{0,317 \pm 0,028^*}$	$\frac{0,441 \pm 0,01^*}{0,317 \pm 0,02^*}$
Vas, см/с	0,726±0,014	$\frac{0,233 \pm 0,01}{0,241 \pm 0,01}$	$\frac{0,722 \pm 0,001^*}{0,701 \pm 0,05^*}$	$\frac{0,724 \pm 0,02^*}{0,697 \pm 0,003^*}$	$\frac{0,724 \pm 0,015^*}{0,691 \pm 0,015^*}$	$\frac{0,725 \pm 0,01^*}{0,690 \pm 0,001^*}$
Vakd, см/с	0,403±0,015	$\frac{0,104 \pm 0,025}{0,103 \pm 0,02}$	$\frac{0,379 \pm 0,002^*}{0,363 \pm 0,015^*}$	$\frac{0,387 \pm 0,008^*}{0,271 \pm 0,003^*}$	$\frac{0,398 \pm 0,001^*}{0,217 \pm 0,001^*}$	$\frac{0,396 \pm 0,003^*}{0,217 \pm 0,015^*}$
Pi	0,742±0,01	$\frac{1,297 \pm 0,02}{1,299 \pm 0,01}$	$\frac{0,859 \pm 0,02^*}{0,847 \pm 0,015^*}$	$\frac{0,793 \pm 0,02^*}{1,217 \pm 0,03^*}$	$\frac{0,742 \pm 0,02^*}{1,495 \pm 0,011^*}$	$\frac{0,743 \pm 0,01^*}{1,493 \pm 0,10^*}$
Ri	0,444±0,001	$\frac{0,557 \pm 0,015}{0,651 \pm 0,003}$	$\frac{0,475 \pm 0,10^*}{0,482 \pm 0,015^*}$	$\frac{0,465 \pm 0,07^*}{0,611 \pm 0,02}$	$\frac{0,450 \pm 0,03^*}{0,685 \pm 0,01}$	$\frac{0,452 \pm 0,03^*}{0,685 \pm 0,02}$

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции ($p < 0,05$).

Таблица 36 - Глубина пародонтальных карманов и оптическая плотность кости в отдаленные сроки после хирургического лечения кандид-ассоциированного пародонтита тяжелой степени тяжести

Показатели	Интактный пародонт	Сроки исследования											
		до операции	после операции через:										
			2 месяца	3 месяца	9 месяцев	12 месяцев							
Глубина пародонтальных карманов, мм	Пародонтальные карманы отсутствуют	$\frac{6,10 \pm 0,50}{6,07 \pm 0,21}$	$\frac{4,30 \pm 0,10}{5,50 \pm 0,02}$	$\frac{3,70 \pm 0,01^*}{5,10 \pm 0,15}$	$\frac{2,40 \pm 0,10^*}{5,00 \pm 0,02}$	$\frac{2,10 \pm 0,01^*}{5,10 \pm 0,013}$							
Оптическая плотность кости, у.е.:			в эти сроки не проводилось	в эти сроки не проводилось									
							2-й слой	$0,76 \pm 0,10$	$\frac{0,52 \pm 0,01}{0,52 \pm 0,06}$			$\frac{0,72 \pm 0,01^*}{0,53 \pm 0,15}$	$\frac{0,71 \pm 0,001^*}{0,51 \pm 0,02}$
							3-й слой	$0,81 \pm 0,10$	$\frac{0,69 \pm 0,07}{0,69 \pm 0,001}$	-	-	$\frac{0,78 \pm 0,01^*}{0,72 \pm 0,10}$	$\frac{0,78 \pm 0,01^*}{0,71 \pm 0,15}$
							4-й слой	$0,83 \pm 0,01$	$\frac{0,72 \pm 0,09}{0,72 \pm 0,006}$	-	-	$\frac{0,81 \pm 0,13^*}{0,75 \pm 0,15}$	$\frac{0,81 \pm 0,01^*}{0,74 \pm 0,10}$

Примечание: в числителе – показатели основной группы, в знаменателе – показатели группы сравнения;

* - разница достоверна по сравнению с результатами до операции ($p < 0,05$).

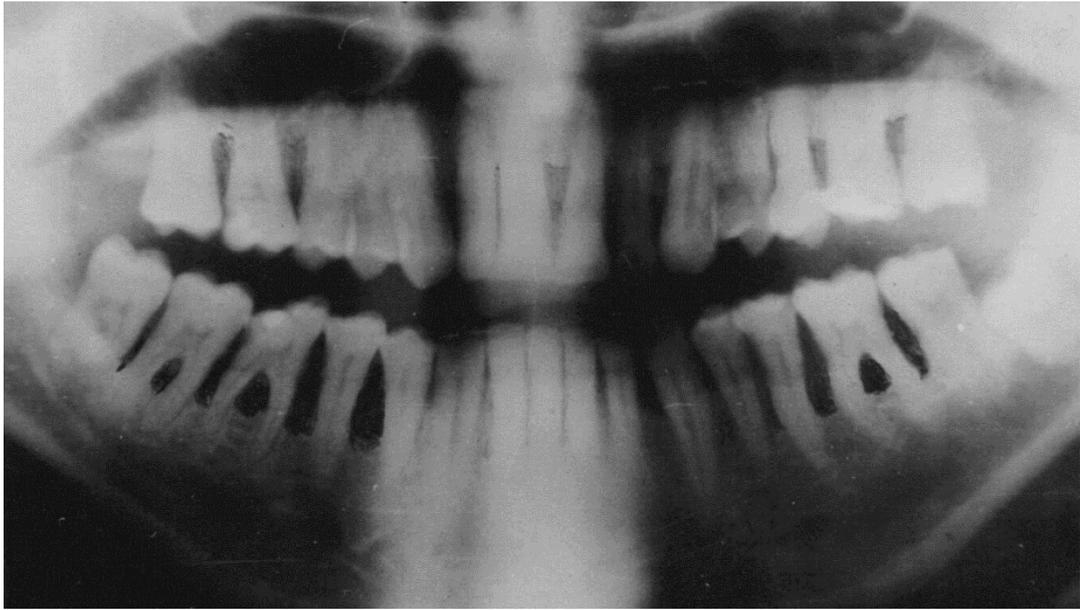


Рисунок 23 – Ортопантомограмма больного К. кандиды-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести.

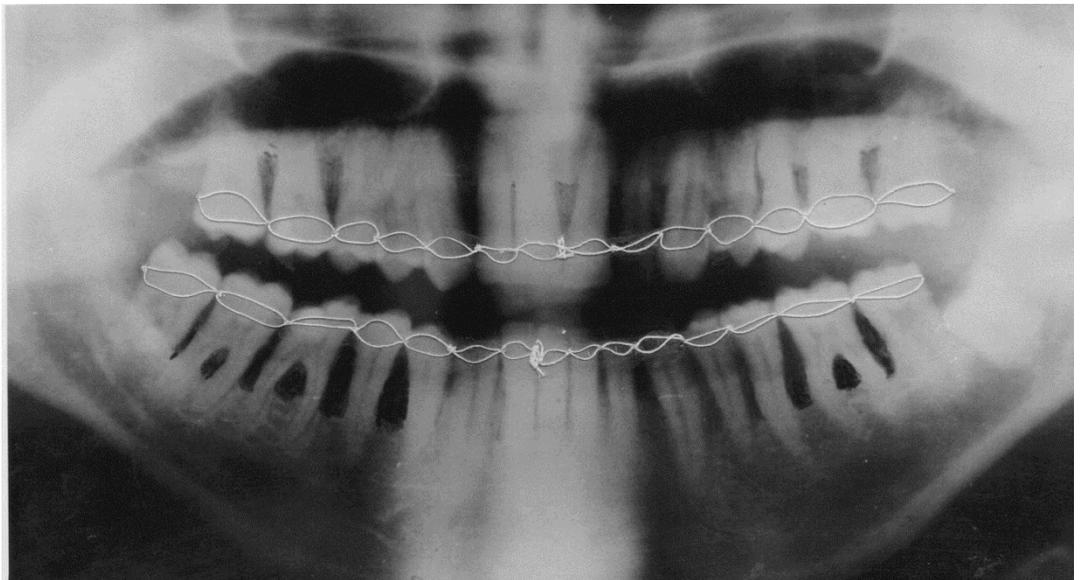


Рисунок 24 – Ортопантомограмма больного К. кандиды-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести после эрадикации с применением двухкомпонентного пробиотика, до хирургического лечения.



Рисунок 25 – Ортопантомограмма больного К. кандида-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести через год после хирургического лечения с применением пластины, содержащей коллаген и иммобилизованный на нем пробиотик.

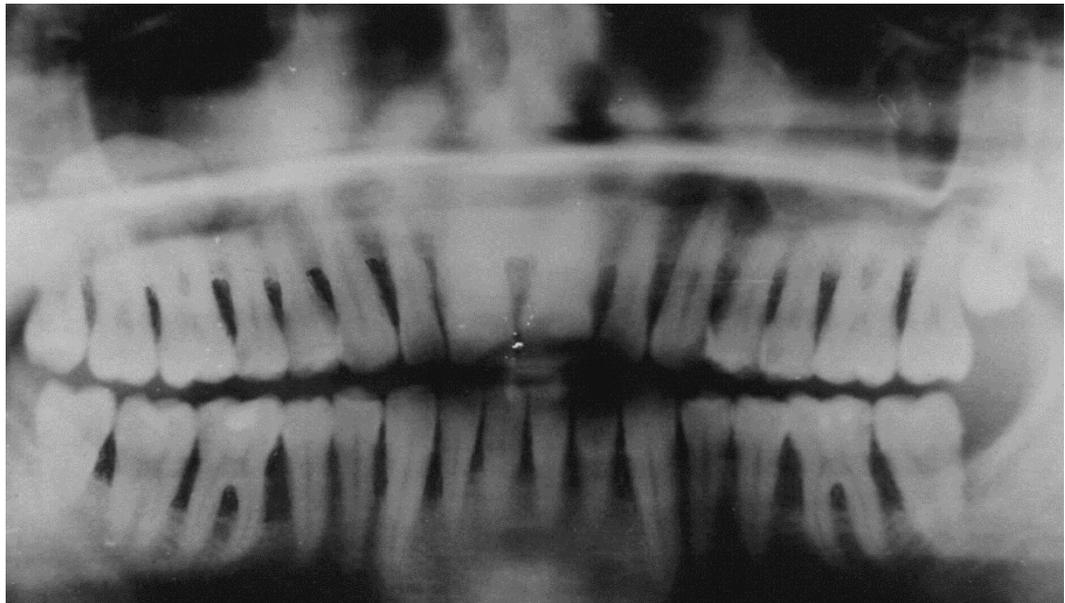


Рисунок 26 – Ортопантомограмма больного Е. кандида-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести до хирургического лечения.

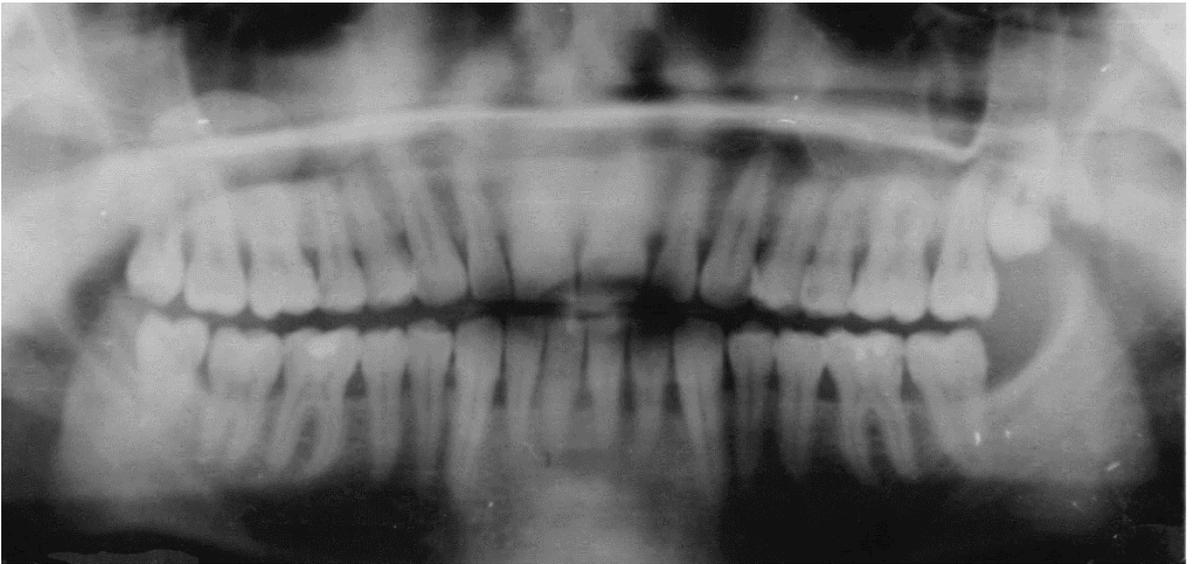


Рисунок 27 – Ортопантомограмма больного Е. кандидо-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести через год после хирургического лечения с применением пластины, содержащей коллаген и иммобилизованный на нем пробиотик.

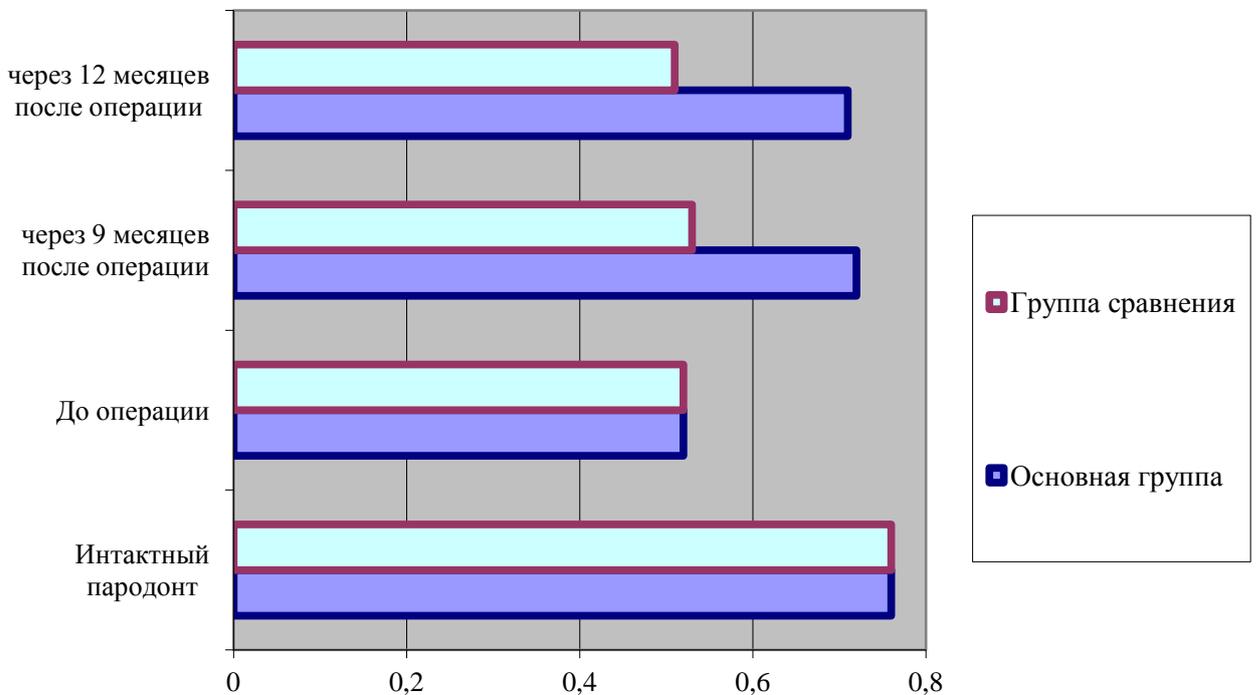


Рисунок 28 – Оптическая плотность кости (2-й продольный слой) при кандидо-ассоциированном пародонтите тяжелой степени тяжести в отдаленные сроки после операции.

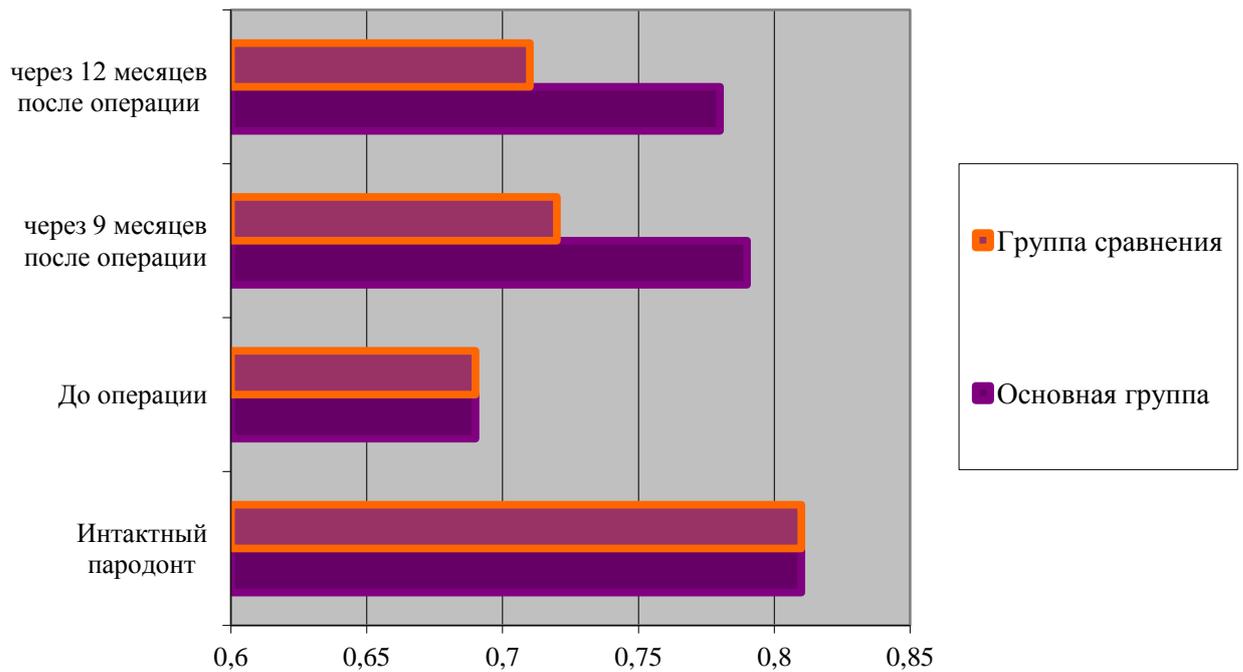


Рисунок 29 – Оптическая плотность кости (3-й продольный слой) при кандидата-ассоциированном пародонтите тяжелой степени тяжести в отдаленные сроки после операции.

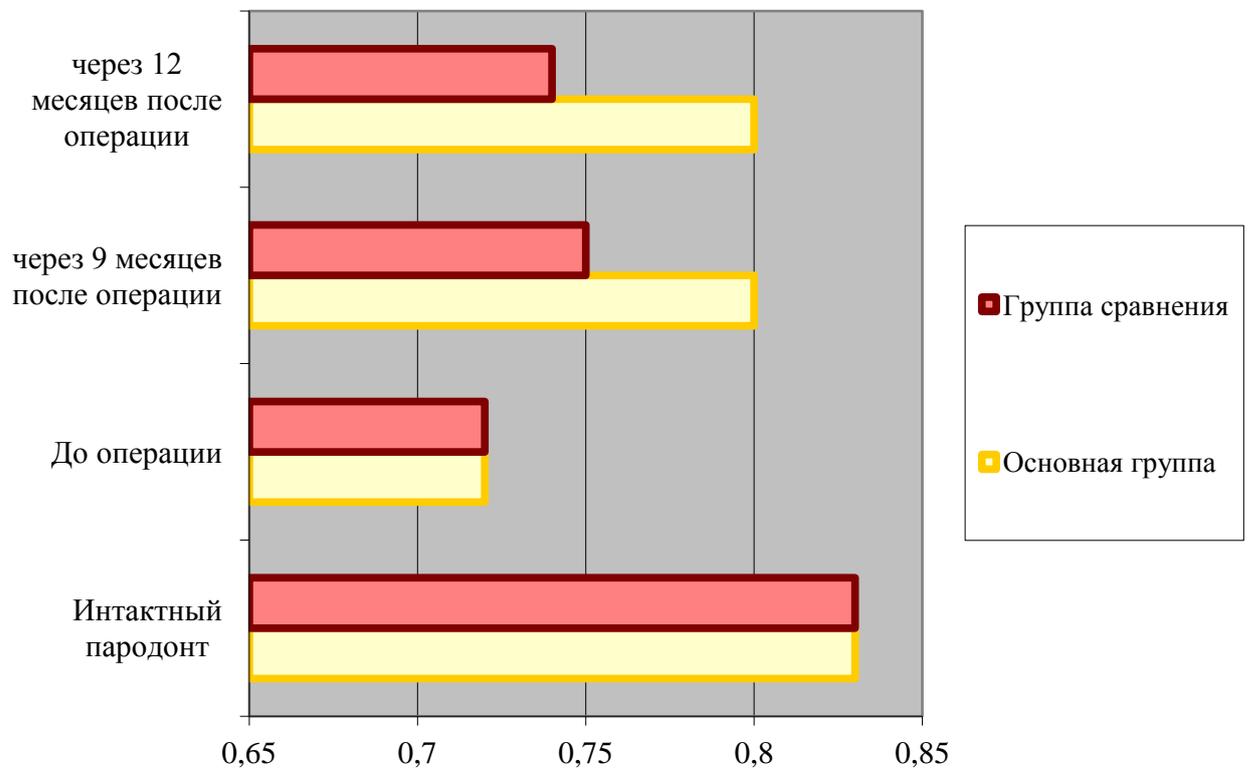


Рисунок 30 – Оптическая плотность кости (4-й продольный слой) при

кандида-ассоциированном пародонтите тяжелой степени тяжести в отдаленные сроки после операции.

Микробиологическое исследование пародонтальных карманов у больных основной группы (ІБ) в отдаленные сроки исследования до 9 месяцев составляла $3,8 \pm 0,07$ КОЕ/мл, через 12 месяцев – $5,9 \pm 0,01$ КОЕ/мл, а в группе сравнения (ІІБ) уже через 3 месяца – $6,8 \pm 0,02$ КОЕ/мл.

Таким образом, при хирургическом лечении кандид-ассоциированного пародонтита тяжелой степени тяжести с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* ЗН, в отдаленные сроки исследования до 12 месяцев клинические показатели тканей пародонта, показатели местного иммунитета, кровоснабжение в тканях пародонта оставались стабильными, уменьшилась глубина пародонтальных карманов и подвижность зубов, восстановилась их функция, увеличилась оптическая плотность костной ткани во всех слоях альвеолярной части челюсти, в то время как у больных, которым проводилось хирургическое лечение по общеизвестной методике уже через 3 месяца после операции ухудшились клинические и лабораторные показатели.

Заключение по главе 5. Таким образом, комплексное лечение кандид-ассоциированного пародонтита, включающее разработанную нами схему применения двухкомпонентного пробиотика, приводит купированию симптомов острого воспаления, нормализации и стабилизации клинических, иммунологических, биохимических и микробиологических показателей, восстановлению микроциркуляции в тканях пародонта. Предлагаемый способ хирургического лечения с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем пробиотик *Bacillus subtilis* ЗН, способствует созданию условий для репаративной регенерации кости, радикальному устранению хронического очага инфекции, повышению оптической плотности кости, уменьшению глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и восстановлению их функции, длительной ремиссии заболевания.

Клинический пример. Больная С., 34 лет (история болезни № 2341), обратилась к стоматологу 3.03.16 г. с жалобами на кровоточивость дёсен, неприятный запах изо рта, гноетечение из-под дёсен, подвижность зубов. Считает себя больной около 3-х лет, ранее за помощью к врачам не обращалась.

Из перенесенных и сопутствующих заболеваний: дисбиоз кишечника, хронический тонзиллит. В 2015 году оперирована по поводу острого флегмонозного аппендицита. Аллергические реакции к лекарствам отрицает. Чистит зубы один раз в день - утром.

Данные объективного исследования: конфигурация лица не нарушена, кожные покровы физиологической окраски, регионарные лимфатические узлы не пальпируются. При осмотре полости рта: прикус ортогнатический, зубная формула:

с	с
87654321	12345678
87654321	12345678
с с	с

Слизистая оболочка альвеолярной части челюстей гиперемирована, десневой край отёчен, цианотичным оттенком, при дотрагивании стоматологическим инструментом кровоточит. Определяются над - и поддесневые зубные отложения, пародонтальные карманы от 5 до 7 мм с гнойным отделяемым. Подвижность зубов I-II степени.

Больной проведены исследования: ортопантомография, УЗДГ, определение индексов зубного налёта (API) и кровоточивости дёсен (SBI), развернутый анализ крови, общий анализ мочи, исследование иммунологических показателей периферической крови, микробиологическое исследование содержимого пародонтальных карманов, с щеки, с зева.

Результаты исследований до лечения: API - 82,1%, SBI - 6,27 сек. Общий анализ крови: эритроциты = $4,6 \times 10^{12}/л$; гемоглобин - 136 г/л, лейкоциты

6,5x10⁹/л; лимфоциты 19,5%; СОЭ - 8 мм.рт.ст. Иммунологические показатели: Е-РОК - 40,9%; М-РОК - 8,19%; СД3+ - 43,1%; СД4+ - 39,6%; СД8+ - 32,7%; СД4+/СД8+ = 1,21; иммуноглобулины крови: IgA - 1,18 г/л; IgM - 5,09 г/л; IgG - 22,59 г/л; фагоцитарный индекс - 20,9%, фагоцитарное число - 1,9; НСТ-тест - 3,7%; лизоцим крови - 2,18 мкг/мл белка; количество ДЖ - 0,620 мм²; иммуноглобулины ДЖ: IgA - 0,70 г/л; IgM - 0,25 г/л; IgG - 3,6 г/л; SIgA - 1,24 г/л; иммуноглобулины РЖ: IgA - 0,07 г/л; IgM - 0; IgG - 0,45 г/л; SIgA - 0,12 г/л; лизоцим слюны - 4,9 мкг/мл белка.

Цитокины в РЖ: ИЛ4 - 182,10 пг/мл; ИЛ6 - 217,01 пг/мл; ИЛ - 6,01 пг/мл; ИЛ 17 - 5,42 пг/мл.

Результаты микробиологического исследования: высеяны грибы рода *Candida* со слизистой щеки и зева. Степень обсемененности пародонтальных карманов - 7 КОЕ/мл.

Диагноз: хронический генерализованный пародонтит, ассоциированный грибами рода *Candida* тяжелая степень.

Средний кариес

6 | 4 зубов.

8 6 | 5

Лечение. Больная обучена гигиене полости рта. Полость рта санирована, сняты зубные отложения. Проведена местная противовоспалительная терапия, терапия двухкомпонентным пробиотиком местно и внутрь по схеме.

После проведенного курса консервативного лечения у больной отмечена нормализация цвета слизистой оболочки десны, исчезновение отека, запаха изо рта.

АВІ - 0; SBI - 37,2 ± 0,62 сек.;

Е-РОК - 60,1%; М-РОК - 10,8%; СД3+ - 62,4%; СД4+ - 40,9%; СД8+ - 25,5%; СД4+/СД8+ - 1,6; иммуноглобулины крови: IgA - 2,95 г/л; IgM - 1,2 г/л; IgG - 13,5 г/л; фагоцитарный индекс - 69,2%; фагоцитарное число 5,1; НСТ - тест - 9,7%; лизоцим крови - 8,23 мкг/мл ,белка; количество ДЖ - 0,223 мм²;

иммуноглобулины ДЖ: IgA - 0; IgM - 0; IgG - 0, SIgA - 0; иммуноглобулины РЖ: IgA - 0,19 г/л; IgM - 0; IgG - 0,29 г/л; SIgA - 0,24 г/л; лизоцим слюны - 12,3 мкг/мл белка.

Больной проведены три лоскутные операции с применением “Ранозаживляющей пластины”. Повторные иммунологические исследования проведены через три недели после последней лоскутной операции.

Результаты: Е - РОК - 60,6%; М - РОК - 10,6%; СДЗ + - 62,9%; СД4 + - 40,8%; СД8 + - 25,5%; СД4 + /СД + = 1,6; иммуноглобулины крови: IgA - 3,1 г/л; IgM - 1,21 г/л; IgG - 13,9 г/л; фагоцитарный индекс - 68,8%; фагоцитарное число - 5,0; НСТ - тест - 10,1%; лизоцим крови - 8,29 мкг/мл белка; ИЛ-4 - 19,11 пг/мл, ИЛ-6 - 15,2 пг/мл, ИЛ-12 - 16,0 пг/мл, ИЛ-17 - 14,5 пг/мл.

Курс комплексной терапии окончен. Исход - улучшение.

Больному рекомендовано повторное исследование через 6 месяцев, соблюдение гигиены полости рта.

Иммунологические исследования через 6 месяцев: Е - РОК - 60,9%; М - РОК - 10,2%; СДЗ + - 63,0%; СД; + - 41,0%; СД8 - 24,8%; СД4 /СД8 + - 1,65; иммуноглобулины крови: IgA - 3,1 г/л; IgM - 1,98 г/л; IgG - 13,2 г/л; фагоцитарный индекс - 69,1%; фагоцитарное число - 4,95; НСТ - тест - 10,6%; лизоцим крови - 8,55 мкг/мл белка.

Количество ДЖ - 0,22 мм²; иммуноглобулины ДЖ: IgG - 0; IgM - 0; IgG - 0, IgA - 0.

Иммуноглобулины РЖ: IgA - 0,18 г/л; IgM - 0; IgG - 0,25 г/л; SIgA - 0,27 г/л; лизоцим слюны - 13,28 мкг/мл белка.

Цитокины РЖ: ИЛ-4 - 14,1 пг/мл, ИЛ-6 - 14,4 пг/мл, ИЛ-12 - 17,1 пг/мл, ИЛ-17 - 14,8 пг/мл.

Результаты иммунологических исследований через 12 месяцев находятся в пределах нормы. Степень обсемененности пародонтальных карманов 6,9 КОЕ/мл. Из соскоба щеки и зева обнаружены грибы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ротовая полость считается первичным резервуаром дрожжеподобных грибов рода *Candida*. В поддесневой биопленке обнаруживаются те же виды грибов, что и в полости рта [169]. По данным иностранной литературы значимость грибковой флоры в этиологии заболеваний пародонтита определена с 1996 г., когда была выделена кандида-ассоциированная форма пародонтита, характеризующийся избирательной инвазией грибов не только в десневой эпителий, но и в область пародонтальной связки [169, 137]. Кандида-ассоциированный пародонтит является сложной в диагностике так как не имеет патогномичных симптомов, свидетельствующих на персистенцию грибковой флоры в тканях пародонта. Следовательно, лечение общеизвестными средствами без воздействия на *Candida* флору приводит к затяжному течению, учащению количества рецидивов и дальнейшему распространению грибковой флоры [54]. Каждое обострение патологического процесса приводит к более значительной деструкции костной ткани пародонта и потере зубов.

В связи с вышеизложенным при кандида-ассоциированном пародонтите является актуальным проведение лечебных мероприятий, направленных на эрадикацию грибковой флоры, а также радикальное хирургическое вмешательство, способствующее восстановлению микробиоценоза пародонтального кармана, ликвидации очагов хронического воспаления, приостановлению деструкции кости и длительной стабилизации.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности комплексного лечения кандида-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика из спорообразующих бактерий рода *Vaccillus*.

Для достижения поставленной цели нами были изучены: у коренных жителей города Уфы с ХГП удельный вес кандида-ассоциированного пародонтита; видовой и количественный состав содержимого пародонтальных карма-

нов; местный и системный иммунитет со средней и высокой степенью количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*. На основании изучения антагонистической активности *Bacillus Subtilis* 11В и *Bacillus Licheniformis* 31 относительно грибов рода *Candida* и пародонтопатогенной микрофлоры обосновано их применение в комплексном лечении кандидо-ассоциированного пародонтита. Разработана схема лечения кандидо-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика и оценена ее эффективность. Разработан способ хирургического лечения кандидо-ассоциированного пародонтита с применением пластины содержащей коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus Subtilis* 3Н. Эффективность разработок доказана клинико-лабораторными методами исследования.

По данным литературы имеются противоречивые данные о распространенности и составе дрожжеподобных грибов рода *Candida* в тканях пародонта, которые могут быть связаны с территориальным положением пациентов, особенностями климата, экологии, характера питания в разных географических регионах [23, 31, 139]. В связи с этим, нас интересовал вопрос частоты встречаемости кандидо-ассоциированного пародонтита среди больных ХГП, так как г. Уфа долгие годы являлся промышленным городом. В связи с этим нами проводилось обследование 384 пациентов ХГП, являющимися коренными жителями города Уфы, у которых рецидивы заболевания отмечались 3 и более раза в год. Диагноз ставился на основании клинических данных с учетом особенностей кандидо-ассоциированного пародонтита, описанных О.А. Чепурковой (2011). Далее диагноз подтверждался микробиологическими исследованиями.

Микробиологическое исследование включало микроскопию и культуральное исследование. Микроскопическое исследование проводили в трех точках: слизистая оболочка щеки, зева и пародонтальные карманы. Микроскопия мазка отпечатка являлась экспресс диагностикой и по ее результатам решался вопрос об эрадикации грибковой флоры. Культуральное исследование

проводилось для определения количественной обсемененности пародонтальных карманов и идентификации дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также микробных ассоциаций в биотопе пародонтального кармана (по их биохимическим, культуральным и антигенным свойствам).

На основании клинических данных из 384 пациентов ХГП диагноз кандидо-ассоциированный пародонтит был установлен у 129 (33,54%) пациентов.

Согласно результатам микробиологических исследований кандидо-ассоциированный пародонтит был подтвержден у 93 (72,09%) больных, что от общего количества больных составляет 24,21%. Полученные данные сопоставили с данными О.А. Чепурковой.

Степень количественной обсемененности материала дрожжеподобными грибами нами изучена с учетом степени тяжести ХГП. Степень обсемененности пародонтального кармана дрожжеподобными грибами считали низкой от 0 до 3 КОЕ/мл, средней от $>3 < 6$ КОЕ/мл, высокой 6 и выше КОЕ/мл. При обострении ХГП легкой степени тяжести у 4 (13,79%) больных отмечалась низкая степень обсемененности, у 25 (86,21%) – средняя степень обсемененности. При легкой степени заболевания и низкой степени количественной обсемененности, а также при средней степени заболевания и средней степени количественной обсемененности пародонтальных карманов в соскобах щеки и зева не обнаружены грибы рода *Candida*. У этих больных также отсутствовал дисбиоз кишечника. При тяжелой степени заболевания и при высокой степени количественной обсемененности у 31 (91,18%) больных грибы рода *Candida* обнаружены и на слизистой щеки и в зеве. При ХГП средней степени тяжести у большинства больных (у 24 – 80,00%) наблюдалась средняя степень, лишь у 6 (20,00%) – высокая степень обсемененности. А при ХГП тяжелой степени у 31 (91,18%) больных определялась высокая степень обсемененности, у 3 (8,82%) – средняя степень обсемененности. При идентификации видового состава грибов рода *Candida albicans* встречается в 66,67% случаях, в ассоциации с другими видами в 16,13%, реже встречается *Candida Krusei* – 11,83%, еще реже остальные виды.

Снижение год за годом эффективности антимикотиков и антибиотиков, используемых при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными, патогенными бактериями и грибами, рост аллергизации населения, а также наличие у них побочных реакций (гепатотоксичность, нефротоксичность, изменения в ЦНС и др.) свидетельствуют о необходимости поиска безопасных, естественных без побочных эффектов лекарственных средств, которые не будут усугублять и без того подавленную иммунную систему организма. В этой связи большой интерес представляют препараты пробиотики из спорообразующих бактерий рода *Bacillus*, обладающих широким спектром антагонистической активности в отношении условно-патогенных, патогенных бактерий и грибов, и способных оказать комплексное лечебно-оздоровительное действие на весь организм.

Пробиотики комбинированные из 2-х и более штаммов по спектру антагонистической активности и эффективности действия превосходят моноштаммовые препараты.

В связи с этим мы свой выбор остановили на комплексе из 2-х штаммов споровых бактерий *Bacillus Subtilis* 11 В и *Bacillus Licheniformis* 31. Оба штамма обладают выраженной антагонистической активностью к патогенным и условно-патогенным бактериям и дрожжевым грибам рода *Candida*. Максимальное физиологическое действие штамма *B. Subtilis* способен проявить в аэробных условиях, тогда как штамм *B. Licheniformis* способен расти и проявлять антимикробные свойства в условиях с пониженным содержанием кислорода.

Нами разработана схема комплексного лечения кандидо-ассоциированного пародонтита в стадии обострения с применением пробиотика из 2-х штаммов споровых бактерий *Bacillus Subtilis* 11В и *Bacillus Liheniformis* 31, также разработан способ хирургического лечения кандидо-ассоциированного пародонтита с применением пластины, которая в составе имеет коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* 3Н.

Для обоснования применения этих пробиотиков в комплексном лечении

кандида-ассоциированного пародонтита нами изучалась чувствительность 4-х референтных штаммов грибов, 6 клинических изолятов, выделенных от больных ХГП, а также тест-культур и клинических штаммов пародонтопатогенных микроорганизмов, выделенных из содержимого пародонтальных карманов на двухкомпонентный пробиотик и на пробиотик *Bacillus Subtilis* ЗН.

Результаты исследования показали, что все 4 референтных штамма грибов рода *Candida* (*C. albicans* 001, *C. albicans* №СТС885-653, *C. stellatoidea* ATCC 10264, *C. Krusei* Harv ATCC 6259) чувствительны к двухкомпонентному пробиотику. Зона ингибирования роста штаммов на границе со штрихом роста оказалась в пределах от $16,8 \pm 0,1$ мм до $18,2 \pm 0,1$ мм.

Антагонистическая активность двухкомпонентного пробиотика проявилась также относительно клинических изолятов. Из 6 клинических изолятов *C. albicans* и *C. Krusei* оказались более чувствительными (зона задержки роста - $17,9 \pm 0,1$ мм и $18,3 \pm 0,1$ мм соответственно), чем остальные четыре изолята (в пределах от $16,5 \pm 0,01$ мм до $16,9 \pm 0,1$ мм).

Тест-культуры *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus agalactis* также оказались чувствительными к исследуемому пробиотику. Их зона задержки роста составила $18,2 \pm 0,1$ мм, $17,5 \pm 0,6$ мм, $14,8 \pm 0,2$ мм, $17,6 \pm 0,3$ мм, $17,9 \pm 0,1$ мм, $18,1 \pm 0,1$ мм.

Анализ результатов изучения чувствительности клинических штаммов, выделенных из пародонтальных карманов к двухкомпонентному пробиотику показал также подавление роста микроорганизмов. Зона отсутствия роста варьировала у различных микроорганизмов от $16,8 \pm 0,5$ мм до $18,2 \pm 0,01$ мм.

Самый высокий показатель оказался у *Prevotella intermedia* (зона ингибирования роста $18,9 \pm 0,01$ мм), самый низкий – у *Streptococcus mitis* - $16,8 \pm 0,05$ мм.

При изучении чувствительности грибов рода *Candida* (референтные штаммы и клинические изоляты) и пародонтопатогенной микрофлоры к пробиотику *Bacillus Subtilis* ЗН получены почти такие же результаты.

Таким образом, двухкомпонентный пробиотик, включающий *Bacillus subtilis* 11В и *Bacillus licheniformis* 31, а также пробиотик *Bacillus Subtilis* 3Н, входящий в состав пластины, имеют выраженную антагонистическую активность относительно референтных штаммов и клинических изолятов грибов рода *Candida*, а также тест – культур и клинических штаммов пародонтопатогенных микробов. Полученные результаты являются обоснованием использования данных пробиотиков в стоматологической клинике для комплексного лечения кандидо-ассоциированного пародонтита.

Многие исследователи считают, что изменение характера течения пародонтита связано с изменением иммунного статуса пациента. При снижении иммунной реактивности организма снижается и колонизационная устойчивость тканей пародонта, также возрастает этиологическая роль условно-патогенных возбудителей, грибковых ассоциаций, которые воздействуют синергично пародонтопатогенными бактериями и способствуют развитию кандидо-ассоциированного пародонтита. Кандида – ассоциированный пародонтит имеет малоспецифическую симптоматику, рецидивирующее течение, не поддается к стандартной терапии. Выявление, характерных для кандидо-ассоциированного пародонтита, нарушений в иммунной системе может служить как диагностическим критерием, так и критерием оценки эффективности проводимого лечения. В связи с выше изложенным нами изучено состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета при обострении кандидо – ассоциированного пародонтита со средней и высокой степенью обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*.

Результаты исследования показали, что при кандидо-ассоциированном пародонтите как при средней, так и при высокой степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* происходят изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Так, при средней степени обсемененности наблюдается достоверное повышение суммарных лимфоцитов. При этом относительное количество лимфоцитов составляет $37,54 \pm 1,21\%$ при контроле – $27,9 \pm 0,21\%$, а абсолютное количество – $2,14 \pm 0,13$,

при контроле $1,59 \pm 0,12$, то есть абсолютное количество лимфоцитов повышается в 1,3 раза. Также отмечено повышение относительного и абсолютного количества В – лимфоцитов с М – рецепторами в 2 и 2,2 раза соответственно. В то же время отмечается снижение относительного и абсолютного количества Е-РОК ($35,08 \pm 1,73\%$; при контроле – $63,9 \pm 1,59\%$ и $0,59 \pm 0,03$ при контроле $1,2 \pm 0,08$ соответственно). При высокой степени количественной обсемененности пародонтальных карманов количество В – лимфоцитов меняется идентично средней степени обсемененности. Также отмечено изменения показателей СД3+, СД4+, СД8+ клеток и ИРИ. При средней и высокой степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* относительное и абсолютное количество СД8+ клеток увеличивается, тогда как, СД3+, СД4+ клеток увеличивается только абсолютное количество, а относительное количество их значительно уменьшается ($p < 0,05$). Следовательно, уменьшается ИРИ.

Помимо иммунокомпетентных клеток Т- и В-лимфоцитов, активными участниками иммунных реакций являются фагоцитирующие клетки, особенно нейтрофилы. Передача информации от фагоцитирующих клеток антигенреактивным является необходимым условием разворачивания большинства реакций. При обострении кандидозно-ассоциированного пародонтита нами были выявлены существенные изменения в фагоцитарной активности нейтрофилов. Так, фагоцитарный индекс в контрольной группе составил $69,9 \pm 1,23$, а у пациентов I и II групп снизилось до $22,02 \pm 0,0$ и $21,32 \pm 1,03$ соответственно. Следовательно, уменьшилось и фагоцитарное число ($4,92 \pm 1,01$ – контроль; $3,21 \pm 0,002$ и $3,13 \pm 0,37$ пациентов I и II группы соответственно). Также снизилось относительное количество нейтрофилов, способных восстанавливать НСТ, как в I, так и во II группе. Интенсивность снижения была пропорциональна степени количественной обсемененности пародонтальных карманов. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, их функциональная неполноценность способствует инвазии *Candida spp.* и тяжелому течению микозов.

Значительно снизился также уровень лизоцима крови в обеих группах

($p < 0,05$).

Высокой предрасположенностью к заболеваниям, вызванным *Candida spp.* обладают лица с дефицитом выработки иммуноглобулинов, в особенности, класса А. Согласно нашим исследованиям дефицит сывороточного IgA, отмечался у обеих групп больных, в то время как концентрация IgG и IgM была повышена.

При обострении кандидоза-ассоциированного пародонтита также наблюдались изменения местного иммунитета. Так, в РЖ отмечалось снижение уровня лизоцима и снижение концентрации иммуноглобулинов А и S IgA, повышение IgG у больных обеих групп, а в ДЖ - появление IgM и IgG, в то же время отсутствовал IgA и S IgA, тогда как в контроле отсутствуют иммуноглобулины всех классов.

При изучении цитокинов ИЛ – 4, ИЛ – 6, ИЛ – 12 и ИЛ – 17 получены следующие данные. При средней степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* по сравнению с контролем выявлено значительное повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ – 6, и противовоспалительного цитокина ИЛ – 4, а ИЛ – 17 и ИЛ – 12 был понижен. У больных же II группы отмечалось достоверное повышение уровня ИЛ – 17, ИЛ – 12 и понижение уровня ИЛ – 6 и ИЛ – 4.

Таким образом, кандидоз-ассоциированный пародонтит в стадии обострения сопровождается выраженными изменениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета и характеризуется повышением относительного и абсолютного количества суммарных лимфоцитов, понижением относительного и абсолютного количества Т – лимфоцитов, повышением относительного и абсолютного количества В – лимфоцитов, образующих розетки с эритроцитами мыши, иммуноглобулинов М, G. Также для него характерно дисбаланс субпопуляций Т- лимфоцитов (CD4+, CD8+ клеток), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, ФЧ, относительного количества нейтрофилов, способных восстановить НСТ. Местный иммунитет также претерпевает изменения и характеризуется дисбалансом цитокинов в РЖ, понижением уровня IgA

и S IgA, снижением лизоцима, повышением IgG в РЖ и появлением в ДЖ иммуноглобулинов М и G.

На основании полученных результатов микробиологического и иммунологического исследования, а также биологических свойств спорообразующих бактерий рода *Bacillus* (*Bacillus Subtilis* 11В, *Bacillus Licheniformis* 31, *Bacillus subtilis* 3Н) нами разработана схема применения двухкомпонентного пробиотика (*Bacillus Subtilis* 11В, *Bacillus Licheniformis* 31) при комплексном лечении кандидо-ассоциированного пародонтита. Согласно разработанной схеме двухкомпонентный пробиотик применяли у двух групп больных (у 4-х подгрупп – IА, IБ, IIА, IIБ) с учетом степени обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* и наличия дисбиоза кишечника. Эффективность предлагаемой схемы доказана клиническими, лабораторными и другими методами исследования. И так были сформированы следующие группы: контрольная из 25 человек с интактным пародонтом и две группы с учетом степени обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* – I группа со средней степенью обсемененности (>3 и <6 КОЕ/мл) и II группа с высокой степенью обсемененности (>6 КОЕ/мл). Кроме того, у всех пациентов II группы диагностировался дисбиоз кишечника. I группу составили 65 пациентов, II группу – 60 пациентов. В каждой исследуемой группе с ХГП, ассоциированным грибами рода *Candida*, с учетом проводимого лечения были определены три подгруппы - А, Б и В.

Пациентам А группы проводили общеизвестное комплексное лечение, включающее антимикотические препараты, Б группы – в комплекс лечения включали двухкомпонентный пробиотик местно, больным В группы пробиотик назначали как местно так и *per. os*.

Всем пациентам исследуемых групп проводили клинические (цвет слизистой оболочки десны, языка, щек, небных дужек, наличие белого налета, плотности десневого края, степень подвижности зубов, запах изо рта, кровоточивость десен, отделяемого из пародонтальных карманов, показатели гиги-

ены полости рта, количество ДЖ, индексы РИ, РМА), иммунологические (относительное и абсолютное количество лимфоцитов, Т- В-лимфоциты и их субпопуляции, ФИ и ФЧ, лизоцим, НСТ, сывороточные иммуноглобулины А, М, G, иммуноглобулины РЖ и ДЖ, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ12, ИЛ-17 в РЖ), биохимические (ХЛ) и функциональные методы исследования (ультразвуковая доплерография) и микробиологическое исследование содержимого пародонтальных карманов на степень количественной обсемененности грибами рода *Candida*. Оценку эффективности лечения в каждой группе проводили путем сравнения полученных результатов исследования на 14-е, 21-е и 28-е сутки от начала курса лечения с результатами до лечения, а также в отдаленные сроки после лечения (через 3, 6 и 12 месяцев). Исходя из полученных результатов была выбрана наиболее оптимальная схема комплексного лечения кандидо-ассоциированного пародонтита с учетом степени количественной обсемененности пародонтальных карманов.

При средней степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* и при отсутствии дисбиоза кишечника достаточно местное применение двухкомпонентного пробиотика. В связи с тем, что при высокой степени обсемененности пародонтальных карманов почти у всех наблюдается дисбиоз кишечника, двухкомпонентный пробиотик необходимо назначить и местно и *per os*. В результате купируется воспалительный процесс в тканях пародонта, повышается фагоцитоз, метаболическая активность нейтрофилов, увеличивается концентрация иммуноглобулинов А и уровень лизоцима, снижается концентрация иммуноглобулинов М и G, стабилизируются другие показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Такие результаты получены благодаря многочисленным метаболитам, которые продуцируют живые бактериальные клетки штамма *Bacillus subtilis*. Это антибиотические субстанции, в том числе относительно грибов рода *Candida*, литические ферменты и протеолитический ферментный комплекс с широкой субстратной специфичностью. Все вышеизложенное позволяет рекомендовать двухкомпонентный пробиотик для широкого внедрения в стоматологическую

клинику при комплексном лечении кандидо-ассоциированного пародонтита.

Результаты хирургического лечения больных кандидо-ассоциированным пародонтитом со средней степенью тяжести показали, что в раннем послеоперационном периоде из 35 больных основной группы (IA) у 30 (85,72%) не было жалоб, 2 (5,71%) больных жаловались на боль, у 3 (8,57%) наблюдалась гиперемия слизистой оболочки в области операционного поля.

В группе сравнения (IIA) из 30 (100%) больных, у 9 (30%) повысилась температура тела, 1 (3,33%) жаловался на боль, у 8 (26,66%) отмечался коллатеральный отек, у 3 (10%) – реакция со стороны регионарных лимфоузлов, у 8 (26,66%) – гиперемия слизистой, у 13 (43,33%) – отек слизистой в области операционного поля.

В ближайшие сроки после операции (на 14-е сутки) PI, гигиеническое состояние полости рта, индекс кровоточивости десен, показатели местного иммунитета у больных основной группы (IA) и группы сравнения (IIA) не отличались друг от друга, а по сравнению с показателями до операции разница была не достоверной ($p > 0,05$), за исключением лизоцима, SIg A PЖ и количества ДЖ.

В отдаленные сроки исследования у больных IA группы через 3, 6, 9, 12 месяцев все вышеуказанные клинические показатели, показатели местного иммунитета и УЗДГ стабильно сохранялись до 9 месяцев, а в 12 месяцев наблюдалось их незначительное ухудшение, однако, разница была недостоверной ($p > 0,05$). А у больных группы сравнения (IIA) стабильность показателей сохранялись только до 3 месяцев, затем отмечалось их достоверное ухудшение.

Что касается показателей глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и оптической плотности костной ткани, то в основной группе (IA) значительно уменьшилось глубина пародонтальных карманов и подвижность зубов, а оптическая плотность костной ткани альвеолярной части челюсти во втором, третьем и четвертом слоях увеличилась.

В группе сравнения (IIA) уже через 3 месяца отмечалось ухудшение показателей глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и оптической плотности костной ткани.

У больных IA и IIA групп со средней степенью тяжести заболевания также отличались данные рентгенологического исследования. В основной группе исчезли очаги остеопороза, заметно изменилась структура кости и костный рисунок, исчезли костные карманы.

В то время как, у больных группы сравнения через 12 месяцев результаты рентгенологического исследования не отличались от результатов, полученных до хирургического лечения.

Микробиологические исследования пародонтальных карманов у больных основной группы (IA) во всех отдаленных сроках исследования составляла $2,9 \pm 0,01$ КОЕ/мл, а в группе сравнения (IIA) уже через 3 месяца – $6,2 \pm 0,02$ КОЕ/мл.

Таким образом, при хирургическом лечении кандидо-ассоциированного пародонтита средней степени тяжести с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* 3Н, в отдаленные сроки исследования до 12 месяцев сохраняются: хороший уровень гигиенического состояния полости рта, стабильные показатели местного иммунитета, микроциркуляции в тканях пародонта. Также увеличивается оптическая плотность костной ткани во всех слоях альвеолярной части челюсти, уменьшается глубина пародонтальных карманов и подвижность зубов, восстанавливается их функция, тогда как у больных группы сравнения уже через 3 месяца после хирургического лечения наблюдалось ухудшение клинических и лабораторных показателей.

Результаты исследования больных кандидо-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени, в раннем послеоперационном периоде показало, что из 30 больных основной группы (IB) 2 (6,67%) больных жаловались на боль, у 4 (13,33%) отмечалось увеличение регионарных лимфатических узлов, у 6

(20,00%) – незначительная гиперемия слизистой оболочки в области операционного поля, у 3 (10,00%) – отек слизистой оболочки.

В группе сравнения (ПБ) из 30 (100%) больных у 19 (63,33%) повысилась температура тела, 7 (23,33%) – жаловались на боль, у 17 (56,66%) отмечался коллатеральный отек, у 7 (23,33%) – реакция со стороны регионарных лимфатических узлов, у 16 (53,33%) – гиперемия слизистой, у 26 (86,66%) – отек слизистой в области операционного поля.

В ближайшие сроки после операции (на 14-е сутки) у больных основной группы и группы сравнения ПІ, гигиеническое состояние ротовой полости, индекс кровоточивости десен, показатели местного иммунитета и УЗДГ не отличались друг от друга, а по сравнению с показателями до операции разница была не достоверной ($p > 0,05$), за исключением лизоцима, SIg A PЖ и количества ДЖ.

В отдаленные сроки исследования через 3, 6, 9, 12 месяцев у больных основной группы (ІБ) все вышеуказанные клинические показатели, показатели местного иммунитета и УЗДГ стабильно сохранялись до 9 месяцев, а в 12 месяцев наблюдалось их незначительное ухудшение, однако, разница была не достоверной ($p > 0,05$). А у больных группы сравнения стабильность показателей сохранялись только до 3 месяцев, затем отмечалось их достоверное ухудшение ($p < 0,05$).

Что касается показателей глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и оптической плотности костной ткани, то в основной группе значительно уменьшилось глубина пародонтальных карманов и подвижность зубов, а оптическая плотность костной ткани альвеолярной части челюсти во втором, третьем и четвертом слоях увеличилась.

В группе сравнения (ПБ) уже через 3 месяца отмечалось ухудшение показателей глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и оптической плотности костной ткани.

Также отличались данные рентгенологического исследования основной

группы (IB) и группы сравнения (IIB). В основной группе исчезли очаги остеопороза, заметно изменилась структура кости и костный рисунок, исчезли костные карманы. В то время как, у больных группы сравнения через 12 месяцев результаты рентгенологического исследования не отличались от результатов до хирургического лечения.

Микробиологическое исследование пародонтальных карманов у больных основной группы (IB) во всех отдаленных сроках исследования составляла $3,8 \pm 0,07$ КОЕ/мл, а в группе сравнения (IIB) уже через 3 месяца – $6,8 \pm 0,02$ КОЕ/мл.

Таким образом, при хирургическом лечении кандидо-ассоциированного пародонтита средней и тяжелой степени тяжести в отдаленные сроки исследования у больных основной группы нормализовались, стойко сохранялись и оставались стабильными: гигиеническое состояние полости рта, иммунологические показатели РЖ, количество ДЖ, микроциркуляция в тканях пародонта, тогда как у больных группы сравнения уже через 3 месяца после хирургического лечения ухудшались клинические и лабораторные показатели.

ВЫВОДЫ

1. У коренных жителей г. Уфы среди ХГП, вызванного пародонтопатогенной микрофлорой, кандида-ассоциированный пародонтит встречается относительно часто и удельный вес его составляет 24,21%. При этом видовой состав в 66,67% случаях представлен *Candida albicans*, в том числе в ассоциации с другими видами в 16,13% случаях. Значительно реже *Candida Krusei* – 11,83%, еще более реже *Candida stellatoidea* – 3,22% и *Candida tropicalis* – 2,15%.
2. Кандида-ассоциированный пародонтит в стадии обострения сопровождается выраженными изменениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета и характеризуется повышением относительного и абсолютного количества суммарных лимфоцитов, В – лимфоцитов, иммуноглобулинов М, G сыворотки крови и РЖ, понижением относительного и абсолютного количества Т – лимфоцитов, снижением иммуноглобулина А сыворотки крови и РЖ, секреторного иммуноглобулина А РЖ, лизоцима, фагоцитарной активности нейтрофилов, появлением в ДЖ иммуноглобулинов М и G, а также дисбалансом субпопуляций Т- лимфоцитов клеток (CD4+, CD8+ клеток) и цитокинов в РЖ.
3. Двухкомпонентный пробиотик, включающий *Bacillus Subtilis* 11В и *Bacillus Licheniformis* 31 имеет высокую антагонистическую активность относительно грибов рода *Candida* и пародонтопатогенной микрофлоры и включение его в комплекс лечения кандида-ассоциированного пародонтита является обоснованным.
4. Разработанная схема комплексного лечения кандида-ассоциированного пародонтита, включающая местное применение двухкомпонентного пробиотика при средней степени обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*, а также применение его местно и per os при высокой степени обсемененности является эффективным. В результате купируется воспалительный процесс в тканях пародонта, стабилизируются показатели

клеточного и гуморального звеньев иммунитета, восстанавливается микроциркуляция в тканях пародонта, нормализуются показатели СРО липидов.

5. Разработанный способ хирургического лечения кандидо-ассоциированного пародонтита средней и тяжелой степени с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* 3Н, способствует радикальному устранению хронического очага инфекции, созданию условий репаративной регенации кости, уменьшению глубины пародонтальных карманов и подвижности зубов, повышению оптической плотности кости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При кандидо-ассоциированном пародонтите в комплекс лечения следует включить пробиотик из двух штаммов *Bacillus subtilis* 11 В и *Bacillus licheniformis* 31.
2. Двухкомпонентный пробиотик следует назначать с учетом степени количественной обсемененности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida*. При средней степени количественной обсемененности назначают местно, при высокой степени обсемененности – местно и *per os*.
3. Местно следует применять в виде турунд, пропитанных в разведенном 1 дозы пробиотика в 10 мл физиологического раствора. Турунды вводят в пародонтальные карманы на 30 минут. Процедура 1 раз в день. Курс лечения при средней степени обсемененности - 14 дней, при высокой степени - 21 день. Применение *per os* - по 1 дозе 3 раза в день. Курс лечения 2-3 месяца.
4. При хирургическом лечении кандидо-ассоциированного пародонтита в качестве трансплантационного материала рекомендуется использовать пластину, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* 3Н. Перед применением пластину разрезают в виде прямоугольной усеченной пирамиды, соответствующего размеру и формы костного дефекта. При замещении костной полости малое основание пирамиды должно находиться на уровне шейки зубов, а большое – прилегать ко дну костной полости. Затем на альвеолярную часть челюсти как с оральной, так и с вестибулярной поверхностей накладывают тонкий слой пластины так, чтобы она полностью перекрывала ее и была адаптирована к контурам альвеолярного гребня и шейки зубов. Лоскуты мобилизуют в направлении шейки зубов, закрывая их, и накладывают швы. На область операционной раны накладывают лечебную повязку.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГП	—	генерализованный пародонтит
ДЖ	—	десневая жидкость
Е - РОК	—	клетки, образующие розетки с эритроцитами барана
ИЛ	—	интерлейкин
ИРИ	—	иммунорегуляторный индекс
ИРК	—	иммунорегуляторные клетки
ЛП	—	локальный пародонтит
М - РОК	—	клетки, образующие розетки с эритроцитами мыши
НСТ	—	нитросиний тетразолий
РЖ	—	ротовая жидкость
РМА	—	папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
Сп	—	спонтанное свечение
УИГР	—	упрощенный индекс гигиены по Грину-Вермильону
ФГА	—	фитогемагглютинин
ФИ	—	фагоцитарный индекс
ФУМЛ	—	фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов
ФЧ	—	фагоцитарное число
ХГП	—	хронический генерализованный пародонтит
ХЛ	—	хемилюминисценция
ХЛП	—	хронический локальный пародонтит
ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы
Ig	—	иммуноглобулин
S	—	светосумма
SIg	—	секреторный иммуноглобулин (поверхностный иммуноглобулин)

ЛИТЕРАТУРА

1. Артушкевич, В.Г. Влияние системного остеопороза на развитие генерализованного пародонтита / В.Г. Артушкевич // Лечение и профилактика. – 2012. - №2 (3). – С. 42-47.
2. Байгузина, С.Н. Изучение влияния препарата-пробиотика «Витаспорин» на показатели иммунитета / С.Н. Байгузина, Н.В. Кызина, Т.Н. Кузнецова // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии». - Уфа, 2004 - С.133-135.
3. Байгузина, С.Н. Новый препарат-пробиотик на основе спорообразующих бактерий – Витаспорин / С.Н. Байгузина, Т.Н. Кузнецова, Ф.А. Байгузина // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии». - Уфа, 2004. - С.135-136.
4. Байгузина, С.Н. Перспективы применения биопрепаратов на основе спорообразующих бактерий в медицине / С.Н. Байгузина // Медицинская иммунология. Препараты в XXI веке. Разработка, производство, применение: матер. Всерос. науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня основания филиала «Имунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген» МЗ и СР РФ (7-9 июня 2005 г., Уфа). - 2005. - С. 231-233.
5. Байгузина, Ф. А. Штамм бактерий BS 11В, обладающий широким спектром антагонистической активности – основа новых биопрепаратов / Ф. А. Байгузина, Т.Н. Кузнецова, С. Н. Байгузина, // Медицинская иммунология. Препараты в XXI веке. Разработка, производство, применение: материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященное 100-летию со дня основания филиала «Имунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген» МЗ и СР РФ (7-9 июня 2005 г., Уфа). - 2005. - С. 138-139.

6. Бейбулатов, Г. Д. Факторы риска развития хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с кандидозной инфекцией / Г. Д. Бейбулатов, А. В. Лепилин // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. – Том 7, № 1 (приложение). – С. 272-273.
7. Бейбулатов, Г. Д. Факторы, влияющие на развитие кандидо-ассоциированного пародонтита / Г.Д. Бейбулатов, Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин // Российский стоматологический журнал. – 2014. - № 4. – С. 36-38.
8. Безрукова, И.В. Микробиологические и иммунологические аспекты этиопатогенеза быстро прогрессирующего пародонтита (Обзор литературы) / И.В. Безрукова // Пародонтология. – 2009. – №3. – С. 3-8.
9. Белоклицкая, Г.Ф. Хлоргексидин-содержащий ополаскиватель «Корсодил» в практике терапевтической стоматологии / Г.Ф. Белоклицкая // Современная стоматология. – 2009. - №3. - С. 17-21.
10. Биктимирова, О. О. Динамика клинических, иммунологических и микробиологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести при лечении пробиотиками / О.О. Биктимирова, Т. Л. Рединова // Пародонтология. – 2016. - № 2 (79). – С. 10-15.
11. Блашкова, С. Л. Распространенность микробных ассоциации при пародонтите у больных с сердечно-сосудистой патологией / С. Л. Блашкова, Е. М. Василевская, Е. Н. Жалько // Пародонтология. – 2015. – Т. XX, № 1 (74). - С. 3-6.
12. Бондаренко, И. В. Клинико-лабораторное обоснование комплексного применения антибиотиков, пробиотиков и препарата лейкоинтерферон у пациентов при дентальной имплантации: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.21 / Игорь Владимирович Бондаренко. – М., 2006. – 14 с.
13. Бондаренко, В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2007. - 300 с.

14. Бондаренко, Н.Н. Измерение оптической плотности костной ткани альвеолярного отростка челюстей при заболеваниях пародонта с помощью трехмерной компьютерной томографии / Н.Н. Бондаренко, Е.В. Балахонцева // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Том.ХІІ, №4. – С. 660-663.
15. Бостанджян, Т.М. Комбинированное лечение заболеваний пародонта интерфероном и *Lactobacillus acidophilus* «Наринэ» / Т.М. Бостанджян // Материалы науч. прак. конф. молодых ученых. – 2010. – С. 33-34.
16. Булкина, Н. В. К вопросу этиологии и патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита / Н. В. Булкина, А. П. Ведяева // Российский стоматологический журнал. – 2012. - № 5. – С. 50-52.
17. Бурова, С. А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта / С.А. Бурова // Лечащий врач. - 2009. - №6 - С. 52-56.
18. Васильева, Н.А. Оценка состояния иммунитета и эффективности применения иммуностропных препаратов при хроническом генерализованном пародонтите: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Надежда Александровна Васильева - Уфа: ГБОУ ВПО БГМУ, 2011. – 22 с.
19. Веселов, А.В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA / А.В. Веселов // Клин, микробиол. антимикроб, химиотер. - 2011. - Т. 6, №2. – С. 168-185.
20. Грудянов, А.И. Применение таблетированных форм пробиотиков Бифидумбактерина и Ацилакта в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко // Стоматология. - 2002. – № 1. - С. 39-43.
21. Грудянов, А.И. Эубиотики в лечении заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // [http: www.dentoday.ru/31/art27.shtml](http://www.dentoday.ru/31/art27.shtml). – 2003. – С. 9-10: 31.
22. Грудянов, А.И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В.

- Фоменко // ООО «Медицинское информационное агентство». – М., 2006. – 112 с.
23. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. - М.: МИА, 2009. - 336 с.
24. Грудянов, А.И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко. – М.: МИА, 2010. – 90 с.
25. Гусева, О.Ю. Обоснование дифференцированного подхода к антибиотикотерапии при обострении хронического генерализованного пародонтита / О.Ю. Гусева, Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова // Фундаментальные исследования. - 2011. - №7. – С. 47-50.
26. Дмитриева, Л. А. Пародонтология: национальное руководство / Л. А. Дмитриева. – М.: Наука, 2013. – 704с.
27. Зеленская, А.В. Микробиологические исследования до и после лечения хронического генерализованного пародонтита различными лекарственными препаратами / А.В. Зеленская, Т.М. Хацаева, С.Н. Гаража // Актуальные вопросы клинической стоматологии: сб. работ 48-й науч. прак. конф. стоматологов Ставропольского края, посвящ. 75-летию Ставропольского государственного медицинского университета / под ред. Н.Н. Гаражи. – Ставрополь: СГМУ, 2013. – С. 153-155.
28. Зорина, О.А. Микробиоциноз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / О.А. Зорина, А.А. Кулаков, А.И. Грудянов // Стоматология. – 2011. - №3. – С. 73-78.
29. Зубаирова, Г.Ш. Совершенствование лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием комплекса иммуномодулирующего и пробиотического препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Гульнара Шамилевна Зубаирова. - Казань: КГМУ. - 2009. – 19 с.
30. Иванов, В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 300 с.
31. Иванова, Л. А. Частота встречаемости неблагоприятных факторов и сто-

- матологический статус у пациентов с дисбиозом полости рта / Л. А. Иванова, Т. Л. Рединова, А. Б. Чередникова // Институт стоматологии: науч. – практ. журнал. – 2009. - № 1. – С. 74-75.
32. Изучение влияния пробиотика Витаспорин на гуморальное звено иммунитета / С.Н. Байгузина, Т.Н. Кузнецова, Ф.А. Байгузина, Н.В. Кызина // Тезисы докладов IV Всемирного конгресса по астме, IX Международный конгресс по клинической патологии. - Тайланд, 2004.- С. 135.
33. Изучение влияния пробиотика из спорообразующих бактерий Витаспорин на клеточное звено иммунитета / С.Н. Байгузина, Т.Н. Кузнецова, Ф.А. Байгузина, Н.В. Кызина // Тезисы докладов IV Всемирного конгресса по астме, IX Международный конгресс по клинической патологии. - Тайланд, 2004. - С. 134.
34. Иммунология и аллергология / А.А. Воробьев, А.С. Быкова, А.В. Караулова. – М., Практическая медицина. – 2016. – 287с.
35. Клинико-микробиологические аспекты пародонтита, ассоциированного с грибами рода *Candida* / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев, Т.В. Ушакова, А.С. Носик // Пародонтология. – 2008. - №4. – С. 49-51.
36. Комлева, А. С. Оптимизация консервативного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с кандидо-флорой: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Анна Сергеевна Комлева. – Омск, 2010. – 19 с.
37. Косырева, Т.Ф. Цитокиновый статус в развитии воспалительных заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом / Т.Ф. Косырева, Г.А. Дроздова, Д.К. Лянова // Российский стоматологический журнал. - 2009. - №3. -С.42-45.
38. Кравцова, Е.О. Колонизация микроорганизмами слизистой оболочки полости рта людей, живущих в неблагоприятной экологической обстановке / Е.О. Кравцова // Здоровоохранение. - 2015. – № 2. - С. 74-75.
39. Кречина, Е.К. Применение метода ультразвуковой доплерографии для

- оценки тканевого кровотока при воспалительных заболеваниях пародонта: пособие для врачей / Е.К. Кречина, Э.Н. Рахимова. – М., 2009. – 23 с.
40. Куцык, Р.В. Исследование количественного и видового состава и противогрибковые лекарственной чувствительности дрожжей, выделенных от больных с генерализованным пародонтитом, осложненным кандидозом / Р.В. Куцык, Т.Д. Павлюк // Микробиология (Укр). - 2003. – Т.65, №5. - С.26-29.
 41. Кунин, А.А. Эффективность включения в схему комплексного подбора средств гигиены при начальных формах воспалительных заболеваний пародонта ферментосодержащих зубных паст / А.А. Кунин, О.И. Олейник, А.Н. Коровкина // Институт стоматологии. – 2012. - № 1(54). - С. 62-64.
 42. Леонова, Л.Е. Оценка эффективности комплексного лечения больных пародонтитом на основании клинико-рентгенологических и биохимических показателей / Л.Е. Леонова, А.А. Ковтун, Г.А. Павлова // Пермской медицинский журнал. – 2013. – Том 30, №2. – С. 103-108.
 43. Лессовой, В.С. Микозы пищеварительного тракта (Обзор) / В.С. Лессовой, А.В. Липницкий, О.М. Очкурова // Пробл. мед. микологии. — 2010. — Т.6, №2. - С.9-21.
 44. Льянова, Д.К. Экспериментальное исследование иммунологической активности организма в патогенезе воспалительного процесса в тканях пародонта / Д.К. Льянова, Ф.Ю. Даурова, Г.А. Дроздова// Российский стоматологический журнал. - 2013. - №2. - С. 5-7.
 45. Матисова, Е.В. Колонизация условно патогенными микроорганизмами слизистой оболочки полости рта при хроническом пародонтите: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Елена Владимировна Матисова. – Волгоград, 2010. – 26 с.
 46. Мелехов, С.В. Роль дрожжеподобных грибов рода *Candida* в развитии патологии пародонта / С.В.Мелехов // Маэстро. - 2009. - № 2. - С. 72-75.
 47. Методические указания к занятиям по иммунологии и серологии: учебно-

- методическое пособие / Э. А. Имельбаева, Р. М. Хайруллина, Ю. А. Медведев [и др.] // Уфа: Баш. ГМУ, 2009. – 87с.
48. Микробиологический состав ротовой жидкости у больных ревматоидным артритом, сочетающимся с синдромом Шегрена / Т. Джанаев [и др.] // CATHEDRA. - 2012. - Т. 7, №1. - С. 34-37.
49. Микробиологическая оценка состояния полости у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта / Л.П. Герасимова, Р.Р. Хайбуллина, М.Ф. Кабирова, И.Н. Усманова // Уральский медицинский журнал. – 2017. - №7. – С. 42-45.
50. Мирсаева, Ф. З. Особенности патогенеза хронического генерализованного пародонтита у больных аллергическими заболеваниями лекарственного генеза / Ф. З. Мирсаева, Ф. Спадари, Г. Ф. Зиганшина // Новое в стоматологии. – 2009. – №7. – С. 25-26.
51. Митрофанов, В.С. Системные антифунгальные препараты / В.С. Митрофанов // Проблемы медицинской микологии. - 2009. - Т.3, N 2. - С.6-14.
52. Морфометрический анализ развития микроорганизмов / Л.А. Музыченко, В.Н. Сенаторова, Л.Л. Альховская [и др.] // Биотехнология. – 2009. - №3. – С. 3-6.
53. Мухаметшина, Л.И. Рентгеносемиотика хронического генерализованного пародонтита и возрастных инволютивных изменений нижней челюсти: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Лиана Ильфирована Мухаметшина. – Уфа, 2007. – 21 с.
54. Недосеко, В.Б. Выбор антимикотических препаратов, используемых в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита, осложненного дрожжеподобными грибами рода *Candida* spp. / В.Б. Недосеко, М.Г. Чеснокова, О.А. Чепуркова // Клиническая стоматология. - 2008.- N1.- С.32-35.
55. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза хронических воспалительных заболеваний пародонта (Обзор литературы). Ч. 1 / Л. М. Цепов, Л. Ю. Орехова, А. И. Николаев [и др.] // Пародонтология. - 2005 - № 2. – С. 3-6.

56. Новые подходы к лечению воспалительных заболеваний пародонта / О.С. Гилева, Е.А. Бондаренко, Н.В. Гибадуллина [и др.] // Уральский медицинский журнал, 2011. - №5(83). – С. 22-27.
57. Новый бактериальный биопрепарат Ацилакт в комплексном лечении пародонтита / М.М. Пожарицкая, Л.В. Морозова, Г.М. Мельничук, С.С. Мельничук // Стоматология. – 2009. - № 4. – С. 17-20.
58. Носик, А.С. Разработка методов лабораторной диагностики и лечения кандидо-ассоциированного пародонтита: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Андрей Сергеевич Носик. - М., 2004. - 23 с.
59. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ от 22.04.85 г. № 535 МЗ СССР [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://rudocctor.net/medicine2009/bz-dv/med-eqpue/index.htm>.
60. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова. – М.: Поли Медиа Пресс. – 2004. – 432 с.
61. Орехова, Л.Ю. Современные технологии бактериологического исследования пародонтальных пространств / Л.Ю. Орехова, М.Д. Жаворонкова, Т.Н. Суборова // Пародонтология. – 2013. - №2(67). – С. 9-13.
62. Павлюк, Т.Д. Особенности клинического течения и лечения хронического генерализованного пародонтита, осложненного кандидозом / Т.Д Павлюк // Материалы междунар. конф., М. – 2009. – С. 75-79.
63. Падутов, В.Е. Методы молекулярно-генетического анализа / В.Е. Падутов, О.Ю. Баранов, Е.В. Воронаев. – Мн.: Юникол, 2007. – 176 с.
64. Патент РФ на изобретение №RU 2240771C2 «Пародонтальная повязка». / Воложин А.И., Ильин В.К., Максимовский Ю.М. [и др.] // Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 27.11.2009.
65. Патент РФ на изобретение №RU 2400243 «Способ лечения пародонтита» / Бабичев С.А., Бондаренко А.Н., Ларин Ф.И. [и др.] // Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 23.06.2009.

66. Пашкова, Г.С. Клинико-биохимические показатели в диагностике и оценке эффективности лечения пародонтита у жителей мегаполиса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М: МГМСУ. - 2010. - 24 с.
67. Перевощикова, О. А. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта на фоне соматической патологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Ольга Алексеевна Перевощикова – М. – 2013. – 19 с.
68. Петров, Р.В. Иммунофармакологическими требованиями к оценке модуляторов иммунной системы / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Е.В. Кожина // Научно-методические аспекты биологических исследований новых лекарственных препаратов. – Рига, 2007. – С. 87.
69. Пожарицкая, М.М. Эубиотик Ацилакт в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита / М.М. Пожарицкая, Л.В. Морозова, Г.М. Мельничук // Наука — практике: Материалы научной сессии ЦНИИС, посвящ. 45-летию института. - М 2008. – С. 161-164.
70. Потемкина, Е. Е. Пособие по лабораторной клинической иммунологии с курсом практических занятий / Е. Е. Потемкина, Р. З. Позднякова, Л. М. Манукян. – М.: РУДН, 2009. – 281 с.
71. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении заболеваний пародонта / Л.Ю. Орехова, Е.Е. Лобода, Н.А. Яманидзе, А.Р. Галеева // Пародонтология. – 2018. - №3(88). – С. 25-30.
72. Принципы терапии кандид-ассоциированного пародонтита / О.А. Чепуркова, М.Г. Чеснокова, В.Б. Недосеко, А.Ю. Миронов // Стоматолог. – 2011. -№ 2. – С. 21-27.
73. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов / В.В. Смирнов, Н.К. Коваленко, В.С. Подгорский, И.Б. Сорокулова // Мікробіол. журнал. – 2008. – Т. 64 № 4. – С. 62-79.
74. Разработка и применение пародонтальной повязки из коллагена и суспензии клеток *Lactobacillus casei* 37 в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (результаты микробиологических исследований)

- / В.Н. Царев, Ю.М. Максимовский, А.И. Воложин [и др.] // Стоматология. - 2008. - №6. - С.6-8.
75. Рединова, Т.Л. Состояние местного иммунитета и обсемененность грибами *Candida* полости рта больных сахарным диабетом / Т.Л. Рединова // Труды Ижевской медицинской академии. - Ижевск, 2009. - Т. XXXVII. - С. 198-199.
76. Роль дрожжеподобных грибов рода кандиды в развитии пародонтита / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков, Т.В. Ушакова, А.С. Носик // Стоматология. - 2005.-№4.-С. 42-45.
77. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в ткани пародонта / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.Д. Рогова [и др.] // Иммунология. – 2009. - №6. – С. 24-26.
78. Ронь, Г.И. Современные возможности лечения воспалительных заболеваний пародонта / Г.И. Ронь // Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология Большого Урала» - Екатеринбург, 2010 – С. 181-182.
79. Свободно – радикальное окисление и антиокислительная активность в биологических жидкостях / Р. Ф. Камиллов, Т. В. Ханов, Э. Д. Шакирова [и др.] // Бюл. Сев. ГМУ. 2008. – №1, вып. XX. – С. 70-71.
80. Сергеев, А.Ю. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев - М.: Триада-Х, 2001.-472 с.
81. Сергеев, А.Ю. Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов / А.Ю. Сергеев. – М., ГЭОТАР Медицина, 2000. – 160 с.
82. Слабоспицкая, А.Т. Ферментативная активность бацилл, перспективных для включения в состав биопрепаратов / А.Т. Слабоспицкая, С.С. Крымовская, С.Р. Резник // Микробиол. журнал. – 2005. - №2. – С. 9-14.
83. Смирнова, Г.В. Изменение количества SH-соединений в культурах *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis* при переходе в стационарную фазу / Г.В. Смирнова, О.Н. Октябрьский // Микробиология. – 2005. – Т. 59, №3. – С.

387-393.

84. Собянина, Л.И. Эффективность бальнеотерапии минеральной водой «Усть-Качкинская» в комплексном лечении хронического пародонтита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Любовь Ивановна Собянина. – Пермь, 2005. – 21 с.
85. Современные методы микробиологической диагностики заболеваний тканей пародонта / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, А. С. Носик [и др.] // Мед. алфавит, Стоматология. – 2009. – № 2. – С. 27-29.
86. Сорокулова, И.Б. Перспективы применения бактерий рода *Bacillus* для конструирования новых биопрепаратов / И.Б. Сорокулова // Антибиотики и химиотерапия. – 2006. – Т. 41, №10. – С. 13-15.
87. Споровые пробиотики / И.Г. Осипова, Н.А. Михайлова, И.Б. Сорокулова [и др.] // Журн. Микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2009. - №3. – С. 113-119.
88. Споровые пробиотики / И.Г. Осипова, Н.А. Михайлова, И.Б. Сорокулова [и др.] // Журн. микробиол. – 2011. - №3. – С. 113-119.
89. Тарасова, Ю. Г. Эпидемиологическая ситуация по распространенности воспалительных заболеваний пародонта в Удмурдской Республике / Ю. Г. Тарасова, М. В. Мосеева // Врач-аспирант. – 2011. - № 63 (43). – С. 411-415.
90. Успенская, О. А. Роль общих и местных факторов в возникновении и развитии хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 5. –С. 188.
91. Хаитов, Р. М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Р. М. Хаитов. – М.: «ГЭОТАР - Медиа», 2009. – 649 с.
92. Харвуд, К. Бациллы / К. Харвуд // Генетика и биотехнология. – М., 2002. – 52 с.
93. Хмельницкий, О.К.О кандидозе слизистых оболочек / О.К. Хмельницкий // Архив патол. - 2009. - №6. - С. 3-10.

94. Хоружая, Р.Е. Эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонтального комплекса при условии включения в схему терапевтических воздействий пробиотика «Споробактерина» / Р.Е. Хоружая, А.П. Педорец // Збірник статей. – 2008. – Т. 12. - № 1. – С. 274-277.
95. Царев, В.Н. Видовой состав зубной бляшки на поверхности пломб из различных материалов / В.Н. Царев, А.Е. Романов // Стоматология. - 2005. - Т. 74, №3.-С.-29-31.
96. Царев, В.Н. Местное антимикробное лечение в стоматологии: учеб. пособие / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков. - М.: МИА, 2005. - 134 с.
97. Царев, В.Н. Микробный пейзаж содержимого пародонтальных карманов / В.Н. Царев, В.Г. Артрушкевич, Д.Т. Галиева // Пародонтология. – 2016. Т.21. - №1(78) – С. 13-17.
98. Чепуркова, О.А. Выбор антимикробных, антисептических и антимикотических препаратов в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с дрожжевыми грибами рода *Candida* / О.А. Чепуркова // Российский стоматологический журнал. - 2008. - №6. - С.48-51.
99. Чепуркова, О.А. Принципы терапии кандидо-ассоциированного пародонтита / О. А. Чепуркова, М. Г. Чеснокова, В. Б. Недосеко [и др.] // Стоматолог. – 2011. - № 2. – С. 21-27.
100. Шипский, А.В. Комплексное лечение и реабилитация пациентов с генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести / А.В. Шипский // Пародонтология. – 2014. - №1 (70). – С. 35-42.
101. Широков, В.Ю. Изменения адгезионной функции эндотелия и цитокиновый баланс у больных хроническим генерализованным пародонтитом / В.Ю. Широков, О.Ю. Жданов, А.Н. Иванов // Пародонтология. – 2015. – Т. 2, №75. – С. 55-59.
102. Штамм бактерий *Bacillus subtilis* – продуцент L-фенилаланина: а.с. 1693056, С12 Р13/22 / Т.А. Ямпольская, Г.А. Великжанина, Н.И. Жданова [и др.]. – опубл. 23.11.91, Бюл. №43.

103. Штамм бактерий *Bacillus subtilis* – продуцент комплекса гидролитических ферментов, обогащенных β -глюканазой: пат. 2046141 Рос. Федерация, С12 N9/42 / Н.Г. Бочкарева, Ю.А. Белогорцев, Э.В. Удалова [и др.] опубл. 20.10.95, Бюл. №29.
104. Шумский, А.В. Кандидоз полости рта / А.В. Шумский, В.А. Железняк. - Самара, 2008.-199 с.
105. Эрмитаж, Г. Классификация заболеваний пародонта - вечная дилемма / Г. Эрмитаж // *Periodontology*. - 2009. - Vol. 30. - P. 9-13.
106. Этиопатогенетические аспекты хронического генерализованного пародонтита / М. Н. Пузин, Е. С. Кипарисова, В. Д. Вагнер [и др.] // *Российский стоматологический журнал*. – 2010. - № 1. – С. 28-33.
107. Эффективность пробиотиков в лечении и профилактики стоматологических заболеваний / Т. Л. Рединова, А. Ю. Зорин, О. О. Биктимерова [и др.] // *Проблемы стоматологии*. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 50-56.
108. A study of bacteria associated with advancing periodontitis / A.G.R. Tanner, C. Haffaer, G.T. Bratthal [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – V. 6. – P. 278-307.
109. Advanced reconstructive technologies for periodontal tissue repair / C.A. Ramseier, G. Rasperini, S. Batia, W.V. Giannobile // *Periodontol*. 2009. - 2012. - Vol.59.-P. 185-202.
110. Aerobic and anaerobic bacteria in subgingival and supragingival plaques of adult patients with periodontal disease / T. Daniluk [et al.] // *Adv. Med. Sci.* — 2009. -Vol. 51,suppl. 1.-P. 81-85.
111. Akpan, A. Oral candidiasis / A. Akpan, R. Morgan // *Postgrad Med J.* - 2018. - Vol.78, N922. -P.455-459.
112. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease / D.N. Ricca, F. Bizzini, M.G. Perilli [et al.] // *Oral Dis.* – 2017. – V. 13. – P. 376-385.
113. Bacteriology of experimental gingivitis in young adult humans / W.E.C. Moore, L.V. Holdeman, R.M. Smibert [et al.] // *Inf. Immunol.* – 2019. – V.33.

– P. 651-667.

114. Barkvoll, P. Effect of nystatin and chlorhexidine digluconate on *Candida albicans* / P. Barkvoll, A. Attramadal // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. - 2019. - Vol. 67, N3.-P. 279.
115. Barr, C. E. Periodontal problems related to HIV-1 infection /C. E. Barr// Adv. Dent. Res. - 2009. - Vol. 9. - P. 147-152.
116. Biswas, S.K. Anaerobic growth of *Candida albicans* does not support biofilm formation under similar conditions used for aerobic biofilm / S.K. Biswas, W.L. Chaffin // CURT. Microbiol. - 2009. - Vol. 51, № 2. - P. 100-104.
117. Bonifait, L. Probiotics for Oral Health: Myth or Reality? / L. Bonifait, F. Chandad, D. Grenier // JCDA. – 2009. – V. 75. - N 8. – P. 585-590.
118. *Candida albicans* and *Candida tropicalis* in oral candidosis: quantitative analysis, exoenzyme activity, and antifungal drug sensitivity / K.R. da Costa, J.C. Ferreira, M.C. Komesu, R.C. Candido // Mycopathologia. - 2009. - Vol. 167, N2. - P.73-79.
119. *Candida* yeasts in chronic periodontitis tissues and subgingival microbial biofilms in vivo / A. Jarvensivu [et al.] // Oral. Dis. - 2014. - Vol. 10, №2.-P. 106-12.
120. Candidal infection of the gingiva in HIV-infected persons / K. Odden [et al.] // J. Oral. Pathol. Med. - 2014. - Vol. 23. - P. 178-83.
121. Characterization of biofilms in drug-sensitive and drug-resistant strains of *Candida albicans* / E. Vavala, M. Colone, C. Passariello [et al.] // J Chemother. - 2013. - Vol.25, N2. -P.87-95.
122. Chlorhexidine is a highly effective topical broad-spectrum agent against *Candida* spp / N. Salim, C. Moore, N. Silikas [et al.] // Int J Antimicrob Agents. - 2013.-Vol.41, N1. -P.65-69.
123. Cutler, C.W. Dendritic cells at the oral mucosal interface / C.W. Cutler, R. Jotwani // J Dent Res. – 2016. – V. 85. – P. 678-689.
124. Dahlen, G. Role of suspected periodontopathogens in microbiological monitoring of periodontitis / G. Dahlen // Adv. Dent. Res. - 2013. - Vol. 7, № 2. - P.

- 163-174.
125. Decrease in *Candida albicans* strains with reduced susceptibility to fluconazole following changes in prescribing policies / L. Lopez, C. Pernot, S. Aho [et al.] // *J Hosp Infect.* -2011. - Vol.48, N2. - P. 122-128.
 126. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri* / P. Krasse, B. Carlsson, C. Dahl, A. Paulsson, A. Nilsson, G. Sinkiewicz // *Swed Dent J.* – 2015. – V. 30. – P. 55-60.
 127. Devi, P. Classification of periodontal diseases: the dilemma continues / P. Devi, A.R. Pradeep // *NY State Dent J.* - 2009. - Vol.75, N4. - P.30-34.
 128. Devine, D.A. Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications / D.A. Devine, P.D. Marsh // *J Oral Microbiol.* -2009. - Vol.1, N1.- P. 10.3402.
 129. Devine, D.A. Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications / D.A. Devine, P. Marsh // *J Oral Microbiol.* - 2009. JOM. DOI: 10.3402/ jom.v1i0.1949
 130. Dzink, J.L. The Predomnant cultivable lesions of destructive periodontal diseases / J.L. Dzink, S.S. Socransky, A.D. Haffajee // *J. Clin. Periodontol.* – 2016. – V. 15. - P. 316-332.
 131. Effect of chewing gums containing the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* on oral malodour / M.K. Keller, A.B. Jensen, T. Jensdóttir, J. Lykkeaae, S.H.A. Twetman // *Acta Odontologica Scandinavica.* – 2014. – V. 70. - N 3. – P. 246-250.
 132. Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young women / T. Hirota, M. Nara, M. Ohguri, E. Manago, K. Hirota // *Am J Clin Nutr.* – 2012. – V. 55. – P. 1168-1173.
 133. Ellepola, A.N. The effect of limited exposure to antifungal agents on the germ tube formation of oral *Candida albicans* / A.N. Ellepola, L.P. Samaranayake // *J. Oral. Pathol. Med.* - 2012. - Vol. 27, N 5. - P. 213-216.
 134. Falagas, M.E. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review/M.E. Falagas, G.I. Betsi, S. Athanasiou// *J. Antimicrob. Chemother.* -

2014. - Vol. 58, N2. - P. 266-272.
135. Flichy-Fernandez, A-J. Probiotic treatment in the oral cavity: an update / A-J. Flichy-Fernandez, D. Penarrocha-Oltra, M. Penarrocha-Diago // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. - 2014. - Vol. 15, N5. - P.677-680.
136. Fuller, R. Probiotics in man and animals / R. Fuller // *J Appl Bacteriol*. – 2009. – V. 66. – P. 365-378.
137. Fungi in therapy-resistant apical periodontitis / T.M. Waltimo, E.K. Siren, H.L. Torkko, I. Olsen, M.P. Haapasalo / *Int. Endod. J.* – 2017. – V. 30. - № 2. – P. 96-101.
138. Genetic diversity and exoenzyme activities of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* isolated from the oral cavity of Brazilian periodontal patients / L.M. Barros [et al.] // *Arch. Oral. Biol.* - 2012. - Vol. 53, № 12. - P. 1172-1178.
139. Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions / J.L. Dzink [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* - 2014. - Vol. 12. - P.648-659.
140. Grimaudo, N.J. Coaggregation of *Candida albicans* with oral fusobacterium species / N.J. Grimaudo, W.E. Nesbitt // *Oral Microbial Immunol.* – 2017. – V. 12. – P. 168-1673.
141. Guiding periodontal pocket recolonization: A proof of concept / W. Teughels, M.G. Newman, W. Coucke [et al.] // *J Dent Res.* – 2017. – V. 86. – P. 1078-1082.
142. Gupta, A.K. New antifungal agents / A.K. Gupta, E. Tomas // *J. Dermatol. Clin.* - 2013. - Vol.21, N3. - P. 565-576.
143. Haffajee, A.D. Comparison of different data analyses for detecting changes in attachments level / A.D. Haffajee, S.S. Socransky, J.M. Goodson // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – V. 10. – P. 298-310.
144. Henderson, D. Bacterial modulines: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis / D. Henderson, S. Pooie, M. Wilson // *Microbiol. Rew.* – 2016. – V. 60. – P. 316-341.
145. Hillman, J.D. Interaction between wild-type, mutant and revertant forms of the

- bacterium *Streptococcus sanguis* and the bacterium *Actinobacillus actinomycesetemcomitans* in vitro and in the gnotobiotic rat / J.D. Hillman, M. Shivers // *Arch Oral Biol* . – 2011. – V. 33. – P. 395-401.
146. Hirano, Y Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis of proteins synthesized during early germination of *Bacillus subtilis* 168 in the presence of actinomycin D / Y. Hirano, M. Matsudo, T. Kameyama // *J. Basic Microbiol.* – 2014. – Vol. 31. – N 6. – P. 429-436.
147. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole and voriconazole against *Candida glabrata* / M.T. Blanco, J. Canadas, P. Garcia-Martos [et al.] // *Rev. Esp. Quimioter.* - 2009. - Vol. 22, N 3. - P. 139-143.
148. In vitro antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolates from patients with chronic periodontitis and from control patients / C.Y. Ito, C.A. de Paiva-Martins, J.C. Loberto [et al.] // *Braz. Oral. Res.* -2009. - Vol. 18, N1. -P. 80-84.
149. In vitro minocycline activity on superinfecting microorganisms isolated from chronic periodontitis patients/ L.F. de Oliveira [et al.] // *Braz. Oral. Res.* - 2016. - Vol. 20, № 3. - P. 202-206.
150. In vitro susceptibility of oral *Candida* to seven antifungal agents / T. Kuriyama, D.W. Williams, J. Bagg [et al.] // *Oral Microbiol Immunol.* - 2015. - Vol.20, N6. -P.349-353.
151. Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds / M.S. Kang, B.G. Kim, J. Chung, H.C. Lee, J.S. Oh // *J Clin Periodontol.* – 2014. – V. 33. – P. 226-232.
152. Iverieli, M.V. Markers of periodontal diseases and sensitivity to taromentine in patients with aggressive periodontitis / M.V. Iverieli, N.O. Abashidze, Kh.B. Gogishvili // *Georgian Med. News.* - 2009. - № 169. - P. 29-32.
153. Kullberg, B.J. Epidemiology of opportunistic invasive mycoses / B.J. Kullberg, A.M. Oude Lashof // *Eur J Med Res.*- 2012. - Vol.7, N5. - P. 183-191.
154. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism / A.D. Mackay, M.B. Taylor, C.C. Kibbler, J.M. Hamilton-Miller // *Clin Microbiol Infect.* – 2014. – V. 5. – P. 290-292.

155. Lalla, R.V. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies / R.V. Lalla, L.L. Patton, A. Dongari-Bagtzoglou // *J Calif Dent Assoc.* - 2013. - Vol.41, N4. - P.263-268.
156. Loesche, W.J. Bacteriology of human experimental gingivitis: Effect of plaque and gingivitis score / W.J. Loesche, S.A. Syed // *Inf. Immunol.* – 2015. – V. 21. – P. 830-839.
157. Marco, M.L. Towards understanding molecular modes of probiotic action / M.L. Marco, S. Pavan, M. Kleerebezem // *Curr Opin Biotechnol.* - 2006. - Vol. 17, N2. - P.204-210.
158. Meurman, J.H. Effect of amine fluoride-stannous fluoride preparations on oral yeasts in the elderly: a randomised placebo-controlled trial / J.H. Meurman, P. Parnanen, K. Kari // *Gerodontology.* - 2009. - Vol. 26, N3. - P. 202-209.
159. Moellering, R.C. Tissue directed antibiotic therapy / R.C. Moellering // *Am. – J. Med.* – 2011. – V. 91(suppl.3). – P. 1-45.
160. Munoz, P. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the Intensive Care Unit / P. Munoz, A. Burillo, E. Bouza // *Int. J. Antimicrob. Agents.* - 2014. -Vol. 15. -P. 83-90.
161. New concepts regarding the pathogenesis of periodontal disease in HIV / I.B. Lamster [et al.] // *Ann. Periodontol.* - 2014. - Vol. 3. - P. 62-75.
162. Niimi, M. Antifungal drug resistance of oral fungi / M. Niimi, N.A. Firth, R.D. Cannon // *Odontology.* -2012. - Vol.98, N1. -P.15-25.
163. Osorio, J.J. Spectrum and risk factors of invasive fungal infection / J.J. Osorio, A.R. Roman, J. Torre-Cisneros // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* - 2017. - Vol.25, N7. - P .467-476.
164. Park, Y.W. Bioactive Components in Milk and Dairy Products / Y.W. Park // *Ret.* – 2012. V. 4. – P. 29.
165. Parker, R.B. Probiotics, the other half of the antibiotic story / R.B. Parker // *Anim Nutr Health.* – 2013. – V. 29. – P. 4-8.
166. Percival, R.S. The oral microflora - friend or foe? Can we decide? / R.S. Percival, G.H. Carpenter // *Int. Dent. J.* - 2016. - Vol. 56, N 4, suppl. 1. - P. 233-239.

167. Plessas, A. Nonsurgical periodontal treatment: review of the evidence / A. Plessas // *Oral Health Dent Manag.* -2014. - Vol.13, N1. -P.71-80.
168. Probiotics reduce the prevalence of oral *Candida* in the elderly-A randomized controlled trial / K. Hatakka, A.J. Ahola, H. Yli-Knuuttila, M. Richardson [et al.] // *J Dent Res.* – 2017. V. 86. – P. 125-130.
169. Rams, T.E. *Candida* biotypes in human adult periodontitis / T.E. Rams, J. Slots // *Oral. Microbiol.* - 2014. - Vol. 6, № 3. - P. 191-192.
170. Recovery of *Candida dubliniensis* and other yeasts from human immunodeficiency virus-associated periodontal lesions / M.A. Jabra-Rizk [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* - 2014. - Vol. 39, № 12. - P. 4520-4522.
171. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria Amerian Córdoba Park Hotel, Córdoba, Argentina, 1-4 October 2011.
172. Robinson, P.G. Periodontal diseases and other bacterial infections / P.G. Robinson [et al.] // *Adv. Dent.Res.* - 2016. - Vol. 19. - P.139-145.
173. Short term effect of chewing gum containing probiotics *Lactobacillus reutri* on levels of inflammatory mediators in GCF / S. Twetman, B. Derawi, M. Keller [et al.] // *Acta Odontol Scand.* – 2009. – V. 67. – P. 19-24.
174. Slots, J. *Actinobacillus actinomycetamcomitans* in human periodontal disease: a cross-sectional microbiological investigation / J. Slots, H.S. Reynolds, R.J. Genco // *Inf. Immuniti.* – 2016. – V. 29. – P. 1013-1020.
175. Subgingival distribution of yeast and their antifungal susceptibility in immunocompetent subjects with and without dental devices / V.M. Jewtuchowicz [et al.] // *Acta. Odontol. Latinoam.*- 2017. - Vol. 20, №1. - P. 17-22.
176. Subgingival distribution of yeast and their antifungal susceptibility in immunocompetent subjects with and without dental devices Competition for glucose between *Candida albicans* and oral bacteria grown in mixed culture in a chemostat / V.M. Jewtuchowicz [et. al.] // *Acta Odontol Latinoam.* - 2009. - Vol. 20, № 1. - P. 17-22.

177. Syed, S.A. Bacteriology of human experimental gingivitis: Effect of plaque age / S.A. Syed, W.J. Loeshe // *Inf.Immun* – 2011. – V.21. – P. 821-829.
178. The antifungal properties of chlorhexidine digluconate and cetylpyrinidinium chloride on oral *Candida* / A.R. Fathilah, W.H. Himratol-Aznita, A.R. Fatheen, K.R. Suriani // *J Dent.* - 2012. - Vol.40, N7. - P.609-615.
179. The effects of antimicrobial sprays and mouthrinses on supragingival plaque regrowth: a comparative study / G. Pizzo, R. Guiglia, M. Imburgia [et al.] // *J Periodontol.* - 2016. - Vol.77, N2. -P.248-256.
180. The occurs of *Actinobacillus actinomycetamcomitens*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* in destructive periodontal disease in adults / J. Slots, L. Bragd, M. Wikstrom, G. Dahlen // *J.Clin.Periodontal.* – 2009. – V. 13. – P. 570-577.
181. Torabinejad, M. Inflammatory and immunological aspects of the pathogenesis of human chronic periapical lesions / M. Torabinejad, W.C. Eby, I.J. Naidorf // *J. Endodont.* – 2015. – V. 11. - № 6. – P. 479-484.
182. Yamamoto, T. Oral candidiasis: clinical features and control / T. Yamamoto // *Rinsho Byori.* - 2016. - Vol.58, N10. - P. 1027-1034.
183. Yeast diversity in the oral microbiota of subjects with periodontitis: *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* colonize the periodontal pockets / B. Urzúa [et al.] // *Med. Mycol.* - 2014. - Vol. 46, № 8. - P. 783-93.