

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДЗАМПАЕВА ЖАННА ВАЛЕРЬЕВНА

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ
ФИТОАДАПТОГЕНОВ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКС ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО
ПАРОДОНТИТА**

(экспериментально-клиническое исследование)

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Джигоев Инал Германович

Владикавказ – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Современные аспекты этиологии и патогенеза хронического генерализованного пародонтита	12
1.2. Экспериментальное моделирование воспалительных заболеваний пародонта	24
1.3. Перспективы использования комплексных фитоадаптогенов как препаратов широкого спектра действия в комплексном лечении и профилактике заболеваний пародонта	27
1.4. Резюме	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Дизайн экспериментального и клинического исследований	34
2.2. Способ экспериментального моделирования пародонтита	39
2.3. Способ оценки состояния тканей пародонта экспериментальных животных	41
2.4. Метод применения комплексного фитоадаптогена	42
2.5. Ультразвуковая доплерография	42
2.6. Гистологическое исследование	44
2.7. Статистическая обработка данных	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.1. Патофизиологическое обоснование разработанной экспериментальной модели пародонтита	47
3.2. Оценка состояния тканей пародонта в экспериментальных группах. Динамика индекса тяжести пародонтита	53
3.3. Сезонная динамика показателей микроциркуляции до и после курсового приема комплексных фитоадаптогенов во всех исследуемых группах	57

3.4. Корреляционный анализ показателей микроциркуляции	74
3.5. Результаты патоморфологического исследования	76
3.6. Резюме	81
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	82
4.1. Распределение исследуемых лиц по хронотипу	82
4.2. Динамика клинических показателей в ходе лечебно-профилактических мероприятий	82
4.3. Динамика показателей микроциркуляции у пациентов с хроническим пародонтитом после курсового 28-дневного приема комплексного фитоадаптогена	86
4.4. Корреляционный анализ показателей микроциркуляции	88
4.5. Резюме	91
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107
ПРИЛОЖЕНИЯ	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Среди заболеваний пародонта, имеющих почти 100% охват населения, наиболее распространенной патологией является хронический генерализованный пародонтит (ХГП). Это одна из наиболее актуальных и сложных проблем современной стоматологии вследствие: потери интактных зубов; системной интоксикации и сенсibilизации продуктами метаболизма пародонтопатогенной микрофлоры; снижения качества жизни в связи с частыми обострениями данной патологии; трудностей в ранней диагностике и достижении стойкой ремиссии (Chatzistavrianou D. et al., 2017; Успенская И.В., 2018; Bui F.Q. et al., 2019; Nazir M. et al., 2020).

В основе хронического пародонтита лежит воспаление – типовой патологический процесс, одним из этиологических факторов которого является пародонтопатогенная микрофлора (Барер Г.М., 2008; Камашан М.А. и соавт., 2018; Микляев и соавт., 2018).

Ткань пародонта разрушается двумя путями:

- ✓ во-первых – негативное воздействие токсинов, липополисахаридов и ферментов микроорганизмов (Kornman K.S., 2018);
- ✓ во-вторых – усиленное поступление в очаг повреждения нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, цитокинов и медиаторов воспаления, активация остеокластов (Lamont R.J. et al., 2018), а хронический стресс, сниженная реактивность, курение, культура питания усугубляют воспалительный процесс (Haririan H. et al., 2018; Pitzurra L., 2020).

Согласно клиническим рекомендациям при диагнозе «Пародонтит», утвержденным «Стоматологической Ассоциацией России» от 23 апреля 2013 года с изменениями и дополнениями Постановления №15 Заседания Совета

Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 30 сентября 2014 года, протокол лечения включает:

- ✓ профессиональную гигиену полости рта;
- ✓ обучение и контроль индивидуальной гигиены полости рта;
- ✓ удаление над- и поддесневых зубных отложений;
- ✓ коррекция и устранение факторов, способствующих прогрессированию воспалительного процесса в пародонте;
- ✓ избирательное пришлифовывание при необходимости.

Противовоспалительная терапия включает местное применение антисептиков, гелей и адгезивных пленок. Терапия агрессивных форм пародонтита дополнительно включает применение антибактериальных препаратов.

При хроническом генерализованном пародонтите средней и тяжелой степени применяют хирургические методы лечения.

Ортодонтическое лечение проводят с целью устранения зубочелюстных аномалий и вторичных деформаций зубных рядов. Ортопедическое лечение проводят с целью восстановления функциональной целостности зубных рядов.

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает множество препаратов для лечения пародонтита, однако среди них нет профилактических. В связи с этим остается актуальным поиск новых лекарств, особенно растительного происхождения, способных оказывать влияние на патогенетические звенья патологического процесса, усиливать процессы регенерации, влиять на ангио- и остеогенез пародонта, обеспечивать эффективную профилактику хронического генерализованного пародонтита и его тяжелого течения, увеличивать периоды ремиссии.

Степень разработанности темы

Среди многообразия лекарственных средств, применяемых в комплексном лечении заболеваний пародонта, большой интерес представляют препараты растительного происхождения (Руманова А.И. и соавт., 2017;

Абдурахманов С.А. и соавт., 2018; Safiaghdam H. et al., 2018; Зюлькина Л.А. и соавт., 2019).

Среди лекарственных растений можно выделить фитоадаптогены – *Glycyrrhiza glabra* (солодка голая), *Rhodiola rosea* (родиола розовая), *Acantopanax senticosus* (элеутерококк колючий), обладающие рядом универсальных эффектов, благодаря которым они могут быть эффективны в составе лечебно-профилактического комплекса хронического генерализованного пародонтита (Бочарова О.А. и соавт., 2015; Panossian A. et al., 2018; 2019).

Приём антибактериальных препаратов при агрессивном течении ХГП вызывает лекарственную непереносимость, кандидоз полости рта и желудочно-кишечного тракта (Rajendran M. et al., 2019; Vander Weijden G.A.F. et al., 2019; Jentsch N. et al., 2020). Фитоадаптогены реже, по сравнению с синтетическими препаратами, вызывают побочные эффекты, легко встраиваются в биоорганические процессы (Датиева Ф.С. и соавт., 2011; Бочарова О.А. и соавт., 2012, 2015; Panossian A. et al., 2018; 2019). Фитоадаптогены возможно использовать в рамках длительной профилактической и лечебно-профилактической терапии (Panossian A. et al., 2018; 2019). Этот аспект очень важен, так как воспалительные заболевания пародонта чаще протекают в хронической форме, при каждом обострении происходит дальнейшая воспалительная резорбция костной ткани и потеря зубоальвеолярного прикрепления.

Использование комплексных фитоадаптогенов (КФА) более эффективно. В отличие от монотерапии, КФА модулируют биологические процессы. Доказано, что эффекты фитоадаптогенов имеют выраженную сезонность (Забродин О.Н., 2005; Датиева Ф.С., 2012; Дзампаева Ж.В., 2021).

Комплексные фитоадаптогены (КФА) являются иммуномодуляторами, антиоксидантами. Стресс-лимитирующий эффект опосредован модуляцией синтеза адренокортикотропного гормона и кортизола, повышением уровня нейрого르몬ов – эндорфинов и дофамина (Арушанян Э.Б., 2009, 2015).

Комплексные фитоадаптогены проявляют системный антиальтеративный эффект, реализуемый за счет собственных метаболитов и мобилизации каскадов защиты организма (Датиева Ф.С. и соавт., 2011; Бочарова О.А. и соавт., 2014, 2016, 2018).

Было доказано, что глицирризин, входящий в состав *Glycyrrhiza glabra*, блокирует RANKL-индуцированный остеокластогенез, ингибируя активатор рецептора ядерного фактора каппа-B (NF-κB) и экспрессию ядерного фактора активированных Т-клеток цитоплазматического 1 (NFATc1). Также глицирризин снижает окислительный стресс, ингибируя 5'АМФ-активируемую протеинкиназу. Поэтому *Glycyrrhiza glabra* может быть использована в качестве эффективного терапевтического средства против резорбции костной ткани при хроническом пародонтите (Li Z. et al., 2018; Chen X. et al., 2018; Panossian A. et al., 2018, 2019, 2020).

Цель исследования

Изучить эффективность комплексного фитоадаптогена (солодка голая, родиола розовая и элеутерококк колючий) в коррекции патофизиологических механизмов развития воспалительного процесса в пародонте.

Задачи исследования

1. Разработать экспериментальную модель пародонтита на крысах линии Wistar.
2. Изучить, с учётом сезонных ритмов, влияние приёма комплексного фитоадаптогена на состояние микроциркуляции пародонта и его гистологическую структуру в норме и при экспериментальном пародонтите.
3. Оценить стресс-лимитирующий эффект комплексного фитоадаптогена.
4. Изучить у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени показатели микроциркуляции, гигиенического и

пародонтальных индексов до, после и через 6 месяцев после приёма комплексного фитоадаптогена.

5. Провести сравнительный анализ лечения хронического генерализованного пародонтита с применением комплексного фитоадаптогена со стандартной терапией, включающей использование антибактериального препарата.

6. На основании полученных данных разработать способ комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени с применением фитоадаптогенов.

Научная новизна исследования

Впервые предложено ускоренное, в течение 7 дней, создание на крысах линии Wistar модели пародонтита с учетом структурных особенностей их пародонта.

Впервые при экспериментальном пародонтите изучена сезонная динамика микроциркуляторных показателей с патоморфологической оценкой качества лечения комплексным фитоадаптогеном и предложен способ коррекции выявленных нарушений.

Впервые научно обосновано противовоспалительное, антиоксидантное, стресс-лимитирующее и хронотропное действие комплексного фитоадаптогена при лечении пародонтита.

Впервые обоснована целесообразность включения комплексного фитоадаптогена в лечебно-профилактическую схему хронического генерализованного пародонтита легкой степени.

Новизна работы отражена в 4 патентах на изобретение:

1. Патент № 2699497 Российская Федерация, МПК 51 G 09 В 23/28. Способ моделирования пародонтита в эксперименте / Ж.В. Дзампаева, Ф.С. Датиева, А.А. Епхиев, Л.Б. Дзараева; ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ № 2017139046; заявл. 09.11.2017; опубл. 05. 09. 2019; Бюл. №25.

2. Патент № 2700571 Российская Федерация, МПК А61К 36/484, А61К 36/41, А61К 36/254, А61Р1/02. Способ коррекции нарушений микроциркуляции при экспериментальном воспалении в тканях пародонта / Ф.С. Датиева, Ж.В. Дзампаева; ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук» № 2019115419; заявл. 20.05.2019; опубл. 18.09.2019; Бюл. №26.
3. Патент № 2716162 Российская Федерация, МПК А61К 36/254, А61К 36/41, А61К 36/484, А61Р 1/02. Способ лечения и профилактики хронического пародонта легкой степени тяжести / Ф.С. Датиева, Ж.В. Дзампаева; ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук» № 2019137264; заявл. 19.11.2019; опубл. 06. 03. 2020; Бюл. №7.
4. Патент № 2631610 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/28, А61К 36/254, А61К 36/41, А61К 36/48, А61Р 43/00. Способ коррекции нарушений в системе гемостаза и микрогемодинамики при перитоните в эксперименте / Ф.С. Датиева, И.Р. Тагаева, Ж.В. Джанаева, М.К. Цаллагова; ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук» № 2016138950; заявл. 03.10.2016; опубл. 25. 09. 2017; Бюл. №27.

Практическая ценность результатов исследования

Предложенная экспериментальная модель пародонтита, полученные данные микроциркуляции могут быть использованы в оценке доклинической эффективности разрабатываемых новых способов лечения и ранней диагностики хронического генерализованного пародонтита легкой степени.

Предложен новый способ лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени, обеспечивающий положительную динамику пародонтальных индексов, показателей микроциркуляции за счет противовоспалительного, иммуномодулирующего, антиоксидантного и хронотропного действия комплексного фитоадаптогена.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. Использованы клинические, функциональные и статистические методы исследования. Разработанная экспериментальная модель соответствует необходимым требованиям, включая абсолютную воспроизводимость. Объект моделирования – крысы линии Wistar с изучением микрогемодинамики и гистологической картины тканей десны, надпочечников, тяжести воспалительного процесса в пародонте. Клинический блок исследований включал коррекцию микроциркуляторных показателей, гигиенического и пародонтальных индексов у пациентов с ХГП легкой степени в возрасте от 18 до 45 лет без соматической патологии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Разработана экспериментальная модель пародонтита, позволяющая сократить моделирование до 7 суток и учесть структурные особенности пародонта крыс.

2. При экспериментальном пародонтите развивается гиперперфузия с преобладанием: зимой – циркадной составляющей (увеличение систолической скорости кровотока), летом – метаболической (повышение диастолической скорости).

3. Лечебно-профилактический приём комплексного фитоадаптогена положительно влияет на микрогемодинамику и гистологическую структуру пародонта, надпочечников.

4. В ходе экспериментальных и клинических методов исследования научно обоснована целесообразность применения комплексного фитоадаптогена (солодки голой, родиолы розовой и элеутерококка колючего) в лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени.

5. Клиническое применение комплексного фитоадаптогена купирует воспалительный процесс в пародонте, пролонгирует периоды ремиссии.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведены эксперименты по изучению сезонной динамики показателей микроциркуляции в норме, при экспериментальном пародонтите и его коррекции комплексным фитоадаптогеном; анкетирование, обследование, лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени; статистическая обработка полученных результатов экспериментального и клинического блоков исследования. В соавторстве подготовлены публикации и заявки патентов на изобретения.

Апробация работы и публикации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

1. IV международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2017);
2. VII международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2017);
3. XVII и XX научных конференциях молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2018; 2021);
4. VII научно-практической конференции «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (Владикавказ, 2021).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании сотрудников кафедр патологической физиологии, нормальной физиологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии и научных сотрудников лаборатории хронопатофизиологии и фитофармакологии отдела биомедицинских технологий Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН ФНЦ ВНЦ РАН.

Публикации

Всего по материалам диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ, из которых 11 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе получено 4 патента.

Внедрение полученных результатов

Результаты исследований внедрены и используются в учебном процессе кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в научно-исследовательской работе лаборатории хронопатофизиологии и фитотермакологии отдела биомедицинских технологий Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской Академии наук (*Приложение Д*).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Библиографический указатель включает 251 работу (126 отечественных и 125 иностранных). Работа иллюстрирована 41 рисунком и 8 таблицами.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности этиологии и патогенеза хронического генерализованного пародонтита

Среди заболеваний пародонта преобладают воспалительные и воспалительно-деструктивные. Среди взрослого населения заболеваемость приближается к 100% по данным зарубежных и отечественных исследователей (Цепов Л.М., 2019; Nazir M. et al., 2020; Dannewitz B. et al., 2021).

Серьезной медико-социальной проблемой является хронический генерализованный пародонтит (ХГП). Это воспалительно-деструктивное заболевание, при котором происходит прогрессирующее разрушение всех структур пародонта (Zhang Q. et al., 2014; Eke P.I. et al., 2015; Kwon T. et al., 2021).

Известно, что ключевым этиологическим фактором хронического пародонтита является пародонтопатогенная микрофлора – *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* (местный фактор) (Цепов Л.М. и соавт., 2014, 2016, 2018; Abusleme L. et al., 2021).

Пародонтопатогенную микрофлору можно разделить на две группы. Микроорганизмы первой группы играют главную роль в развитии воспалительного процесса в пародонте, а именно: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetem comitans* и *Tannerella forsythia*. Отличительными особенностями данной группы являются: выраженная вирулентность, адгезия и деструктивное воздействие на ткани пародонта, подавление местного иммунитета. Данные эффекты опосредованы наличием фимбрий, гингипаина и липополисахаридов *Porphyromonas gingivalis*, лейкотоксина *Aggregatibacter actinomycetem comitans*, глико- и протеолитических ферментов *Tannerella forsythia*. Микроорганизмы данной группы включают три ключевых фактора вирулентности: передача от человека к человеку, факторы токсигенности (лейкотоксин, эндотоксин) и внутриклеточный паразитизм.

К микроорганизмам второй группы относят *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*. Они второстепенны в развитии воспаления в пародонте, однако, обладают способностью формировать ассоциации с микробами первой группы. Их эндотоксины легко проникают через зубодесневое прикрепление и при снижении местного иммунитета вызывают каскад иммунопатологических реакций, приводящих к развитию воспалительно-деструктивного процесса в пародонте (Царев В.Н. и соавт., 2004; Kornman K.S., 2018; Lamont R.J., 2018).

Легко усваиваемые углеводы (сахароза, глюкоза) зубной бляшки микроорганизмы используют для образования компонентов матрикса (Jun H.K., 2017; Slots J., 2019). Впоследствии они синтезируют леваны и декстраны, которые обладают хорошей адгезией к твердым тканям зубов. Зубная бляшка, по мере роста, проникает под десневой край и повреждает структурные элементы эпителия и способствует воспалению в окружающих тканях (Slots J., 2019).

Эндотоксины, образующиеся при разрушении грамотрицательных бактерий, активируют фактор Хагемана (фактор XII), приводя к изменениям в системах свертывания крови, комплемента, стимулируя резорбцию кости (Sanz M., 2017).

Пептидогликаны, являющиеся компонентами клеточной стенки бактерий, оказывают иммуносупрессорный эффект (Казанцев А.В. и соавт., 2014; Silva N., 2015).

Деструкция пародонта также происходит под влиянием бактериальных ферментов – гиалуронидазы, фосфатазы, аминопептидазы, фосфолипазы (Ашуров Г.Г. и соавт., 2016; Foeу A.D. et al., 2017).

Активированные патогенной и условно-патогенной микрофлорой моноциты и макрофаги образуют провоспалительные цитокины. Наибольшее повреждающее действие на ткани пародонта оказывает интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухолей- α (TNF- α). Противовоспалительные интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-10 (IL-10) выполняют регуляторную функцию, сдерживая

продукцию IL-1 β и TNF- α , поддерживая баланс в системе цитокинов, обеспечивая таким образом адекватный локальный иммунный ответ (стимуляция поликлональной активации В-лимфоцитов) (Ma N. et al., 2017; Lamont R.J. et al., 2018).

Фактор некроза опухоли- α способствует развитию иммунного ответа на внедрение пародонтопатогенной микрофлоры за счет:

- ✓ увеличения секреции цитокинов, лейкотриенов и простагландинов;
- ✓ увеличения экспрессии межклеточных и сосудистых молекул адгезии, принимающих участие в миграции лимфоцитов в очаг воспаления, пролиферации фибробластов и синовиоцитов;
- ✓ стимулирования синтеза и угнетения ингибиторов матриксных металлопротеиназ;
- ✓ активации остеокластов (Сабирова А.И., 2016).

Пародонт практически без отрицательных последствий может выдержать сильную недолговременную функциональную перегрузку, но более неблагоприятное влияние оказывает длительная слабая жевательная перегрузка, включающая защитно-компенсаторные механизмы. Действие жевательного давления, превышающего резервные возможности пародонта, нарушает целостность пародонтального комплекса (окклюзионная травма) (Аверьянов С.В. и соавт., 2015; Kirschneck C., 2017). Причиной первичной травматической окклюзии может стать бруксизм, смещения нижней челюсти вследствие потери зубов, тонус жевательной мускулатуры, некачественное протезирование. Первичная травматическая окклюзия обратима, если устранить этиологический фактор, вызвавший её (Шафеев И.Р. и соавт., 2016).

Напротив, функциональная недостаточность (гипофункция) может стать причиной заболеваний пародонта. Атрофия возникает вследствие приема мягкой пищи, лишаящей пародонт адекватной жевательной нагрузки. Соответственно, формируется большое количество мягких и твердых зубных отложений, которые снижают резистентность пародонта к внешним

воздействиям (Аверьянов С.В., 2015; Цепов Л.М., 2014, 2019; Lamont R.J., 2018).

Заболевания пародонта могут возникнуть под воздействием как местных факторов, так и общих (Цепов Л.М. и соавт., 2019):

1. хронический стресс;
2. нарушения режима питания;
3. вредные привычки;
4. гиподинамия;
5. соматическая патология;
6. нарушения обмена веществ;
7. гипоксия и хроническая интоксикация;
8. иммунологические, гормональные, сосудистые и метаболические сдвиги.

Курение является одним из серьезных факторов риска возникновения и тяжелого течения заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта. Это результат снижения активности нейтрофильных гранулоцитов и фагоцитов, уменьшения количества защитных Т-клеток. Происходит также деструкция коллагеновых волокон (Zhang J. et al., 2021).

Согласно современным литературным данным, важную роль в возникновении и прогрессировании тяжести пародонтита играют общие факторы, снижающие резистентность организма и местных тканей.

У пациентов с хроническим пародонтитом отмечают глубокое угнетение всех звеньев фагоцитарной функции нейтрофилов. При пародонтите в процессе фагоцитоза бактерий участвует меньшее количество клеток, чем у здоровых людей, причем у нейтрофилов, сохранивших фагоцитарную активность, способность поглощать микроорганизмы снижена и угнетена функция киллинга поглощенных микробов (Kaur G. et al., 2017).

Немаловажную роль в развитии заболеваний пародонта играет дефицит витаминов. Повышение активности перекисного окисления липидов, атрофия костной ткани, изменения микрогемодинамики пародонта происходят при

недостатке витамина Е. Гиповитаминоз А снижает барьерную функцию десны. Дефицит витамина С нарушает процессы синтеза коллагена, что приводит к разрыхлению волокнистых структур пародонта, увеличивается проницаемость межклеточного матрикса и капилляров, замедляется остеогенез (Курманалина М.А. и соавт., 2015).

На тяжесть воспалительного процесса в пародонте влияют и эндокринные заболевания. Например, частота встречаемости заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом достигает 87%, при этом течение агрессивное, рецидивирующее, с уникальной морфологией. Тяжесть воспалительного процесса прямо пропорциональна нарушению углеводного обмена (Anwar N. et al., 2016).

Повышение концентрации глюкозы в зубодесневой жидкости, слюне, снижение саливации нарушают микробиоценоз полости рта, происходит снижение иммунной реактивности организма (Preshaw P.M. et al., 2019; Liccardo D. et al., 2019; Bui F.Q. et al., 2019; Pérez-Losada F.L. et al., 2020). Нарушения микроциркуляции при сахарном диабете первичны: просвет сосудов сохраняется, но нарушается структура эндотелия сосудистой стенки (Corlan Puşcu D. et al., 2016; Talbert J. et al., 2016).

Многочисленными исследованиями доказано, что при воспалении в пародонте нарушаются все виды обмена (белковый, жировой, углеводный), появляются ферментативные сдвиги, изменяется уровень микроэлементов (Сутаева Т.Р. и соавт., 2015). К значительным изменениям структуры сосудов и обменных процессов в тканях пародонта приводит гипоксия (Фисун А.Я. и соавт., 2015).

Одну из ключевых ролей в патогенезе хронического пародонтита играют свободнорадикальные процессы. Полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) являются первой линией защиты от пародонтопатогенов. Они продуцируют большое количество продуктов свободнорадикального окисления во время фагоцитоза микроорганизмов. В клетках и межклеточном матриксе соединительной ткани пародонта отмечается низкое содержание ферментов

антиоксидантной защиты, следовательно, они не устойчивы к избытку продуктов свободнорадикального окисления, которые подавляют синтез коллагена. Поэтому окислительный стресс играет одну из ведущих ролей в резорбции костной ткани (Trivedi S. et al., 2015; Demkovych A. et al., 2019; Naresh C.K. et al., 2019; Li J.S. et al., 2020).

Установлено, что избыток продуктов свободнорадикального окисления повреждает биомембраны клеток, нарушает тканевое дыхание, подавляет синтез простагландинов и простаглицлинов, что приводит к спазму сосудистой стенки и гипоксии в тканях пародонта (Парахонский А.П. и соавт., 2015).

Пародонтит встречается как один из симптомов заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к нарушению микроциркуляции в десне и костных структурах (Есипова А.А. и соавт., 2016). Доказано, что пародонтит встречается и при атеросклерозе (Chukkaralli S.S. et al., 2017). Воспалительные заболевания пародонта диагностируют как один из симптомов болезней желудочно-кишечного тракта (Осипова Ю.Л. и соавт., 2015).

К хроническому пародонтиту имеется и генетическая предрасположенность (сходное течение заболевания у близнецов). Заболевания пародонта встречаются при синдроме Дауна, Папийона-Лефевра, Олбрайта (Razzouk S., 2016; Капранова В.В. и соавт., 2017). При наличии генетического дефекта по интерлейкину-1 α частота перехода гингивита в пародонтит увеличивается в 3-7 раз (Schmidt J.C. et al., 2020).

В связи с ростом цивилизации все больше современных исследований демонстрируют высокую корреляцию между хроническими заболеваниями пародонта и стрессом (Pitzurra L. et al., 2020). В стрессовом состоянии меняются характер, поведение человека. Он начинает чаще курить табак, употреблять алкоголь, лекарственные препараты, нарушается сон, питание, ухудшается гигиена полости рта.

Физиологические реакции на хронический стресс модифицируют иммунную систему через нервную (вегетативную нервную систему) и

эндокринную системы (гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковую ось) (Boyarati L. et al., 2007; Castro M.L. et al., 2020; Decker A., 2020).

Стресс снижает эффективность стандартных схем лечения пародонтита, и поэтому его следует учитывать при планировании лечения (Wimmer G. et al., 2002, 2005; Coelho J. et al., 2020). Стресс приводит к нейро-сосудистым расстройствам системного характера, провоцируя воспаление и деструкцию твердых тканей пародонта (Lu H. et al., 2016; Dinel A.L., 2019).

Основное звено патофизиологических механизмов повреждения пародонта при хроническом стрессе – лейкоцитарная инфильтрация. Во время стрессовой реакции гипоталамус выбрасывает кортикотропин-рилизинг-фактор и аргинин-вазопрессин, которые стимулируют выброс адренокортикотропного гормона из гипофиза в кровоток (Le Resche L., 2002; Boyarati L. et al., 2007). Адренокортикотропный гормон воздействует на корковый слой надпочечников и стимулирует выработку и высвобождение глюкокортикоидных гормонов, которые, в свою очередь, подавляют иммунный ответ за счет снижения количества циркулирующих макрофагов и Т-лимфоцитов. Активированные лейкоциты выбрасывают большое количество супероксид-аниона во внеклеточное пространство, который негативно сказывается на соединительнотканых структурах пародонта. Нарушается обмен веществ, в частности липидов, в результате образуются перекиси липидов, оказывающие повреждающее действие на ткани пародонта (ингибируют синтез коллагена в различных тканях). Глюкокортикоидные гормоны также угнетают функцию макрофагов и полиморфноядерных нейтрофилов через активацию хемотаксиса, секреции и дегрануляции. Таким образом, стресс оказывает значительное влияние на иммунную систему (клеточные аспекты).

По профилям продукции цитокинов Т-хелперы делятся на два типа: Т-хелперы 1 (Th1) и Т-хелперы 2 (Th2). Th1 продуцируют цитокины (интерлейкин-2, интерферон гамма), которые стимулируют клеточный иммунитет против внутриклеточных инфекций. Th2 инициируют гуморальный иммунитет через дифференцировку В-клеток и защищают от внеклеточных

антигенов. Повышенные уровни глюкокортикоидных гормонов могут снижать регуляцию Th1-доминирующего клеточного иммунитета и повышать выработку Th2-клеточных антител (Daynes R.A. et al., 1989; Iwakabe K. et al., 1998). Таким образом, вызванное стрессом повышенное производство глюкокортикоидного гормона, приводящее к доминирующему ответу Th2, может привести к прогрессированию заболеваний пародонта.

Стресс влияет на заживление ран. Провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α) имеют решающее значение в ранних стадиях заживления, и поэтому любые изменения, вызванные стрессом, могут ухудшить процесс заживления, особенно на ранних стадиях. Недавние исследования на крысах также демонстрируют снижение экспрессии основного фактора роста фибробластов и более медленное восстановление экспрессии основного фактора роста фибробластов в стрессовых группах (Zhao Y. et al., 2012). Наконец, снижение кровотока в результате повышения уровня катехоламинов в ответ на стресс, в свою очередь, может влиять на кислородзависимые механизмы заживления, такие как ангиогенез, синтез коллагена и эпителизация (Whitney J., 1989).

Одним из основных звеньев патогенеза пародонтита являются нарушения микрогемодинамики пародонта (Кречина Е.К. и соавт., 2017; Kouadio A.A. et al., 2018; Krastev B. et al., 2020), начинающиеся со спазма артериол, и приводящие к резкому снижению скорости кровотока, недостатку оксигенации и ослаблению тканевого дыхания, усилению анаэробного гликолиза и выбросу в кровь медиаторов воспаления. Все это характеризует острый воспалительный процесс в пародонте (Шевелева Н.А., 2014).

В микроциркуляторном русле при хроническом воспалении отмечается поэтапная вазодилатация: расширяются приносящие сосуды – артериолы (артериальная гиперемия), вследствие рефлекторного возбуждения вазодилататоров и действия медиаторов воспаления (ацетилхолин, гистамин, простагландины). Развивается гиперперфузия – приток крови превышает отток, что способствует выходу плазмы крови в ткани. В результате сосуды теряют тонус вследствие длительной дилатации под воздействием гистамина и

кининов. Изменения сосудистой стенки обусловлены параличом нервно-мышечного аппарата сосудов, набухания клеток эндотелия, снижения эластичности и уменьшения просвета сосудов. Венозная гиперемия развивается одновременно с артериальной – истинная воспалительная гиперемия (Гусев Е.Ю., 2008; Дмитриева Л.А., 2014; Кречина Е.К., 2018).

Вследствие одновременного расширения всех отделов микроциркуляторного русла снижается скорость кровотока, происходит набухание и агрегация эритроцитов, наблюдается краевое стояние лейкоцитов. Поэтому кровь густеет, формируются микротромбы. Воспалительный инфильтрат сдавливает стенки венул, препятствуя оттоку крови (Парфенова С.В., 2012; Доменюк Д.А., 2015; Matsuo M. et al., 2017; Ohsugi Y. et al., 2019; Fan R. et al., 2020).

Последний этап сосудистых реакций при воспалении – капиллярный стаз, который развивается вследствие снижения скорости кровотока по артериальным сосудам микроциркуляторного русла и застойных явлений в венозных. Ламинарность течения крови нарушается, открываются артериоло-венулярные анастомозы, что компенсирует застойные явления и улучшает перфузию (Козлов В.И., 2010; Кречина Е.К., 2018; Krastev B. et al., 2020).

По мере хронизации воспаления активируются процессы ангиогенеза, что увеличивает плотность капиллярной сети. Однако вновь образованные сосуды морфологически отличаются утолщением базальной мембраны, что снижает их функции: транспортную – у капилляров, резистивную – у артериол, и емкостную – у венул (ангиопатия). Основными факторами, активирующими такой патологический ангиогенез, являются эндотелиальный фактор роста и интерлейкин-6, содержание которых увеличивается прямо пропорционально тяжести воспалительного процесса в пародонте (Matsuo M. et al., 2017).

Особенностью течения воспаления в пародонте является тенденция к быстрому переходу в хроническую форму с частыми обострениями, что объясняется постоянным присутствием пародонтопатогенной микрофлоры и, в

большинстве случаев, низким уровнем индивидуальной гигиены полости рта (Muhvić-Urek M. et al., 2016).

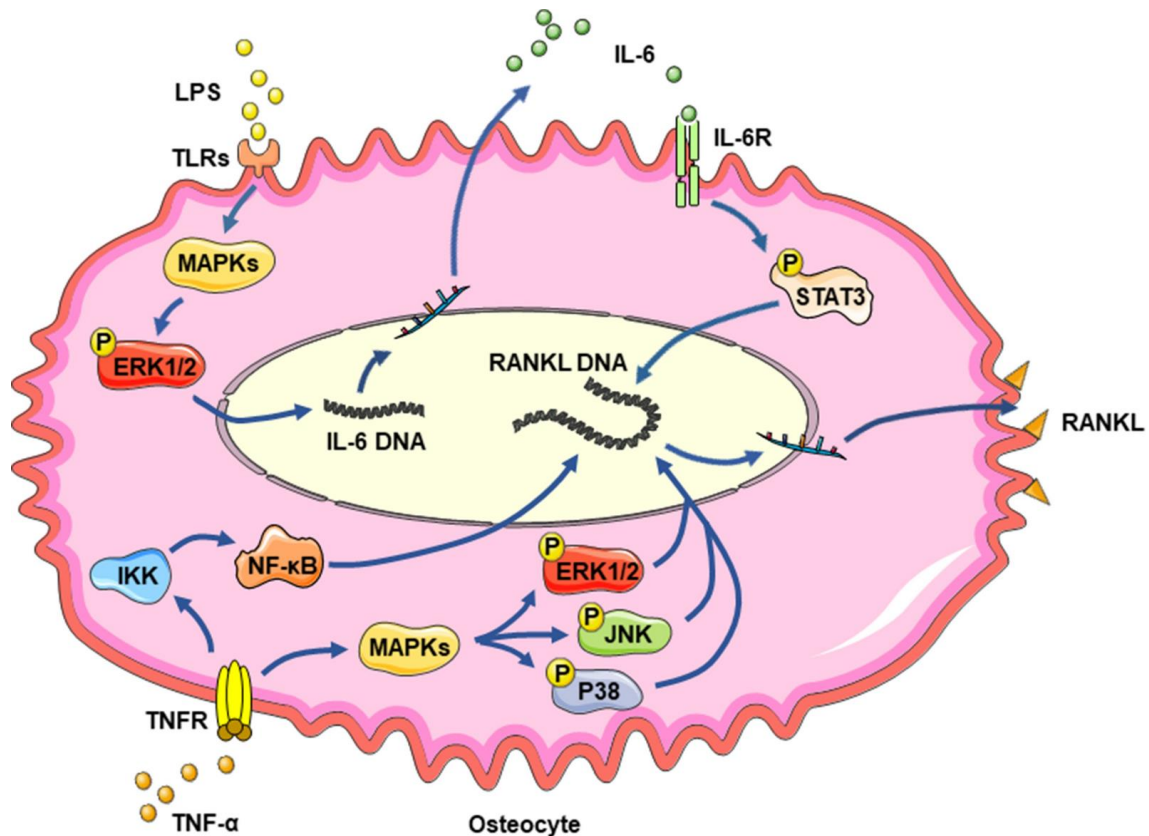


Рисунок 1 – Роль остеоцитов в разрушении альвеолярной кости при пародонтите

Примечание: Экспрессия RANKL (лиганд активатор рецептора ядерного фактора каппа-B) в остеоцитах повышается при стимуляции LPS (липополисахаридами микроорганизмов) и TNF-α (фактор некроза опухоли-α). LPS связывается с TLR (толл-рецептор) и активирует путь MAPK/ERK 1/2, который способствует выработке интерлейкина-6 (IL-6) в остеоцитах. Впоследствии IL-6 усиливает экспрессию RANKL, облегчая передачу сигнала STAT (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции). TNF-α может способствовать генерации RANKL через путь NF-κB (фактор транскрипции ядерного фактора-каппа B) и пути ERK 1/2, JNK и P38 MAPK.

Механизм потери альвеолярной кости был изучен благодаря открытию лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-B (RANKL). RANKL является лигандом для рецепторов RANK на поверхности остеокластов и функционирует как ключевой фактор дифференцировки и активации остеокластов. В нормальных физиологических условиях RANKL в основном экспрессируется мезенхимальными клетками линии остеобластов, но при воспалении, а именно при пародонтите, RANKL продуцируется в большом количестве лимфоцитами. Остеобласты в свою очередь секретируют

гликопротеин остеопротегерин, который предотвращает связывание RANK-лиганда с RANK-рецептором (Song C. et al., 2018).

Липополисахарид (LPS) грамотрицательных бактерий, который распознается Toll-подобными рецепторами (TLR), в частности TLR2, на поверхности остеоцитов активирует сигнальный путь митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK) / внеклеточная сигнально регулируемая киназа (ERK) 1/2 и факторы транскрипции, что приводит к усилению регуляции экспрессии интерлейкина-6 (IL-6). IL-6 запускает активацию gp130-опосредованной янус-киназы (JAK), которая затем фосфорилирует сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (STAT). Активированный STAT перемещается в ядро и в конечном итоге увеличивает экспрессию RANKL в остеоцитах. Воспалительные молекулы иммунного ответа хозяина, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и IL-1 β , также способствуют увеличению экспрессии RANKL в остеоцитах.

Связываясь с рецептором TNF на поверхности остеоцитов, TNF- α активирует сигнальные пути ERK 1/2, янус-киназы (JNK) или фактор транскрипции ядерного фактора-каппа В (NF- κ B). NF- κ B усиливает экспрессию RANKL в остеоцитах и, следовательно, способствует резорбции альвеолярной кости (рисунок 1) (Tobeiha M. et al., 2020).

Много лет назад исследователи обнаружили значительно повышенное содержание RANKL наряду с пониженным уровнем OPG в альвеолярной кости при пародонтите. По мере увеличения соотношения RANKL / OPG количество остеокластов соответственно увеличивается, и площадь резорбции кости увеличивается. Долгое время предполагали, что Т- и В-клетки являются основными источниками RANKL при пародонтите. Однако недавние данные доказали, что остеоциты продуцируют большую долю RANKL во время ремоделирования кости при пародонтите. Индукция пародонтита стимулировала семикратное увеличение экспрессии RANKL в остеоцитах мышей, что согласуется с увеличением количества остеокластов и резорбцией кости (Huang X. et al., 2020).

Состояние защитно-компенсаторных механизмов пародонтального комплекса и организма человека в целом определяет степень распространенности и интенсивность воспалительного процесса.

Открытым остается вопрос о том, существует ли основная причина хронического пародонтита или же он возникает вследствие сочетанного воздействия на организм ряда факторов, вследствие чего пародонт теряет способность сохранять свою морфологическую целостность.

1.2. Экспериментальное моделирование воспалительных заболеваний пародонта

Благодаря экспериментальному моделированию на животных получен широкий спектр важных данных, отражающих патогенетические особенности развития пародонтита, разработаны новые методы профилактики и лечения. Однако в ряде случаев возникают разногласия – применимы ли полученные результаты к человеку?

Патогенез пародонтита может быть разбит на следующие звенья: формирование патогенной биопленки, активация/инвазия микроорганизмами полости рта и/или их производными продуктами, приводящие к деструктивной реакции в тканях пародонта. Различные модели на животных были использованы для отдельной имитации различных звеньев патогенеза *in vivo*. Чаще всего экспериментальное моделирование заболеваний пародонта проводят на грызунах, кроликах, свиньях, собаках и приматах, каждый вид имеет свои преимущества и недостатки (Саркисян В.М., 2012; Bak E.J. et al., 2012; Culic C. et al., 2014; Boşca A.B. et al., 2014).

Наиболее часто для экспериментального моделирования пародонтита используют крыс линии Wistar, так как структура тканей их пародонта имеет ряд схожих черт в строении с пародонтом человека. Однако, есть ряд особенностей, которые необходимо учитывать при проведении экспериментов: хрящевое соединение верхушек альвеолярных отростков, изогнутая форма

корня, «гидростатическая подушка» в области изгиба корня, выстланная амелобластическим эпителием, восстанавливающим ткани пародонта (Тирская О.И., 2003).

Известна экспериментальная модель пародонтита с иммуносупрессией, полученная путем введения в десну вокруг шейки верхних и нижних резцов этилового спирта в концентрации 65-75% или кортикостероидного препарата в количестве 0,3-0,4 мл на инъекцию (Янушевич О.О., 2011).

В некоторых исследованиях пародонтит моделировали, накладывая искусственную зубную бляшку вокруг шейки верхних и нижних резцов стоматологическим цементом. Животных содержали в общей клетке площадью 0,018 м² на особь. В течение всего периода моделирования животные получали кашицеобразную пищу (Буранбаев Р.З., 2005).

Другие исследователи воспаление в тканях пародонта в различные сроки воспроизводили путем наложения шелковой лигатуры в десневую борозду нижних резцов (Воложин А.И., 1991; Coimbra L.S. et al., 2011; Garcia V.G. et al., 2013).

Актуальна модель пародонтита, вызванного острой механической травмой. Под эфирным наркозом крысам вводили на глубину 1,5 мм в зубодесневую борозду металлический крючок с губной стороны параллельно зубному ряду в области верхних резцов (Вохминцева Л.В. и соавт., 2009).

Разработан способ моделирования хронического пародонтита с использованием инфекционного агента и механического повреждения тканей пародонта. Нарушают целостность всей круговой связки нижних зубов, вводя в полученный дефект инфицированные зубные отложения – зубной налет и зубной камень, собранные у пациента с тяжелой формой пародонтита. Затем с помощью самопротравливающейся адгезивной системы, отсвеченной фотополимерной лампой, накладывают ортодонтическую проволоку, фиксируя ее жидкотекучим композиционным материалом (Светлакова Е.Н., 2018).

Известна методика трехкратного введения преднизолона в дозе 12 мг/кг, параллельно фиксировали жидкотекучим композитом лигатуру между 1 и 2

верхними молярами, после отмечалась выраженная гиперемия, отек десны, экссудация из пародонтальных карманов, образование костных дефектов в области моляров (Атрушкевич В.Г. и соавт., 2015).

В опытах на крысах-самках была воспроизведена экспериментальная модель пародонтита введением клотримазола – ингибитора цитохрома Р450-ароматазы, что привело к усиленной резорбции и активации процессов перекисного окисления липидов в костных структурах пародонта. Наряду с остеорезорбцией, связанной с эстрогенной недостаточностью, имеет место воспаление слизистой оболочки полости рта крыс (Базарный В.В. и соавт., 2018).

Также экспериментальный пародонтит удалось получить путем поддесневого введения лидазы (гиалуронидазы), что привело к деградации основных структурных компонентов межклеточного матрикса пародонта – основного вещества и белковых структур, что по цепочке привело к разрушению гликозаминогликанов, а затем и коллагена десны (Николаева А.В. и соавт., 2014).

В эксперименте на крысах доказано, что моделирование пародонтита на фоне первичного гиперпаратиреоза, протекает агрессивнее. Соматическое заболевание обостряет воспалительно-деструктивные изменения в пародонте и, прежде всего, органического и минерального матрикса костной ткани (Зубачик В.М. и соавт., 2011).

Также известна экспериментальная модель, в которой пародонтит моделируют на половозрелых крысах, помещая их в общую клетку площадью 0,018 м² на особь. Перед помещением в клетку каждому животному внутримышечно вводят линкомицина гидрохлорид (30 мг/100 г), затем производят аппликацию суспензии пчелиного яда в области десен и преддверия рта (2 мг/100 г). Для ускорения моделирования к стандартному рациону питания крыс добавляют 2 мл подсолнечного масла на одного животного, которое нагревают в присутствии 2% сульфата меди в течение 24 часов до достижения перекисного числа выше 40 единиц (Сирак С.В. и соавт., 2019).

Создание экспериментальной модели, максимально сопоставимой по патоморфологическим и клиническим проявлениям с таковыми у человека, является актуальной задачей современной медицины для разработки новых методов ранней диагностики и лечения хронического пародонтита – как одной из социально значимых патологий полости рта.

1.3. Перспективы использования комплексных фитоадаптогенов как препаратов широкого спектра действия в комплексном лечении и профилактике заболеваний пародонта

Среди многообразия лекарственных средств, применяемых в комплексном лечении заболеваний пародонта, большой интерес представляют препараты растительного происхождения (Кражан Д.С. и соавт., 2016; Руманова А.И. и соавт., 2017; Абдурахманов С.А. и соавт., 2018; Safiaghdam H. et al., 2018; Зюлькина Л.А. и соавт., 2019).

Среди лекарственных растений особого внимания заслуживают фитоадаптогены. К официальным фитоадаптогенам относятся (Арушанян Э.Б., 2009; Тимофеев Н.П., 2016; Safiaghdam H. et al., 2018):

- ✓ женьшень (*Panaxginseng*);
- ✓ аралия сердцевидная (*Araliacordata*);
- ✓ аралия высокая (*Aralia elata*);
- ✓ заманиха высокая (*Oplopanax elatus*);
- ✓ элеутерококк колючий (*Acantopanax senticosus*);
- ✓ акантопанакс сидячецветный (*Acantopanax seliflorus*);
- ✓ калопанакс семилопастной (*Kalopanax septemlobus*);
- ✓ полисциас папоротниколистый (*Poliscias filicifolia*);
- ✓ левзея сафлоровидная (*Rhaponticum cartaimoides*);
- ✓ родиола розовая (*Rhodiola rosea*);
- ✓ лимонник китайский (*Schizandra chinensis*).

Фармакологические эффекты фитоадаптогенов способны оказать положительное действие как на этиологические факторы, так и на звенья патогенеза воспаления в пародонте (Дзампаева Ж.В. и соавт., 2020; Pitzurra L. et al., 2020).

Фитоадаптогены целесообразнее применять длительно (профилактическое и лечебно-профилактическое применение), так как они редко вызывают побочные эффекты, быстро встраиваются в биохимические процессы организма, оказывают многостороннее, регулирующее и безопасное действие. Доказана также сезонность их эффектов (Доровских и соавт., 2015; Panossian A. et al., 2018; 2019).

Широкий спектр фармакологических эффектов фитоадаптогенов объясняется опосредованным влиянием через нейрогуморальные механизмы на эффекторные исполнительные органы, а также непосредственным действием на клеточные структуры (Кароматов И.Д. и соавт., 2017; 2018; Panossian A. et al., 2020). Фитоадаптогены изменяют чувствительность клеточных рецепторов к действию нейромедиторов и гормонов (Бальхаев И.М. и соавт., 2014; Тимофеев и соавт., 2016).

Одну из ведущих ролей в развитии воспалительных заболеваний пародонта отводят микроорганизмам. Глицирризиновая кислота, входящая в состав солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*), обладает выраженным антимикробным действием в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов, включая различные штаммы вирусов *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, вирусов папилломы человека, цитомегаловирусов. Персистирование вышеперечисленных вирусов в крови часто приводит к обострению хронического воспалительного процесса в пародонте, поэтому применение солодки голой может увеличить период ремиссии при профилактическом применении (Zhang Y. et al., 2019; Zhou J.X. et al., 2019).

Было доказано, что глицирризин, входящий в состав *Glycyrrhiza glabra*, ингибирует RANKL-индуцированный остеокластогенез, снижает окислительный стресс, ингибируя пути 5'-аденозинмонофосфат-

активированной протеинкиназы (АМРК) и транскрипционного ядерного фактора – κB (NF- κB) и активируя сигнализацию АМРК/NRF2 (ядерный фактор эритроид 2, связанный с фактором 2). Поэтому глицирризин может быть использован в качестве эффективного терапевтического средства против остеопороза и резорбции костной ткани (Li Z. et al., 2018).

Ряд исследований подтвердили антимикробную активность родиолы розовой и солодки голой в отношении *Streptococcus mutans*, а также в отношении *Candida* (Safiaghdam H. et al., 2018; Malvania E.A. et al., 2019). Поэтому актуальными являются исследования по определению антимикробной активности в отношении пародонтопатогенной микрофлоры.

В связи с ростом цивилизации все больше ученых исследуют возрастающее влияние хронического стресса – одного из этиологических факторов пародонтита на дезорганизацию соединительнотканых структур пародонта (Барнаулов О.Д. и соавт., 2012). Фитоадаптогены модулируют синтез адренкортикотропного гормона и кортизола при стрессе, повышают уровень эндорфинов, дофамина, проявляют нейропротекторную активность. Стресс-лимитирующие свойства адаптогенов проявляются в способности отсрочить стадию истощения и продлить стадию резистентности триады Селье. Таким образом, оказывают местное и общее стресс-лимитирующее действие, что также может оказать положительный эффект в комплексном лечении хронического пародонтита.

Стресс-лимитирующее действие корней элеутерококка, аралии, левзеи, родиолы розовой обусловлено выработкой макрофагами интерлейкина-1 α , повышением чувствительности макрофагов к стимулирующему действию стафилококков, а лимфоцитов – к комитогенному действию цитокинов в реакции бласттрансформации (Доровских В.А. и соавт., 2016, Borgonetti V. et al., 2020).

Спектр биологически активных соединений *Rhodiola rosea*: сахара, аминокислоты, гликозиды, флавоноиды, алкалоиды, кумарины, фитонциды, пектины, витамины, микроэлементы, эфирные масла, большой запас макро- и

микроэлементов – оказывают стресс-лимитирующий эффект (Баракат Ш. и соавт., 2019).

При воспалении в пародонте исходно защитные реакции организма, направленные на нейтрализацию микробного агента, становятся звеньями процесса повреждения тканей пародонта: повышается проницаемость сосудов, развивается гиперперфузия микроциркуляторного русла, нарушается метаболизм, снижается антиоксидантная защита и иммунный ответ на микробные антигены (Ашуров Г.Г. и соавт., 2016).

Острый и хронический генерализованный гингивит и пародонтит возникают под воздействием нейтрофил-инициированного повреждения тканей пародонта. Нейтрофилы, сенсibilизированные или стимулированные наличием пародонтопатогенной микрофлоры, усиливают воспалительный процесс. Это приводит к разрушению тканей. Фитоадаптогены, как иммуномодуляторы, воздействуют на данное звено патогенеза пародонтита (Тимофеев Н.П., 2016). Например, биополимеры, выделенные из элеутерококка колючего, стимулируют лизосомальную ферментативную активность (Bany J. et al., 2009). Доказано, что водно-спиртовые экстракты родиолы розовой и элеутерококка стимулируют Т-клеточный иммунитет (Jowko E. et al., 2018).

Во многих исследованиях *Acantopanax senticosus* проявляет себя как иммуномодулятор, используемый в профилактике метеотропных состояний, десинхронозов, повышенной утомляемости, снижении работоспособности людей при тяжелой физической и умственной нагрузке, а также при гипоксии и гипертермии. При этом он восстанавливает нарушенные функции центральной, вегетативной нервной системы, нервно-мышечного аппарата, сердечно-сосудистой системы, повышает внимание и точность выполняемой работы (Арушанян Э.Б. и соавт., 2009; Кароматов И.Д. и соавт., 2017).

Антиальтеративное действие адаптогенов носит системный характер, осуществляется собственными метаболитами, мобилизацией каскадов защиты организма. Происходит активация белоксинтезирующего и энергетического аппарата клетки, тем самым повышается устойчивость организма к

воздействию неблагоприятных факторов (Арушанян Э.Б. и соавт., 2009). Диацилглицерол образуется при взаимодействии фитоадаптогенов с фосфолипазой С, который стимулирует биосинтез белка, улучшает пластические процессы и индуцирует синтез ферментов детоксикации. Под воздействием фитоадаптогенов стабилизируются гистогематические барьеры, так как они препятствуют накоплению перекисных соединений. Повышается устойчивость к токсическим воздействиям за счет стимуляции биосинтеза цитохрома р450 и свободного микросомального окисления (Бальхаев И.М. и соавт., 2014). N-тирозол, розин и розидин родиолы розовой повышают устойчивость тканей к повреждению (Кароматов И.Д. и соавт., 2018).

При воспалении ткани пародонта функционируют в условиях гипоксии, усиливается перекисное окисление липидов с образованием большого количества высокотоксичных продуктов: супероксид-аниона, малонового диальдегида, которые разрушают соединительнотканые структуры пародонта, замещающиеся грануляционной тканью, инфильтрированной макрофагами, плазматическими клетками и лимфоцитами (Доровских В.А. и соавт., 2015). Фитоадаптогены препятствуют накоплению в организме продуктов перекисного окисления липидов, реализуя антиоксидантный эффект, что окажет положительное влияние на пародонт при хроническом воспалительном процессе. КФА стимулируют ферментные системы метаболизма за счет активации протеинкиназы А через превращение АТФ в цАМФ, в дальнейшем происходит накопление макроэргических соединений и интенсификация энергетического обмена. Гликозиды родиолы розовой стимулируют антиоксидантную защиту клеток за счет повышения уровня НАДФН, участвующего в нейтрализации свободнорадикальных процессов (Zhou J.X. et al., 2019; Pu W.L. et al., 2020).

Под воздействием фитоадаптогенов происходит адаптационная перестройка метаболизма: более экономно расходуются субстраты и организм при меньших затратах энергии способен нормально функционировать, повышается сопряженность процессов биологического окисления и

окислительного фосфорилирования в митохондриях, поэтому сохраняется их высокоэнергетический потенциал.

Glycyrrhiza glabra содержит до 24% тритерпенового сапонина глицирризина, обуславливающего выраженную противовоспалительную активность с торможением экссудативной и пролиферативной фаз воспаления. Флавоноиды солодки голой обладают спазмолитическим действием (Арушанян Э.Б. и соавт., 2009; Zhang Y. et al., 2019; Malvania E.A. et al., 2019). Положительные клинические результаты при лечении воспалительных заболеваний пародонта дает водный раствор настойки родиолы розовой, способствующий уменьшению отека десны, исчезновению кровоточивости (Козырева З.К. и соавт., 2018).

Использование фитоадаптогенов в комплексе является более целесообразным, так как их комбинации, в отличие от монотерапии, модулируют биологические эффекты (Забродин О.Н., 2005; Дзампаева Ж.В., Датиева Ф.С., 2020, 2021).

Комплексные фитоадаптогены являются иммуномодуляторами, антиоксидантами, обладают антистрессовой активностью, модулируя синтез кортизола и адренкортикотропного гормона при стрессе, повышают уровень нейрогомонов (эндорфинов, дофамина), проявляют нейропротекторную активность. Антиальтеративный эффект адаптогенов носит не органотропный, тканеспецифический, а системный характер и реализуется через собственные метаболиты, мобилизацию каскадов защиты организма (Датиева Ф.С. и соавт., 2011; Бочарова О.А. и соавт., 2014, 2016, 2018; Jowko E. et al., 2018; Panossian A. et al., 2018, 2019, 2020).

Фитоадаптогены при длительном применении в организме формируют «состояние неспецифической повышенной сопротивляемости» к неблагоприятному воздействию факторов внешней среды. Организм перестраивается на более устойчивый уровень регуляции, что и объясняет системность их эффектов. Поиск наиболее эффективных комбинаций фитоадаптогенов для лечения местных и системных нарушений при

воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваниях пародонта позволит создать новые методы долговременной активной профилактики и комплексной терапии в стоматологии.

Резюме

Таким образом, современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта включают бактериальный и воспалительный компоненты тканевой деструкции, а также целый ряд факторов риска. Представленные в настоящем литературном обзоре данные о патогенетической роли:

1. нарушений микроциркуляции в очаге воспаления,
2. механизма резорбции костной ткани,
3. свободнорадикального окисления в деструкции пародонта,
4. хронического стресса,

свидетельствуют о важной роли и целесообразности противовоспалительной, антиоксидантной, антиальтеративной, антистрессорной терапии, направленной на локализацию воспалительного процесса в тканях пародонта. В современных условиях комплексное лечение хронического пародонтита, дополненное приемом фитоадаптогенов, может стать более эффективным. Исследования последних лет подтверждают возможность применения комплексных фитоадаптогенов для долгосрочной профилактики хронического пародонтита вследствие оказываемых иммуномодулирующего, противовоспалительного, антиоксидантного, стресс-лимитирующего, хронотропного эффектов.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн экспериментального и клинического исследований

Экспериментальный блок исследования проведен на 216-и крысах-самцах линии Wistar, чья структура тканей пародонта, по литературным данным, сопоставима с таковой у человека (Судаков К.В., 1981; Тирская О.И., 2003; Пшенникова М.Г. и соавт., 2007).

Животных содержали в общих клетках (по 5 особей в каждой) в стандартных условиях вивария с контролируемой температурой ($21 \pm 1^\circ\text{C}$) и влажностью (50-55%) со свободным доступом к воде и пище, при естественном освещении на высокоуглеводистой диете по А.И. Евдокимову (пшеничная мука – 35%, сухое обезжиренное коровье молоко – 30%, крахмал – 20%, сахар – 15%) (Быкова Н.И. и соавт., 2016). Животных кормили один раз в сутки с 9 до 10 часов (Greenwich Mean Time).

Исследование проводили в 2 сезона: зима (февраль) и лето (август). Все метеорологические данные, зафиксированные в период проведения исследований, показаны на рисунках 9 и 10 (Глава 3). Данные брали на сайте GISMETEO.RU (<https://www.gismeteo.ru/>).

При проведении экспериментов руководствовались статьей 11-й Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). Выведение животных из эксперимента выполняли в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Исследование получило одобрение локального Этического комитета ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России (протокол № 4.4 от 9 декабря 2014 года).

Все животные были разделены на 12 групп по 18 крыс в каждой (таблица 1):

Таблица 1 – Дизайн проведения экспериментов с учетом времени года и групп крыс

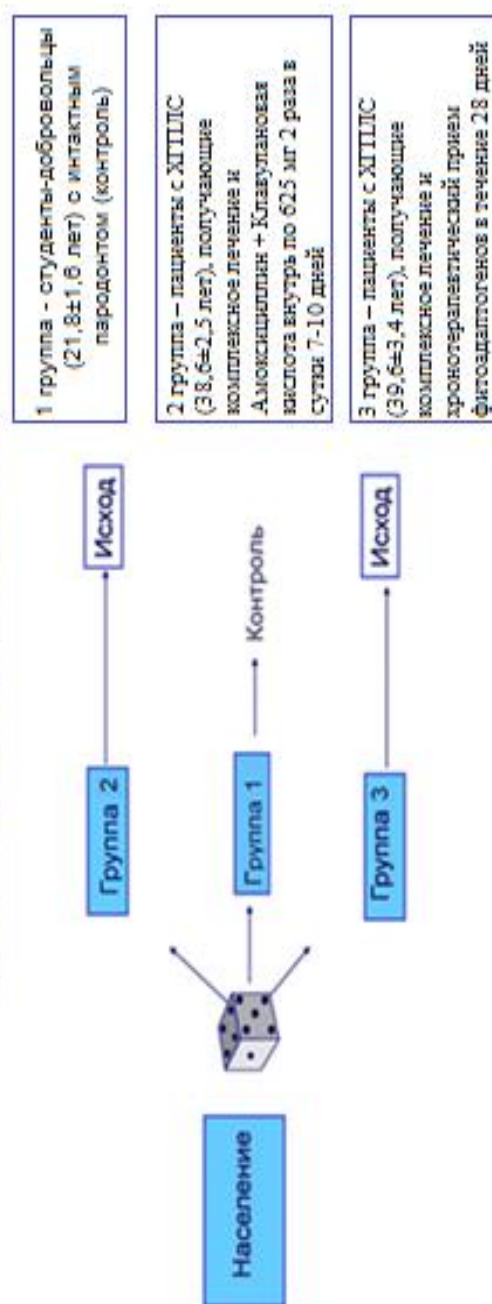
Группы зимнего сезона	Условия проведения опытов	Группы летнего сезона
1	Контроль	2
3	Экспериментальный пародонтит	4
5	Экспериментальный пародонтит + местная антисептическая обработка + ЛПП КФА	6
7	Экспериментальный пародонтит + местная антисептическая обработка + ЛП КФА	8
9	Экспериментальный пародонтит + местная антисептическая обработка + ПП КФА	10
11	Экспериментальный пародонтит + местная антисептическая обработка + Метронидазол	12

- ✓ *ЛПП КФА* – лечебно-профилактический приём комплексных фитоадаптогенов (КФА) (28 дней: 14 дней до начала моделирования + 7 дней на протяжении моделирования + 7 дней после моделирования);
- ✓ *ЛП КФА* – лечебный приём КФА (7 дней после моделирования пародонтита);
- ✓ *ПП КФА* – профилактический приём КФА (14 дней до моделирования);
- ✓ *Местная антисептическая обработка* – в области лигатуры удаляли зубные отложения, пародонтальные карманы в области лигатуры обрабатывали 0,2% раствором хлоргексидина, а полость рта 0,05% раствором хлоргексидина (14 суток);
- ✓ *Метронидазол* – местное применение (5-7 дней).

Так как КФА является водно-спиртовым экстрактом, то дополнительным контрольным животным в питьевую воду добавляли соответствующее количество этанола, что составляло 2%.

Также отдельные серии эксперимента в летний и зимний сезоны проводили с целью оценки влияния анестетика общего действия «Zoletil 100» на экспериментальных животных.

Рандомизированное контролируемое исследование



Диагноз хронический генерализованный пародонтит ставили в соответствии с «Клиническими рекомендациями (протоколами лечения) при диагнозе пародонтит» от 23 апреля 2013 г. с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 15 от 30 сентября 2014 г., утвержденного Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России».

Критерии включения пациентов в исследование:

1. возраст от 20- 45 лет;
2. наличие ХГПЛС;
3. отсутствие соматической патологии.

Критерии не включения:

1. возраст младше 20 и старше 45 лет;
2. сахарный диабет;
3. хронические соматические заболевания;
4. инфекционные заболевания;
5. вирусные инфекции;
6. злокачественные новообразования различных органов и систем;
7. психические заболевания;
8. аутоиммунные заболевания;
9. беременность и период лактации у женщин.

Критерии исключения:

1. выявление индивидуальной непереносимости компонентов лечения;
2. несоблюдение рекомендаций по профилактике и лечению;
3. присоединение сопутствующих заболеваний, требующих использования антибактериальных и/или противовоспалительных средств;
4. несоблюдение пациентом гигиены полости рта;
5. отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Рисунок 2 – Дизайн клинического исследования

Примечание: КФА – комплексный фитоадаптоген, ХГПЛС – хронический генерализованный пародонтит легкой степени

Клинический блок. Клинико-функциональное исследование состояния тканей пародонта участников исследования проведено на базе стоматологической клиники ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Все обследованные лица заполняли анкету о состоянии здоровья, информированное согласие на проводимое обследование и лечение. Лица без патологии пародонта – студенты 2 курса стоматологического факультета вошли в 1 группу (контроль). Участники исследования с диагнозом «Хронический генерализованный пародонтит» легкой степени были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой. Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Соответственно, в клиническом исследовании выделены следующие группы (рисунок 2):

- ✓ 1 группа – студенты-добровольцы ($21,8 \pm 1,6$ лет) с интактным пародонтом (контроль);
- ✓ 2 группа – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени ($38,6 \pm 2,5$ лет), получающие комплексное лечение с применением комбинированного антибактериального препарата – Амоксициллин + Клавулановая кислота внутрь по 625 мг 2 раза в сутки 7-10 дней, а также Максилак в дозе $4,5 \times 10^9$ колониеобразующих единиц в течение 14 суток и однократный прием Флуконазола в дозе 150 мг;
- ✓ 3 группа – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени ($39,6 \pm 3,4$ лет), получающие комплексное лечение и хронотерапевтический прием фитоадаптогенов в течение 28 дней.

Контрольные точки обследования:

- ✓ до лечения;
- ✓ через 2 недели после лечения;

через 6 месяцев после лечения.

Обследование и комплексное лечение пациентов с ХГП легкой степени проводили в соответствии с клиническими рекомендациями при диагнозе «Пародонтит», утвержденными «Стоматологической Ассоциацией России» 23

апреля 2013 года с изменениями и дополнениями Постановления №15 Заседания Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 30 сентября 2014 года.

Обследование пациентов включало:

- ✓ сбор анамнеза жизни и заболевания;
- ✓ внешний осмотр;
- ✓ пальпацию регионарных лимфатических узлов;
- ✓ оценку конфигурации лица, степени открывания рта, состояния височно-нижнечелюстного сустава, слизистой оболочки губ, щек, мягкого неба, языка и зубных рядов;
- ✓ оценку гигиенического состояния полости рта (упрощенный индекс гигиены OHI-S);
- ✓ оценку пародонтального статуса с помощью индекса кровоточивости Мюллеманна (SBI) и пародонтального индекса (PI);
- ✓ заполнение анкеты Остберга (выявление хронотипа) для определения схемы приема комплексных фитоадаптогенов (*Приложение Б*).

Комплексная терапия во 2 и 3 группах включала:

1. профессиональную гигиену полости рта;
2. обучение и контроль индивидуальной гигиены полости рта;
3. удаление над- и поддесневых зубных отложений (при необходимости проводили закрытый кюретаж пародонтальных карманов с использованием зоноспецифических кюрет Грейси «Hu-Friedy» (Германия));
4. коррекцию и устранение факторов, способствующих прогрессированию воспалительного процесса в пародонте;
5. избирательное шлифование при необходимости.

Пародонтальные карманы обрабатывали 0,2% раствором хлоргексидина. Пациентам давали рекомендации по гигиене полости рта с трёхкратным полосканием в течение 14 дней 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата.

Дифференциальную диагностику хронического генерализованного катарального гингивита и хронического генерализованного пародонтита легкой степени проводили с помощью ортопантомографии на цифровом панорамном рентгенологическом аппарате «Vatech» модель Рах 150 (Vatech Co, Ltd., Южная Корея; регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС №2006/1276 от 10.08.2016 г.).

2.2. Способ экспериментального моделирования пародонтита

Экспериментальный пародонтит моделировали наложением на интактный пародонт крыс линии Wistar (рисунок 3) металлической лигатуры у десневого края нижних резцов восьмиобразно, используя в качестве анестетика общего действия «Zoletil 100» (Франция), вводимый внутривентрикулярно в дозе 0,1 мл/100 г.

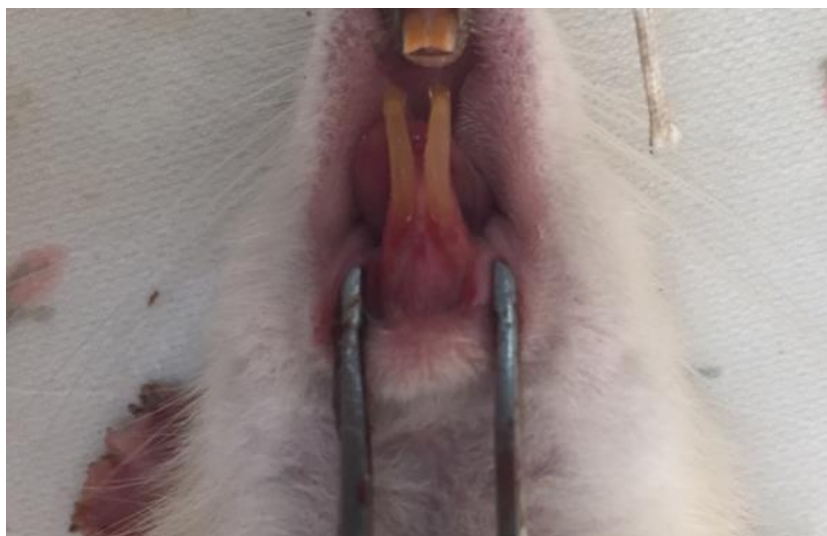


Рисунок 3 – Интактный пародонт

Лигатуру фиксировали к гребню альвеолярного отростка шелковой нитью, нарушая целостность амелобластического эпителия (гидростатической подушки) с вестибулярной стороны, где она имеет наименьшую толщину с целью создания входных ворот для микрофлоры (рисунок 4).



Рисунок 4 – Первые сутки после наложения лигатуры



Рисунок 5 – Воспроизведение хронического иммобилизационного стресса помещением крыс в пеналы площадью $0,005 \text{ м}^3$ на 6 часов

Начиная со 2 по 7 сутки эксперимента, каждую крысу ежедневно помещали в клетку площадью $0,005 \text{ м}^3$ на 6 часов для воспроизведения хронического иммобилизационного стресса, как одного из этиологических факторов пародонтита, который играет важную роль в генерализации процесса (рисунок 5).

В течение всех суток моделирования животные находились на высокоуглеводной диете по А.И. Евдокимову, состоящей из пшеничной каши, с добавлением молока (30%), крахмала (20%) и сахара (15%) (Быкова Н.И. и

соавт., 2016). На 7 сутки отмечалось наличие обильного мягкого зубного налета, пародонтальные карманы глубиной 2 мм, появление подвижности зубов I и II степени (рисунок 6).

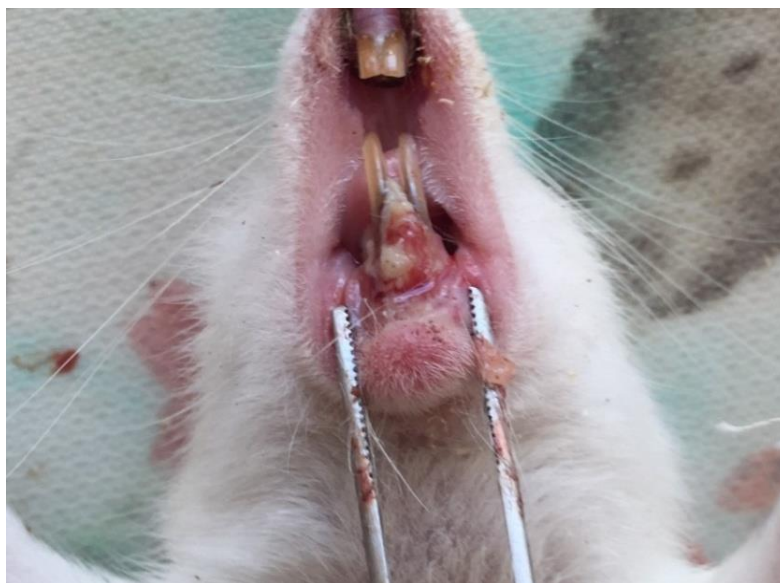


Рисунок 6 – Экспериментальный пародонтит (7 сутки)

2.3. Способ оценки состояния тканей пародонта экспериментальных животных

Клиническая картина во всех экспериментальных группах контролировалась ежедневно. Для оценки выраженности воспаления в пародонте крыс нами был разработан индекс SP (severity of periodontitis – тяжесть пародонтита). Шкала оценки (в баллах):

- 0- интактный пародонт;
- 1- десна бледно-розовая, кровоточивость при зондировании, пародонтальные карманы не определяются;
- 2- десна гиперемированная, отечная, рыхлая, кровоточивость при зондировании, пародонтальный карман глубиной 1,5 мм, подвижность I степени;
- 3- десна гиперемированная, отечная, обильно кровоточащая при зондировании, пародонтальные карманы глубиной 3 мм, подвижность II степени.

2.4. Метод применения комплексного фитоадаптогена

В состав комплексного фитоадаптогена входят 2 части 70% спиртового экстракта солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) и по 1 части официнальных 40% спиртовых настоек элеутерококка колючего (*Acantopanax senticosus*) и родиолы розовой (*Rhodiola rosea*).

Комплексный фитоадаптоген животные получали из поилок в клетках с учетом среднесуточного объёма выпитой жидкости (10-15 мл зимой и 15-20 мл летом), в котором на 100 г массы крыс приходилось 0,1 мл.

Комплексный фитоадаптоген пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степеней принимали в течение 28 суток в зависимости от их хронотипа:

- ✓ утреннего – по 45 капель до 10⁰⁰;
- ✓ независимого – по 20 капель 3 раза в день;
- ✓ вечернего – по 30 капель в 14⁰⁰ и 20 капель в 19⁰⁰.

2.5. Ультразвуковая доплерография

Микрогемодинамику тканей оценивали ультразвуковой доплерографией (Ангиодин-ПК с датчиком 16 МГц, Россия) (рисунок 7).

Среднеарифметическое значение четырёх определений в каждой контрольной точке экспериментального и клинического исследований рассчитывали: у крыс – с брюшной стороны верхних и нижних конечностей, в области прикрепленной десны нижних резцов, а у пациентов – в проекции самых глубоких пародонтальных карманов (рисунок 8).



Рисунок 7 – Ультразвуковой доплер Ангиодин-ПК



Рисунок 8 – Исследование микроциркуляции у экспериментальных животных

Автоматически рассчитывались 6 параметров: V_{as} – максимальная систолическая скорость, V_{akd} – максимальная скорость кровотока во время конечной диастолы, V_{am} – средняя скорость кровотока; PI – пульсационный индекс (индекс Гослинга), RI – индекс периферического сопротивления (индекс Пурсело), SD – систоло-диастолический индекс (индекс Стюарта) (рисунок 9), отражающие упруго-эластические свойства сосудов.

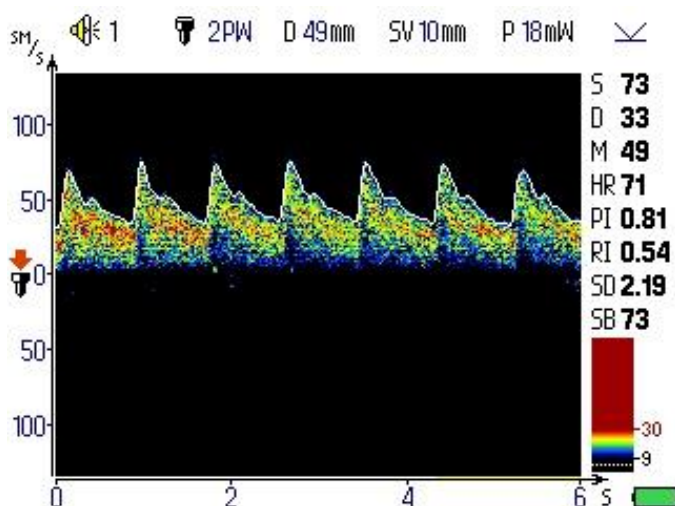


Рисунок 9 – Пример кривой доплерограммы здоровой крысы

У пациентов оценку микроциркуляции пародонта проводили ультразвуковой доплерографией (прибор «Ангиодин-ПК» с датчиком 16 МГц) в проекции 4 самых глубоких пародонтальных карманов с вычислением среднеарифметического значения. В контрольной группе исследование проводили по 4 точкам в области свободной десны жевательных зубов верхней и нижней челюстей (15-16, 25-26, 36-35, 45-46) без давления на датчик.

Контроль адекватного снятия доплерограммы проводили по акустическому и визуальному сигналам.

2.6. Гистологическое исследование

Забор тканей пародонта в области лигатуры, надпочечников для гистологического исследования производили с использованием анестетика общего действия «Zoletil», вводимого внутривенно в дозе 0,1 мл/100 г. Биоптаты фиксировали в 10% растворе формалина, далее заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 2-4 мкм окрашивали по стандартной методике гематоксилином-эозином. Исследование проводили на поляризационном микроскопе с цифровой камерой ZEISS Axio Lab.A1 (Германия).

2.7. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов исследований производили методом вариационной статистики с использованием Statistica 10.0 (StatSoftInc, Россия), GrafPadPrism 8.03 (США). Для количественных переменных проводили анализ на нормальность распределения (критерий Shapiro-Wilka). В связи с отсутствием в ряде случаев соответствия числовых совокупностей принципу нормальности распределения и малым количеством вариантов в сравниваемых группах ($n < 30$) в работе был использован непараметрический блок статистики. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде $Me(Q1;Q3)$. Качественные переменные определялись абсолютными и относительными частотами (процентами). Сравнение между независимыми группами проводилось с помощью критерия Крускала–Уоллиса, зависимыми – критерия Вилкоксона. Внутри- и межсистемный корреляционный анализ проводили по Спирмену. Критический уровень значимости $\leq 0,05$ (Халофян А.А., 2007; Кочетов А.Г. и соавт., 2012).

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе экспериментального исследования проведен анализ временной организации компонентов системы микроциркуляции в летний (август) и зимний (февраль) сезоны года. Проведена оценка влияния различных режимов приема комплексного фитоадаптогена на характер и динамику исследуемых параметров при экспериментальном пародонтите. Проведен сравнительный анализ со стандартной схемой лечения с применением противомикробного препарата.

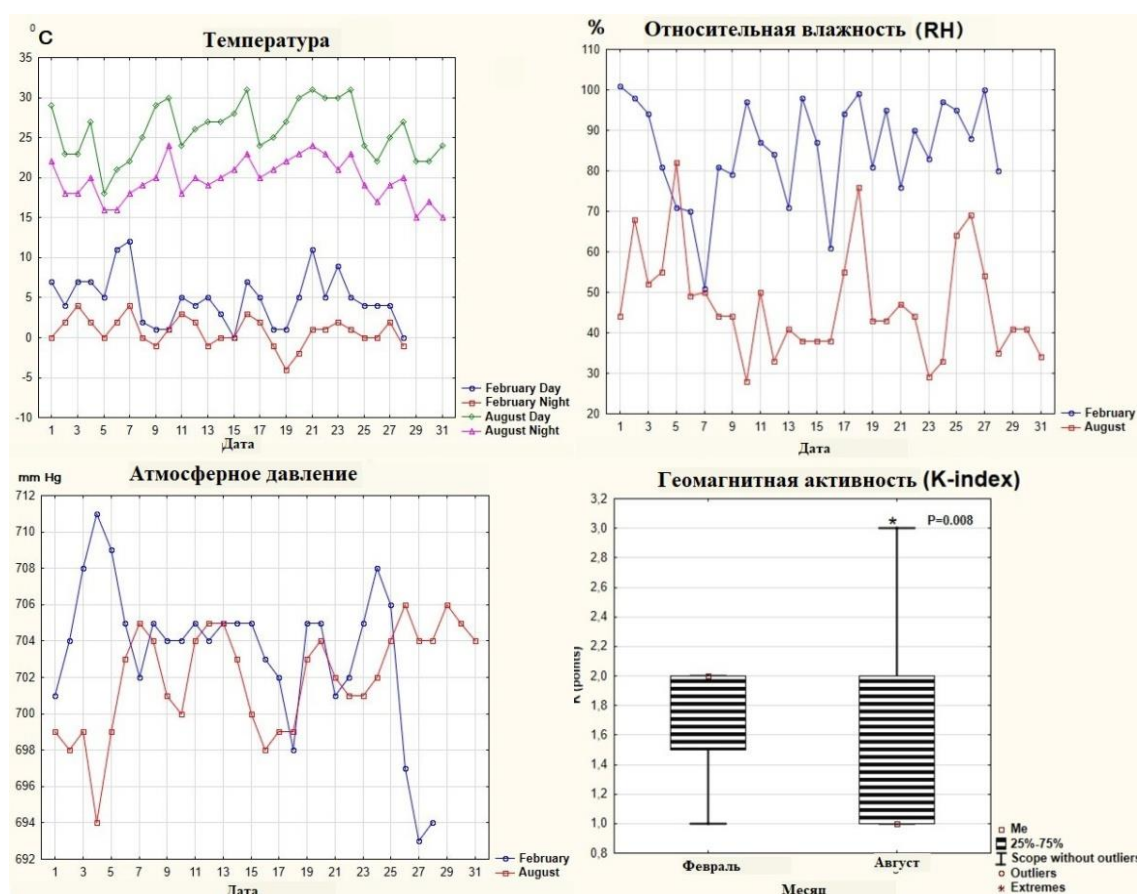


Рисунок 10 – Метеорологические данные, включающие температуру ($^{\circ}\text{C}$), относительную влажность (%), атмосферное давление (мм рт. ст.) и геомагнитную активность (индекс К) (баллы) за исследуемый период (февраль, август 2019 г.)

Для оценки сезонной динамики микроциркуляции были изучены метеорологические данные за исследуемый период (февраль, август 2019 г.) на

сайте GISMETEO: температура ($^{\circ}\text{C}$), относительная влажность (%), атмосферное давление (мм рт. ст.) и геомагнитная активность (индекс К) (баллы), продолжительность дня и ночи (рисунок 10, 11).

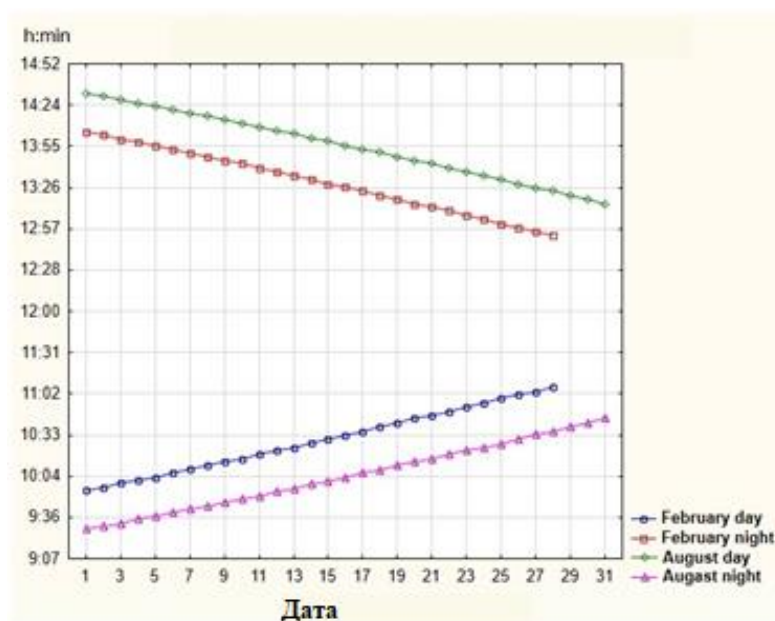


Рисунок 11 – Продолжительность дня и ночи в исследуемый период (февраль, август 2019 г.).

3.1. Патологическое обоснование разработанной экспериментальной модели пародонтита

В данной работе в качестве объекта экспериментального моделирования пародонтита были выбраны крысы линии Wistar, поскольку, во-первых, структура десневого края, по данным литературы, имеет ряд схожих черт с пародонтом человека (de Molon R.S. et al., 2018). У крыс, инфицированных *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetem comitans* наблюдалась горизонтальная потеря костной ткани.

Во-вторых, структура их пародонта имеет ряд особенностей, обеспечивающих естественную устойчивость к заболеваниям пародонта, которые необходимо учитывать в экспериментах: хрящевое соединение вершин альвеолярных отростков, изогнутая форма корня, «гидростатическая подушка» в области изгиба корня, выстланная амелобластическим эпителием,

обеспечивающим регенерацию тканей пародонта, отличие микробиоценоза полости рта.

Пародонтит – полиэтиологическое заболевание. В данном исследовании экспериментальный пародонтит развивался за счет комбинированного стресса. Местный этиологический фактор – металлическую лигатуру – фиксировали к гребню альвеолярного отростка шелковой нитью, нарушая целостность амелобластического эпителия («гидростатическая подушка») нижних резцов крыс, где он имеет наименьшую толщину, что исключало восстановление тканей пародонта его клетками и способствовало поддержанию альтерации. Такие общие факторы риска тяжелого течения пародонтита, как хронический иммобилизационный стресс и высокоуглеводистая диета, способствуют активации системного воспалительного ответа.

Известно, что богатая углеводами пища вызывает изменения в метаболизме, в большей степени липидном обмене, с аномальным накоплением триглицеридов, дисфункцией митохондрий, низкоинтенсивным хроническим воспалением и окислительным стрессом (Lozano I. et al., 2016). В данном исследовании животные находились на высокоуглеводистой диете (пшеничная каша с добавлением крахмала (20%), молока (30%), и сахара (15%)) (Быкова Н.И. и соавт., 2016), которая усугубляла у животных окислительный стресс, а также способствовала накоплению зубного налета в области лигатуры, который является хорошей питательной средой для микроорганизмов. Окислительный стресс тесно связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности играет одну из ключевых ролей в патогенезе эндотелий зависимой вазодилатации. Это нарушение микрососудистого кровотока опосредовано системной дисфункцией эндотелия. На основании этого можно сделать вывод, что высокоуглеводистая диета усугубляет тяжесть воспалительного процесса за счет как местного, так и системного эффекта (Sena C.M. et al., 2013; Lozano I. et al., 2016).

Анализ микроциркуляции в группе здоровых животных и с экспериментальным пародонтитом на седьмые сутки показал, что систолическая (Vas), диастолическая (Vakd) и средняя (Vam) скорости

кровотока достоверно увеличиваются относительно контроля ($P < 0,05$). Индекс Гослинга (PI) ($P < 0,05$) достоверно снижен, что связано со снижением эластичности сосудистой стенки. Индекс резистентности (RI) имел тенденцию к снижению, что свидетельствует о снижении плотности сосудистой стенки, периферического сопротивления току крови в микроциркуляторном русле пародонта (рисунок 12).

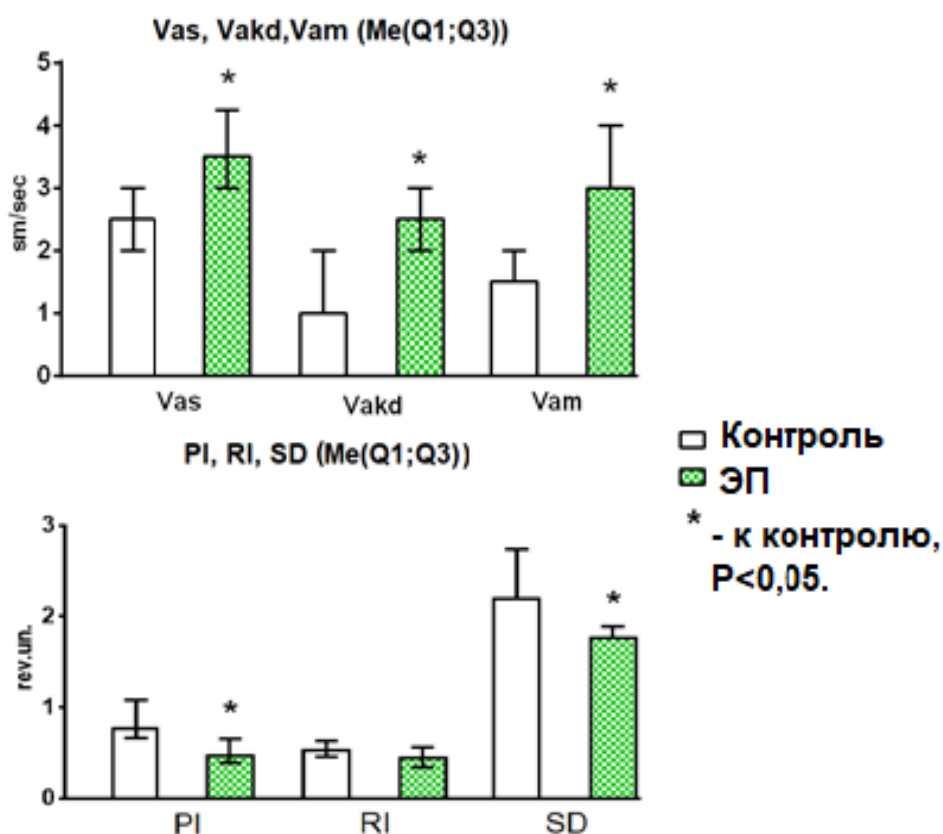


Рисунок 12 – Систолическая (Vas), диастолическая (Vakd) и средняя (Vam) скорости кровотока в области десны в зимний и летний сезоны; ЭП – экспериментальный пародонтит; *^(тест Уилкоксона) – к контролю, $p < 0,05$.

За счет повышения скорости кровотока, венозной гиперемии и стаза развивается гиперперфузия тканей пародонта, которая является механизмом компенсации тканевого кровотока в ответ на воспалительный процесс. Воспалительный процесс, протекающий на фоне гиперперфузии, сопровождается окислительным стрессом, повышается содержание продуктов свободнорадикального окисления. Хронический стресс, используемый в данной модели в качестве общего фактора, стимулирует выброс большого количества

супероксид-аниона во внеклеточное пространство и способствует более выраженной дезорганизации соединительнотканых структур пародонта.

Как и при пародонтите у человека, *Porphyromonas gingivalis* обнаруживают при микробиологическом исследовании отделяемого из пародонтальных карманов крыс. Компоненты вирулентности *Porphyromonas gingivalis*, такие как липополисахарид, липопротеины, гингипаины и фимбрии играют важную роль в индукции иммунных реакций, включая выработку цитокинов и активацию сигнальных путей, связанных с воспалением. Инфламмасома NLRP3 (Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 3) представляет собой мультимерный белковый комплекс. *Porphyromonas gingivalis* участвует в активации воспаления посредством стимуляции экспрессии NLRP3 липополисахаридом. Инфламмасы активируют каспазу-1, которая, в свою очередь, активирует предшественник интерлейкина-1 β . Лигатура за счет более выраженной адсорбции микроорганизмов увеличивает выработку интерлейкина-1 β в пародонте, который в свою очередь индуцирует экспрессию и активность RANKL, запуская процесс остеокластогенеза и резорбции костной ткани. Иммунизационный стресс, используемый в модели, приводит к выбросу глюкокортикоидов, что способствует еще большему индуцированию липополисахаридами микроорганизмов активатора рецептора ядерного фактора каппа-B (NF- κ B) и увеличению секреции IL-1 β , IL-6 и, как следствие, более выраженной резорбции костной ткани (рисунок 13).

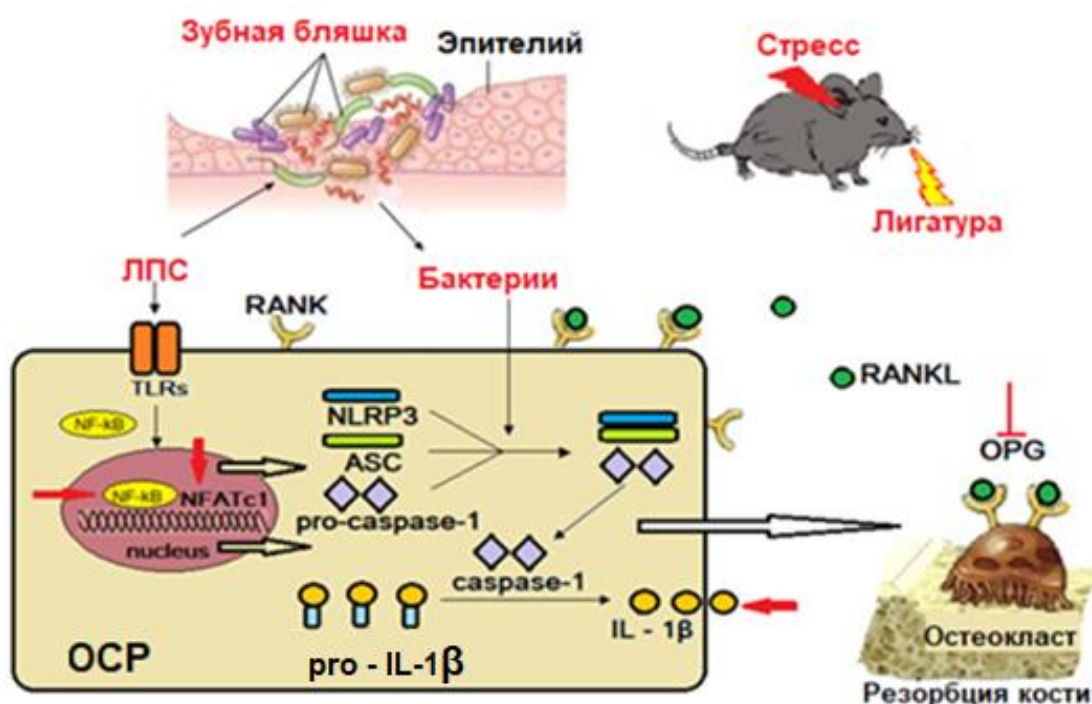


Рисунок 13 – Схема NLRP3-инфламماسомы, регулирующей потерю альвеолярной кости при экспериментальном пародонтите

Примечание: красные стрелки указывают на стимулирующее влияние хронического стресса на процесс резорбции альвеолярной кости; OCP – предшественник остеокластов; OPG – остеопротегерин; ЛПС – липополисахарид; ASC – белок – адаптор с доменом активации каспазы-1; TLRs – toll-подобные рецепторы; RANKL – лиганд активатор рецептора ядерного фактора карра-B; NF-κB – активатор рецептора ядерного фактора каппа-B; NFATc1 – ядерный фактор активированных T-клеток.

Таким образом, разработанная модель легко воспроизводима и имеет несколько клинических характеристик, присущих пародонтиту человека: отек, гиперемия, кровоточивость при зондировании и экссудация, подвижность различной степени. Эта модель позволяет оценить клеточные и молекулярные механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании пародонтита; время моделирования было сокращено до 7 дней. Как и при пародонтите у человека, при экспериментальном пародонтите, вызванном разработанной моделью, наблюдаются воспалительная инфильтрация (большое количество гистиоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток при гистологическом исследовании десны) и потеря костной ткани альвеол (степень подвижности зубов I и II степени) (рисунок 14).

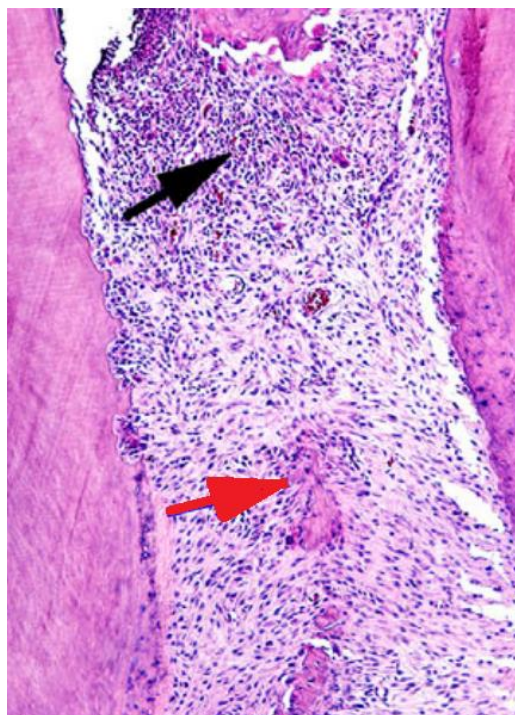


Рисунок 14 – Воспалительная инфильтрация и потеря альвеолярной кости пародонта при экспериментальном пародонтите

Примечание: черной стрелкой отмечено большое количество гистиоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток десны, красной стрелкой – резорбция костной ткани пародонта.

Недостатком данной модели является то, что пародонтит моделировали на нижних резцах, в проекции корней которых, в отличие от моляров, имеется амелобластический эпителий, восстанавливающий ткани пародонта крыс, поэтому металлическую лигатуру фиксировали к альвеолярному отростку таким образом, чтобы нарушить целостность данного эпителия. Еще одной особенностью строения пародонта крыс является ороговевание эпителия, что может стать защитным механизмом от колонизации микроорганизмами, однако наличие лигатуры способствует более выраженной адгезии пародонтопатогенов.

Таким образом, предложена новая экспериментальная модель пародонтита с воспалительной инфильтрацией десны и резорбцией альвеолярной кости для оценки патогенеза пародонтита, доклинической эффективности новых лекарственных средств или методов лечения пародонтита.

3.2. Оценка состояния тканей пародонта в экспериментальных группах.

Динамика индекса тяжести пародонтита

В контрольных группах 1 (зима) и 2 (лето) – в здоровом пародонте индекс тяжести пародонтита (SP) равен нулю. В 3-й группе (экспериментальный пародонтит, зима) десна гиперемирована, отечна, кровоточит при зондировании, имеется обилие мягкого зубного налета, гнойное отделяемое из пародонтальных карманов. Глубина пародонтальных карманов в проекции лигатуры до 3 мм, II степень подвижности нижних резцов, индекс $SP=2,8\pm0,42$ балла (рисунок 15А).

В 4-й группе (экспериментальный пародонтит, лето) также отмечались гиперемия, отек, кровоточивость при зондировании в области фиксации лигатуры, обилие мягкого налета, пародонтальные карманы глубиной до 2 мм, подвижность I степени, индекс $SP=2,1\pm0,56$ баллов (рисунок 15Б).

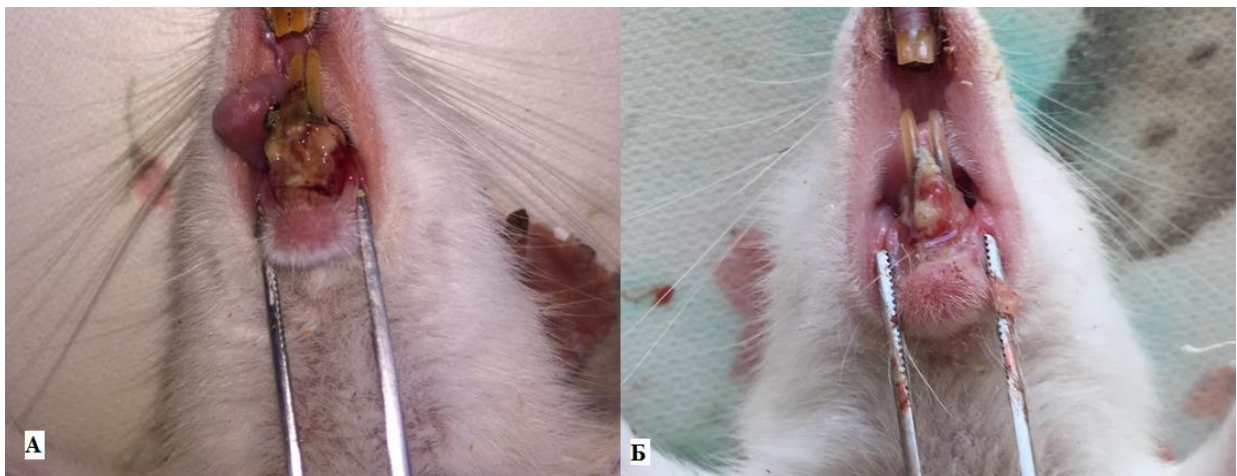


Рисунок 15 – Сезонные отличия состояния пародонта крыс 3 (зима) (А) и 4 (лето) (Б) экспериментальных групп

В 5-й группе после лечебно-профилактического применения комплексного фитоадаптогена (зима) десна бледно-розового цвета, кровоточивость при зондировании, пародонтальные карманы глубиной до 1 мм, индекс $SP=0,5\pm0,53$ балла (рисунок 16А).

У животных 6-й группы после лечебно-профилактического применения комплексного фитоадаптогена (лето) отмечен интактный пародонт, индекс $SP=0,3\pm0,48$ баллов (рисунок 16Б).

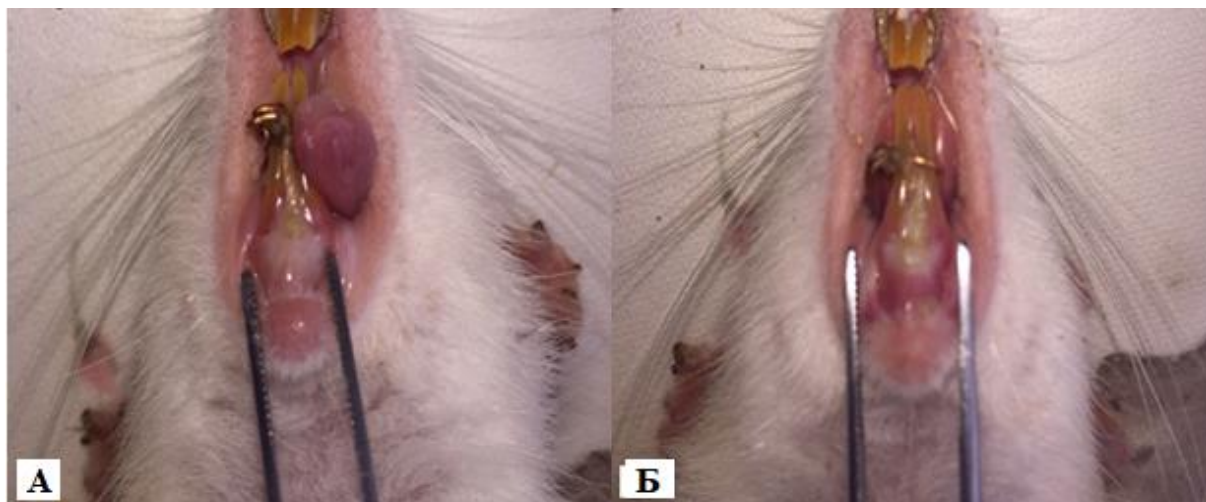


Рисунок 16 – Сезонные отличия состояния пародонта крыс 5 (зима) (А) и 6 (лето) (Б) экспериментальных групп

В 7-й группе после профилактического приема комплексного фитоадаптогена (зима) десна гиперемирована, отечна, легко кровоточит при зондировании, пародонтальные карманы глубиной до 1,5 мм, I степень подвижности нижних резцов, индекс $SP=1,6\pm0,51$ балл (рисунок 17А).

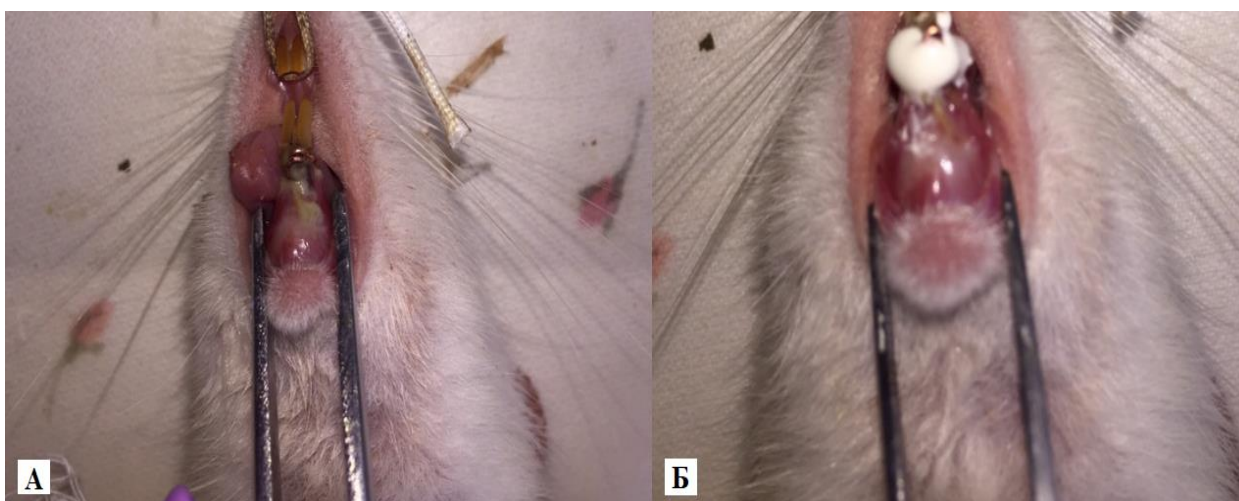


Рисунок 17 – Сезонные отличия состояния пародонта крыс 7 (зима) (А) и 8 (лето) (Б) экспериментальных групп

В 8-й группе после профилактического приема комплексного фитоадаптогена (лето) также отмечались гиперемия, отек, кровотечение при

зондировании в области фиксации лигатуры, пародонтальные карманы глубиной до 1,5 мм, подвижность I степени, индекс $SP=1,3\pm0,48$ баллов (рисунок 17Б).

В 9-й группе после лечебного приема комплексного фитоадаптогена (зима) десна гиперемирована, отечна, легко кровоточит при зондировании, пародонтальные карманы глубиной до 2,5 мм, II степень подвижности нижних резцов, индекс $SP=2,4\pm0,52$ балла (рисунок 18А).

В 10-й группе после лечебного приема комплексного фитоадаптогена (лето) также отмечались гиперемия, отек, кровотечение при зондировании в области фиксации лигатуры, пародонтальные карманы глубиной до 2 мм, подвижность I степени, индекс $SP=1,7\pm0,82$ балла (рисунок 18Б).

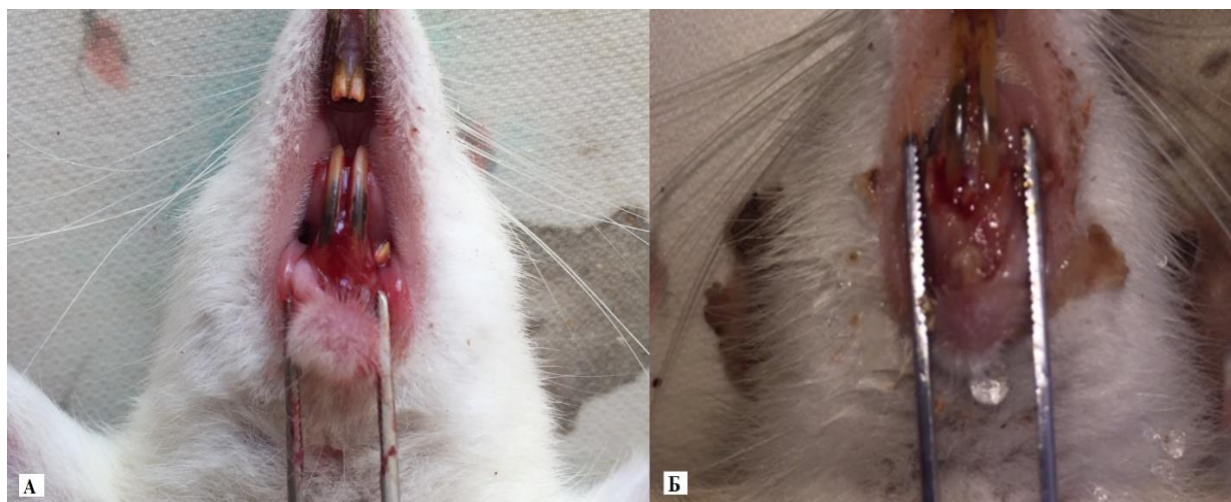


Рисунок 18 – Сезонные отличия состояния пародонта крыс 9 (зима) (А) и 10 (лето) (Б) экспериментальных групп

В 11-й группе после стандартной терапии (зима) десна гиперемирована, кровоточивость при зондировании, пародонтальные карманы глубиной до 1 мм, подвижность I степени, индекс $SP=0,7\pm0,48$ баллов (рисунок 19А).

У животных 12-й группы после стандартной терапии (лето) отмечена десна бледно-розового цвета, подвижность I степени, пародонтальные карманы глубиной до 1 мм, индекс $SP=0,5\pm0,53$ балла (рисунок 19Б).

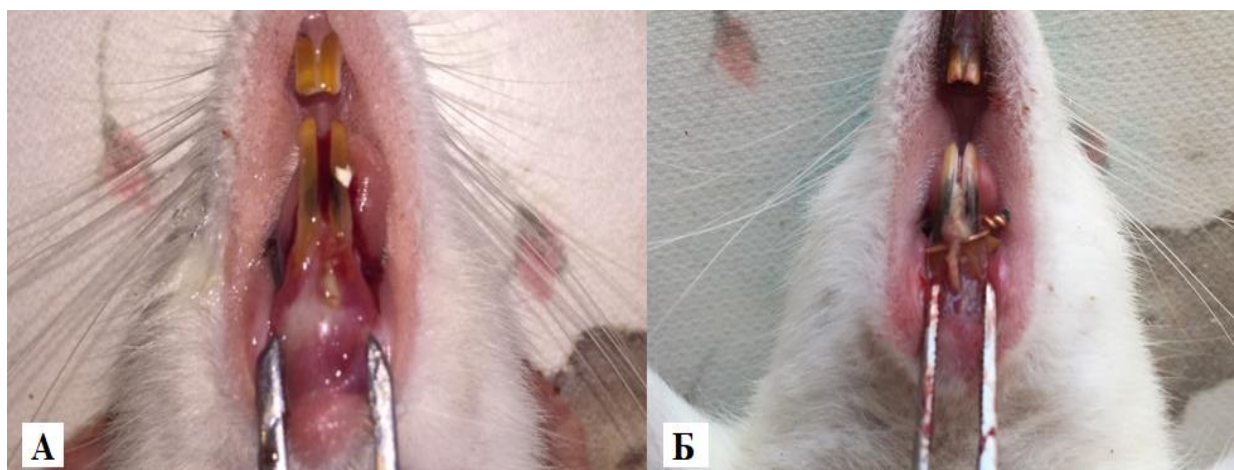


Рисунок 19 – Сезонные отличия состояния пародонта крыс 11 (зима) (А) и 12 (лето) (Б) экспериментальных групп

Изучение динамики индекса SP (тяжесть пародонтита) (рисунок 20) выявило более тяжелое течение воспалительного процесса в пародонте в зимний сезон на 25% ($P=0,04$).

Анализ эффективности различных режимов коррекции комплексным фитоадаптогеном выявил, что наиболее эффективным является лечебно-профилактический. При сравнении с экспериментальным пародонтитом зимой индекс SP снижается на 82% ($P=0,005$), летом на 89% ($P=0,006$). Наблюдалось достоверное нивелирование воспаления в пародонте в оба сезона. Сезонные отличия составили 40%. Показатель индекса SP возвращается в пределы доверительного интервала контроля в оба сезона.

При профилактическом приеме комплексного фитоадаптогена также снижается интенсивность воспалительного процесса в пародонте зимой на 42% ($P=0,01$) и летом на 53% ($P=0,02$), однако сохраняются статистически значимые отличия с показателями контроля как зимой ($P=0,005$), так и летом ($P=0,006$). Достоверные сезонные различия не выявлены.

Наименее эффективным был лечебный прием комплексного фитоадаптогена: отмечались достоверные различия как с контрольными показателями, так и отсутствие достоверных различий с экспериментальным пародонтитом (3 и 4 группы) в зимний и летний сезоны.

При сравнении со стандартной терапией зимой эффективность коррекции лечебно-профилактическим режимом приема комплексного фитоадаптогена выше на 40% ($P=0,003$) и летом на 66 % ($P=0,005$), также отмечались статистически значимые отличия с группами экспериментального пародонтита, однако сохранялись достоверные различия с контролем как зимой ($P=0,01$), так и летом ($P=0,04$).

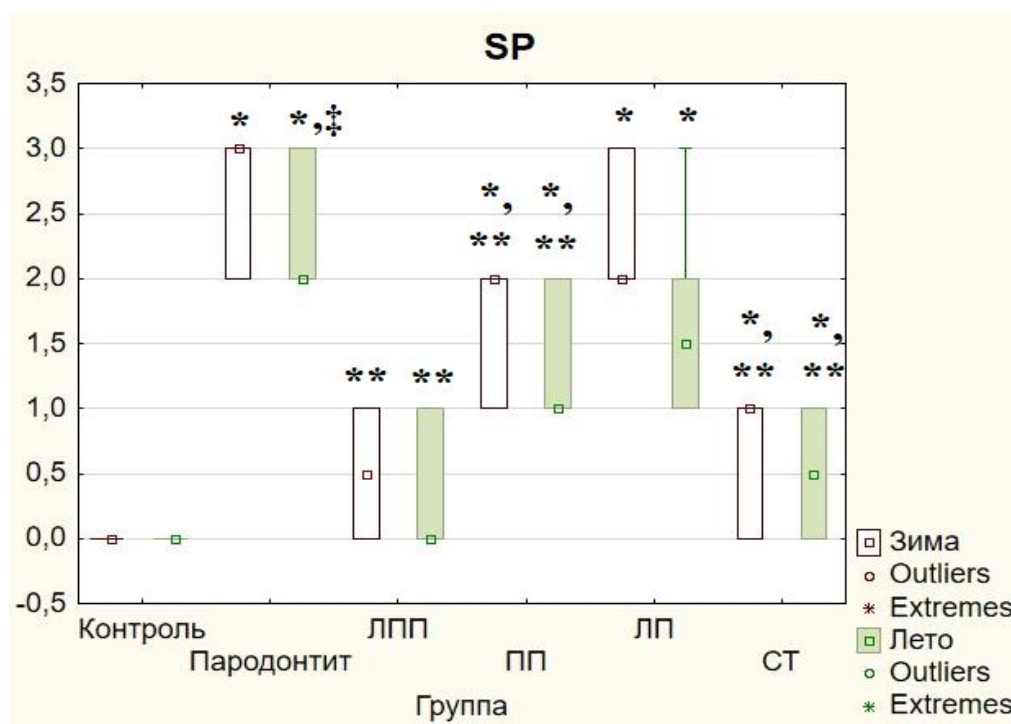


Рисунок 20 – Динамика индекса SP во всех экспериментальных группах

Примечание: * (тест Уилкоксона) – к контролю, $p<0,05$; ** (тест Уилкоксона) – к экспериментальному пародонтиту, $p<0,05$; † (тест Крускала-Уолиса) – сезонная динамика, $p<0,05$, данные представлены в виде Me(Q1;Q3).

3.3. Сезонная динамика показателей микроциркуляции до и после курсового приема комплексного фитоадаптогена во всех исследуемых группах

Доказано, что особенности сезонных циклов млекопитающих формируются в зависимости от температуры окружающей среды и продолжительности светового дня, характеризуются целым рядом различий в выработке мелатонина и его производных, перестройкой нейроэндокринноиммунной системы (НЭИМ) (Lincoln G.A. et al., 2001).

Сезонные изменения физиологических функций определяются посредством регуляции мелатонином экспрессии тиреотропина β (TSH β) в *pars tuberalis* и гипоталамического фермента, активирующего тиреоидные гормоны (дейодиназа 2 типа, *dio2*) (Korf H.W., 2018; Sáenz de Miera C. et al., 2018), что отражается в нейромедиаторах. Влияние продолжительности дневного цикла, или фотопериодизм, является основным регулятором сезонных изменений в сердечно-сосудистой системе и поведении человека (Lincoln G.A. et al., 2001).

Сезонные изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы человека и млекопитающих достаточно хорошо изучены (Комаров Ф.И., 1989; Raporport S.I., 2012). Описаны сезонные различия в функционировании макрогемодинамики, однако, мало литературных данных, описывающих особенности сезонных изменений микрогемодинамики в норме и при различных типовых патологических процессах.

Известно, что нарушения микроциркуляции как звено патогенеза воспаления, напрямую коррелируют с риском развития органной патологии. При нормализации системной гемодинамики нарушения микроциркуляции сохраняются и препятствуют адекватной перфузии и оксигенации тканей, обеспечивая развитие осложнений сердечно-сосудистой патологии, поэтому изучение механизмов регуляции микроциркуляции в эксперименте и клинике необходимо для оценки степени коррекции их нарушений.

Хронобиологические исследования микрогемодинамики трудоемки, так как их ритм не соответствует циркадному, коррелирует с ультрадианными ритмами метаболизма. Было изучено 760 генов млекопитающих с доминирующими 12-часовыми ритмами, с пиками на рассвете и закате, включая метаболические гены. Аденозин и его предшественники демонстрируют 12-часовой цикл, его метаболиты участвуют в локальной регуляции микроциркуляции. Во-вторых, ритмы микроциркуляции напрямую зависят от циркадной системной гемодинамики, а 12-часовые ритмы накладываются на 24-часовые, что в настоящее время еще нуждается в подтверждении, как и теория полностью автономных 12-часовых ритмов.

Циркадные ритмы подчинены сезонным ритмам через фотопериодизм. Таким образом, изучаемый функциональный статус микроциркуляции подчинен метаболической (12-часовые циклы), циркадной (24-часовые циклы) и сезонной регуляции (Zhu B. et al., 2018).

При изучении показателей микроциркуляции было выявлено, что у здоровых контрольных животных (1 группа), обследованных зимой, в области десны выявлены более высокие показатели систолической скорости кровотока (Vas), что отражает доминирование циркадной регуляции, а летом (2 группа) данный показатель имел более низкий диапазон значений на 25,0% ($p=0,03$) (Рисунок 21).

У экспериментальных животных с пародонтитом (3 и 4 группы) систолическая скорость кровотока (Vas) в области десны, по сравнению с контролем, увеличивалась в оба сезона (зимой на 45,3%, $p=0,007$, летом – на 30,0%, $p=0,01$). Сезонные различия составили 15,33% ($p=0,025$) с более высоким диапазоном значений зимой (рисунок 21).

Наиболее выраженный положительный эффект был получен у животных 5 и 6 групп, которым на фоне семидневной местной антисептической обработки 0,2% раствором хлоргексидина биглюконата давали в лечебно-профилактическом режиме комплексный фитоадаптоген в течение 28 дней (14 дней до, 7 дней на протяжении и 7 дней после моделирования). Систолическая скорость кровотока (Vas) 5-й группы по сравнению с контролем зимой уменьшалась на 25,0% ($p=0,017$), а летом не изменилась, находясь в пределах доверительного интервала контроля. При сравнении с пародонтитом Vas зимой (3 группа) уменьшалась на 42,85% ($p=0,005$), а летом (4 группа) на 33,33% ($p=0,011$). И при этом, сезонная динамика систолической скорости, имеющаяся между 1-й (контроль зима) и 2-й (контроль лето), 3-й (ЭП зима) и 4-й (ЭП лето) группами, с более высокими значениями зимой, между 5-й (ЭП + ЛПП КФА зима) и 6-й (ЭП + ЛПП КФА лето) группами отсутствовала (рисунок 21).

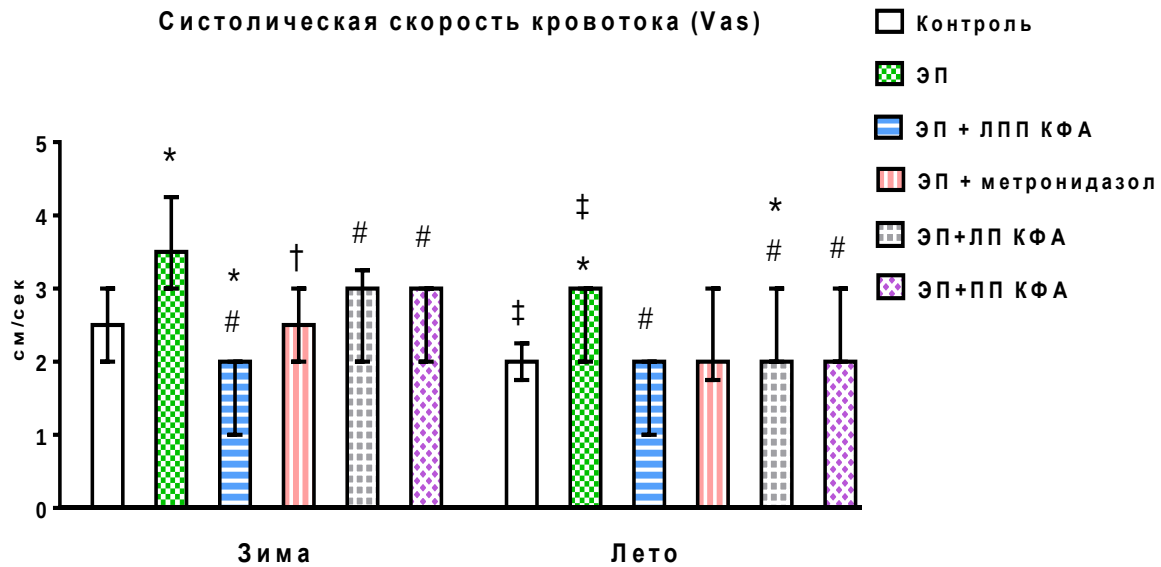


Рисунок 21 – Систолическая скорость кровотока (Vas) в зимний и летний сезоны года в области десны

Примечание: достоверность: * (тест Уилкоксона) – к контролю, $p < 0,05$; # (тест Уилкоксона) – к экспериментальному пародонтиту, $p < 0,05$; † (тест Уилкоксона) – к ЛПП КФА, $p < 0,05$; ‡ (тест Крускала-Уоллиса) – сезонные отличия между группами, $P < 0,05$. ЭП – экспериментальный пародонтит, ЛПП – лечебно-профилактический прием, ЛП – лечебный прием, ПП – профилактический прием, СТ – стандартная терапия, КФА – комплексный фитоадаптоген, результаты представлены в Me(Q1;Q3).

Менее выраженный положительный эффект был выявлен у животных, получающих комплексный фитоадаптоген в лечебном (7 и 8 группы) и профилактическом режимах (9 и 10 группы) приема.

При сравнении систолической скорости кровотока (Vas) 7 группы (лечебный прием КФА) с пародонтитом зимой (3 группа) показатель уменьшался на 26,66% ($p = 0,011$), а при сравнении 8 группы с 4 (летом) – на 45,54% ($p = 0,017$) (рисунок 21).

Зимой при профилактическом приеме комплексного фитоадаптогена (9-я группа) отмечалось достоверное изменение систолической скорости кровотока (Vas) относительно 3 группы с экспериментальным пародонтитом ($P = 0,02$). Летом при профилактическом приеме КФА (10-я группа) достоверных отличий относительно контроля не наблюдалось, отмечалось статистически значимое уменьшение Vas летом на 50% ($P = 0,001$) к группе с пародонтитом (4 группа) (рисунок 21).

У крыс 11-й и 12-й групп, получающих Метронидазол, Vas при сравнении с контролем и данными лечебно-профилактического режима приема комплексного фитоадаптогена достоверных отличий в оба сезона выявлено не было. Летом отличий относительно группы с пародонитом также не отмечалось, в то время как зимой различие составляло 40,0% ($p=0,007$).

При анализе показателей диастолической скорости кровотока (Vakd) контрольных животных зимой и летом достоверных сезонных отличий выявлено не было, а у крыс с пародонитом (3 и 4 группы) этот показатель, по сравнению с контролем, увеличивался зимой на 60,63% ($p=0,005$), летом на 100% ($p=0,002$), сезонной динамики Vakd между 3-й и 4-й группами выявлено не было (рисунок 22).

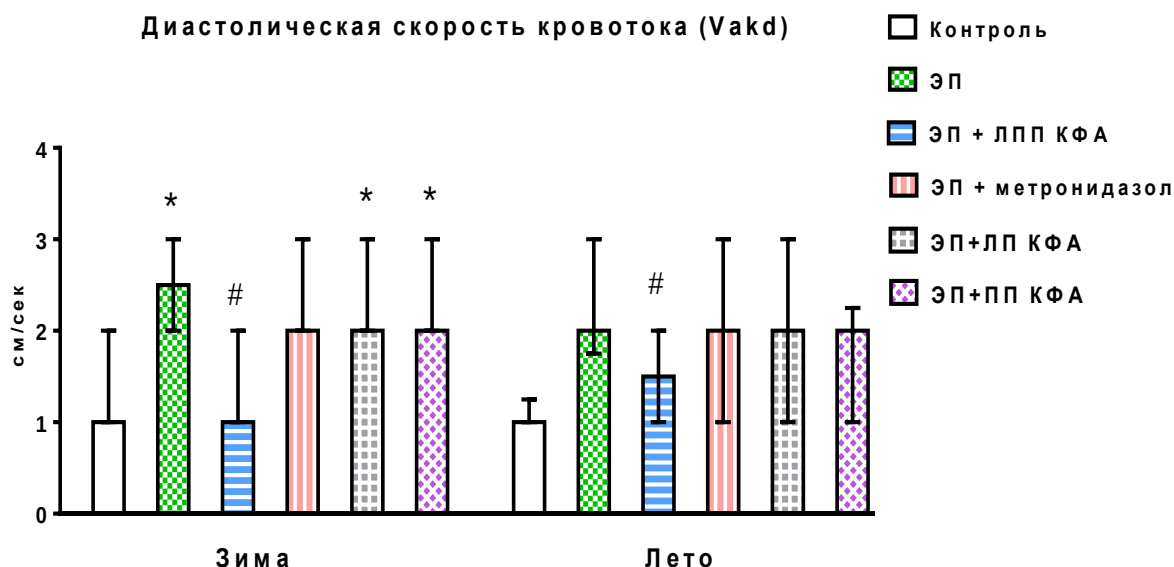


Рисунок 22 – Диастолическая скорость кровотока (Vakd) в зимний и летний сезоны года в области десны

Примечание: достоверность: * (тест Уилкоксона) – к контролю, $P<0,05$; # (тест Уилкоксона) – к экспериментальному пародониту, $P<0,05$; † (тест Уилкоксона) – к ЛПП КФА, $P<0,05$; ‡ (тест Крускала-Уоллиса) – сезонные отличия между группами, $P<0,05$. ЭП – экспериментальный пародонит, ЛПП – лечебно-профилактический прием, ЛП – лечебный прием, ПП – профилактический прием, СТ – стандартная терапия, КФА – комплексный фитоадаптоген, результаты представлены в Me(Q1;Q3).

У животных 5 и 6 групп, получавших в течение 28 дней комплексный фитоадаптоген, диастолическая скорость кровотока находилась в пределах доверительного интервала контроля как в зимний, так и летний сезон, а по

сравнению с данными, полученными у крыс с пародонтитом (3 и 4 группы), зимой уменьшалась на 40,0% ($p=0,005$), а летом на четверть ($p=0,011$), приближаясь к значениям контрольных групп (рисунок 22).

Зимой при лечебном (7-я группа) ($P=0,007$) и профилактическом приеме комплексного фитоадаптогена (9-я группа) ($P=0,007$) показатели диастолической скорости кровотока (V_{akd}) достоверно отличались от контроля. Статистически значимых отличий с пародонтитом ни зимой, ни летом выявлено не было (рисунок 22).

У крыс 11-й и 12-й групп, получавших Метронидазол, диастолическая скорость кровотока (V_{akd}) статистически значимо не отличалась как от данных контрольных групп, так и животных, получавших комплексный фитоадаптоген в лечебно-профилактическом режиме, причём в оба сезона года (рисунок 22).

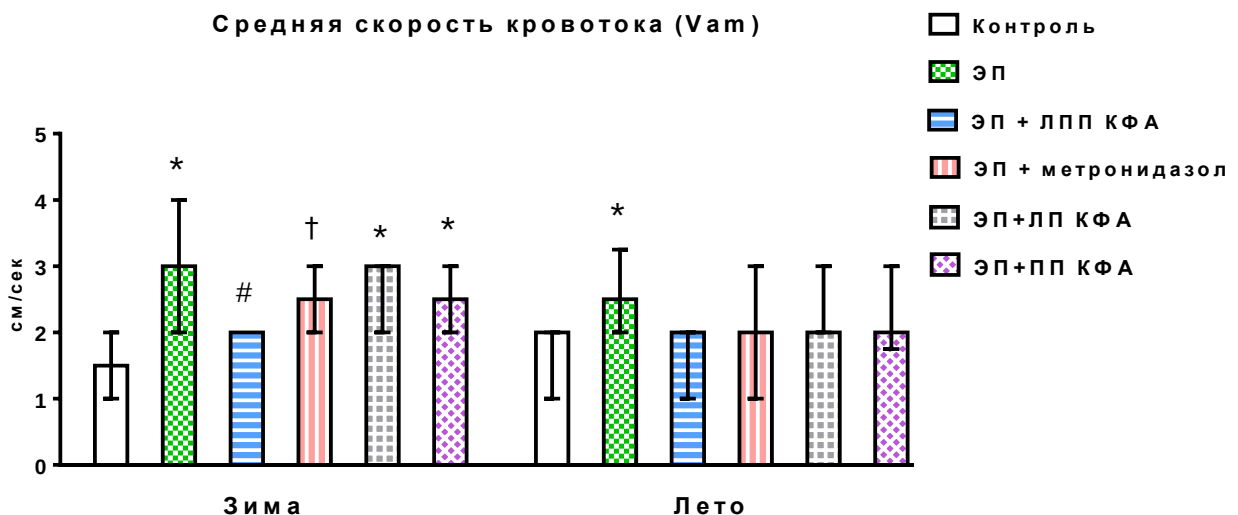


Рисунок 23 – Средняя скорость кровотока (V_{am}) в зимний и летний сезоны года в области десны

Примечание: достоверность: * (тест Уилкоксона) – к контролю, $P<0,05$; # (тест Уилкоксона) – к экспериментальному пародонтиту, $P<0,05$; † (тест Уилкоксона) – к ЛПП КФА, $P<0,05$; ‡ (тест Крускала-Уоллиса) – сезонные отличия между группами, $P<0,05$. ЭП – экспериментальный пародонтит, ЛПП – лечебно-профилактический прием, ЛП – лечебный прием, ПП – профилактический прием, СТ – стандартная терапия, КФА – комплексный фитоадаптоген, результаты представлены в $Md(Q1;Q3)$.

Что касается средней скорости кровотока (V_{am}) в области десны, то она у крыс с экспериментальным пародонтитом (3 и 4 группы) стала больше на 83,33% ($p=0,005$) зимой, а летом – на 25,0% ($p=0,019$). При этом сезонной динамики между группами не было (рисунок 23).

У животных 5 и 6 групп средняя скорость кровотока (V_{am}) находилась в пределах доверительного интервала контроля в оба сезона, а по сравнению с данными, полученными у крыс с пародонтитом (3 и 4 группы), зимой уменьшалась на 50,0% ($p=0,017$), а летом на 31,57% ($p=0,043$) (рисунок 23).

Зимой при лечебном приеме комплексного фитоадаптогена (7-я группа) показатели V_{am} ($P=0,011$) в области десны статистически значимо отличались от контроля (рисунок 23).

При профилактическом приеме комплексного фитоадаптогена зимой (9-я группа) показатели V_{am} ($P=0,017$) в области десны статистически значимо отличались от контроля. Летом при профилактическом приеме КФА (10-я группа) достоверных отличий относительно контроля не выявлено (рисунок 23).

В 8-й и 10-й группах достоверных отличий как с контролем, так и с экспериментальным пародонтитом не отмечалось (рисунок 23).

Зимой и летом в 11-й и 12-й группах статистически достоверных отличий показателей V_{am} относительно контроля и групп с экспериментальным пародонтитом не наблюдалось, однако отмечались достоверные отличия с данными 5-й группы зимой ($p=0,043$), летом отличий не было (рисунок 23).

При анализе параметров, отражающих упруго-эластические свойства сосудов, выявлено следующее: достоверное снижение при экспериментальном пародонтите пульсационного индекса Гослинга (PI) зимой на 63,82% ($p=0,008$), летом отличий не выявлено (рисунок 24).

У животных 5 и 6 групп пульсационный индекс в оба сезона находится в пределах доверительного интервала контроля, а по сравнению с данными, полученными у крыс с пародонтитом (3 и 4 группы), зимой увеличивается на 76,59% ($p=0,009$), а летом на 20,32% ($p=0,026$) (рисунок 24).

Зимой при лечебном приеме комплексного фитоадаптогена (7-я группа) показатели PI в области десны статистически значимо отличались от контроля ($P=0,005$) и от группы с экспериментальным пародонтитом (3 группа) ($P=0,046$). Летом при лечебном приеме КФА (8-я группа) статистически

значимых отличий ни с контролем, ни с экспериментальным пародонтитом не отмечалось (рисунок 24).

Зимой при профилактическом приеме комплексного фитоадаптогена (9-я группа) показатели PI в области десны статистически значимо отличались от контроля ($P=0,005$) и от группы с экспериментальным пародонтитом (3 группа) ($P=0,04$). Летом при профилактическом приеме КФА (10-я группа) достоверных отличий относительно контроля и экспериментального пародонтита (4 группа) не наблюдалось (рисунок 24).

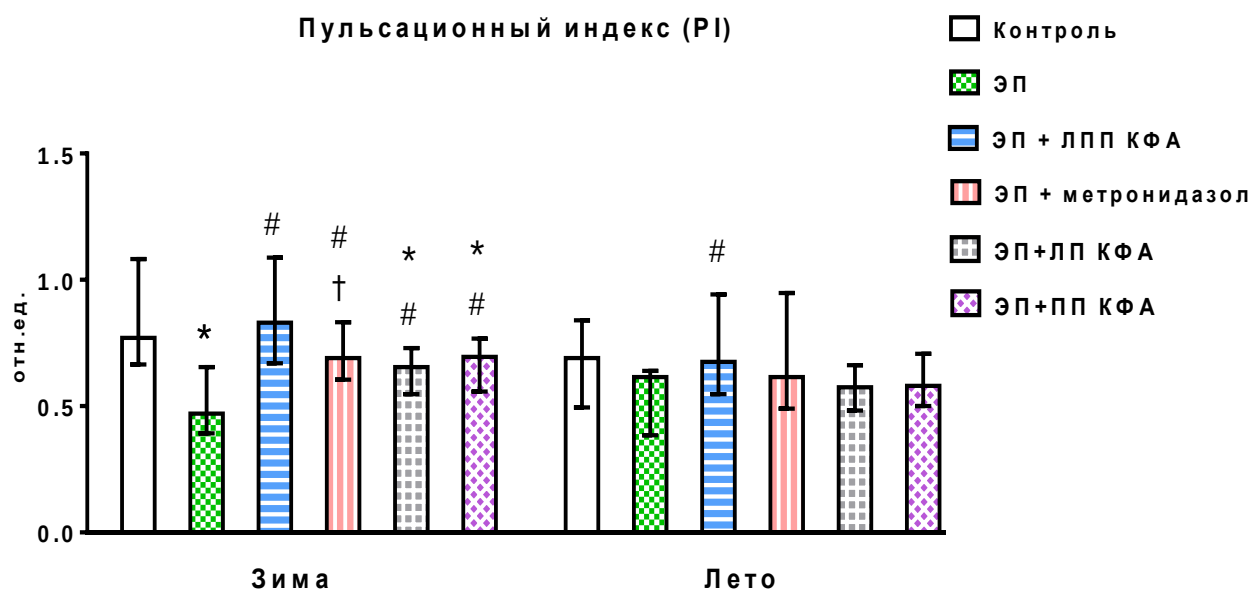


Рисунок 24 – Пульсационный индекс Гослинга (PI) в зимний и летний сезоны года в области десны

Примечание: достоверность: * (тест Уилкоксона) – к контролю, $p<0,05$; # (тест Уилкоксона) – к экспериментальному пародонтиту, $p<0,05$; † (тест Уилкоксона) – к ЛПП КФА, $p<0,05$; ‡ (тест Крускала-Уоллиса) – сезонные отличия между группами, $P<0,05$. ЭП – экспериментальный пародонтит, ЛПП – лечебно-профилактический прием, ЛП – лечебный прием, ПП – профилактический прием, СТ – стандартная терапия, КФА – комплексный фитоадаптоген, результаты представлены в Me(Q1;Q3).

Показатели реографического индекса Пурсело в 3 и 4 группах снижались в оба сезона, но достоверных отличий не было. Но лечебно-профилактический режим приема комплексного фитоадаптогена на фоне пародонтита вызвал достоверное, по сравнению с данными 3-й группы (пародонтит), увеличение

данного индекса на 39,62% зимой ($p=0,026$). Сезонные отличия результатов 5-й и 6-й групп, более выраженные зимой, составили 14,89% ($p=0,03$).

Зимой показатели RI при лечебном (7-я группа) ($P=0,036$) и профилактическом (9-я группа) ($P=0,006$) приемах комплексного фитоадаптогена достоверно отличались от контроля. Летом при профилактическом и лечебном режимах приема комплексного фитоадаптогена достоверных отличий как относительно контроля, так и экспериментального пародонтита не отмечалось (рисунок 25).

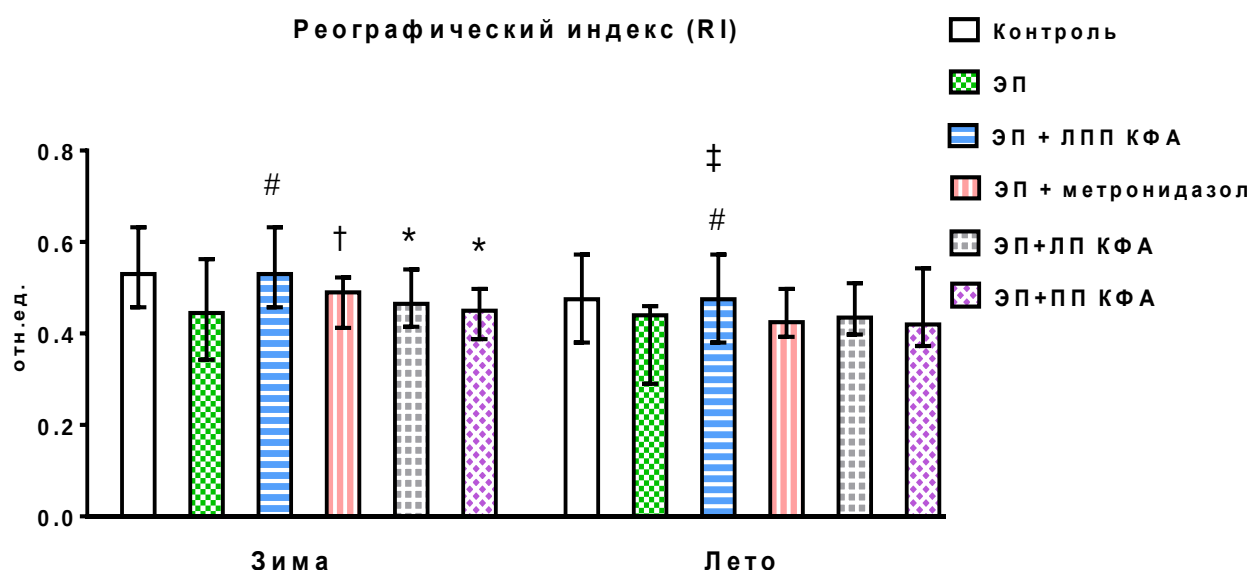


Рисунок 25 – Реографический индекс Пурселло (RI) в зимний и летний сезоны года в области десны

Примечание: достоверность: * (тест Уилкоксона) – к контролю, $p<0,05$; # (тест Уилкоксона) – к экспериментальному пародонтиту, $p<0,05$; † (тест Уилкоксона) – к ЛПП КФА, $p<0,05$; ‡ (тест Крускала-Уоллиса) – сезонные отличия между группами, $P<0,05$. ЭП – экспериментальный пародонтит, ЛПП – лечебно-профилактический прием, ЛП – лечебный прием, ПП – профилактический прием, СТ – стандартная терапия, КФА – комплексные фитоадаптогены, результаты представлены в Ме(Q1;Q3).

У крыс 11-й и 12-й групп, получавших Метронидазол, достоверных отличий данного индекса, относительно как контроля, так и пародонтита в оба сезона не наблюдалось, однако, к 5-й группе (ЛПП КФА) зимой отличие было достоверно ($p=0,023$) (рисунок 25).

Индекс Стюарта в 3 и 4 группах достоверно снижался в оба сезона: на 24,43% зимой ($p=0,005$) и 13,77% летом ($p=0,021$). При лечебно-

профилактическом режиме приёма комплексного фитоадаптогена выявлены достоверные отличия с контролем зимой на 20,99% ($p=0,012$), а с экспериментальным пародонтитом не выявлены. У животных 5 и 6 групп отмечались достоверные сезонные различия, составившие 12,08% ($p=0,036$) (рисунок 26).

Показатели SD зимой при лечебном (7-я группа) ($P=0,005$) и профилактическом (9-я группа) ($P=0,008$) приемах комплексного фитоадаптогена достоверно отличались от контроля. Летом при профилактическом и лечебном режимах приема КФА достоверных отличий SD как относительно контроля, так и экспериментального пародонтита не отмечалось (рисунок 26).

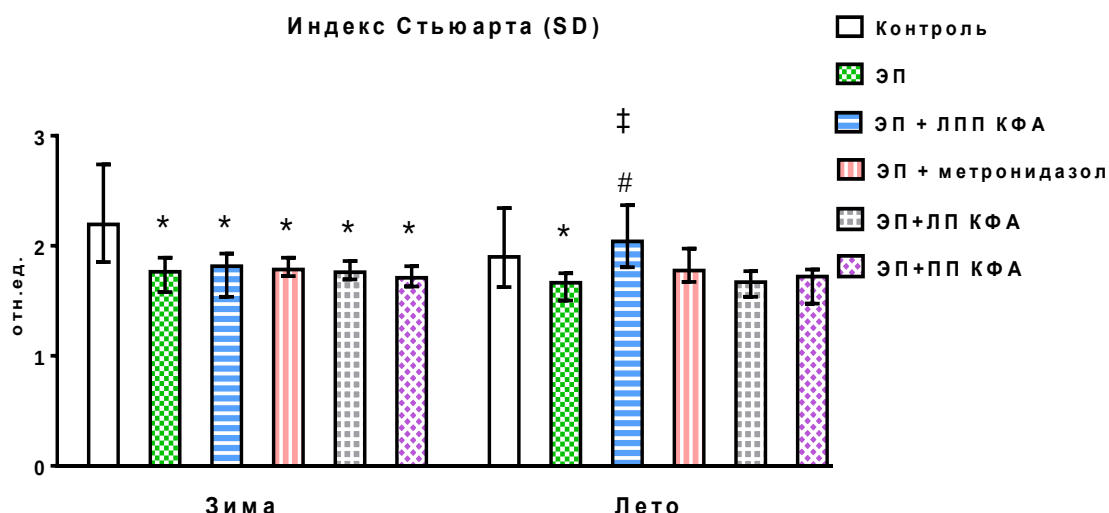


Рисунок 26 – Систоло-диастолический индекс Стьюарта (SD) в зимний и летний сезоны года в области десны

Примечание: достоверность: * (тест Уилкоксона) – к контролю, $p<0,05$; # (тест Уилкоксона) – к экспериментальному пародонтиту, $p<0,05$; † (тест Уилкоксона) – к ЛПП КФА, $p<0,05$; ‡ (тест Крускала-Уоллиса) – сезонные отличия между группами, $P<0,05$. ЭП – экспериментальный пародонтит, ЛПП – лечебно-профилактический прием, ЛП – лечебный прием, ПП – профилактический прием, СТ – стандартная терапия, КФА – комплексные фитоадаптогены, результаты представлены в Ме(Q1;Q3).

В 11-й и 12-й группах отмечаются достоверные отличия показателей SD относительно контроля (1-я группа) зимой ($p=0,0034$), тогда как к пародонтиту (3-я и 4-я группы) достоверных отличий не выявлено (рисунок 26).

Так как при моделировании пародонтита использован местный

(наложение лигатуры) и общие (иммобилизационный стресс, высокоуглеводистая диета) факторы, то это вызывает системные изменения характера кровотока. В связи с этим дополнительно проводили оценку показателей микроциркуляции на периферии (в области верхних и нижних конечностей) у экспериментальных животных.

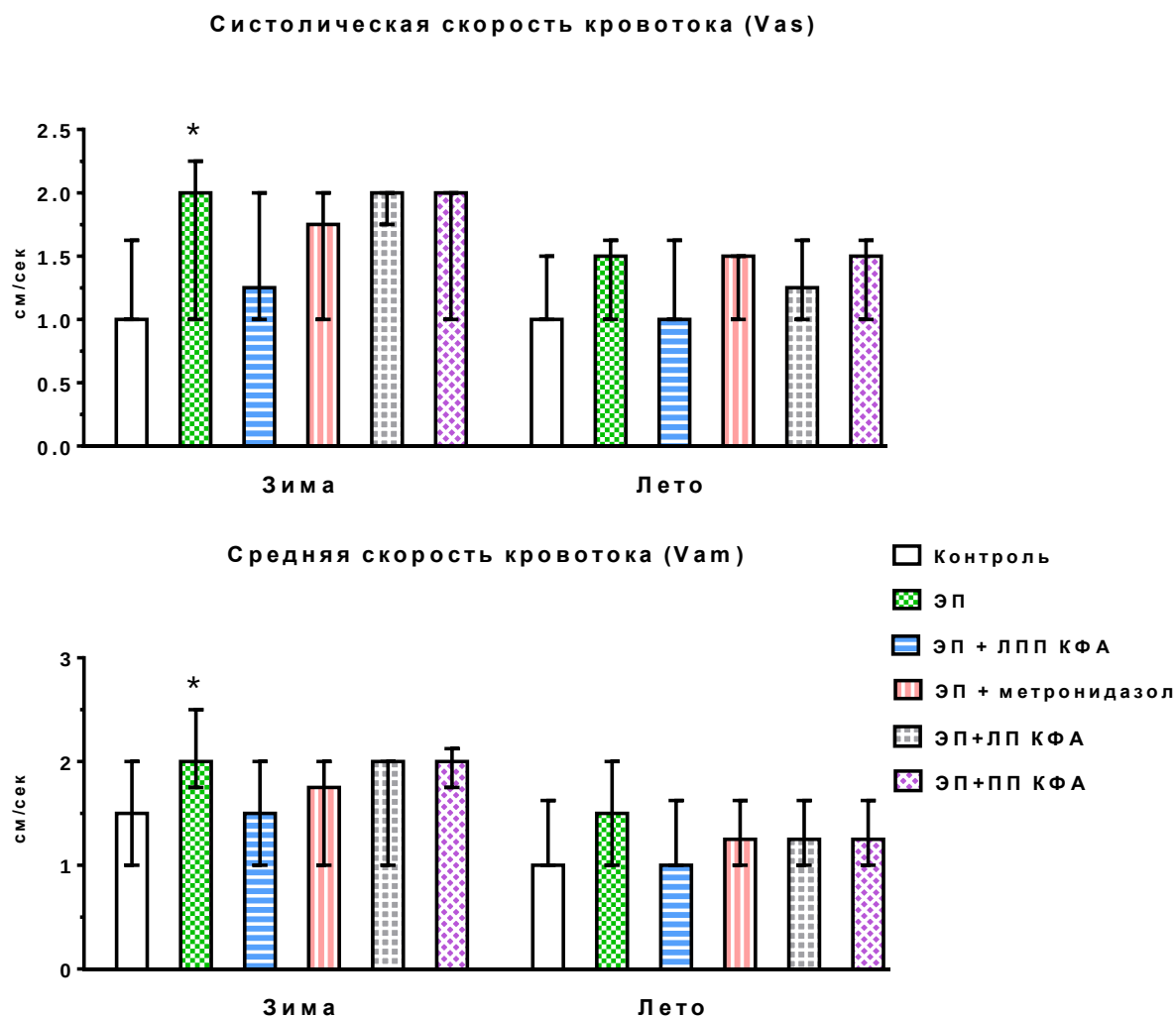


Рисунок 27 – Систолическая (Vas) и средняя (Vam) скорости кровотока в зимний и летний сезоны года на периферии

Примечание: * (тест Уилкоксона) – к контролю, $P < 0,05$. ЭП – экспериментальный пародонтит, ЛПП – лечебно-профилактический прием, ЛП – лечебный прием, ПП – профилактический прием, СТ – стандартная терапия, КФА – комплексные фитоадаптогены, результаты представлены в Me(Q1;Q3).

При пародонтите на периферии зимой статистически значимо увеличивались систолическая скорость кровотока (Vas) на 45,0% ($P = 0,011$) и

средняя скорость кровотока (V_{am}) на 31,33% ($P=0,043$) зимой, а в летний сезон отмечались только тенденции (рисунок 27).

При лечебно-профилактическом приеме КФА (5-я и 6-я группы) показатели микроциркуляции на периферии статистически значимо отличались ($p<0,01$) от таковых при экспериментальном пародонтите и имели колебания в пределах доверительного интервала контроля.

Среди параметров, отражающих упруго-эластические свойства сосудов на периферии, достоверные отличия относительно контроля отмечались у реографического индекса (RI) ($P=0,01$) и индекса Гослинга ($P=0,003$) зимой. В группах коррекции достоверных отличий относительно контроля не отмечалось.

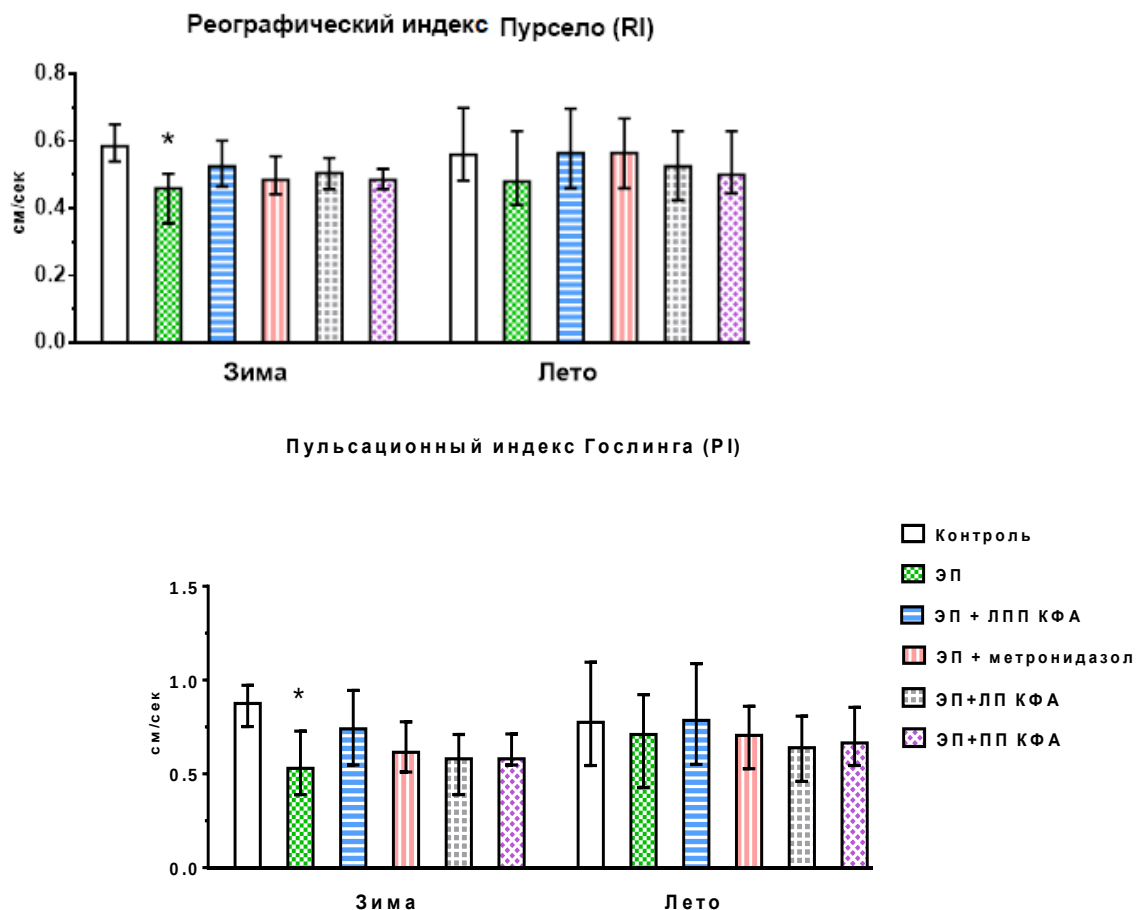


Рисунок 28 – Пульсационный индекс Гослинга (PI) и реографический индекс Пурсело (RI) в зимний и летний сезоны года на периферии

Примечание: * (тест Уилкоксона) – к контролю, $P<0,05$. ЭП – экспериментальный пародонтит, ЛПП – лечебно-профилактический прием, ЛП – лечебный прием, ПП – профилактический прием, СТ – стандартная терапия, КФА – комплексные фитоадаптогены, результаты представлены в $Me(Q1;Q3)$.

Достоверное повышение систолической (V_{as}) и средней (V_{am}) скоростей кровотока и снижение пульсационного (PI) и реографического (RI) индексов при экспериментальном пародонтите на периферии говорит о генерализации процесса, что можно объяснить повышенной выработкой медиаторов воспаления, негативным воздействием хронического стресса и богатой углеводами пищи на экспериментальных животных (рисунок 28).

Как показали результаты ультразвуковой доплерографии при развитии пародонтита значительную роль играет нарушение микроциркуляции, особенно зимой, с максимумом систолической (V_{as}) и диастолической (V_{akd}) скорости кровотока и развитием гиперперфузии (увеличение средней скорости кровотока (V_{am}), $p=0,005$). Снижается проницаемость сосудов и периферическое сопротивление току крови (снижение PI и RI, $P\leq 0,05$), что способствует альтерации, которая подтверждается при гистологическом исследовании (повреждение всех структур пародонта и появление подвижности II степени). Одновременно гиперперфузия наблюдалась и на периферии, что подтверждает генерализацию воспаления. Изменения микроциркуляции летом проявляются в виде тенденции к увеличению систолической (V_{as}) и диастолической (V_{akd}) скоростей кровотока, и к снижению пульсационного и реографического индексов.

Превалирование систолической скорости кровотока (V_{as}) в области десны у здоровых животных в зимний период было обусловлено антиоксидантными свойствами мелатонина, так как продолжительность светового дня зимой меньше, а мелатонин синтезируется в темное время суток. На результаты исследования мог повлиять используемый в экспериментальной модели пародонтита хронический иммобилизационный стресс, который сопровождается повышенной секрецией глюкокортикоидов, вызывающих острую индукцию PER1 (у человека) и PER2 (у млекопитающих), которые тормозят активацию циркадных ритмов, и соответственно, снижают синтез и блокируют сосудистые рецепторы к мелатонину (Чибисов С.М. и соавт., 2018).

Ряд исследований показали, что мелатонин, который действует как антиоксидант, обладает значительным защитным потенциалом против индуцированного окислительным стрессом ингибирования дифференцировки остеобластов в мезенхимальных стволовых клетках. Мелатонин также снижает ингибируемый окислительным стрессом остеогенез, восстанавливая *in vitro* дифференцировочный потенциал мезенхимальных стволовых клеток посредством активации оси AMPK-FOXO3a-RUNX2 (AMPK-АМФ-активированная протеинкиназа; FOXO3a – ключевой фактор транскрипции, регулирующий клеточный ответ, вызванный окислительным стрессом; RUNX2 – ключевой транскрипционный фактор, инициирующий остеогенез) во время остеогенеза мезенхимальных стволовых клеток человека (рисунок 29).

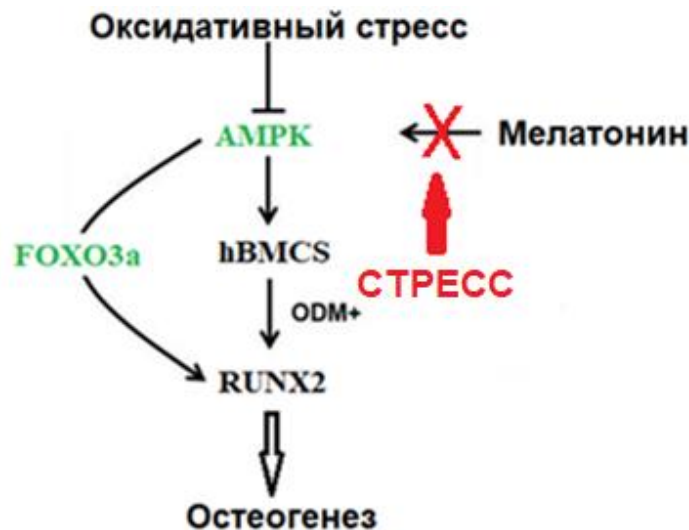


Рисунок 29 – Механизм защиты мезенхимальных стволовых клеток человека

от окислительного стресса – ингибирование остеогенеза мелатонином

Примечание: AMPK-АМФ-активированная протеинкиназа; FOXO3a – ключевой фактор транскрипции, регулирующий клеточный ответ, вызванный окислительным стрессом; RUNX2 – ключевой транскрипционный фактор, инициирующий остеогенез.

Глюкокортикоиды являются важными факторами в передаче циркадных ритмов от супрахиазматического ядра к периферическим остеокластам, в свою очередь, периферические часы остеокластов могут регулировать циркадный ритм резорбции кости, регулируя экспрессию катепсина К и ядерного фактора активированных Т-клеток, цитоплазматического 1 (NFATc1) (Song C. et al.,

2018; Tobeiha M. et al., 2020). Эти механизмы объясняют более выраженную подвижность нижних резцов у крыс 3 группы зимой (II степень подвижности нижних резцов). Комплексный фитоадаптоген влияет на нарушения, вызванные стрессом, несколькими способами: снижает секрецию фактора некроза опухоли- α , интерлейкина- 1β и интерлейкина-6; ингибирует RANKL-индуцированный остеокластогенез и активатор рецептора ядерного фактора каппа-B (NF- κ B) и экспрессию ядерного фактора активированных Т-клеток (NFATc1) (Li Z. et al., 2018) (рисунок 30).

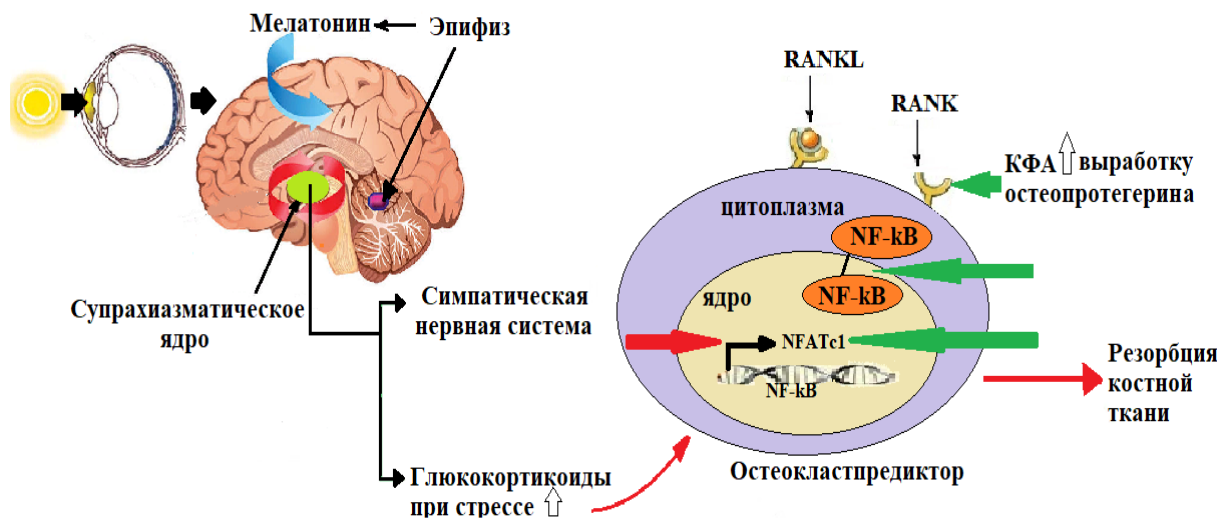


Рисунок 30 – Центральный механизм регуляции костного метаболизма

Примечание: RANKL – лиганд активатора ядерного фактора, RANK – рецептор активатора ядерного фактора; NF- κ B – активатор рецептора ядерного фактора каппа-B, NFATc1 – ядерный фактор активированных Т-клеток; красные стрелки – эффекты хронического стресса, зеленые стрелки – эффекты КФА.

Стресс активирует адренергические рецепторы высвобождением норадреналина и адреналина, присутствующих в клетках иммунной системы. Это приводит к изменению иммунных реакций и иммуносупрессивным эффектам (активизирует вегетативную нервную систему). Стресс приводит к угнетению функции полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов с доминированием Th2, таким образом, может оказывать значительное влияние на иммунную систему, что согласуется с более выраженным поражением костной ткани пародонта в зимний сезон (II степень подвижности нижних резцов, индекс SP=2,8±0,42 балла в 3 группе).

Противовоспалительный циркадный фактор ARNTL (BMAL1) контролирует широкий спектр клеточных процессов, в том числе влияя на иммунный ответ. Снижение его экспрессии происходит в зимний сезон, что переключает иммунную систему на более провоспалительное действие. При этом происходит увеличение общего количества моноцитов, белков острой фазы, включая С-реактивный белок, интерлейкин-6 (Dorico X.C., 2015). Поэтому у крыс 3-й группы отмечается более тяжелое течение воспалительного процесса зимой (лейкоцитарная инфильтрация, очаги некроза в эпителии, более выраженная резорбция костной ткани альвеол в области лигатуры).

Отсутствие у здоровых животных достоверной "сезонной динамики" на периферии и в области десны (за исключением систолической составляющей кровотока), тем не менее, характеризуется более широким доверительным интервалом в летний сезон. На фоне экспериментального пародонтита и различных режимов коррекции отмечаются схожие сезонные тренды нарушений микроциркуляции, степень нарушений их более выражена в зимний сезон. Особенно это проявляется на показателях, отражающих упруго-эластические свойства сосудов: пульсационный индекс Гослинга (PI), реографический индекс Пурселло (RI). Предположительно, более выраженные зимой по отношению к контролю нарушения микроциркуляции в области десны могут быть также связаны со снижением антиоксидантного действия мелатонина за счет блокирования мелатониновых рецепторов глюкокортикоидами при стрессе.

Выбор комплексного фитоадаптогена для коррекции комбинированного стресса обусловлен рядом известных биологических эффектов. Фитоадаптогены содержат антиоксиданты: пиноцембрин, глабринин и солодка (Frattaruolo L. et al., 2019), снижающие выработку кортизола при стрессе (Panossian A. et al., 2007). Биологически активные вещества адаптогенов нацелены на медиаторы внеклеточной коммуникации, внутриклеточные сети и сигнальные пути, которые участвуют в вызванных стрессом расстройствах,

таких как воспаление, атеросклероз, метаболические нарушения, интоксикация и другие (Panossian A. et al., 2020).

Вторичные метаболиты адаптогенов адаптируют клетки к стрессу (феномен гормезиса или прекондicionирования), что обеспечивается содержанием аналогов кортизола, катехоламинов, тирозина и полиненасыщенных жирных кислот. Адаптивная реакция на стресс важна для созревания клеток, с запуском при умеренном стрессе механизмов восстановления и поддержания для защиты клеток от последующих стрессов, в то время как хронический стресс вызывает прогрессирующий сбой этих механизмов, приводящий к клеточному старению и смерти (Panossian A. et al., 2020).

Использование комбинаций адаптогенов позволяет получить синергетический эффект при различных патологических состояниях (Бочарова О.А. и соавт., 2008, 2016; Panossian A. et al., 2018).

Хронотропные эффекты адаптогенов формируются через эпифиз с участием мелатонина и его рецепторов, об этом свидетельствует выключение положительных эффектов адаптогенов в исследованиях на эпифизэктомизированных животных (Arushanyan E.V. et al., 2008). Мелатонин оказывает антистрессовое действие, изменяя биохимические и нейробиохимические процессы в гипоталамических структурах головного мозга. Комбинированный стресс приводит к эффекту блокирования мелатониновых рецепторов глюкокортикоидами. Комплексный фитоадаптоген снижает концентрацию гормонов стресса и отключает блокирование мелатониновых рецепторов в периферических сосудах, восстанавливая физиологические свойства мелатонина. Однако это не объясняет, почему в условиях более высокой концентрации мелатонина (зимой) степень повреждения выше, а эффекты комплексных фитоадаптогенов менее выражены. Поэтому в будущем мы планируем детально изучить данный вопрос на эпифизэктомизированных животных.

Изучение сезонных ритмов микрогемодинамики и воспаления необходимо для понимания патогенеза постстрессовых расстройств в динамике годового цикла, разработки принципов профилактики и коррекции с учетом годовой перестройки нейроэндокринной системы.

3.4. Корреляционный анализ показателей микроциркуляции

При проведении внутрисистемного корреляционного анализа по Спирмену выявлено следующее: в норме (группы 1 и 2) отмечались корреляции на уровне сосудистых параметров: пульсационный индекс Гослинга (PI), реографический индекс Пурселло (RI), индекс Стюарта (SD), что свидетельствует о ведущей роли тканевых факторов в регуляции микроциркуляции. При экспериментальном пародонтите (группы 3 и 4) основным компонентом регуляции зимой является метаболический (V_{akd}), а летом – циркадный, через систолическую скорость кровотока (V_{as}).

Межсистемный корреляционный анализ параметров микрогемодинамики и индекса тяжести пародонтита (SP) выявил частичное восстановление функциональных связей при коррекции экспериментального пародонтита лечебно-профилактическим режимом приема комплексного фитоадаптогена: зимой степень активности воспаления (SP) коррелирует с локальными нарушениями кровотока, а летом происходит частичное восстановление корреляций (таблица 2).

При коррекции экспериментального пародонтита в лечебном и профилактическом режимах приема комплексного фитоадаптогена частично сохраняются сезонные отличия: основной компонент регуляции зимой – метаболический компонент (диастолическая скорость кровотока (V_{akd})), а летом – циркадный, через систолическую скорость кровотока (V_{as}). Корреляционный анализ доказывает, что циркадная составляющая более успешно переносит стресс, чем метаболическая.

Таблица 2 – Корреляционный анализ показателей микроциркуляции и индекса тяжести пародонтита (SP) по методу Спирмена в зимний и летний сезоны в области десны

	Зима			Лето	
	R	p Value		R	p Value
Контроль					
PI&RI	0,92	0,0001*	PI&RI	0,96	0,00001*
PI&SD	0,89	0,0005*	PI&SD	0,96	0,00001*
RI&SD	0,96	0,000007*			
Экспериментальный пародонтит					
Vakd&PI	0,66	0,03*	Vas&Vam	0,77	0,003*
Vakd&Vam	0,71	0,01*	Vas&RI	-0,82	0,003*
Vakd&SD	-0,66	0,04*	Vas&SD	-0,85	0,001*
Vam&SD	-0,65	0,03*	Vam&PI	-0,76	0,009*
PI&SD	0,73	0,01*	Vam&RI	-0,78	0,007*
			Vam&SD	-0,87	0,001*
			RI&PI	0,78	0,006*
			RI&SD	0,75	0,01*
			Vas&SP	0,66	0,03*
			SD&SP	-0,7	0,02*
Экспериментальный пародонтит + ЛПП КФА					
PI&RI	0,93	0,00009*	PI&SD	0,89*	0,00004*
PI&SP	-0,81	0,003*			
SD&SP	-0,71	0,02*			
Экспериментальный пародонтит + ЛП КФА					
Vakd&Vam	0,73	0,016*	Vas&Vam	0,84*	0,001*
			PI&RI	0,89*	0,0004*
			Vas&SD	-0,86*	0,001*
			Vam&SD	-0,76*	0,01*
Экспериментальный пародонтит + ПП КФА					
			Vas&RI	-0,68	0,02
Экспериментальный пародонтит + СТ					
PI&RI	0,68	0,06*	RI&SD	0,68	0,02*
Vam&SP	0,69	0,03*			

Примечание: Vas – систолическая скорость кровотока в мм/сек; Vakd – диастолическая скорость кровотока в мм/сек; Vam – средняя скорость кровотока в мм/сек; RI – реографический индекс (индекс Пурселло); PI – пульсаторный индекс (индекс Гослинга); SD – индекс Стюарта; сила корреляционной связи: сильная – $\pm 0,7$ до ± 1 , средняя – $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$, слабая – 0 до $\pm 0,299$, $P < 0,05$.

3.5. Результаты патоморфологического исследования

В данном разделе исследования объектом изучения были ткани пародонта крыс, орган стресса (надпочечники) разных экспериментальных групп: 1-я (зима) и 2-я (лето) группы – интактные животные, 3-я (зима) и 4-я (лето) группы – экспериментальный пародонтит; 5-я (зима) и 6-я (лето) группы – наиболее эффективный режим приема комплексного фитоадаптогена (лечебно-профилактический прием).

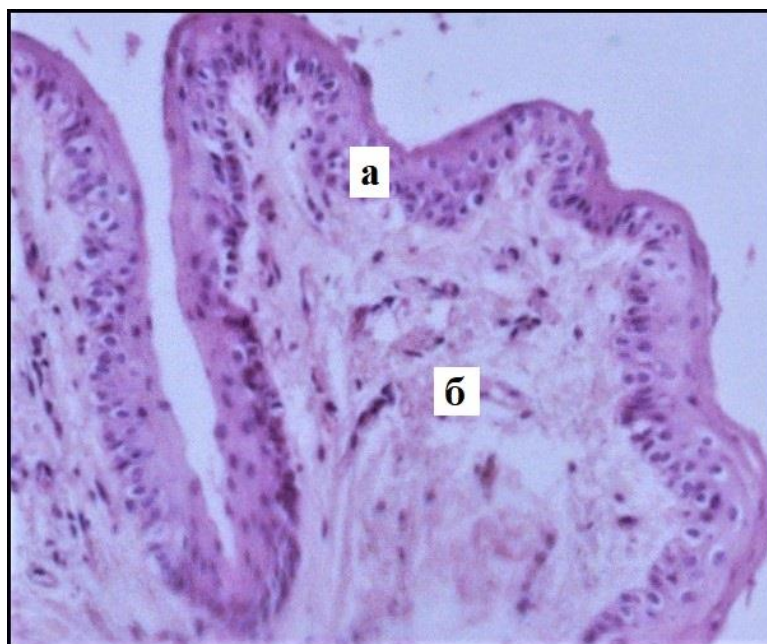


Рисунок 31 – Десна у здоровых животных (многослойный плоский ороговевающий эпителий): а – эпителиальный пласт; б – собственная пластинка слизистой оболочки (окраска гематоксилином-эозином $\times 100$)

В контрольных 1 и 2 группах десна представлена многослойным плоским ороговевающим эпителием (рисунок 31А). Собственная пластинка слизистой оболочки состоит из упорядоченных тонких коллагеновых волокон с низкоактивными фиброцитами. Определяется небольшое количество сосудов в виде артериол, венул и капилляров (рисунок 31Б).

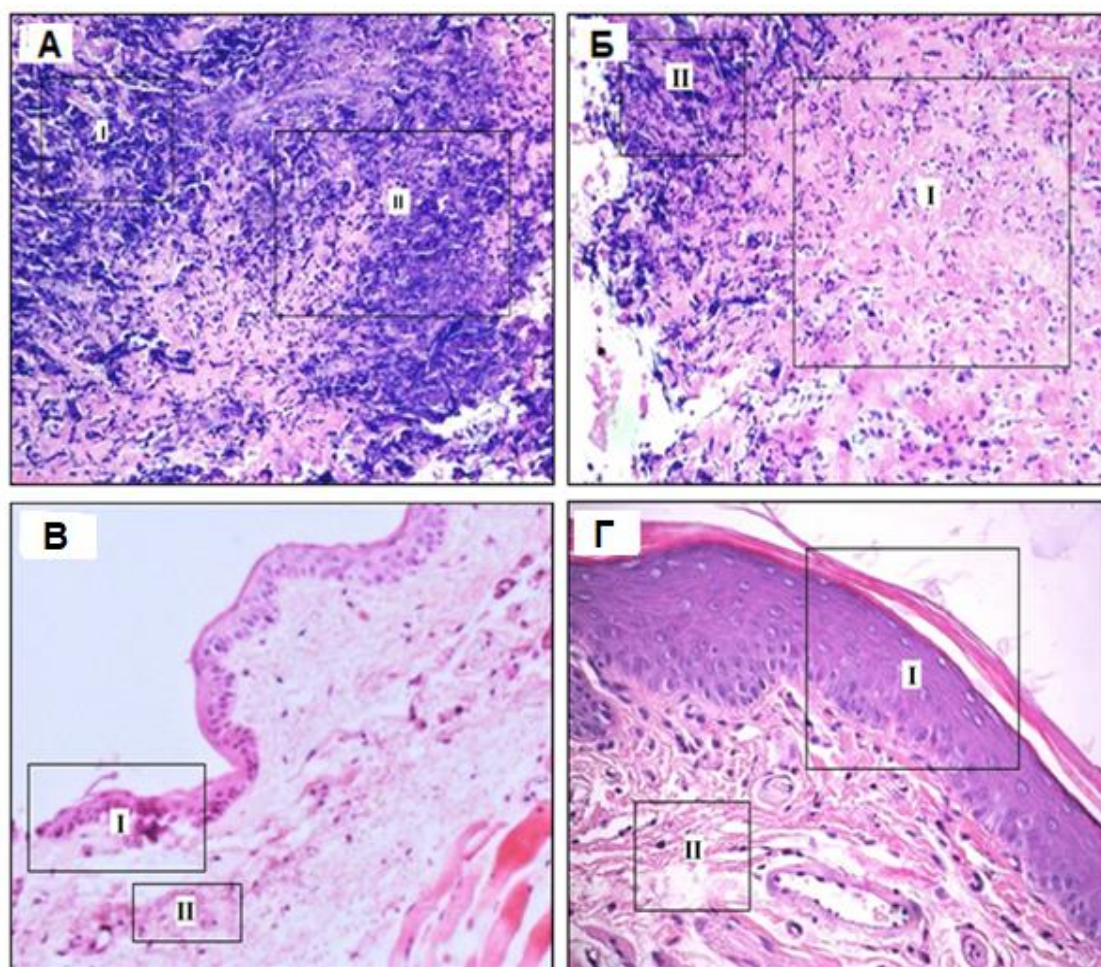


Рисунок 32 – Патоморфологические изменения при воспалении в десне
(окраска гематоксилином-эозином $\times 100$)

В 3-й группе (зима) выявлено более выраженное воспаление по сравнению с животными 4-й группы (лето), обширные участки некроза коллагеновой стромы собственно слизистой оболочки (Рисунок 32А I), увеличение количества гистиоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток (Рисунок 32А II). Лейкоциты располагаются между соединительно-тканными волокнами. Волокна отечны, пропитаны серозным экссудатом. У некоторых животных в пародонте выявлены: разрушение многослойного ороговевающего эпителия, выраженная воспалительная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки, некробиотические изменения клеточных компонентов, мукоидное набухание волокнистых структур стромы.

У животных 4-й группы (лето) диагностированы признаки воспаления: отек и деструкция коллагеновых волокон, образование сильно васкуляризованной грануляционной ткани, с наличием гистиоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток (рисунок 32Б I), и участков деструкции стромы слизистой оболочки десны (рисунок 32Б II).

В 5 группе в промежутках между пучками коллагеновых волокон обнаруживаются округлые полости, сосуды умеренно расширены, воспалительный инфильтрат отсутствует, активно протекают процессы фибриллогенеза. Коллагеновые волокна нормальной структуры, но по сравнению с интактными препаратами пародонта деформированы и утолщены (рисунок 32В II). Многослойный плоский ороговевающий эпителий восстанавливается не полностью, отмечаются кровоизлияния (рисунок 32В I).

Полное разрешение воспалительного процесса, согласно клинко-гистологическим критериям, к концу лечения было достигнуто только в 6 группе, многослойный плоский ороговевающий эпителий (рисунок 32Г I) и коллагеновые волокна имели нормальную гистологическую структуру (Рисунок 32Г II), однако у некоторых животных отмечался акантоз.

Изучено влияние комплексного фитоадаптогена на воспалительный процесс в костной ткани пародонта (рисунок 33).

На рисунке 33А представлен интактный пародонт 1 группы в летний сезон, образованный эпителиальным пластом (рисунок 33А 1), шиповатым слоем (рисунок 33А 2), проникающим в собственную пластинку слизистой оболочки (рисунок 33А 3), без участков резорбции альвеолярной кости (рисунок 33А 4).

На рисунке 33Б представлен экспериментальный пародонтит в 4 группе. Отмечается истончение эпителиального пласта с признаками акантоза (рисунок 33Б 1). Шиповатый слой (рисунок 33Б 2) проникает в собственную пластинку слизистой оболочки с признаками воспалительного процесса (рисунок 33Б 3). Отмечается воспалительная резорбция костной ткани альвеол (рисунок 33Б 4).

На рисунке 30В представлен пародонт 5 группы. Его строение близко по своему гистологическому строению к группе интактных животных, однако в эпителиальном пласте сохраняются признаки акантоза (рисунок 33В 1), шиповатый слой (рисунок 33В 2) проникает в собственную пластинку слизистой оболочки (рисунок 33В 3), без участков резорбции альвеолярной кости (рисунок 33В 4).

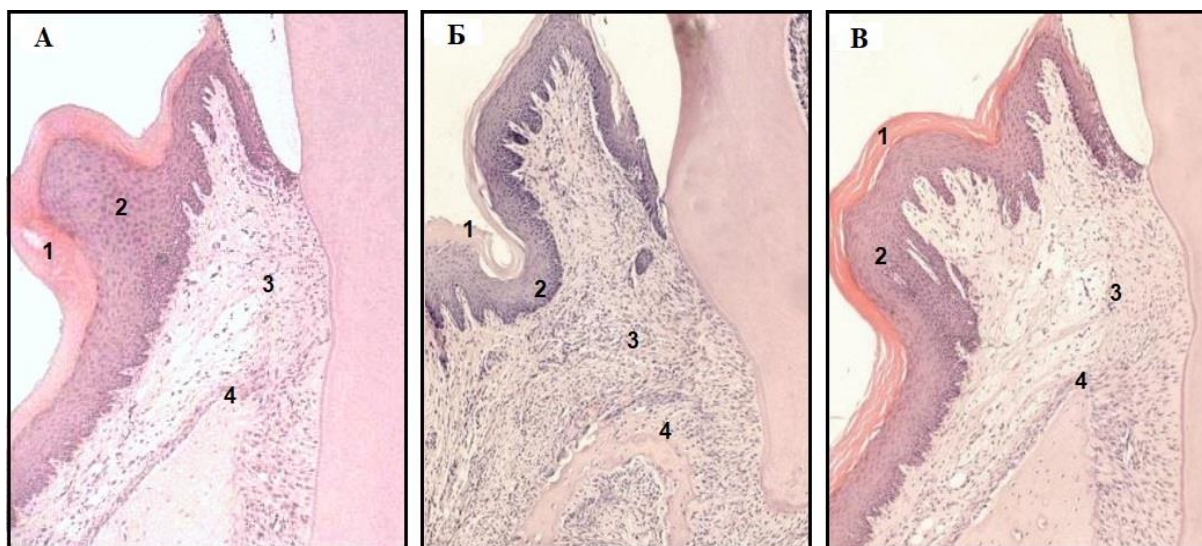


Рисунок 33 – Патоморфологические изменения в пародонте

Примечание: а – интактный пародонт; б – экспериментальный пародонтит; в – коррекция экспериментального пародонтита лечебно-профилактическим режимом приема КФА (окраска гематоксилином-эозином $\times 100$)

Так как при моделировании пародонтита использовали иммобилизационный стресс, поэтому изучали гистологическую структуру надпочечников, как органов, играющих важную роль при стрессе. Исследования, проведённые в зимний сезон у контрольных крыс (1 группа) показали, что надпочечники состояли из коркового (1) и мозгового (2) веществ (рисунок 34А), покрытых соединительнотканной капсулой; клетки клубочковой зоны располагались в кластеры (1), клетки пучковой зоны – в прямые колонны (2), а сетчатой – в виде анастомозирующих шнуров (3), и между рядами клеток от капсулы надпочечника проходили соединительнотканые перегородки с кровеносными сосудами (3) с прилегающей базальной мембраной (рисунок 34Б).

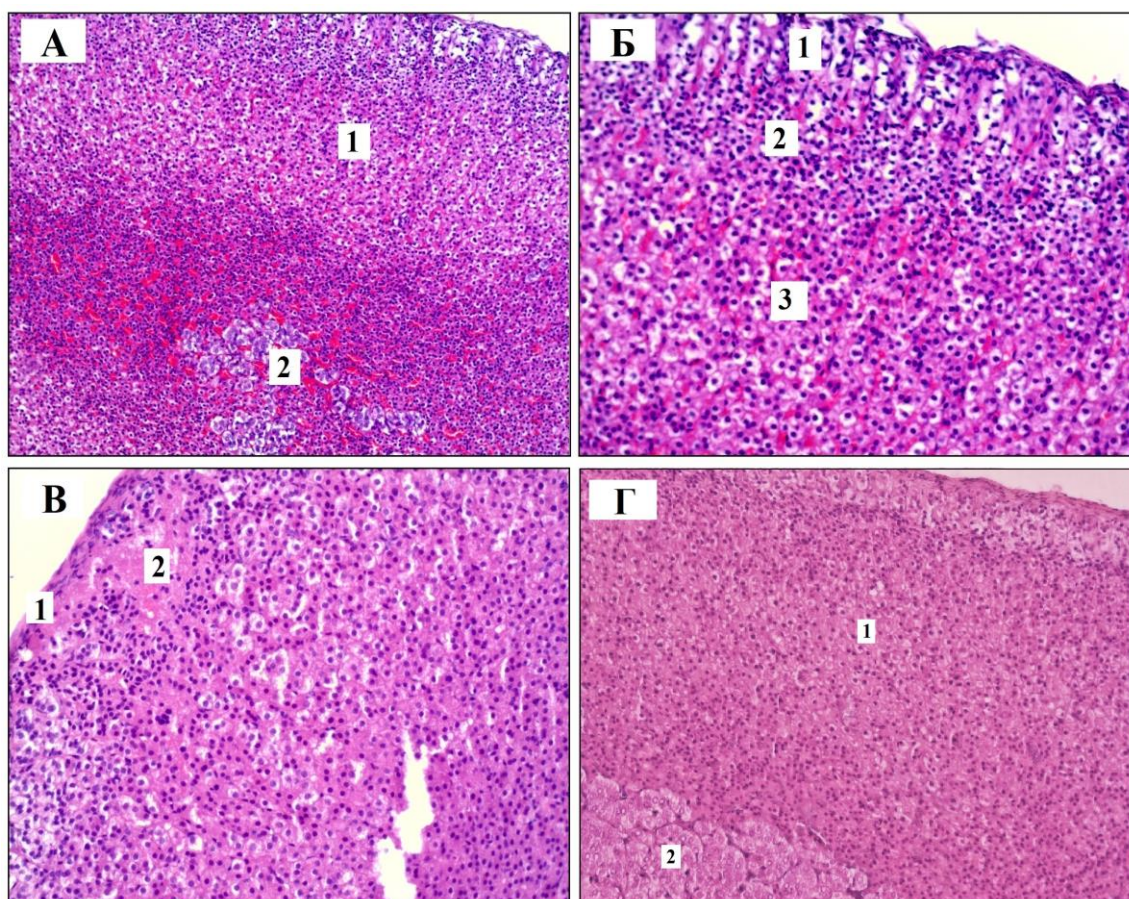


Рисунок 34 – Гистологическая структура надпочечников
(окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$)

У животных с экспериментальным пародонтитом (3 группа) в зимний сезон в надпочечниках наблюдались изменения ширины зон, утолщение соединительнотканной капсулы (1), резкое расширение синусоидальных капилляров, некоторые участки пучковой зоны (2) были разрушены (рисунок 34В). Дифференцировка на светлые и темные эндокриноциты не была выражена, а соединительнотканное пространство между корковым и мозговым веществом утолщено, кровеносные сосуды расширены, отмечалась гиперплазия веретеновидных клеток, а в сетчатой зоне надпочечников были обнаружены вакуолизированные клеточные участки.

В 5-й группе после коррекции комплексным фитоадаптогеном в лечебно-профилактическом режиме надпочечники имели нормальное строение с разделением на корковое и мозговое вещества (рисунок 34 Г, 1 и 2).

Резюме

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что комбинированный стресс, вызванный сочетанием иммобилизации и местного воспаления, вызывает значительные изменения гемодинамики, структурные и тканевые повреждения в оба сезона года, но степень повреждения выше в зимний сезон.

Как показало клиническое обследование тканей пародонта животных всех экспериментальных групп, индекс тяжести пародонтита SP, патоморфологическое исследование тканей пародонта и надпочечников доказывают выраженную эффективность длительной лечебно-профилактической терапии комплексным фитоадаптогеном (28 суток) в лечении пародонтита.

ГЛАВА 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Распределение исследуемых лиц по хронотипу

Каждый участник обследования подписывал информированное согласие участника исследования. Затем респонденты заполняли анкету Остберга (*Приложение А*), после обработки результатов было выявлено следующее распределение по хронотипу (рисунок 35), которое определило схему лечения комплексным фитоадаптогеном.

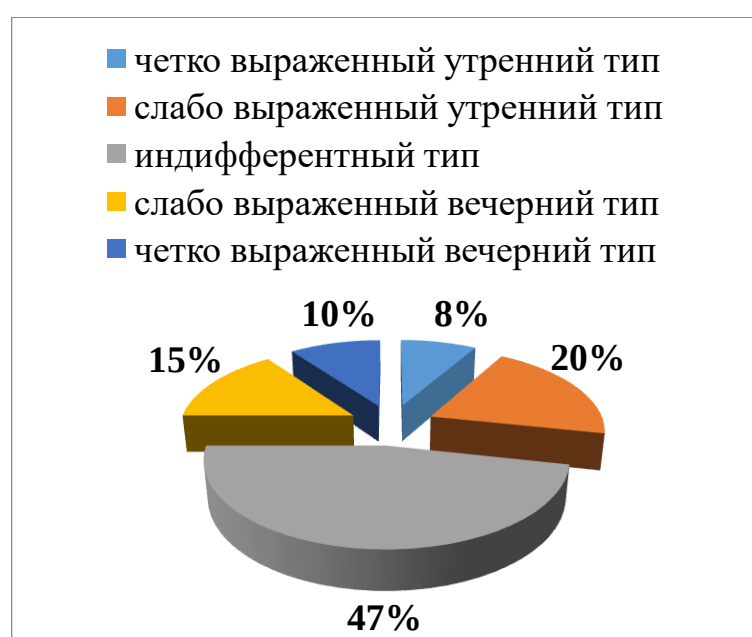


Рисунок 35 – Распределение всех участников исследования по хронотипу

4.2. Динамика клинических показателей в ходе лечебно-профилактических мероприятий

Анализ клинических показателей показал следующие результаты: во 2-й группе с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени после курса комплексной терапии с применением комбинированного антибактериального средства (Амоксициллин + Клавулановая кислота) пациенты жалоб не предъявляли. Отмечена нормализация клинического состояния пародонта: показатели пародонтального (PI), гигиенического (OHI-S)

индексов снизились на 40% ($p=0,005$) и 37% ($p=0,005$) от исходных значений, соответственно.

Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S)

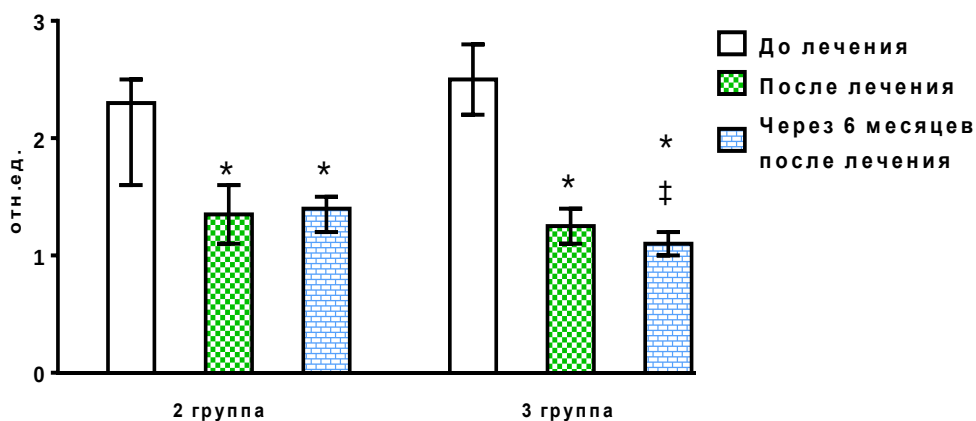


Рисунок 36 – Динамика упрощенного индекса гигиены полости рта John C.

Greene Jack R. Vermillion (OHI-S) до, через 2 недели и 6 месяцев после лечения

Примечание: * (тест Уилкоксона) – по сравнению с показателями до лечения в той же группе, $p<0,05$; † (тест Крускала-Уоллиса) – показатели 3-й группы по отношению ко 2-й группе $p<0,05$; 0,1-0,2 – клинически здоровая десна.

При этом индекс кровоточивости (SBI) также снижался на 45,14% ($p=0,007$), а при обследовании через 6 месяцев выявлено повышение показателя SBI на 65% ($p=0,005$), по сравнению с его уровнем после лечения (обострение воспаления) (рисунок 36,37).

У пациентов 3-й группы с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени после комплексной терапии и приема комплексного фитоадаптогена в течение 28 суток при клиническом обследовании наблюдалось достоверное купирование клинических признаков воспаления, что подтверждалось показателями пародонтальных индексов: пародонтальный индекс PI снизился на 48% ($p=0,005$), индекс кровоточивости SBI – на 54,43% ($p=0,005$), индекс ОHI-S – на 44,08% ($p=0,005$) (рисунок 36,37). Через шесть месяцев после лечения значения клинических показателей оставались близкими к значениям после лечения.

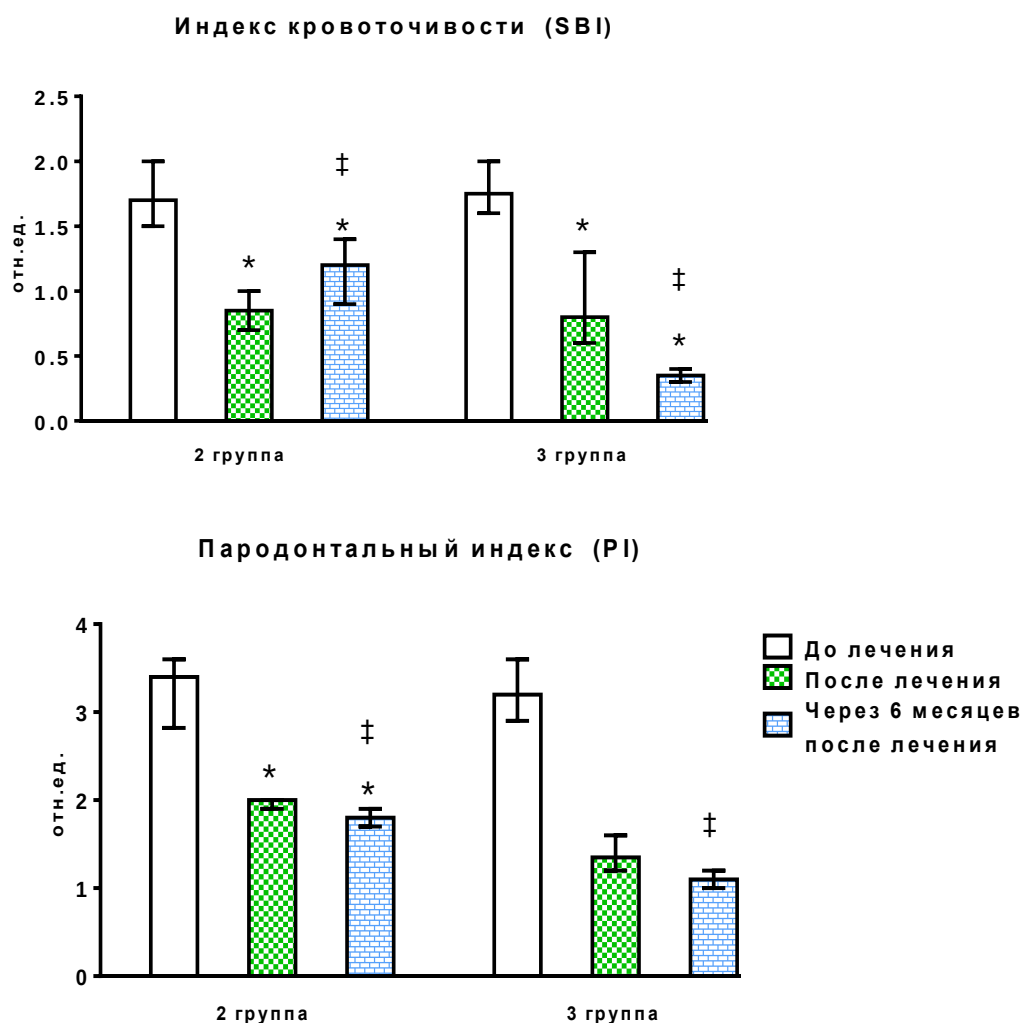


Рисунок 37 – Индекс кровоточивости Muhleman H.R. (SBI) и пародонтальный индекс Russell A. L. (PI) до, через 2 недели и 6 месяцев после лечения

Примечание: * (тест Уилкоксона) – по сравнению с показателями до лечения в той же группе, $p < 0,05$; ‡ (тест Крускала-Уоллиса) – показатели 3-й группы по отношению ко 2-й группе $p < 0,05$; 0,1-0,2 – клинически здоровая десна.

При сравнении исследуемых показателей у пациентов 2-й и 3-й групп, как сразу после лечения, так и через шесть месяцев, у больных, получавших комплексный фитоадаптоген, были ближе к контролю (диапазон нормальных значений оцениваемых индексов – 0,1-0,2 – клинически здоровая десна). Достоверность сравниваемых индексов в группах представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели гигиенического и пародонтальных индексов у обследованных пациентов

Контрольные точки обследования	2 группа	3 группа
ОHI-S упрощенный индекс гигиены полости рта		
До лечения	2,3(2;2,5)	2,2(2;2,4)
Через две недели после лечения	1,4(1,3;1,6) $P^{*(\dagger)}=0,005$	1,15(2,0;2,3) $P^{*(\dagger)}=0,005$ $P^{***(\ddagger)}=0,006$
Через 6 месяцев после лечения	1,25(1,2;1,9) $P^{*(\dagger)}=0,005$	1,0 (1,0;1,1) $P^{*(\dagger)}=0,005$ $P^{**(\dagger)}=0,02$ $P^{***(\ddagger)}=0,007$
SBI индекс кровоточивости		
До лечения	1,7(1,5;2,0)	1,75(1,6;2,0)
Через две недели после лечения	0,85(0,7;1,0) $P^{*\dagger}=0,005$	0,6(0,5;0,7) $P^{*\dagger}=0,005$ $P^{***\ddagger}=0,007$
Через 6 месяцев после лечения	1,1(0,9;1,3) $P^{*\dagger}=0,005$ $P^{**\dagger}=0,005$	0,7(0,6;0,9) $P^{*\dagger}=0,005$ $P^{***\ddagger}=0,005$
PI пародонтальный индекс		
До лечения	3,4(2,88;3,6)	3,2(2,9;3,6)
Через две недели после лечения	2,0 (1,9;2,0) $P^{*\dagger}=0,005$	1,3(1,2;1,9) $P^{*\dagger}=0,005$
Через 6 месяцев после лечения	1,8(1,7;1,9) $P^{*\dagger}=0,005$ $P^{***\ddagger}=0,005$	1,1(1,0;1,2) $P^{*\dagger}=0,005$ $P^{***\ddagger}=0,005$

Примечание: 2 группа – комплексное лечение ХГПЛС с применением антибактериального препарата; 3 группа – комплексное лечение ХГПЛС с 28-ми дневным приёмом КФА на исходном уровне, через две недели и шесть месяцев после лечения; данные в формате Me(Q1;Q3).

Статистически значимые отличия ($\dagger$ тест Уилкоксона, $\ddagger$ тест Крускала–Уоллиса):

- * по сравнению с показателями исходного уровня в той же группе;
- ** по сравнению с показателями после лечения в той же группе;
- *** при сравнении показателей 3-й группы ко 2-й в те же сроки исследования.

4.3. Динамика показателей микроциркуляции у пациентов с хроническим пародонтитом после курсового 28-дневного приема комплексного фитоадаптогена

Анализ параметров микроциркуляции показал, что во 2-й группе систолическая (Vas), диастолическая (Vakd) и средняя (Vam) скорости кровотока достоверно ($p=0,005$) снижаются по сравнению с контролем (здоровый пародонт). После стандартной терапии с применением антибиотика показатели микроциркуляции (систолическая, диастолическая и средняя скорости кровотока), хоть и стали статистически значимо больше значений до начала лечения, но не нормализовались.

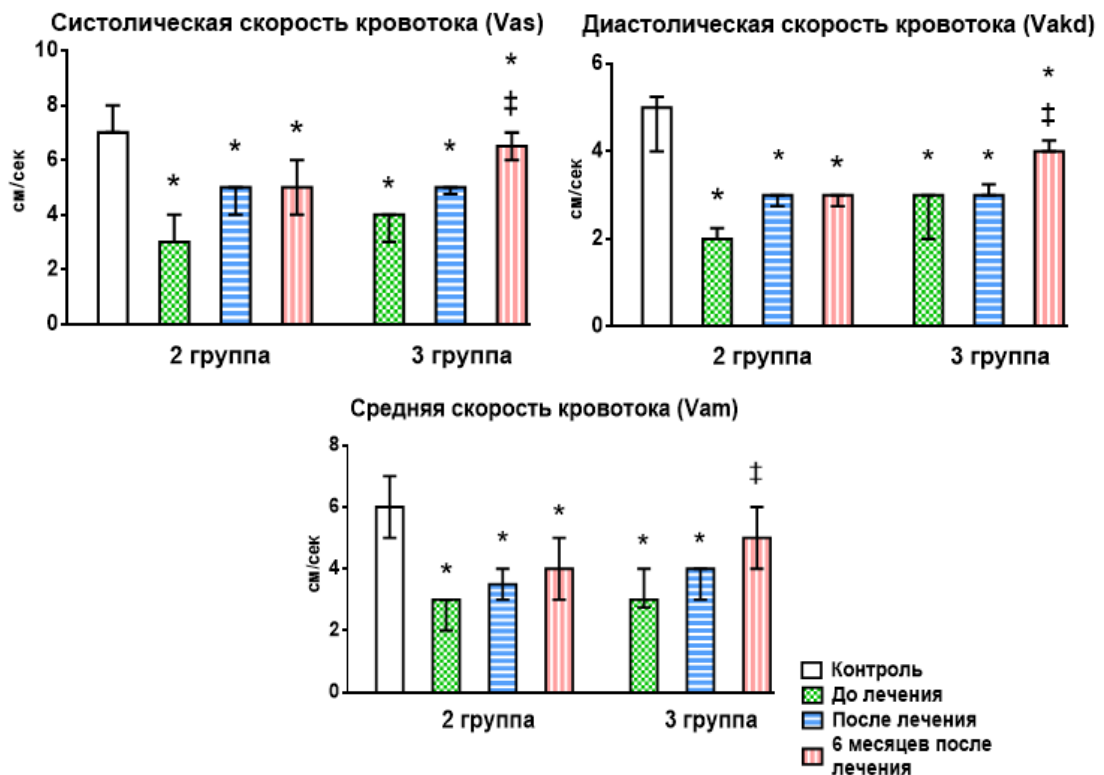


Рисунок 38 – Систолическая (Vas), диастолическая (Vakd) и средняя (Vam) скорости кровотока до, через 2 недели и 6 месяцев после лечения

Примечание: 1 группа – контроль (здоровый пародонт); 2 группа – стандартная терапия пародонтита; 3 группа – стандартная терапия пародонтита + 28-дневное применение КФА; * (тест Уилкоксона) – к контролю, $p<0,05$; ‡ (тест Крускала-Уоллиса) – ко 2 группе в ревалентные сутки, $p<0,05$.

Статистически значимые различия наблюдались также между показателями микроциркуляции через 6 месяцев после лечения и контролем – более низкие

значения относительно контроля систолической (V_{as}) ($P=0,005$), диастолической (V_{akd}) ($P=0,015$) и средней (V_{am}) ($P=0,013$) скоростей кровотока (рисунок 38).

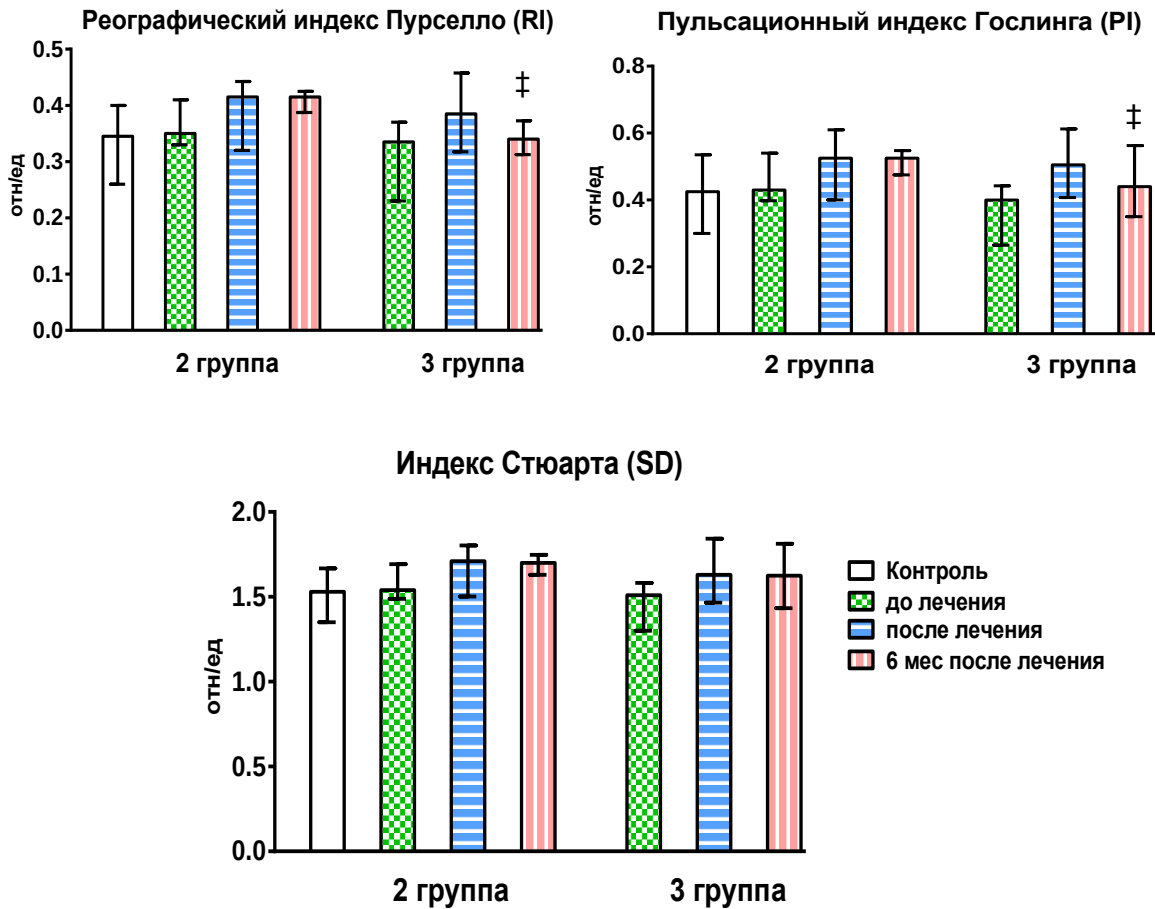


Рисунок 39 – Индексы пульсационный, реографический и Стюарта до, через 2 недели и 6 месяцев после лечения

Примечание: 1 группа – контроль (здоровый пародонт); 2 группа – стандартная терапия пародонтита; 3 группа – стандартная терапия пародонтита + 28-дневное применение КФА. * (тест Уилкоксона) – к контролю, $p<0,05$; [‡] (тест Крускала-Уоллиса) – ко 2 группе в ревалентные сутки, $P<0,05$.

В 3-й группе до начала лечения относительно контроля наблюдалось достоверное снижение всех исследуемых скоростей кровотока, а после 28-дневного приёма КФА систолическая скорость кровотока (V_{as}) статистически значимо повысилась относительно показателей до лечения ($p=0,006$). При этом показатели кровотока через шесть месяцев после прекращения лечения приближались к доверительному интервалу контроля (рисунок 38).

При сравнении данных 2-й и 3-й групп после лечения существенных различий не было обнаружено, а через шесть месяцев у пациентов 3-й группы

параметры микроциркуляции, в том числе и клинические параметры вернулись в доверительный интервал контроля. Это подтверждает большую эффективность комплексной терапии с применением комплексного фитоадаптогена, причём без случаев обострения и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались при приёме антибиотиков (рисунок 38, 39).

4.5. Корреляционный анализ показателей микроциркуляции

Для анализа функциональных взаимосвязей между параметрами микроциркуляции в норме до лечения, после и через 6 месяцев после лечения во 2-й и 3-й группах был проведен корреляционный анализ состояния микроциркуляции в пародонте по Спирмену (Таблица 4). В контрольной группе обнаружены сильные корреляции скоростных характеристик кровотока (Vas, Vakd, Vam) и линейной зависимости пульсационного индекса (PI) и индекса периферического сопротивления (RI).

Во 2-й и 3-й группах до лечения нарушаются функциональные связи между скоростными характеристиками кровотока, уменьшается сила корреляции пульсационного индекса (PI) и индекса периферического сопротивления (RI). Во 2-й и 3-й группах после лечения восстанавливаются функциональные связи между скоростными характеристиками кровотока, сила корреляции между PI и RI близка к контролю. Во 2-й группе через 6 месяцев после лечения наблюдалось нарушение функциональных взаимосвязей между показателями микроциркуляции, что клинически проявлялось обострением воспалительного процесса в пародонте. В 3-й группе, напротив, все функциональные связи между показателями восстановлены и близки к контрольным в 1-й группе (Таблица 4). При дефиците капиллярного кровотока страдают механизмы, регулирующие транкапиллярный обмен и метаболические процессы в тканях.

В норме при проведении корреляционного анализа между показателями микроциркуляции и пародонтальными индексами (SBI и PI) сильных корреляционных связей выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа показателей микроциркуляции с индексом кровоточивости (SBI) в группе комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени с применением антибактериального препарата выявлены сильные отрицательные корреляционные связи RI&SBI ($p=-0,823$, $P=0,003$) и SD&SBI ($p=-0,788$, $P=0,006$) через 6 месяцев после лечения, что говорит об обострении воспалительного процесса в пародонте с преобладанием сосудистых нарушений.

При проведении корреляционного анализа показателей микроциркуляции с пародонтальным индексом (PI) в группе комплексного лечения ХГПЛС с применением антибактериального препарата выявлена отрицательная корреляционная связь средней скорости кровотока (V_{am}) и пульсационного индекса (PI) ($p=-0,635$, $P=0,048$), что говорит о сохранении гипоперфузии после проведенного лечения.

При проведении корреляционного анализа показателей микроциркуляции с пародонтальным индексом (PI) и индексом кровоточивости (SBI) в группе комплексного лечения ХГПЛС с применением фитоадаптогенов патологических корреляционных связей обнаружено не было, что говорит об эффективности проводимого лечения как после, так и через 6 месяцев после проводимого лечения.

Таблица 4 – Корреляционный внутрисистемный анализ микроциркуляторных показателей по методу Спирмена.

Показатели	Контроль		До лечения					
			2 группа		3 группа			
	R	p Value		R	p Value	R		
Vas&Vakd	0,68	0,029	Vakd&RI	-0,64	0,04	Vas&Vam	0,69	0,016
Vas&Vam	0,81	0,004	Vakd&SD	-0,67	0,03	PI&RI	0,81	0,0000
Vakd&RI	-0,63	0,04	PI&RI	0,79	0,0004	PI&SD	0,94	0,0000
Vakd&Vam	0,95	0,0000	PI&SD	0,91	0,0003	RI&SD	0,99	0,0000
PI&RI	0,99	0,0000	RI&SD	0,99	0,0000			
RI&SD	0,99	0,0000						
После лечения								
Vas&Vakd	0,68	0,029	Vas&Vakd	0,74	0,01	Vas&Vm	0,84	0,001
Vas&Vam	0,81	0,004	Vakd&Vam	0,74	0,01	Vakd&PI	-0,71	0,019
Vakd&RI	-0,63	0,04	Vakd&PI	-0,71	0,01	Vakd&RI	-0,8	0,004
Vakd&Vam	0,95	0,0000	PI&RI	0,95	0,0000	PI&RI	0,95	0,0000
PI&RI	0,99	0,0000	PI&SD	0,95	0,0000	Vakd&SD	-0,8	0,004
RI&SD	0,99	0,0000	RI&SD	0,99	0,0000	PI&SD	0,95	0,0000
6 месяцев после лечения								
Vas&Vakd	0,68	0,029	Vakd&Vam	0,72	0,01	Vas&Vam	0,78	0,006
Vas&Vam	0,81	0,004	RI&SD	0,82	0,0001	Vakd&RI	-0,65	0,008
Vakd&RI	-0,63	0,04				Vakd&Vam	0,80	0,02
Vakd&Vam	0,95	0,00002				PI&RI	0,76	0,03
PI&RI	0,99	0,00003				RI&SD	0,84	0,002
RI&SD	0,99	0,0000						

Примечание: Vas – систолическая скорость кровотока в см/сек, Vam – средняя скорость кровотока в см/сек, Vakd – диастолическая скорость кровотока в см/сек, PI – пульсаторный индекс (индекс Голлинга) – индекс пульсации (отражает упруго-эластические свойства сосудов и меняется с возрастом); RI – периферического сопротивления (индекс Пуэрсепо), SD – индекс Стюарта; сила корреляционной связи: сильная – $\pm 0,7$ до ± 1 , средняя – $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$, слабая – 0 до $\pm 0,299$, $P < 0,05$.

Резюме

Полученные результаты доказывают, что комплексная терапия хронического генерализованного пародонтита легкой степени с включением 28-дневного применения фитоадаптогенов *per os* при отсутствии побочных эффектов значительно снижает воспалительный процесс, предотвращает повреждение структур пародонта за счет своих системных эффектов, а именно:

- ✓ во-первых – нормализации микроциркуляции;
- ✓ во-вторых – повышения неспецифической резистентности;
- ✓ в-третьих – антиоксидантного эффекта;
- ✓ в-четвертых – влияния КФА на метаболизм костной ткани.

Важно отметить, что клинические параметры (PI, SBI, OHI-S) и параметры микроциркуляции через 6 месяцев после лечения были значительно ближе к контролю после применения КФА в 3 группе по сравнению со 2 группой, что свидетельствует о пролонгации лечебного эффекта и доказывает наличие профилактического.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В экспериментальном блоке исследования за счет комбинированного стресса (экспериментальный пародонтит + иммобилизационный стресс) развивался выраженный воспалительный процесс в пародонте. Пародонтит – полиэтиологическое заболевание, поэтому в ходе эксперимента моделирование его у крыс линии Wistar осуществлялось следующим образом:

- с одной стороны, местно формировали механическую травму пародонта, обеспечивающую альтеративный компонент воспаления, и исключаящую его регенерацию;
- с другой стороны, крысы подвергались воздействию общих факторов (хронический стресс и высокоуглеводистая диета), которые истощали защитно-компенсаторные и адаптационные механизмы, способствуя снижению реактивности организма и формированию выраженного воспалительного процесса в пародонте.

Таким образом, разработанная модель является абсолютно воспроизводимой и имеет ряд схожих клинических симптомов с пародонтитом у человека (отечность, гиперемия, кровоточивость, подвижность нижних резцов в области лигатуры II, III степеней), сокращено время моделирования до 7 суток, что облегчает тестирование новых лекарственных препаратов для лечения воспаления в тканях пародонта (рисунок 14).

В ходе экспериментального блока исследования получены статистически достоверные данные о наличии сезонной динамики: у здоровых животных – со стороны систолической скорости кровотока (V_{as}) с максимумом в зимний сезон. Экспериментальный пародонтит зимой формируется на максимуме систолического и диастолического компонентов, развивается статистически значимая гиперперфузия (увеличение средней скорости кровотока (V_{am})) со

снижением проницаемости и периферического сопротивления сосудов, что способствует альтерации и подтверждается результатами гистологического исследования, согласуясь с данными о снижении иммунореактивности, и ведет к более выраженному повреждению ритмической организации в зимний период (рисунок 21).

В то же время аналогичная гиперперфузия наблюдается на периферии зимой, что свидетельствует о генерализации процесса за счет комбинированного стресса (рисунок 27). Летом периферические нарушения микроциркуляции проявляются в виде тенденции к увеличению систолического и диастолического компонентов кровотока, а также к снижению пульсационного индекса Гослинга (PI) и реографического индекса Пурселло (RI) (рисунок 27,28).

Таким образом доказано, что экспериментальный пародонтит нарушает ауторегуляцию кровотока и способствует гиперперфузии. Летом степень гиперперфузии меньше, что подтверждается более низким диапазоном значений индекса тяжести пародонтита (SP). При компенсации нарушений микроциркуляции преобладает циркадная составляющая (систолическая скорость кровотока (Vas)). В зимний сезон изменение SP более выраженное, преобладает метаболическая составляющая (диастолическая скорость кровотока (Vakd)). На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что циркадная составляющая более успешно переносит стресс, чем метаболическая.

Иммобилизация животных генерирует окислительный и нитрозативный стрессы. Окислительный, в свою очередь, обладает анальгетическими свойствами, контролируется осью нейроэндокринного стресса в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (в непосредственной близости от супрахиазматического ядра), снижает влияние локального болевого компонента на течение процесса через супраспинальные механизмы ноцицепции, отдавая предпочтение гормональным регуляторам комбинированного стресса. Сама болевая чувствительность имеет ультра-, инфрадианные и сезонные ритмы, а большинство цитохимических показателей содержания бактерицидных, гидролитических и энергетических систем лимфоцитов и нейтрофилов в крови крыс изменяются даже в

инфранианном диапазоне. В нашей работе мы не исследовали болевую чувствительность и активность системы перекисного окисления липидов, хотя предполагаем, что этот факт влияет на результаты исследования.

Важной особенностью исследования являются условия, максимально приближенные к природным, в которых сохраняется НЭИМ-перестройка ультра- и инфраниантных ритмов функциональных систем организма при смене сезонов года, а искусственное наложение ритма дестабилизирует временную организацию и не отражает адаптации к геомагнитным и климатическим условиям окружающей среды. Таким образом, достоверная разница дневной ($P=0,000004$) и ночной ($P=0,000004$) температуры, влажности ($P=0,000005$), атмосферного давления ($P=0,03$) влияет на адаптацию сердечно-сосудистой системы. Наблюдается статистически значимое изменение геомагнитного фона (Рисунок 10,11) с максимумом зимой, но максимальной амплитудой летом.

Летом исследования проводятся на фоне увеличения продолжительности дня, а зимой, наоборот, уменьшения, т. е. без отключения основных сезонных регуляторов нейроэндокринноимунной системы. Исследования на фоне природных сезонов позволяют круглогодичному хронометражу (circannual time keeping) работать с его основной особенностью – прогностической способностью предвидеть и готовиться к предстоящим сезонным изменениям в окружающей среде и генерировать устойчивые годовые циклы, включая изменение фотопериода, а искусственная его модуляция отключает эти механизмы. У здоровых людей функции тканей под влиянием механизма, генерирующего эндогенные ритмы, перепрограммируются между субъективным восприятием зимы и лета (Dorico X.C. et al., 2015), а нарушение естественного сезонного ритма приводит к нарушению адаптивных реакций (Stevenson T.J. et al., 2015).

Приоритет местных процессов в очаге воспаления подтверждают данные патоморфологического исследования. Доказано развитие острого воспалительного процесса в пародонте крыс линии Wistar. Было выявлено более тяжелое течение воспалительного процесса в 3-й группе (зима) по сравнению с животными 4-й группы (лето), обширные участки некроза коллагеновой стромы

собственно слизистой оболочки (рисунок 32А I): эрозивные дефекты с полной или частичной деструкцией эпителиального пласта, выраженной воспалительной реакцией в собственной пластинке, некробиотическими изменениями клеточных компонентов, мукоидным отеком волокнистых компонентов стромы. Данный факт подтверждает более высокий показатель индекса тяжести пародонтита (SP) в данной группе (рисунок 20, таблица 5 (*Приложение Г*)).

Наиболее эффективный лечебно-профилактический режим приема комплексного фитоадаптогена, доказанный как данными микроциркуляции, так и гистологическим исследованием, купирует воспалительный процесс в пародонте. Однако в 5 группе (зима) многослойный плоский ороговевающий эпителий восстанавливается не полностью: в промежутках между пучками коллагеновых волокон обнаруживаются округлые полости, сосуды умеренно расширены, воспалительный инфильтрат полностью рассасывается, коллагеновые волокна нормальной структуры, но по сравнению с интактными препаратами пародонта деформированы и утолщены (рисунок 32В I, II).

Полное разрешение воспалительного процесса, согласно клинко-гистологическим критериям, к концу лечения было достигнуто только в 6 группе, не наблюдалась резорбция костной ткани (рисунок 33В).

В последние годы значительный прогресс в понимании механизмов остеокластогенеза был достигнут благодаря открытию лиганда активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL). RANKL является лигандом для рецепторов RANK на поверхности остеокластов и функционирует как ключевой фактор дифференцировки и активации остеокластов. Остеобласты также секретируют остеопротегерин – гликопротеин, который предотвращает связывание RANK-лиганда с RANK-рецептором (Tobeiha M. et al., 2020).

Глюкокортикоиды являются наиболее важными факторами передачи циркадного времени от супрахиазматического ядра к периферическим остеокластам, и именно периферические часы остеокластов могут регулировать циркадный ритм резорбции кости, регулируя экспрессию катепсина К (CTSK) и ядерного фактора активированных Т-клеток c1 (NFATc1). Глюкокортикоиды,

вырабатываемые при стрессе, влияют на структуры пародонта разнонаправлено. С одной стороны, во время воспаления глюкокортикоиды помогают поддерживать целостность клеточной мембраны даже в присутствии токсинов микроорганизмов, что уменьшает отек и способствует ограничению воспаления в мягких тканях пародонта (усиливает синтез липомодулина, снижает секрецию гистамина) (рисунок 40 е). С другой стороны, длительное избыточное воздействие глюкокортикоидов приводит к быстрой потере костной ткани из-за комбинированного эффекта снижения остеосинтеза и увеличения резорбции кости, поскольку глюкокортикоиды способствуют остеокластогенезу, ингибируя остеопротегерин (OPG) (Chen X. et al., 2018; Tobeiha M. et al., 2020; Pitzurra L. et al., 2020). Соответственно, комбинированный стресс в данном исследовании повышает уровень глюкокортикоидных гормонов, что приводит к доминирующему ответу Th2-клеток и приводит к прогрессированию тяжести воспалительного процесса в пародонте.

Комплексный фитоадаптоген влияет на воспаление в пародонте за счет своих системных эффектов: модулирует синтез адренокортикотропного гормона и кортизола при стрессе, повышает уровень эндорфинов, дофамина, продлевает стадию резистентности триады Селье (Panossian A. et al., 2018; 2019; Dinel A.L. et al., 2019); вторичные метаболиты адаптогенов адаптируют клетки к стрессу (феномен гермезиса или прекоондиционирования) (Panossian A. et al., 2020); под влиянием факторов транскрипции NF-κB (активатор рецептора ядерного фактора каппа-B (RANK)) и FOXO, нейроны адаптируются к стрессу, который играет роль в адаптации НЭИМ системы к фотопериоду (рисунок 40 g) (Brunet A. et al., 2004; Mattson M.P. et al., 2006). Стресс-лимитирующий эффект комплексного фитоадаптогена доказан при исследовании гистологической структуры органов стресса – надпочечников.

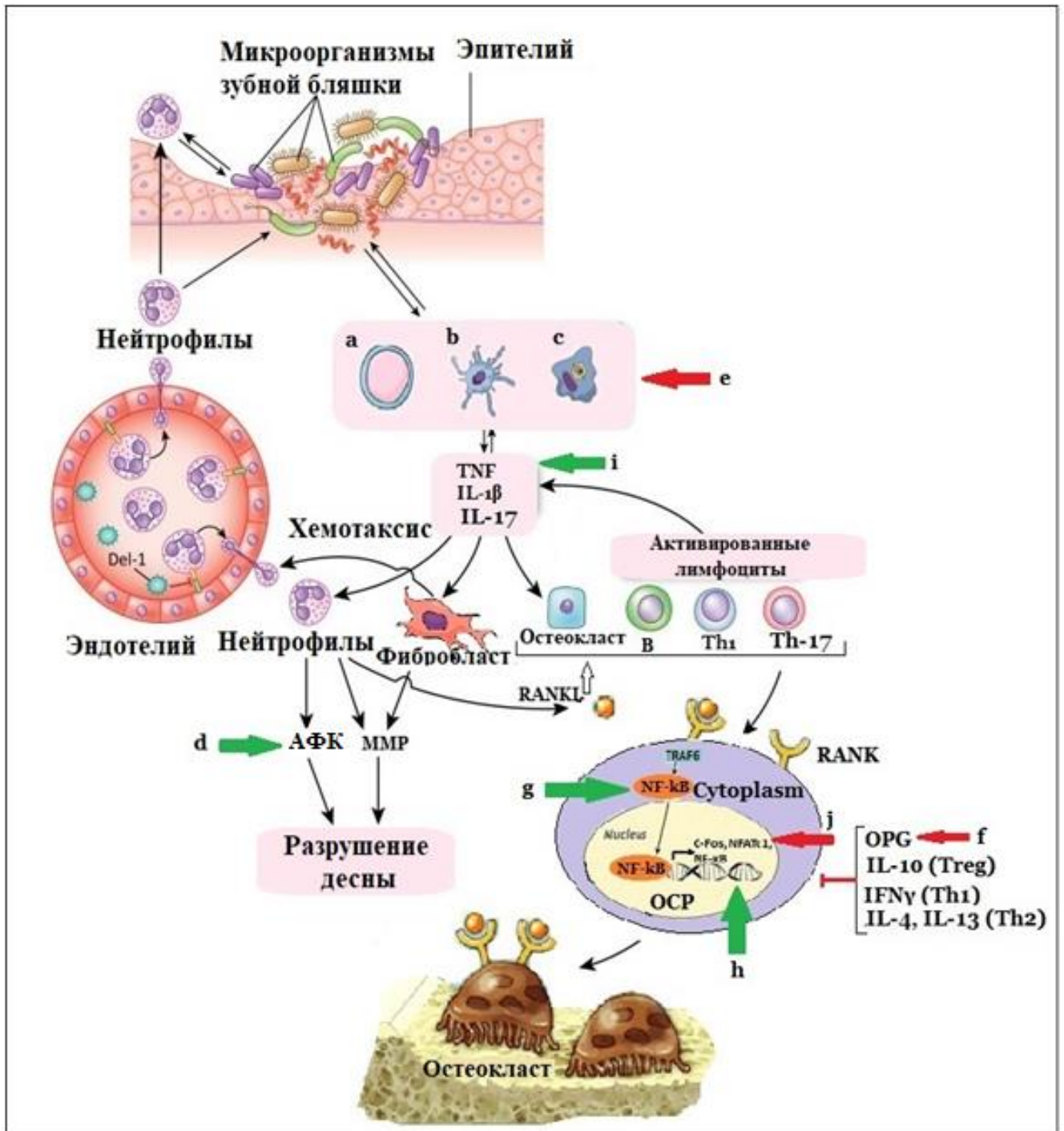


Рисунок 40 – Клеточно-молекулярные механизмы патогенеза хронического пародонтита и их коррекция комплексным фитоадаптогеном

Примечание: а – Т-лимфоцит; b – дендритная клетка; с – макрофаг; красные стрелки – эффекты хронического стресса (e, f, j), зеленые стрелки – эффекты КФА (d, g, h, i). ОСР – предшественник остеокластов; OPG – остеопротегерин; АФК – активные формы кислорода; MMP – матриксные металлопротеиназы; Th – Т-хелперы; TNF – фактор некроза опухоли; RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-B; NF- κ B – активатор рецептора ядерного фактора каппа-B (RANK); TRAF6 – рецептор фактора некроза опухоли; NFATc1 – ядерный фактор активированных Т-клеток.

Глицирризин *Glycyrrhiza glabra* значительно ингибирует RANKL-индуцированный остеокластогенез, подавляя экспрессию ядерного фактора активированных Т-клеток c1 (NFATc1) (рисунок 40 h); глицирризин ингибирует секрецию фактора некроза опухолей- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 (рисунок 40 i), снижает выработку активных форм кислорода в остеокластах, индуцируя фосфорилирование AMPK (AMP-активируемую протеинкиназу), что приводит к усилению активности антиоксидантных ферментов (Li Z. et al., 2018). Применение КФА позволяет получить синергетический эффект при различных патологических состояниях (Panossian A. et al., 2018).

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что комбинированный стресс, вызванный сочетанием иммобилизации и местного воспаления, вызывает значительные изменения гемодинамики, структурные и тканевые повреждения в оба сезона года, но степень повреждения выше в зимний сезон. Применение комплексного фитоадаптогена с преобладающим содержанием солодки голой оказывает выраженный терапевтический эффект, более эффективный в летний сезон за счет менее выраженного повреждения тканей.

Результаты клинического исследования доказывают, что комплексная терапия ХГПЛС с включением 28-дневного приёма комплексного фитоадаптогена при отсутствии побочных эффектов значительно снижает воспалительный процесс. Важно отметить, что клинические параметры (PI, SBI, OHI-S) и параметры микроциркуляции через 6 месяцев после лечения были значительно ближе к контролю после применения КФА в 3 группе по сравнению со 2 группой, что свидетельствует о пролонгации лечебного эффекта и позволяет говорить о наличии профилактического эффекта.

Доминирующим патоморфологическим процессом пародонтита является воспаление, а реализация механизмов воспаления происходит при непосредственном участии системы микроциркуляции. В группах 2 и 3 до лечения систолическая (Vas), диастолическая (Vakd) и средняя (Vam) скорости кровотока значительно снизились по сравнению с контролем, что связано с потерей способности активно сокращаться из-за спазма артериол, венозного

застоя в микроциркуляторном русле с выраженными реологическими нарушениями и стазом (снижение перфузии). Эндотелиальная дисфункция является основным патогенетическим механизмом развития и прогрессирования расстройств микроциркуляции при данной патологии. Это связано с тем, что пародонтопатогенная микрофлора, в частности *Porphyromonas gingivalis*, напрямую влияет на эндотелий сосудов (адгезия, инвазия, оксидативный стресс за счет генерации АФК в эндотелиоцитах), что способствует нарушению его основных функций (Широков В.Ю. и соавт., 2014). Наряду с этим происходит изменение антиагрегантной, антикоагулянтной и фибринолитической активности эндотелия сосудов, что также рассматривают как основной патогенетический механизм внутрисосудистых нарушений микроциркуляции пародонта. Это объясняется следующим (Широков В.Ю. и соавт., 2015; Ferlazo N. et al., 2021):

- ✓ пародонтопатогенная микрофлора повышает экспрессию фактора фон Виллебранда эндотелием, что способствует адгезии к нему тромбоцитов;
- ✓ протеазы пародонтопатогенной микрофлоры снижают экспрессию тромбоцитарно-эндотелиальных молекул клеточной адгезии (PECAM-1), ингибирующих агрегацию тромбоцитов за счет связывания коллагена и гликопротеидного рецептора (GPVI) (проагрегационное действие);
- ✓ эндотелий как под влиянием пародонтопатогенной микрофлоры, так и системного низкоинтенсивного хронического воспаления, стимулирует выработку CD142, и соответственно активирует гемокоагуляционный каскад по внешнему механизму;
- ✓ нарушается фибринолитическая активность за счет повышения продукции тканевого активатора плазминогена (t-PA) и одновременного роста продукции ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI-2);
- ✓ нарушается функция регулятора роста гладкомышечных клеток – повышается выработка эндотелиального фактора роста (VEGF), что вызывает ремоделирование стенок сосудов.

Системный характер эндотелиальной дисфункции при воспалении в тканях пародонта обуславливает их патогенетическую связь с атеросклерозом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и др. (Jepsen S. et al., 2020).

Анализ динамики показателей микроциркуляции до лечения свидетельствует о том, что изменения в микроциркуляции резко нарушают тканевый гомеостаз, саморегуляцию клеток, что приводит к обострению воспалительного процесса в пародонте. В 3 группе (лечебно-профилактический прием комплексного фитоадаптогена) показатели микроциркуляции возвращались в пределы доверительного интервала контроля после лечения. Комплексный фитоадаптоген воздействует на систему гемостаза, а именно: улучшает реологические свойства крови, модулирует свертывающую систему крови и фибринолиза за счет повышения выработки атромбогенных регуляторов – NO, PG E₁, EETs, простаглицлина, тем самым нормализует сосудистый тонус, кровотоков за счет вазодилатации ($\uparrow$ NO) (Арушанян Э.Б. и соавт., 2009; Датиева Ф.С. и соавт., 2012, 2014).

Хронотерапевтический подход к применению комплексного фитоадаптогена улучшает клиническую эффективность комплексной терапии пародонтита (Culnan E. et al., 2019; Janjić K. et al., 2019). Было доказано, что фармакокинетика и фармакодинамика подчиняются суточным ритмам: оптимизация времени приема лекарств с учетом циркадных колебаний может повысить эффективность терапевтических мероприятий (Dallmann R. et al., 2016; Ballesta A., 2017; Culnan E. et al., 2019; Grannel L., 2019). Фитоадаптогены, которые применяются в одно и то же время, становятся химическими факторами поддержания разрушенного социальным ритмом человека биологического суточного ритма, формируя сигналы подстройки ко времени астрономических суток, что также нормализует состояние нейроиммуноэндокринной системы. Хронотерапия также снижает побочные эффекты и повышает общую безопасность лекарств.

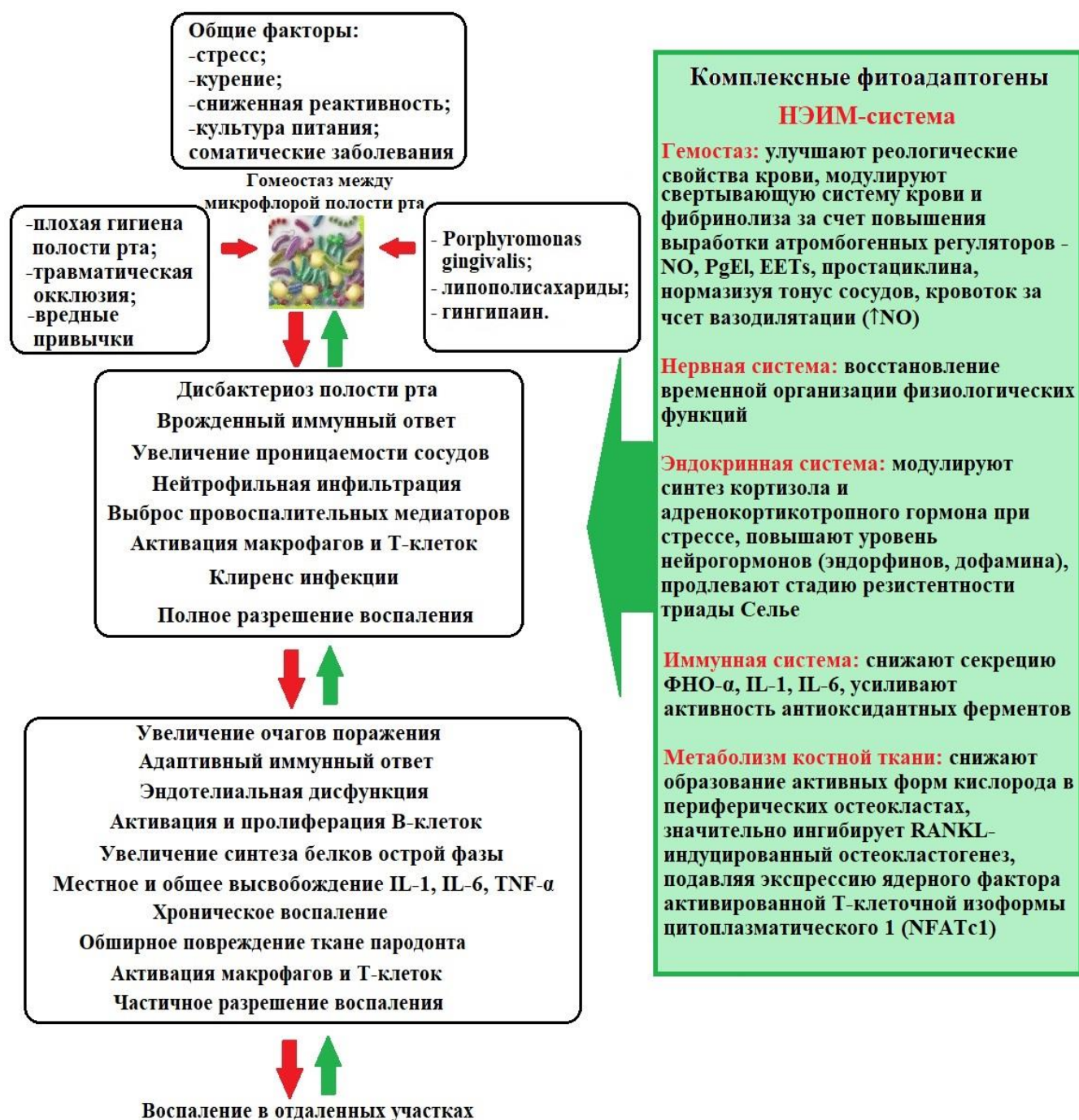


Рисунок 41 – Механизм влияния комплексного фитоадаптогена на течение воспаления в пародонте

Хронотропные эффекты адаптогенов усиливают терапевтический эффект КФА через эпифиз с участием мелатонина и его рецепторов (Арушанян Э.В. и соавт., 2015; Zhang Y. et al., 2020). Мелатонин обладает антистрессовым действием, изменяя биохимические и нейрохимические процессы в

гипоталамических структурах мозга (Kim J. et al., 2013; Dallmann R. et al., 2016; Jin L. et al., 2020).

Впервые в эксперименте и клинике оценена роль комплексного фитоадаптогена в клинических исходах пародонтита, что ранее никогда не изучалось. Доказан выраженный профилактический эффект КФА в процессе динамического наблюдения (6 месяцев). Также главным преимуществом применения КФА является отсутствие необходимости применения антибактериальных препаратов, что исключает риск возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Полученные результаты доказывают, что 28-дневное пероральное применение КФА повышает эффективность комплексной терапии, снижая тяжесть воспалительного процесса в пародонте за счёт системных эффектов:

- ✓ нормализации микроциркуляции;
- ✓ повышения неспецифической резистентности;
- ✓ антиоксидантного эффекта;
- ✓ коррекции метаболизма костной ткани (рисунок 41).

ВЫВОДЫ

1. Наложение металлической лигатуры на нижние резцы крыс линии Wistar с повреждением амелобластического эпителия, иммобилизационный стресс и высокоуглеводистая диета способствуют ускоренному, в течение 7 дней, абсолютному развитию пародонтита с выраженным воспалительным процессом, отёчностью, кровоточивостью, наличием обильного мягкого зубного налета, пародонтальных карманов глубиной до 3 мм, подвижности II степени.
2. Экспериментальный пародонтит вызывает нарушение ауторегуляции кровотока и гиперперфузию со статистически значимым преобладанием: зимой – циркадной составляющей (увеличение систолической скорости кровотока на 40,0%); летом – метаболической (повышение диастолической скорости на 50,0%).
3. При экспериментальном пародонтите лечебно-профилактический приём комплексного фитоадаптогена (солодка голая, родиола розовая, элеутерококк колючий) в течение 28 суток в летний сезон, по сравнению с зимним, более эффективно купирует воспаление в пародонте (восстанавливает многослойный плоский ороговевающий эпителий десны и предотвращает резорбцию костной ткани альвеол), а также предотвращает замещение коркового вещества надпочечников на соединительную ткань.
4. Лечебно-профилактический приём комплексного фитоадаптогена в летний сезон, по сравнению с зимним, нормализует микроциркуляцию пародонта: достоверное снижение систолической, диастолической и средней скоростей кровотока на 33,33%, 25,0% и 31,57% соответственно, увеличение пульсационного индекса на 20,32%.
5. Включение в комплексное лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени 28-дневного хронотерапевтического приёма комплексного фитоадаптогена значительно снижает воспалительный процесс в пародонте, что подтверждается снижением клинических индексов (пародонтального (PI), кровоточивости (SBI),

гигиенического (ОHI-S) на 48%, 57,43%, и 44,08%, соответственно) и параметров микроциркуляции.

6. Добавление фитоадаптогенов к комплексному лечению больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени оказывает выраженный профилактический эффект в отличие от группы сравнения, получающей стандартную схему лечения с применением антибактериального препарата, в которой отмечались обострения воспалительного процесса в период наблюдения (6 месяцев).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная на крысах линии Wistar ускоренная модель создания пародонтита (до 7 суток) имеет абсолютную воспроизводимость и может облегчить тестирование новых лекарственных препаратов.
2. Выявленные сезонные особенности микроциркуляции при воспалении пародонта позволяют разрабатывать новые методы профилактики и лечения с учетом перестройки нейроэндокринноиммунной системы.
3. Для достижения максимального терапевтического эффекта в периоды обострения хронического пародонтита легкой степени, рекомендуемый комплексный фитоадаптоген, состоящий из солодки голой, родиолы розовой и элеутерококка колючего, необходимо назначать в течение 28 суток в зависимости от хронотипа человека по следующей схеме: при утреннем – по 45 капель до 10⁰⁰ часов; при независимом – по 20 капель 3 раза в день; при вечернем – по 30 капель в 14⁰⁰ и 20 капель в 19⁰⁰.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КФА	– комплексный фитоадаптоген
ЛПП	– лечебно-профилактический приём
ЛП	– лечебный приём
ПП	– профилактический приём
ХГП	– хронический генерализованный пародонтит
ОHI-S	– упрощенный индекс гигиены ОHI-S по Greene-Vermillion
PI	– пародонтальный индекс по Russel
SBI	– индекс кровоточивости Мюлеманна в модификации Коула
TNF-α	– фактор некроза опухолей- α
Vas	– максимальная систолическая скорость кровотока
Vakd	– максимальная скорость кровотока во время конечной диастолы
Vam	– средняя скорость кровотока
PI	– пульсационный индекс (индекс Гослинга)
RI	– индекс периферического сопротивления (индекс Пурсело)
SD	– систоло-диастолический индекс (индекс Стюарта)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова, С.А. Микробиологическое обоснование применения фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта / С.А. Абдурахманова, Г.С. Рунова, М.С. Подпорин, Е.В. Царева, Е.В. Ипполитов, В.Н. Царев // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, №3. – С. 196-202.
2. Аверьянов, С.В. Взаимосвязь между зубочелюстными аномалиями и заболеваниями пародонта /Аверьянов С.В., Зубарева А.В. // Проблемы стоматологии. – 2015. –Т.11, №2. – С.46.
3. Алиева, М.С. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита / М.С.Алиева, И.М.Расулов, М.А.Магомедов, Р.Д.Мейланова // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2013. –Т. 22, №1. – С. 25-29.
4. Арушанян, Э.Б. Растительные адаптогены / Э.Б. Арушанян, Э. Бейер. – Ставрополь, 2009. –232 с.
5. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессорном действии адаптогенных средств / Э.Б. Арушанян, Э.В.Бейер // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, №1. – С. 9-12.
6. Атрушкевич, В.Г. Патоморфологическое обоснование новой экспериментальной модели пародонтита / В.Г. Атрушкевич, Берченко Г.Н., К.Д. Школьная // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 8-13.
7. Ашуров, Г.Г. К вопросу о прогрессировании деструктивных явлений в альвеолярном отростке у пациентов с соматическими заболеваниями / Г.Г. Ашуров, Ш.Ф. Джураева, Б.М. Каримов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. - №2. – С. 25-28.
8. Баракат, Ш. Разработка и исследование мягкой лекарственной формы из родиолы розовой / М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, А.И. Сливкин, Б.М. Оздоев, Н.Л. Нам // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. - №1. – С. 159-165.

9. Барнаулов, О.Д. Стресс-лимитирующие свойства классических фитоадаптогенов / О.Д. Барнаулов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – № 3. – С. 40-49.
10. Баяхметова, А.А. Информативность общего анализа крови у больных с пародонтитом / А.А. Баяхметова, А.А. Екешева, А.А. Медетбекова // Путь науки. – 2016. – Т.26, №4. – С. 140-143.
11. Баяхметова, А.А. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры пародонтальных карманов при пародонтите молекулярно-генетическим методом / А.А. Баяхметова, А.А. Екешева // Наука и Мир. – 2016. – Т. 31, №3. – С. 73-76.
12. Буранбаев, Р.З. Способ получения модели пародонтита / Р.З. Буранбаев, Р.А. Мирсаяпов, Ю.Ш. Зарипова и др. // Патент России №2252009. 2005. Бюл. №14.
13. Березина, Н.В. Применение современных средств в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Н.В. Березина, Е.Н. Силантьева, С.М. Кривонос // Стоматология для всех. – 2017. – №2. – С. 26-30.
14. Бочаров, Е.В. Воздействие мультифитоадаптогена в раннем постнатальном онтогенезе, улучшающее выживаемость и соматическое состояние мышей высокоракетной линии / Е.В. Бочаров, Р.В. Карпова, О.А. Бочарова, В.Г. Кучеряну, З.С. Шпрах // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т.16, №1. – С. 76-81.
15. Бочарова, О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И. Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии / О.А. Бочарова, А.Ю. Барышников, М.И. Давыдов - Москва: ООО Медицинское информационное агентство, 2018. – 224 с.
16. Быкова, Н.И. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном воспалении тканей пародонта / Н.И. Быкова, А.В. Одольский, В.А. Григорян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – Т.161, №6. – С. 20-26.

17. Воложин, А.И. Патогенез экспериментального пародонтита у кроликов / А.И. Воложин, С.И. Виноградова // Стоматология. – 1991. – №4. – С. 10-12.
18. Вохминцева, Л.В. Функциональная активность нейтрофилов у крыс с воспалительным процессом в пародонте на фоне пониженной функции щитовидной железы / Л.В. Вохминцева, С.С. Рымарь, Н.Н. Маянская, П.А. Железный // Стоматология. – 2009. – №2. – С. 4-7.
19. Гализина, О.А. Оценка эффективности влияния фитопрепарата для профилактики кариеса зубов на динамику показателей ротовой жидкости / О.А. Гализина, С.И. Морозова, Е.А. Рязанова // Российский стоматологический журнал. – 2013. – №3. – С. 26-30.
20. Галиуллина, Э.Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза / Э.Ф. Галиуллина // Пародонтология. – 2017. – Т.22, №2. – С. 21-24.
21. Гараев, З.И. Сравнительно-гистологическая характеристика десневой ткани кроликов при экспериментальном пародонтите / З.И. Гараев, А.Ч. Пашаев, И.А. Гасанов, А.В. Оруджев // Пародонтология. – 2010. – Т.15, № 2. – С. 8-12.
22. Глазунов, О.А. Экспериментальное обоснование применения комплекса адаптогенов, витаминов и минералов при пародонтите у лиц пожилого возраста / О.А. Глазунов, А.Е. Корнийчук, О.А. Макаренко // Вестник стоматологии. – 2013. – Т.83, №2. – С. 10-15.
23. Гожая, Л.Д. Роль травмы металлическими зубными протезами в патогенезе пародонтита / Л.Д. Гожая // Пародонтология. – 2012. – №3. – С. 12-15.
24. Грудянов, А.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению эндодонто-пародонтальных поражений / А.И. Грудянов, М.К. Макеева, Н.В. Пятигорская // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – №8. – С. 34-36.
25. Гусев, Е.Ю. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 4. – С.31-36.

26. Датиева, Ф.С. Комплексные фитоадаптогены горных и предгорных районов Северной Осетии-Алании и их возможная роль в профилактике нарушений здоровья населения / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, И.Р. Тагаева, Л.Т. Урумова, Н.К. Ботоева // Устойчивое развитие горных территорий. – 2011. – Т.8, №2. – С. 41-44.
27. Датиева, Ф.С. Влияние комплексного фитоадаптогена «Биоритм-Э» на агрегацию тромбоцитов в эксперименте / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, И.Р. Тагаева, М.И. Нартикоева // Сборник научных тезисов и статей "Здоровье и образование в XXI веке". – 2011. – Т.13, №2. – С. 222-223.
28. Датиева Ф.С. Комплексные фитоадаптогены горных и предгорных районов Северного Кавказа и их возможная роль в профилактике нарушений здоровья населения / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, И.Р. Тагаева, Л.Т. Урумова, Н.К. Ботоева // Устойчивое развитие горных территорий. – 2011. – №2. – С. 41-45.
29. Датиева Ф.С., Дзампаева Ж.В. Пат. 2700571 Рос. Федерация, МПК А61К 36/484, А61К 36/41, А61К 36/254, А61Р1/02. Способ коррекции нарушений микроциркуляции при экспериментальном воспалении в тканях пародонта / заявитель и патентообладатель Владикавказский научный центр РАН - №2019115419; заявл. 20.05.2019; опубл. 18.09.2019. Бюл. №26.
30. Датиева Ф.С., Дзампаева Ж.В. Пат. 2716162 Рос. Федерация, МПК А61К 36/254, А61К 36/41, А61К 36/484, А61Р 1/02. Способ лечения и профилактики хронического пародонта легкой степени тяжести / заявитель и патентообладатель Владикавказский научный центр РАН - № 2019137264; заявл. 19.11.2019; опубл. 06.03.2020. Бюл. №7.
31. Датиева Ф.С., Хетагурова Л.Г., Урумова Л.Т. Сезонная динамика показателей гемостаза и микроциркуляции при экспериментальной ожоговой травме на фоне коррекции комплексными фитоадаптогенами // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. – С. 1121.
32. Дзампаева Ж.В., Датиева Ф.С., Епхиев А.А., Дзараева Л.Б. Пат. 2699497 Рос. Федерация, МПК51 G 09 B 23/28. Способ моделирования пародонтита в

- эксперименте / заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская Государственная Медицинская Академия». – №2017139046; заявл. 9.11.2017; опубл. 05.09.2019. Бюл. №25;
- 33.Дзампаева, Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / Ж.В. Дзампаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 5. – С. 103-110.
- 34.Дмитриева, Л.А. Пародонтология: национальное руководство / Л.А. Дмитриева. – М., 2013. – С. 1-704.
- 35.Доменюк, Д.А. Особенности микроциркуляции в тканях десны у пациентов с краудингом резцов / Д.А. Доменюк // Фармация и фармакология. – 2015. – Т. 3, № 2. – С. 44-51.
- 36.Доровских, В.А. Сравнительная оценка фитоадаптогенов при окислительном стрессе / Н.В. Симонова, М.С. Тонконогова, О.П. Пнюхтин, Н.П. Симонова// Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – №.55. – С. 95-100.
- 37.Есипова, А.А. Хронические воспалительные заболевания пародонта как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у жителей европейского севера / А.А. Есипова, Т.В. Вилова // Врач-аспирант. – 2016. – №3.1. – С. 170-177.
- 38.Жулев, Е.Н. Экспериментальное моделирование воспалительных заболеваний пародонта / Е.Н. Жулев, А.В. Кочубейник, Р.Д. Лапшин // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 744-747.
- 39.Забродин, О.Н. Концепция об адаптогенах в аспекте учения о нервной трофике / О.Н. Забродин, Н.В. Лазарева // Психофармакология и биологическая наркология. – 2005. – Т.5, №4. – С.1108-1112.
- 40.Запорожская-Абрамова, Е.С. Профилактика кариеса и гингивита при нормализации микробиоценоза полости рта у детей лечебно-профилактическими фитопрепаратами: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.01.14 / Е.С. Запорожская-Абрамова – Москва, 2012. – 23 с.

- 41.Зубачик, В.М. Модель пародонтита на фоне гиперпаратиреоза / В.М. Зубачик, Л.Ю. Минько, И.П. Патерега // Вестник стоматологии. – 2011. – Т.76, № 3. – С. 18-22.
- 42.Казанцев, А.В. Гендерные особенности агрегационных свойств тромбоцитов у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / А.В. Казанцев, Д.Е. Суетенков // Пародонтология. – 2014. – №1. – С. 7-12.
- 43.Камашан, М.А. Пародонтит как показание к операции удаления зуба. Распространенность пародонтита у лиц разных возрастных групп / М.А. Камышан, Н.Н. Письменова, А.В. Ярошкевич, Э.И. Иванова, И.Б. Оганесова // В сб.: Современные методы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний. – 2018. – С. 280-283.
- 44.Капранова, В.В. Роль генетических полиморфизмов в развитии пародонтита / В.В. Капранова, Р.И. Асадов, В.Д. Дорохова // Научный альманах. – 2017. – Т.28, №3. – С. 347-350.
- 45.Кароматов, И.Д. Адаптоген – электерококк, свободоягодник колючий (обзор литературы) / И.Д. Кароматов, З.Т. Набиева // Биология и интегративная медицина. – 2017. – №.11. – С. 147-160.
- 46.Кароматов, И.Д. Некоторые перспективы применения фитотерапии в спортивной медицине. / И.Д. Кароматов, С.С. Каттаев // Биология и интегративная медицина. – 2018. – №6. – С. 125-135.
- 47.Кароматов, И.Д. Растение адаптоген – родиола / И.Д. Кароматов, Г.С. Юсупова // Биология и интегративная медицина. - 2018. - №6. - С.209-240.
- 48.Ковалевский, А.М. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / А.М. Ковалевский, В.А. Ковалевский// Институт стоматологии. – 2017. – Т.77, №4. – С. 88-90.
- 49.Козлов, В.И. Развитие системы микроциркуляции / В.И. Козлов // – Москва: Российский университет дружбы народов, 2012. – 314 с.
- 50.Козырева, З.К. Комплексная восстановительная терапия при хронических гингивитах / З.К. Козырева, С.Н. Гонтарев, К.М. Козырев, Н.Г. Дзадзиева,

- Л.Т. Гиоева // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – №25. – С. 14-24.
51. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров – Москва: Медицина, 1989. – 400 с.
52. Косенко, К.Н. Модель нарушения метаболизма соединительно-тканного матрикса пародонта крыс / К.Н. Косенко, Е.К. Ткаченко, Н.Г. Новосельская, В.Е. Бреус // Вестник стоматологии. – 2012. – Т. 79, № 2. – С. 2-6.
53. Кочетов, А.Г. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А.Г. Кочетов (и др.). – Москва: РКНПК, 2012. – 42 с
54. Кочиева, И.В. Влияние табакокурения на микроциркуляцию в тканях пародонта / И.В. Кочиева, С.Н. Мкртчян, С.К. Хетагуров // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 23-24.
55. Кражан, Д.С. Отдаленные результаты лечения воспалительных заболеваний пародонта с применением иммобилизованных растительных препаратов / Д.С. Кражан, И.А. Кражан, Н.Н. Гаража, А.О. Готлиб, Д.Д. Батчаева, К.Ю. Демина // В сб.: Актуальные вопросы клинической стоматологии. – 2016. – С. 74-77.
56. Кречина, Е.К. Современный подход к оценке показателей микрогемодинамики в тканях пародонта / Е.К. Кречина, Т.Н. Смирнова // Стоматология. – 2017. – Т.96, №1. – С.28-32.
57. Кречина, Е.К. Корреляционный анализ показателей микроциркуляции в тканях пародонта / Е.К. Кречина, Т.Н. Смирнова, Ф.К. Мустафина, Е.В. Рожнова // Стоматология. – 2016. – №6. – С. 93-94.
58. Кречина, Е.К. Гемодинамика тканевого кровотока при воспалительных заболеваниях пародонта / Е.К. Кречина // Стоматология. – 2015. – №6 – С.83-84
59. Кречина, Е.К. Микроциркуляция в тканях десны пародонта / Е.К. Кречина, В.И. Козлов, В.В. Маслова. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 75 с.

60. Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляторная патология: Рук-во для врачей и биологов / Г.Н. Крыжановский. – Москва: Медицина, 2002. – 632 с.
61. Курманалина, М.А. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматической патологии / М.А. Курманалина, Р.М. Ураз // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2015. – Т. 47, №3. – С. 19-23.
62. Ланг, Т.А. Описание статистики в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик. - Москва: Практическая медицина, 2011. – 477 с.
63. Льянова, Д.К. Характеристика параметров воспалительных цитокинов в процессе развития пародонтита на фоне сахарного диабета / Д.К. Льянова, Т.К. Льянова // Евразийское Научное Объединение. – 2017. – Т.24, №2. – С. 72-76.
64. Микляев, С.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний пародонта /С.В. Микляев, О.М. Леонова, А.В. Сущенко// Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №2. – С. 15.
65. Микляев, С.В. Изучение качества жизни у пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями пародонта / С.В. Микляев, О.М. Леонова, В.К. Глазьев и др. // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т. 22, №1. – С. 187-192.
66. Намханов, В.В. Состояние пародонта в зависимости от потери минеральной плотности костной ткани человек / В.В. Намханов, Б.А. Будаев, Ю.Л. Писаревский // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера. – 2016. – С. 203.
67. Наумов, С.С. Хронофармакологические особенности нейрорепаративных свойств адаптогенных веществ / С.С. Наумов // Вестник молодого ученого. – 2013. – №2. – С. 27-30.
68. Наумова, В.Н. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы / В.Н. Наумова, С.В. Туркина, Е.Е. Маслак // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 2, № 50. – С. 25-28.

- 69.Никонов, П.К. Основы современной фитотерапии / П.К. Никонов, Б.М. Мануйлов. - Москва: Издательство «Медицина», 2005. – С. 20 - 26.
- 70.Николаева, А.В. Моделирование экспериментального пародонтита у крыс в условиях токсической гипоэстрогении / А.В.Николаева // Лабораторная диагностика Восточная Европа. – 2015. – Т 14, №2. – С. 100-106.
- 71.Николаева, А.В. Разработка экспериментальной модели пародонтита с помощью гиалуронидазы / А.В. Николаева, С.А. Шнайдер, Е.К. Ткаченко// Вестник стоматологии. – 2014. – Т.89, № 4. – С. 5-8.
- 72.Николаева, А.В. Влияние препарата полифенолов травы горца птичьего на состояние межклеточного матрикса пародонта крыс в условиях моделирования пародонтита / А.В. Николаева, С.А. Шнайдер, Е.К. Ткаченко // Вестник стоматологии. – 2015. – Т.90, №1. – С. 2-6.
- 73.Николаева, А.В. Экспериментальная модель нарушений структурно-функционального состояния соединительно-тканного матрикса пародонта / А.В. Николаева // Лабораторная диагностика Восточная Европа. – 2014. – Т.10, №2. – С. 121-127.
- 74.Осипова, Ю.Л. Патогенетическая взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, Е.В. Токмакова, Л.В. Башкова // Фундаментальные исследования. – 2015. – №7. – С. 1397-1400.
- 75.Орехова, Л.Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, Ю.С. Бурлакова // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 34-39.
- 76.Орехова, Л.Ю. Прогнозирование состояние пародонта у курильщиков / Л.Ю. Орехова, М.В. Осипова // Пародонтология. – 2012. – №1. – С. 42-46.
- 77.Парахонский, А.П. Роль цитокинов в патогенезе пародонтита / А.П. Парахонский, Н.Ю. Перова // Естественно-гуманитарные исследования. – 2015. – Т.7, №1. – С. 75-81.
- 78.Парфенова, С.В. Показатели функциональной активности тромбоцитов как диагностический критерий воспалительных заболеваний пародонта / С.В.

- Парфенова // Фундаментальные исследования. – Саратов. – 2012. – № 5. – С. 330-333.
79. Перцов, С.С. Роль мелатонина в механизмах формирования стрессорных состояний // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 101-102.
80. Петров, А.А. Изучение воздействия употребления кофе и курения сигарет на полость рта и ткани пародонта // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, №3. – С. 245-250.
81. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2010. – 169 с.
82. Поленов, С.А. Основы микроциркуляции / С.А. Поленов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – № 1. – С. 14-20.
83. Попович, И.Ю. Системное воспаление низкой интенсивности как причина и следствие воспалительно-дистрофических болезней пародонта / И.Ю. Попович, М.С. Расин, Т.А. Петрушанко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – Т.139, №4. – С. 65-69.
84. Пшенникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – №4. – С. 7 – 16.
85. Рабинович, И.М. Изучение системы микроциркуляции при хейлите методом компьютерной капилляроскопии / И.М. Рабинович (и др.) // Клиническая стоматология. – 2015. – Т.73, №1. – С.27-29.
86. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Медиа Сфера, 2002. – 70 с. 99.
87. Рогаткин, Д.А. Индивидуальная вариабельность параметров микроциркуляции крови и проблемы функциональной диагностики системы микроциркуляции / Д.А. Рогаткин, Д.Г. Лапитан, Д.С. Макаров //

- Функциональная диагностика: Материалы IX Международной конференции. – Москва, 2012. – С. 24-25.
88. Руманова, А.И. Иммунологические аспекты патогенезы хронического генерализованного пародонтита / Руманова А.И. // В сборнике: Стоматология Большого Урала III Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии. Под ред. Ковтун О.П.; Уральский государственный медицинский университет, Институт геологии и геохимии им. академика Заварицкого, Институт органического синтеза им. академика И.Я. Постовского. – Екатеринбург, – 2015. 126 с.
89. Руманова, А.И. Характеристика лейкограммы крови десны при генерализованном пародонтите / А.И. Руманова, Е.В. Жданова, М.В. Корнеева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №4. – С.40-43.
90. Сабирова, А.И. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом / А.И. Сабирова // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2016. – Т. 16, №7. – С. 102-105.
91. Саркисян, В.М. Морфологические особенности десен разных биотипов / В.М.Саркисян // Пародонтология. – 2012. – Т.62, № 1. – С. 26-29.
92. Светлакова, Е.Н. Способ моделирования экспериментального пародонтита / Е.Н. Светлакова, Л.Г. Полушина, А.Ю. Максимова // патент на изобретение RU 2654598 от 05.04.2017.
93. Серёгина, Е.К. Оценка фармакологической активности новых фармацевтических композиций, содержащих адаптогены, в условиях эксперимента / Е.К. Серёгина, И.М. Фатихов, Ю.С. Неволин // Биомедицина. – 2011. – №4. – С. 126-128.
94. Сирак, С.В. Ферментативные защитные механизмы пародонта при экспериментальном воспалении // С.В. Сирак, Н.И. Быкова, Е.В. Щетинин и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т.12, №4. – С. 414-417.

95. Патент № 2676649 С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/28. Способ получения экспериментальной модели пародонтита: № 2017135879: заявл. 09.10.2017: опубл. 09.01.2019 / С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, Н. И. Быкова [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ.
96. Смирнова, И.П. Использование растительных экстрактов в создании лекарственных разной терапевтической направленности / И.П. Смирнова, О.А. Семкина, О.В. Бондаренко // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 3-4. – С. 30-34.
97. Смирнова, Т.Н. Критерии оценки микрогемодинамических нарушений в тканях пародонта / Т.Н. Смирнова // Стоматология. – 2016. – №3 – С.73-74.
98. Студенцов, Е.П. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков / Е.П. Студенцов, С.М. Рамш, Н.Г. Казурова, О.В. Непорожнева, А.В. Гарабаджиу, Т.А. Кочина, М.Г. Воронков, В.А. Кузнецов, Д.В. Криворотов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №4. – С.5-7.
99. Субанова, А.А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы) / А.А. Субанова // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2015. – Т. 15, №7. – С. 152-155.
100. Сутаева, Т.Р. Пародонтит и соматические заболевания / Т.Р. Сутаева, С.Р. Минкаилова, П.Р. Багатаева, Л.М. Магомедова // Стоматология большого Урала на рубеже веков. К 100-летию ПГМУ им. акад. Е.А.Вагнера: мат. всерос. конгресса. – 2015. – С. 104-108.
101. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса - М.: Медицина, 1981. – 232 с.
102. Тарасенко, С.В. Современная концепция взаимосвязи этиологии и патогенеза болезней пародонта и ревматоидного артрита (обзор литературы)

- / С.В. Тарасенко, А.А. Макаревич// Институт стоматологии. – 2017. – Т.75, № 2. – С. 42-45.
103. Тимофеев, Н.П. Номенклатура фитоадаптогенов РФ: динамика спроса и предложений / Н.П. Тимофеев // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. – 2016. – №12. – С. 499-502
 104. Тимофеев Н.П. Сравнительная активность и эффективность растительных адаптогенов / Н.П. Тимофеев // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. – 2016. – №12. – С. 502-505.
 105. Тирская, О.И. Характеристика воспалительного процесса у экспериментальных животных при моделировании пародонтита / О.И. Тирская, О.П. Самойлова, С.Ю. Бывальцева // В сборнике: Наука, Практика и перспективы XXI века: Международная научно-практическая конференция. – 2015. – С. 268-271.
 106. Тирская, О.И. Структура нижних резцов и их пародонта у крыс // Сибирский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 62-64.
 107. Усманова, И.Н. Динамика морфологических изменений в тканях пародонта у лиц молодого возраста / И.Н. Усманова, Л.П. Герасимова, И.Р. Усманов, М.А. Аль-Кофиш // Сборник научных статей Всероссийской научно-практической конференции. – 2017. – С. 294-298.
 108. Успенская, И.В. Стоматологическая заболеваемость и первичная стоматологическая помощь населению / И.В.Успенская, Е.В.Манухина, С.В.Юрина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. – №6. – С. 401-405.
 109. Фирсова, И.В. Диагностика микроциркуляции при воспалительных заболеваниях полости рта / И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова, Н.В. Питерская, А.А. Мулина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 2, № 58. – С. 115-118.
 110. Фисун, А.Я. «Очаговая инфекция» - фактор риска или патогенетическая основа возникновения заболеваний системы кровообращения / А.Я. Фисун,

- Д.В. Черкашин, Р.Г. Макиев, П.Ю. Кириченко // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – Т.51, №3. – С. 7-16.
111. Хетагурова, Л.Г. Стресс (хрономедицинские аспекты) / Л.Г. Хетагурова, Л.Т. Урумова, Н.К. Ботоева, О.Г. Лунева, Т.М. Гатагонова, И.Р. Тагаева, Ф.С. Датиева, Н.О. Медоева, В.А. Беляева. – Владикавказ, 2010. – С. 1-192.
 112. Царев, В.Н. Антибиотикотерапия в стоматологии / Р.В. Ушаков. – Москва, 2004. – С. 1-143.
 113. Цепов, Л.М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы) / Л.М. Цепов, Е.Л. Цепова, А.Л. Цепов // Пародонтология. – 2014. – Т. 19, №3. – С. 3-6.
 114. Цепов, Л.М. Хронический генерализованный пародонтит: от патогенеза к лечению / Л.М. Цепов, Н.А. Голева, М.М. Нестерова // Дентал Юг. – 2010. - №9. – С. 32-34.
 115. Цепов, Л.М., Хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит: общие истоки, последовательный переход? (дискуссия) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, М.М. Нестерова, Е.В. Петрова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, № 3. – С. 198-205.
 116. Цепов, Л.М. Патогенетические особенности формирования хронической воспалительной патологии пародонта (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, М.М. Нестерова, Е.Л. Цепова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №3. – С. 206-214.
 117. Цепов, Л.М. Возможности лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом в современных условиях / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Н.С. Левченкова, Е.В. Петрова и др. // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, №2. – С. 40-46.
 118. Цимбалистов, А.В. Состояние тканей полости рта у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / А.В. Цимбалистов, Н.С. Робакидзе, С.Ю. Тытюк // Институт стоматологии. – 2012. – Т. 1, №54. – С. 88-89.

119. Чибисов С.М, Рапопорт С.И, Благоднравова М.Л. Хронобиология и хрономедицина – Москва, РУДН, 2018. – 828 с.
120. Чониашвили, Д.З. Влияние стресса на состояние тканей пародонта / Д.З. Чониашвили, Л.Н. Царахова, Ю.В. Маскурова, О.А. Царахов // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 4, №36. – С. 65-69.
121. Чулкова, С.В. Использование растительных адаптогенов в онкологии (обзор литературы) / С.В. Чулкова, М.А. Лыженкова, О.А. Бочарова, А.В. Егорова, Н.В. Лепкова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013. – №4. – С. 35-38.
122. Шафеев, И.Р. Исследование местного иммунитета полости рта у пациентов с несъемными эстетическими ортопедическими конструкциями и воспалительными заболеваниями пародонта / И.Р. Шафеев, А.И. Булгакова, И.В. Валеев, Г.Ш. Зубаирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, №2. – С. 23-26.
123. Шевелева, Н.А. Оценка состояния тканей пародонта у больных с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Н.А. Шевелева. – Санкт-Петербург, 2014. – 123 с.
124. Шипицына, М.С. Оценка факторов местного иммунитета полости рта у лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / М.С. Шипицына, С.Ю. Тытюк, А.К. Иорданишвили // В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. – 2018. – С. 266-271.
125. Шомуродова, Б.С. Применение фитопрепаратов в комплексном лечении заболеваний пародонта / Б.С. Шомуродова, У.Т. Таиров, М. Музаффари // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2015. – Т.192, № 4. – С. 78-84.
126. Янушевич, О.О. Способ экспериментально моделирования пародонтита / О.О. Янушевич, Н.В. Ярыгин, В.Н. Ярыгин, К.Н. Ярыгин, С.В. Колобов,

- А.О. Чернявский, И.Ю. Барымская // патент на изобретение RUS 2433485 29.06.2010.
127. Abaishvili, N. Corralation between periodontal inflammatory diseases and somatic disorders of the Georgian student population / N. Abaishvili, L. Morchadze, I. Sakvarelidze, I. Taboridze // Black Sea Scientific Journal of Academic Research. – 2019. – Vol. 45, №2. – P. 10-15.
 128. Abusleme, L. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis / L. Abusleme, A. Hoare, B.Y. Hong, P.I. Diaz // Periodontol 2000. – 2021. – Vol.86. – P.57-78.
 129. Al-Rasheed, A. Elevation of white blood cells and platelet counts in patients having chronic periodontitis / A. Al-Rasheed // Saudi Dent J. – 2012. – Vol.24, №1. - P.17-21.
 130. Agarwal, N. Circannual testis and mount cycles persist under photoperiods that disrupt circadian activity and clock gene cycles in spotted munia / N. Agarwal, I. Mishra, R. Komal, S. Rani, V. Kumar // J Exp Biol. – 2017. – Vol.220, №22. – P. 4162-4168.
 131. Anwar, N. Factors Associated with Periodontal Disease in Pregnant Diabetic Women / N. Anwar, N. Zaman, N. Nimmi, T.A. Chowdhury, M.H. Khan // Mymensingh Med J. – 2016. – Vol.25, №2. – P.289-295.
 132. Bocharova, O.A. Potential method for Standartization of Multiphytoadaptogen: Tandem Mass Spectrometry for Analysis of Biologically Active Substances from Rhodiola Rosea / O.A. Bocharova, I.V. Kazeev, V.E. Shevchenko, O.P. Sheichenko, V.V. Poroikov, E.V. Bocharov, et al. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2022. – T. 56, №1. – C. 78-84.
 133. Ballesta, A. Systems Chronotherapeutics / A. Ballesta, P.F. Innominato, R. Dallmann, D.A. Rand, F.A. Lévi // Pharmacol Rev. – 2017. – Vol. 69, №2. – P. 161-199.
 134. Bany, J. The effect of Rhodiola rosea extracts on the bacterial infection in mice / J. Bany, D. Zdanowska, E. Skopińska-Różewska, E. Sommer, A.K. Siwicki, A. Wasiutyński // Cent Eur J Immunol. – 2009. – № 34. – P. 35–37.

135. Bhattarai, G. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis / G. Bhattarai, S.B. Poudel, S.H. Kook, J.C. Lee // *Acta Biomater.* – 2016. – Vol.29. – P. 398408.
136. Borgonetti, V. Rhodiola rosea L. modulates inflammatory processes in a CRH-activated BV2 cell model / V. Borgonetti, P. Governa, M. Biagi, P. Dalia, L. Corsi // *Phytomedicine.* – 2020. – № 68. – P. 153-143.
137. Boşca, A.B. An Experimental Model for Inducing Periodontal Pathology in Rat: Histopathological and Enzymatic Aspects / A.B. Boşca, A. İlea, A.S. Şovrea, A.M. Constantin, F. Ruxanda, V. Rus, et al. // *Bull UASVM Vet Med.* – 2014. – Vol.71, №2. – P. 507-508.
138. Boyapati, L. The role of stress in periodontal disease and wound healing / L. Boyapati, H.L. Wang // *Periodontol 2000.* – 2007. – №44. – P. 195 – 210.
139. Brunet, A. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase / A. Brunet, L.B. Sweeney, J.F. Sturgill, et al. // *Science.* – 2004. – Vol.303, №1. – P. 2011-2015.
140. Bui, F.Q. Association between periodontal pathogens and systemic disease / F.Q. Bui, C.L.C. Almeida-da-Silva, B. Huynh, A. Trinh, J. Liu, J. Woodward, H. Asadi, D.M. Ojcius // *Biomed J.* – 2019. Vol.42, №1. – P.27-35.
141. Cardoso, E.M. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases / E.M. Cardoso, C. Reis, M.C. Manzanares-Céspedes // *Postgrad Med.* – 2018. – Vol.13, №1. – P. 98-104.
142. Castro, M.M.L. Association between Psychological Stress and Periodontitis: A Systematic Review / M.M.L. Castro, R.O. Ferreira, N.C.F. Fagundes, A. Almeida, L.C. Maia, R.R. Lima // *Eur J Dent.* – 2020. – Vol. 14, №1. – P. 171-179.
143. Chatzistavrianou, D. Diagnosis and Management of Chronic and Aggressive Periodontitis Part 2: Periodontal Management / D. Chatzistavrianou, F. Blair // *Dent Update.* – 2017. – Vol.44, №5. – P.402-408.
144. Chen, X. 18 β -Glycyrrhetic Acid Inhibits Osteoclastogenesis In Vivo and In Vitro by Blocking RANKL-Mediated RANK-TRAF6 Interactions and NF- κ B and

- MAPK Signaling Pathways / X. Chen, X. Zhi, Z. Yin, X. Li, L. Qin, Z. Qiu, J. Su // *Front Pharmacol.* – 2018. – №9. – P. 647.
145. Chopra, R. Comparison of cardiovascular disease risk in two main forms of periodontitis / R. Chopra, S.R. Patil, S. Mathur // *Dent Res J (Isfahan)*. – 2012. – Vol.9, №1. – P.74-79.
 146. Chukkapalli, S.S. Sequential colonization of periodontal pathogens in induction of periodontal disease and atherosclerosis in LDLRnull mice / S.S. Chukkapalli, M. Easwaran, M.F. Rivera-Kweh, I.M. Velsko, S. Ambadapadi, J. Dai, H. Larjava, A.R. Lucas, L. Kesavalu // *Pathog. Dis.* – 2017. – Vol.75, №1. – P. 98-97.
 147. Coelho, J.F. Is there any association between stress and periodontitis? / J.F. Coelho, S.S. Miranda, S.S. da Cruz, S.C. Trindade, J.S. Passos-Soares, E.M.M. Cerqueira // *Clin Oral Investig.* – 2020. – Vol.24, №7. – P. 2285-2294.
 148. Culic, C. Effect of cimetidine on nitro-oxidative stress in a rat model of periodontitis / C. Culic, A.E. Parvu, S.F. Alb, C. Alb, A. Pop // *Clujul Med.* – 2014. – Vol. 87, №3. – P.177-181.
 149. Culnan, E. Circadian Rhythm Sleep-Wake Phase Disorders / E.Culnan, L.M.McCullough, J.K.Wyatt // *Neurol Clin.* – 2019. - №37. – P. 527-543.
 150. Dallmann R. Dosing-time makes the poison: circadian regulation and pharmacotherapy / R. Dallmann, A. Okyar, F. Lévi // *Trends Mol Med.* – 2016. – Vol. 22, №5. – P. 430–445.
 151. Daynes R.A. Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin 2 and interleukin 4 / R.A. Daynes, B.A. Araneo // *Eur J Immunol.* – 1989. – №19. – P. 2319–2325.
 152. Deas, D.E. Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis / D.E. Deas, A.J. Moritz, R.S. Jr Sagun, S.F. Gruwell, C.A. Powell // *Periodontology 2000.* – 2016. – Vol.71, №1. – P. 128–139.
 153. Dannewitz, B. Periodontitis– Therapieeiner Volkskrankheit (Periodontitis-therapy of awidespread disease) / B. Dannewitz, B. Holtfreter // *Eickholz*

- Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. – 2021. – Vol. 64, №8. – P. 931-940.
154. Decker, A. The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review / A. Decker, H. Askar, M. Tattan, R. Taichman, H.L. Wang // Clin Oral Investig. – 2020. – Vol.24, №1. – P. 1-12.
 155. Demkovych, A. Effects of flavonol quercetin on activity of lipid peroxide oxidation in experimental bacterial-immune periodontitis / A. Demkovych // Interv Med Appl Sci. – 2019. – Vol.11, №1. – P. 55-59.
 156. Dominy, S.S. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors / S. S. Dominy // Sci. Adv. – 2019. – №5. – P. 3333.
 157. Dopico, X.C. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology / X.C. Dopico, M. Evangelou, R.C. Ferreira, H. Guo, M.L. Pekalski, D.J. Smyth, et al. // Nat Commun. – 2015. – №6. – P. 7000.
 158. Dinel, A.L. Reduction of acute mild stress corticosterone response and changes in stress-responsive gene expression in male Balb/c mice after repeated administration of a *Rhodiola rosea* L. root extract / A.L. Dinel, I. Guinobert, C. Lucas, C. Blondeau, V. Bardot, I. Ripoche, et al. // Food Sci Nutr. – 2019. – Vol.7, №11. – P. 3827-3841.
 159. Dzampaeva, Zh.V. Assessment of the efficiency of the application of complex phytoadaptogens in the treatment of inflammatory diseases of periodontal / Zh.V. Dzampaeva, F.S. Datieva, Z.R. Dzaraeva, I.G. Dzhioev, V.V. Seleskeridi, E.A. Vakushina // Medical News of North Caucasus. – 2020. – Vol. 15, №2. – P. 262-265.
 160. Eke, P.I. Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012 / P.I. Eke, B.A. Dye, L. Wei, G.D. Slade, G.O. Thornton-Evans, W.S. Borgnakke, et al. // J Periodontol. – 2015. – Vol.86, №5. – P.611–622.

161. Fan, R. Microcirculation and somatosensory profiling of patients with periodontitis: a preliminary case control report / R. Fan, H. Gou, X. Wang, L. Li, Y. Xu, P. Svensson, K. Wang / R. Fan // Clin Oral Investig. – 2020. Online ahead of print.
162. Ferlazzo, N. Changes in the Biomarkers of Oxidative/Nitrosative Stress and Endothelial Dysfunction Are Associated with Cardiovascular Risk in Periodontitis Patients / N. Ferlazzo, M. Currò, G. Isola, S. Maggio, M.P. Bertuccio, et al. // Curr Issues Mol Biol. – 2021. – Vol.43, №2. – P.704-715.
163. Foey, A.D. Porphyromonas gingivalis-stimulated macrophage subsets exhibit differential induction and responsiveness to interleukin-10 / A.D. Foey, N. Habel, K. Al-Shaghhdali, S. Crean // Arch Oral Biol. – 2017. – №73. – P.282-288.
164. Frattaruolo, L. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Flavanones from Glycyrrhiza glabra L. (licorice) Leaf Phytocomplexes: Identification of Licoflavanone as a Modulator of NF- κ B/MAPK Pathway / L. Frattaruolo, G. Carullo, M. Brindisi, S. Mazzotta, L. Bellissimo, V. Rago, et al. // Antioxidants (Basel). – 2019. – Vol. 8, №6. – P. 186.
165. Frederick, J.R. Molecular signaling mechanisms of the periopathogen, Treponema denticola / J.R. Frederick, J. Sarkar, J.V. McDowell, R.T. Marconi // J Dent Res. – 2011. – Vol.90, №10. – P. 1155–1163.
166. Garcia, V.G. Treatment of experimental periodontitis in rats using repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy / V.G. Garcia, M. Longo, L.A. Fernandes, E.C. Gualberto, C.S. Santinoni, A.F. Bosco // Lasers Med Sci. – 2013. – Vol.28. – №1. – P.143-50.
167. Glaser, R. Stress-induced immune dysfunction: implications for health / R. Glaser, J.K. Kiecolt-Glaser // Nat Rev Immunol. – 2005. – №5. – P. 243–251.
168. Grannell, L. When should I take my medicines? / L. Grannell // Aust Prescr. – 2019. – Vol.42, №3. – P. 86-89.
169. Graves, D.T. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss / D.T. Graves, J. Li, D.L. Cochran // Journal of Dental Research. – 2011. – Vol. 90, №2. – P.143–153.

170. Goldman, B.D. Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement / B.D. Goldman // *J Biol Rhythms*. – 2001. – Vol.16, №4. – P. 283-301.
171. Haririan H. Salivary neuropeptides, stress, and periodontitis / H. Haririan, O. Andrukhov, M. Böttcher, E. Pablik, G. Wimmer, A. Moritz, X. Rausch-Fan // *J Periodontol*. – 2018. – Vol.89, №1. P. 9 -18.
172. Heitz-Mayfield, L.J. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts / L.J. Heitz-Mayfield, N.P. Lang // *Periodontol 2000*. – 2013. – Vol.62, №1. – P. 218-231.
173. Hyun-Jung, P. Anti-stress effects of human placenta extract: possible involvement of the oxidative stress system in rats / P. Hyun-Jung, S. Hyun, L. Sunyoung // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2018. – №18. – P.149.
174. Huang, X. The roles of osteocytes in alveolar bone destruction in periodontitis / Huang, X., Xie, M., Xie, Y. et al. // *J Transl Med* – 2020. – №18. – P. 479.
175. Ionel, A. Histopathological and clinical expression of periodontal disease related to the systemic inflammatory response / A. Ionel, O. Lucaciu, F. Tăbăran, C. Berce, S. Toader, L. Hurubeanu, et al. // *Histol Histopathol*. – 2017. – Vol.32, №4. – P. 379-384.
176. Iwakabe, K. The restraint stress drives a shift in Th1/Th2 balance toward Th2-dominant immunity in mice / K. Iwakabe, M. Shimada, A. Ohta, T. Yahata, Y. Ohmi, S. Habu // *Immunol Lett*. – 1998. – №62. – P. 39–43.
177. Janjić, K. Chronodentistry: the role & potential of molecular clocks in oral medicine / K. Janjić, H. Agis // *BMC Oral Health*. – 2019. – Vol.19, №1. – P. 32.
178. Jentsch, H. FR. Professional tooth cleaning prior tonon-surgicalperiodontal therapy: A randomized clinical trial / H.FR. Jentsch, T. Heusinger, A. Weickert, S. Eick // *J Periodontol*. – 2020. – Vol.91, №2. – P. 174-182.
179. Jiang, X. Glycyrrhetic acid pretreatment attenuates liver ischemia/reperfusion injury via inhibiting TLR4 signaling cascade in mice / X. Jiang, G. Kuang, X.

- Gong, R. Jiang, T. Xie, H. Tie // *Int Immunopharmacol.* – 2019. – №76. – P.1058-1070.
180. Jin, L. A comparative study on root and bark extracts of *Eleutherococcus senticosus* and their effects on human macrophages / L. Jin, M. Schmiech, M. El Gaafary, X. Zhang, T. Syrovets, T. Simmet // *Phytomedicine.* – 2020. – №68. – P. 153-181.
 181. Jówko, E. Effects of *Rhodiola rosea* supplementation on mental performance, physical capacity, and oxidative stress biomarkers in healthy men / E. Jówko, J. Sadowski, B. Długołęcka, D. Gierczuk, B. Opaszowski, I. Cieśliński // *J Sport Health Sci.* – 2018. – Vol.7, №4. P. 473-480.
 182. Kaur, G. Autoimmunity-Basics and link with periodontal disease /G. Kaur, K. Mohindra, S. Singla // *Autoimmun Rev.* – 2017. – Vol.16, №1. – P. 64-71.
 183. Kim, J. Immunostimulating effects of extract of *Acanthopanax sessiliflorus* / J. Kim, E. Shin, H. Lee, B. Lee, S. Park, D. Moon // *Exp Anim.* – 2013. – Vol. 62, №3. – P. 247-253.
 184. Kirschneck, C. Regular nicotine intake increased tooth movement velocity, osteoclastogenesis and orthodontically induced dental root resorptions in a rat model / C. Kirschneck, M. Maurer, M. Wolf, C. Reicheneder, P. Proff // *Int J Oral Sci.* – 2017. – Vol.9, №3. – P.174-184.
 185. Kitamoto, S. The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis / S. Kitamoto // *Cell.* – 2020. – 182. – P. 447–462.
 186. Kordiyak, O.J. Analysis of gingival microvessels ultrastructure in the animal model study / O.J. Kordiyak, Z.Z. Masna // *Roman Journal of Morphology and Embryology.* – 2014. – №. 1. – P. 129 - 133.
 187. Kornman, K. S. Contemporary approaches for identifying individual risk for periodontitis / K. S. Kornman // *Periodontol.* – 2018. – №78. – P. 12–29.
 188. Korf, H.W. Signaling pathways to and from the hypophysial pars tuberalis, an important center for the control of seasonal rhythms/H.W.Korf // *Gen Comp Endocrinol.* – 2018. – №258. – P. 236-243.

189. Krastev, B. Laser Doppler Assessment of Microcirculation of Apical Periodontitis before Nonsurgical and during Surgical Laser Treatment / B. Krastev, I. Filipov // *Folia Med (Plovdiv)*. – 2020. – Vol.62, №3. – P. 619-625.
190. Krechina, E.K. Modern approaches to periodontal microcirculatory parameters assessment / E.K. Krechina, T.N. Smirnova // *Dentistry*. – 2017. – №1. – P. 28-32.
191. Kuriyama, A. Topical application of licorice for prevention of postoperative sore throat in adults: A systematic review and meta-analysis / A. Kuriyama, H. Maeda // *J Clin Anesth*. – 2019. – №54. – P.25-32.
192. Kwon, T. Current Concepts in the Management of Periodontitis / T. Kwon, I.B. Lamster, L. Levin // *Int Dent J*. – 2021. – Vol.71, №6. – P. 462-476.
193. Lamont, R.J. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R.J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis // *Nat Rev Microbiol*. – 2018. – Vol.16, №12. – P.745–759.
194. Lang, N. P. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT) / N.P. Lang, M.S. Tonetti // *Oral Health and Preventive Dentistry*. – 2003. – №1. – P. 7–16.
195. Le Resche, L. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings / L. Le Resche, S.F. Dworkin // *Periodontol 2000*. – 2002. – №30. – P. 91– 103.
196. Liccardo, D., Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease / D. Liccardo, A. Cannavo, G. Spagnuolo, N. Ferrara, A. Cittadini, C. Rengo, G. Rengo // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol.20. – №6. – P.1414.
197. Li, J.S. Salidroside Inhibits Lipopolysaccharide-ethanol-induced Activation of Proinflammatory Macrophages via Notch Signaling Pathway / J.S. Li, L.Y. Fan, M.D. Yuan, M.Y. Xing // *Curr Med Sci*. – 2019. – Vol.39, №4. – P. 526-533.
198. Li, Z. Glycyrrhizin Suppresses RANKL-Induced Osteoclastogenesis and Oxidative Stress Through Inhibiting NF- κ B and MAPK and Activating AMPK/Nrf2 / Z. Li, C. Chen, X. Zhu, Y. Li, R. Yu, W. Xu // *Calcif Tissue Int*. – 2018. – №3. – P. 324-327.

199. Lincoln, G. A brief history of circannual time / G. Lincoln // *J Neuroendocrinol.* – 2019. – Vol.31, №3. – e12694.
200. Lu, H. Chronic stress accelerates ligature-induced periodontitis by suppressing glucocorticoid receptor- α signaling / H. Lu, M. Xu, F. Wang, S. Liu, J. Gu, S. Lin, L. Zhao // *Experimental & Molecular Medicine.* – 2016. – Vol.48, №3. – P.223-226.
201. Ma, N. Involvement of interleukin - 23 induced by *Porphyromonas endodontalis* lipopolysaccharide in osteoclastogenesis / N. Ma, D. Yang, H. Okamura, J. Teramachi, T. Hasegawa, L. Qiu, T. Haneji // *Mol Med Rep* – 2017. – Vol.15, №2. – P. 559-566.
202. Marchesan, M. An experimental murine model to study periodontitis / M. Marchesan, J. Li // *Nat Protoc.* – 2018. – Vol.13, №10. – P.2247 – 2267.
203. Malvania E.A. In Vitro Analysis of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) Root Extract Activity on *Streptococcus mutans* in Comparison to Chlorhexidine and Fluoride Mouthwash / E.A. Malvania, A.S. Sharma, S.A. Sheth, S. Rathod, N.R. Chovatia, M.S. Kachwala // *J Contemp Dent Pract.* – 2019. – Vol. 20, №12. – P. 1389-1394.
204. Mate, I. Chronobiology of the neuroimmunoendocrine system and aging / I. Mate, J.A. Madrid, M. De la Fuente // *Curr Pharm Des.* – 2014. – Vol.20, №29. – P. 4642-4655.
205. Mattson, M.P. Roles for NF-kappa B in nerve cell survival, plasticity, and disease / M.P. Mattson, M.K. Meffert // *Cell Death Differ.* – 2006. – №13. – P. 852-860.
206. Matsuo, M. Microcirculation alterations in experimentally induced gingivitis in dogs / M. Matsuo, T. Okudera, S.S. Takahashi, S. Wada-Takahashi, S. Maeda, A. Iimura // *AnatSci Int.* – 2017. – Vol.92, №1. – P.112-117.
207. Muhvić-Urek, M. Oralpathology in inflammatory bowel disease /M. Muhvić-Urek, M. Tomac-Stojmenović, B. Mijandrušić-Sinčić // *World J Gastroenterol* – 2016. – Vol.22, №25. – P.5655-5667.
208. Musiek, E.S. Molecular clocks in pharmacology / E.S. Musiek, G.A. Fitzgerald // *Handb Exp Pharmacol.* – 2013. – №217. – P. 243–260.

209. Naresh C.K. Salivary antioxidant enzymes and lipid peroxidation product malondialdehyde and sialic acid levels among smokers and non-smokers with chronic periodontitis-A clinico-biochemical study / C.K. Naresh, S.M. Rao, P.R. Shetty, V. Ranganath, A.S. Patil, A.J. Anu // *J Family Med Prim Care*. – 2019. – Vol.8, №9. – P. 2960-2964.
210. Nazir, M. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance / M. Nazir, A. Al-Ansari, K. Al-Khalifa, M. Alhareky, B. Gaffar, K. Almas // *Scientific World Journal*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 2146160.
211. Ng, H.M. The Role of *Treponema denticola* Motility in Synergistic Biofilm Formation with *Porphyromonas gingivalis* / H.M. Ng, N. Slakeski, C.A. Butler, P.D. Veith, Y.Y. Chen, S.W. Liu, et al. // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2019. – №9. – P.432.
212. Onishi, K.G. Circadian and Circannual Timescales Interact to Generate Seasonal Changes in Immune Function / K.G. Onishi, A.C. Maneval, E.C. Cable, M. Claire Tuohy, A.J. Scasny, E. Sterina, et al. // *Brain Behav Immun*. – 2019. – №19. – P.30459-30453.
213. Pan, W. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis / W. Pan, Q. Wang, Q. Chen // *Int J Oral Sci*. - 2019. – Vol.11, №3. – P.30.
214. Panossian, A. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells / A. Panossian, E.J. Seo, T. Efferth // *Phytomedicine*. – 2019. – P. 1528 -1581.
215. Panossian, A. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology / A. Panossian, E.J. Seo, T. Efferth // *Phytomedicine*. – 2018. – №50. – P. 257-284.
216. Panossian, A. Forkhead Box O transcription factor DAF-16, cortisol and nitric oxide (NO) (Evidence-Based Efficacy of Adaptogens in Fatigue, and Molecular Mechanisms Related to their Stress-Protective Activity / A. Panossian, G. Wikman // *Current Clinical Pharmacology*. – 2009. – Vol.4, №3. – P. 202-218.

217. Panossian, A. The adaptogens Rhodiola and Schizandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol / A. Panossian, M. Hambardzumyan, A. Hovhanissyan, G. Wikman // *Drug Target Insights* . – 2007. – №2. – P.39-54.
218. Panossian, A.G. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases /A.G. Panossian, T. Efferth, A. N. Shikov, O. N. Pozharitskaya, K. Kuchta, P. K. Mukherjee, et al. // *Med Res Rev.* – 2020. – P. 1–74.
219. Papapanou, P.N. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? / P.N. Papapanou, C. Susin // *Periodontol 2000.* – 2017. – Vol.75, №1. – P. 45–51.
220. Pérez-Losada F.L. Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type2: A Systematic Review and Meta-Analysis / F.L. Pérez-Losada, A. Estrugo-Devesa, L. Castellanos-Cosano, J.J. Segura-Egea, J. López-López, E. Velasco-Ortega // *J Clin Med.* – 2020. – Vol.9, №2. – P.540.
221. Pitzurra, L. Stress and periodontitis / L. Pitzurra, B.G. Loos // *Ned Tijdschr Tandheelkd.* – 2020. – Vol.127, №6. – P. 358-364.
222. Preshaw, P. M. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? / P.M. Preshaw, J.J. Taylor // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2011. - №38 (Suppl. 11). – P. 60–84.
223. Pu, W.L. Anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L.: A review / W.L. Pu, M.Y. Zhang, R.Y. Bai, L.K. Sun, W.H. Li, Y.L. Yu et al. // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – №121. – P. 109-552.
224. Rajendran, M. Systemic Antibiotic Therapy Reduces Circulating Inflammatory Dendritic Cells and Treg-Th17 Plasticity in Periodontitis / M. Rajendran, S. Looney, N. Singh, M. Elashiry, M.M. Meghil, A.R. El-Awady, et al. // *Journal of Immunology.* – 2019. – Vol.202, №9. – P. 2690-2699.

225. Razzouk, S. Regulatory elements and genetic variations in periodontal diseases / S. Razzouk // Arch Oral Biol. – 2016. – №72. – P. 106-115.
226. Sáenz de Miera, C. Melatonin-independent Photoperiodic Entrainment of the Circannual TSH Rhythm in the Pars Tuberalis of the European Hamster / C. Sáenz de Miera, D. Sage-Ciocca, V. Simonneaux, P. Pévet // J Biol Rhythms. – 2018. – Vol.33, №3. – P. 302-317.
227. Safiaghdam, H. Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials / H. Safiaghdam, V. Oveissi, R. Bahramsoltani, M.H. Farzaei, R. Rahimi // Iran J Basic Med Sci. – 2018. – Vol.21, №10. – P. 978-991.
228. Sanz, M. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease // M. Sanz, D. Beighton, M.A. Curtis, J.A. Cury, I. Dige, H. Dommisch / J Clin Periodontol. – 2017. – №44. – Suppl 18. – P.5-11.
229. Sato, F. Smad3 and Snail show circadian expression in human gingival fibroblasts, human mesenchymal stem cell, and in mouse liver // F. Sato, H. Sato, D. Jin, U.K. Bhawal, Y. Wu, M. Noshiro / Biochem Biophys Res Commun. – 2012. – Vol. 419, №2. – P. 441-446.
230. Schenkein H. A. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease // H. A. Schenkein, P. N. Papapanou, R. Genco, M. Sanz / Periodontol 2000. – 2020. – Vol.83, №2. – P. 90 – 106.
231. Schmidt, J.C. Periodontitis lesions in smokers and non-smokers / J.C. Schmidt, E. Jajjo, T. Berglundh, N.U. Zitzmann // Eur J Oral Sci. – 2020. – Vol.128, №3. – P. 196-203.
232. Sedighinia, F. Antibacterial activity of *Glycyrrhiza glabra* against oral pathogens: An *in vitro* study / F. Sedighinia, A. Safipour Afshar, S. Soleimanpour, R. Zarif, J. Asili, K. Ghazvini // Avicenna J Phytomed. – 2012. – №2. – P.118–124.

233. Silva, N. Host response mechanisms in periodontal diseases / N. Silva, L. Abusleme, D. Bravo, N. Dutzan, J. Garcia-Sesnich, R. Vernal // *J Appl Oral Sci.* - 2015. – Vol.23, №3. – P. 329–355.
234. Slots, J. Focal infection of periodontal origin / J. Slots // *Periodontol* 2000. – 2019. – Vol.79, №1. – P. 233–235.
235. Sosniyenko, S. Influence of photoperiod duration and light-dark transitions on entrainment of Per1 and Per2 gene and protein expression in subdivisions of the mouse suprachiasmatic nucleus / S. Sosniyenko, R.A. Hut, S. Daan, A. Sumová // *Eur J Neurosci.* – 2009. – Vol.30, №9. – P. 1802-1814.
236. Stevenson, T.J. Disrupted seasonal biology impacts health, food security and ecosystems / T.J. Stevenson , M.E. Visser , W.Arnold, P. Barrett// *Proc Biol Sci.* – 2015. – Vol.282, №1817. - P. 20151453.
237. Tarasenko, S.V. The study results of the alveolar ridge mucosal microcirculation after bone augmentation using the Tunnel Technique method / S.V. Tarasenko, E.K. Krechina, O.V. Eisenbraun // *Dentistry.* – 2018. – №. 1. – P. 47 – 49.
238. Tobeiha, M. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling / M. Tobeiha, M.H. Moghadasian, N. Amin, S. Jafarnejad // *Biomed Res Int.* – 2020. - №2020. – P.6910312.
239. Trivedi, S. Association of salivary lipidperoxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis / S. Trivedi, N. Lal, A.A. Mahdi, B. Singh, S. Pandey // *Int JPeriodontics Restorative Dent.* – 2015. – Vol.35, №2. – P.14-19.
240. Wimmer, G. Coping with stress: its influence on periodontal therapy / G. Wimmer, G. Kohldorfer, I. Mischak, M. Lorenzoni, K.W. Kallus // *J Periodontol* 2005. – №76. – P. 90–98.
241. Van der Weijden, G.A.F. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis / G.A.F. Van der Weijden, G.J. Dekkers, D.E. Slot // *Int J Dent Hyg.* – 2019. – Vol.17, №4. – P. 309-317.
242. Whitney J. Physiologic effects of tissue oxygenation on wound healing / J. Whitney // *Heart Lung.* – 1989. – №18. – P.466–474.

243. Wright, C.D. Periodontal status and quality of life: impact of fear of pain and dental fear / C.D. Wright, D.W. McNeil, C.B. Edwards, R.J. Crout, K. Neiswanger, J.R. Shaffer, M.L. Marazita // *Pain Res Manag.* – 2017. – P. 54919 - 54923.
244. Zhang, J. The Impact of Smoking on Subgingival Plaque and the Development of Periodontitis: A Literature Review / J. Zhang, J. Yu, J. Dou, P. Hu, Q. Guo // *Front Oral Health.* – 2021. – №2. – P.751099.
245. Zhang, Q. Prevalence and predictors for periodontitis among adults in China, 2010 / Q. Zhang, Z. Li, C. Wang, T. Shen, Y. Yang, S. Chotivichien, L. Wang // *Glob Health Action.* – 2014. – №7. – P. 245-603.
246. Zhang, Y. Ethanol extract of *Rhodiolarosea* L. regulates the number of tumor infiltrating T cells to enhance antitumor effect in Lewis's lung cancer-bearing mice / Y. Zhang, X. Zhang, Q. Yue, Z. Wen, M. Zhang // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* – 2019. – №35. – P.103-108.
247. Zhao, Y-J. Psychological stress delays periodontitis healing in rats: the involvement of basic fibroblast growth factor / Y-J. Zhao, Q. Li, B-X. Cheng, M. Zhang, Y-J. Chen // *Mediators Inflamm.* – 2012. – P. 9–13.
248. Zhou, J.X. Antioxidant, Cytotoxic, and Antimicrobial Activities of *Glycyrrhiza glabra* L., *Paeonia lactiflora* Pall, and *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl / J.X. Zhou, M.S. Braun, P. Wetterauer, B. Wetterauer, M. Wink // *Extracts Medicines.* - 2019. – Vol.6, №2. – P. 43.
249. Zhu, B. Unveiling. “Musica Universalis” of the Cell: A Brief History of Biological 12-Hour Rhythms / B. Zhu, C.C. Dacso, B.W. O'Malley // *Journal of the Endocrine Society.* – 2018. – Vol.2, №7. – P. 727–752
250. Yucel-Lindberg T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis / T. Yucel-Lindberg, T. Båge // *Expert Reviews in Molecular Medicine.* – 2013. – №15. – e7.
251. Yu, X. Multi-pathway integrated adjustment mechanism of licorice flavonoids presenting anti-inflammatory activity / X. Yu, Y. Bao, X. Meng, S. Wang, T. Li, X. Chang, et al. // *Oncol Lett.* – 2019. – Vol.18, №5. – P. 4956-4963.

ПРИЛОЖЕНИЯ

*Приложение А***АНКЕТА ОСТБЕРГА**

Анкету используют для определения внутренних, свободно текущих, присущих человеку индивидуальных качеств биологических ритмов, независимых от внешних социальных условий жизни.

1. Прежде чем ответить на вопрос прочтите его внимательно.
2. Ответьте на все вопросы.
3. Отвечайте на вопросы, не нарушая предложенной последовательности.
4. На каждый вопрос, вопрос необходимо отвечать независимо от ответов на другие вопросы. Не возвращаться к ответам на предыдущие вопросы для сравнения их с ответом на очередной вопрос.
5. Для каждого вопроса предлагается на выбор несколько ответов. Отметить крестиком только один из них. Под некоторыми вопросами вместо ответов расположена шкала. Отметить на этой шкале крестиком место, которое кажется наиболее подходящим.
6. На каждый вопрос старайтесь ответить с максимальной откровенностью.
7. По поводу каждого вопроса Вы можете сделать дополнительные замечания. Для этого в анкете отводится необходимое место.

ВОПРОСЫ И ОЦЕНОЧНЫЕ БАЛЛЫ

1. Когда бы вы предпочли вставать в том случае если бы были совершенно свободны в выборе своего распорядка дня и руководствовались бы при этом исключительно своими личными желаниями?

а) З и м о й

5	6	7	8	9	10	11	12	13
---	---	---	---	---	----	----	----	----

5	4	3	2	1
---	---	---	---	---

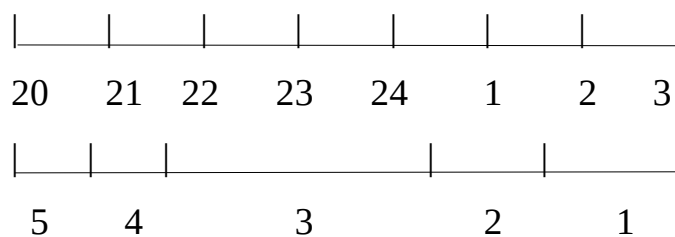
б) Л е т о м

4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	----	----	----

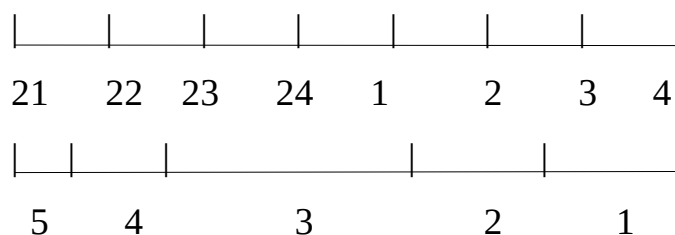
5	4	3	2	1
---	---	---	---	---

2. Когда бы вы предпочли бы ложиться спать в том случае, если бы планировали свое вечернее время совершенно свободно и руководствовались бы при этом исключительно своими личными желаниями?

а) З и м о й



б) Л е т о м



3. Как велика ваша потребность в пользовании будильником, если утром Вам необходимо вставать в точное время?

Совершенно нет потребности

4

В отдельных случаях есть потребность в будильнике

3

Потребность в будильнике довольно сильная

2

Будильник мне абсолютно необходим

1

4. Если бы Вам пришлось готовиться к сдаче экзамена в условиях жесткого лимита времени и наряду с дневными часами использовать для подготовки начало ночи (23-2 часа), насколько продуктивной была бы Ваша работа в это время?

Абсолютно бесполезной. Я совершенно не мог бы работать

4

Некоторое время была бы польза

3

Работа была бы достаточно эффективной

2

Работа была бы высокоэффективной

1

5. Легко ли Вам вставать утром в обычных условиях?

Очень трудно	4
Довольно трудно	3
Довольно легко	2
Очень легко	1

6. Чувствуете ли Вы себя полностью проснувшимся в первые полчаса после утреннего подъема?

Очень большая сонливость	1
Есть небольшая сонливость	2
Довольно ясная голова	3
Полная ясность мысли	4

7. Каков Ваш аппетит в первые полчаса после утреннего подъема?

Совершенно нет аппетита	1
Аппетит снижен	2
Довольно хороший аппетит	3
Очень хороший аппетит	4

8. Если бы Вам пришлось готовиться к сдаче экзамена в условиях жесткого лимита времени и наряду с дневными часами использовать раннее утро (4-7 ч), насколько продуктивной была бы Ваша работа в это время?

Я совершенно не мог бы работать	1
Некоторая польза была бы	2
Работа была бы достаточно эффективной	3
Работа была бы высоко эффективной	4

9. Чувствуете ли Вы физическую вялость в первые полчаса после утреннего подъема?

Очень большая вялость (вплоть до полной разбитости)

Некоторая вялость

Известная бодрость

Полная бодрость

1
2
3
4

10. Если Ваш следующий день свободен от работы, когда Вы ляжете спать по сравнению с обычным временем отхода ко сну?

Не позже, чем обычно

Менее чем на час позже

На один два часа позже

Более чем на два часа позже

4
3
2
1

11. Легко ли Вам засыпать в обычных условиях?

Очень трудно

Довольно трудно

Довольно легко

Очень легко

1
2
3
4

12. Когда Вы вечером чувствуете себя настолько усталым, что должны лечь спать?

20	21	22	23	24	1	2	3
5	4		3		2		1

13. Во время выполнения двухчасовой работы, требующей от Вас полной мобилизации умственных сил, Вы хотели бы находиться на вершине своей

работоспособности? Какой из четырех предлагаемых периодов Вы выбрали бы для этой работы, если бы были совершенно свободны в планировании своего распорядка дня и руководствовались только своими личными желаниями?

8.00–10.00	8
11.00–17.00	6
15.00–17.00	4
19.00–21.00	2
23.00–1.00	0

14. Как велика Ваша усталость в 23.00 часа?

Я очень устаю к этому времени	5
Я заметно устаю к этому времени	3
Я слегка устаю к этому времени	2
Я совершенно не устаю к этому времени	0

15. По какой-то причине Вам пришлось лечь спать на несколько позже, чем обычно. На следующее утро нет необходимости вставать в определенное время. Какой из четырех предлагаемых вариантов будет Вашим?

Я проснусь в обычное время и больше не засну	4
Я проснусь в обычное время и дальше буду дремать	3
Я проснусь в обычное время и снова засну	2
Я проснусь позже, чем обычно	1

16. Вы должны дежурить ночью с 4 до 6 часов. Следующий день у Вас свободен. Какой из 4 предлагаемых вариантов будет для Вас наиболее приемлемым?

Спать я буду только после ночного дежурства	1
Перед дежурством я вздремну, а после дежурства лягу	2

Перед дежурством я хорошо высплюсь, а после дежурства
еще подремлю

3

Я полностью высплюсь перед дежурством

4

17. Вы должны в течение двух часов выполнять тяжелую физическую работу. Какой из следующих периодов Вы выберете для этого, если будете полностью свободны в планировании своего распорядка и сможете руководствоваться Вашими личными желаниями?

8.00–10.00

4

11.00–13.00

3

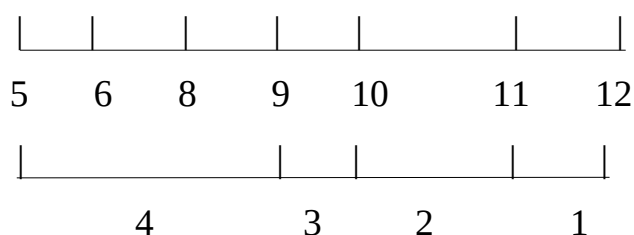
15.00–17.00

2

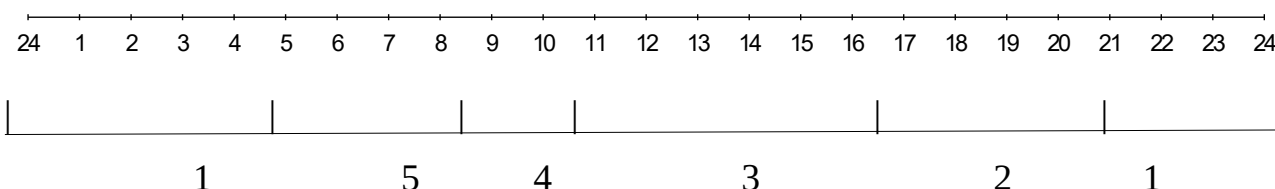
19.00–21.00

1

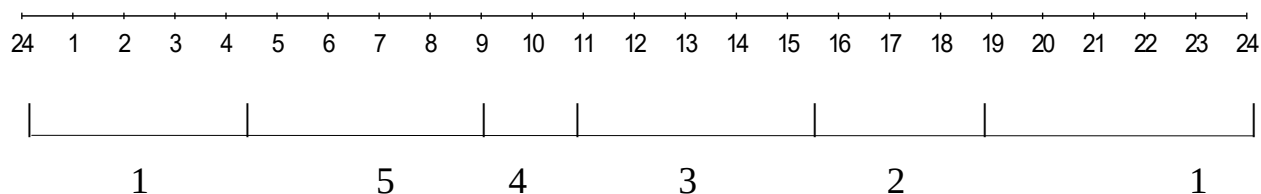
18. В каком часу Вы предпочитали в детстве во время летних каникул, когда час подъема выбирался по вашему личному желанию?



19. Представьте, что Вы можете свободно выбирать свое рабочее время. Предположим, Вы имеете пятичасовой рабочий день (включая перерывы), и Ваша работа интересна и удовлетворяет Вас. Выберете 5 непрерывных рабочих часов, когда эффективность Вашей работы была бы наивысшей.



20. В какое время суток Вы полностью достигаете "вершины" своей производительности (отметьте крестиком только один час).



21. Иногда приходится слышать о людях "утреннего" и "вечернего" типов. К какому из этих типов Вы относите себя?

Четко к утреннему

Скорее к утреннему, чем к вечернему

Скорее вечернему, чем к утреннему

Четко к вечернему

6

4

2

0

После заполнения, анкета анализируется. Каждый ответ имеет свои баллы, по сумме которых и определяется **хронотип**.

Заключение:

1. свыше 84 баллов - четко выраженный утренний тип;
2. 69-83 баллов - слабо выраженный утренний тип;
3. 50-68 баллов - индифферентный тип;
4. 34-49 баллов - слабо выраженный вечерний тип;
5. ниже 33 баллов - четко выраженный вечерний тип

Упрощенный индекс гигиены полости рта по Green-Vermillion (ОHI-S)

ОHI-S определяют по результатам обследования вестибулярных поверхностей 16, 11, 26, 31 и язычных поверхностей 36 и 46 зубов, рассчитывали по формуле: $OHI-S = \text{индекс зубного налета}/6 + \text{индекс зубного камня}/6$.

Пародонтальный индекс кровоточивости десневой борозды (SBI Muhlemann и Son, 1971) в модификации Cowell (1975)

Метод чувствительный: повышенная кровоточивость при клинически здоровом пародонте определяется в 30-40%, что позволяет использовать метод для раннего выявления начальных воспалительных изменений. Метод показателен и при гингивите, и при пародонтите.

Состояние десны изучают в области зубов Рамфьорда с вестибулярной и язычной сторон с помощью пуговчатого зонда. Кончик зонда без давления прижимают к стенке бороздки и медленно ведут от медиальной к дистальной стороне зуба.

Оценочная шкала (степени):

- 0 – кровоточивость отсутствует;
- 1 – кровоточивость возникает не раньше, чем через 30 секунд;
- 2 – кровоточивость возникает сразу и в пределах 30 секунд;
- 3 – пациент отмечает кровоточивость при приеме пищи или при чистке зубов.

Пародонтальный индекс Рассел (PI Russel, 1956).

ПИ учитывает тяжесть гингивита, наличие пародонтальный карманов, подвижность зубов, деструкцию костной ткани.

В зубной формуле напротив каждого зуба проставляют баллы (от 0 до 8), отражающие состояние тканей пародонта:

- 0 – воспаления десны нет;
- 1 – легкий гингивит, воспаление не окружает весь зуб;

- 2 – воспаление окружает весь зуб, однако повреждения эпителиального прикрепления нет;
- 4 – начальная степень резорбции вершин межзубных перегородок (оценка дается только рентгенологически);
- 6 – имеется пародонтальный кармана, жевательная функция зуба не нарушена, зуб устойчив;
- 8 – выраженная деструкция тканей пародонта, жевательная функция зуба нарушена, зуб подвижен, может быть смещен, при перкуссии дает глухой звук.

Состояние пародонта регистрируют возле каждого зуба (за исключением третьих моляров), ставят наивысший балл.

Расчет проводят по формуле: $PI = \sum / n$, где $\sum$ - сумма баллов возле каждого зуба, n – число обследованных зубов.

Оценка результатов.

- 0,1 – 1,5 балла — начальная и I стадия заболевания;
- 1,5 – 4,0 балла — II стадия;
- 4,0 – 8,0 балла — III стадия.

С целью дифференциальной диагностики ХГКГ и ХГПЛС состояние зубов, межзубных перегородок, периапикальных тканей, степень деструкции альвеолярного отростка челюстей и структуру костной ткани оценивали с помощью ортопантомографии на цифровом панорамном рентгенологическом аппарате «Vatech» модель Pax 150(VatechCo, Ltd., Республика Корея; регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС №2006/1276 от 10.08.2016 г.).

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2631610

**Способ коррекции нарушений в системе гемостаза и
микрореодинамики при перитоните в эксперименте**

Патентообладатель: **Институт биомедицинских исследований -
филиал Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Федерального научного центра
"Владикавказский научный центр Российской академии
наук" (ИБМИ ВНЦ РАН) (RU)**

Авторы: **см. на обороте**

Заявка № **2016138950**

Приоритет изобретения **03 октября 2016 г.**

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

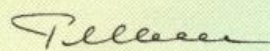
Российской Федерации **25 сентября 2017 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **03 октября 2036 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 **Г.П. Ивлиев**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2699497

**СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПАРОДОНТИТА В
ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования "Северо-
Осетинская государственная медицинская академия"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Дзампаева Жанна Валерьевна (RU), Датиева Фатима
Сергеевна (RU), Епхиев Александр Алибекович (RU), Дзараева
Людмила Батразовна (RU)*

Заявка № 2017139046

Приоритет изобретения 09 ноября 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 05 сентября 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 09 ноября 2037 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2700571

**Способ коррекции нарушений микроциркуляции при
экспериментальном воспалении в тканях пародонта**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Федеральный научный центр
"Владикавказский научный центр Российской академии
наук" (ФГБУН ФНЦ "ВНЦ РАН") (RU)*

Авторы: *Датиева Фатима Сергеевна (RU),
Дзампаева Жанна Валерьевна (RU)*

Заявка № 2019115419

Приоритет изобретения 20 мая 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 18 сентября 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 20 мая 2039 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2716162

**Способ лечения хронического генерализованного
пародонтита легкой степени тяжести**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Федеральный научный центр
"Владикавказский научный центр Российской академии
наук" (ВНЦ РАН) (RU)*

Авторы: *Датиева Фатима Сергеевна (RU),
Дзампаева Жанна Валерьевна (RU)*

Заявка № 2019137264

Приоритет изобретения 19 ноября 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 06 марта 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 19 ноября 2039 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Излиев

Г.П. Излиев

СВОДНЫЕ ЧИСЛОВЫЕ ТАБЛИЦЫ

Таблица 5 – Динамика показателей индекса тяжести воспалительного процесса в пародонте (SP) во всех экспериментальных группах

Зима		Лето	
<i>p</i>	<i>p Value</i>	<i>p</i>	<i>p Value</i>
Контроль			
0(0;0)		0(0;0)	
Экспериментальный пародонтит			
3(3;3)	0.005*	2(2;2)	0.005* 0.04 [†]
Лечебно-профилактический прием КФА			
0,5(0;1)	0.005**	0(0;1)	0.005**
Лечебный приём КФА			
2(1;2)	0.005*	1(1;2)	0.007*
Профилактический прием КФА			
2(2;3)	0.005* 0.01**	1,5(1;2)	0.006* 0.02**
Стандартная терапия			
1(0;1)	0.01* 0.003**	0,5(0;1)	0.04* 0.005**

Примечание: Статистически значимые отличия по сравнению с (P<0,05): *(тест Уилкоксона) контролем в соответствующий сезон; ***(тест Уилкоксона) – показателями при экспериментальном пародонтите в соответствующий сезон; [†](тест Крускала-Уоллиса) – сезонная динамика. Данные представлены в формате Me(Q25;Q75); КФА – комплексные фитоадаптогены.

Таблица 6 – Динамика показателей микроциркуляции у интактных животных, при экспериментальном пародонтите и после курсового приема комплексных фитоадаптогенов в зимний и летний сезоны в области десны.

Группа крыс	Показатели кровотока					
	Vas, см/с	Vakd, см/с	Vam см/с	PI, отн.ед	RI, отн. ед	SD, отн. ед.
1-я	2,5(2;3)	1(1;2)	1,5(1;2)	0,77(0,67;1,07)	0,53(0,46;0,63)	2,19(1,86;2,72)
2-я	2(1;2)	1(1;1)	2(1;2)	0,69(0,52;0,84)	0,48(0,39;0,57)	1,9(1,65;2,33)
3-я	3,5(3;4)	2,5(2;3)	3(3;4)	0,47(0,41;0,62)	0,45(0,36;0,56)	1,77(1,6;1,89)
4-я	3(2;3)	2(2;3)	2,5(2;3)	0,62(0,39;0,59)	0,44(0,29;0,46)	1,65(1,53;1,75)
5-я	2(1;2)	1(1;2)	2(2;2)	0,73(0,59;1,12)	0,53(0,39;0,71)	1,81(1,56;1,9)
6-я	2(1;2)	1,5(1;2)	2(1;2)	0,67(0,49;0,94)	0,42(0,34;0,53)	2,04(1,82;2,41)
7-я	3(2;3)	2(2;3)	2,5(2;3)	0,69(0,59;0,76)	0,45(0,39;0,51)	1,79(1,73;1,89)
8-я	2(2;3)	2(1;2)	2(2;3)	0,63(0,51;0,83)	0,39(0,38;0,59)	1,76(1,68;1,93)
9-я	3(2;3)	2(2;3)	3(2;3)	0,65(0,56;0,73)	0,49(0,42;0,57)	1,76(1,7;1,85)
10-я	2(1;3)	2(1;3)	2(2;3)	0,57(0,49;0,66)	0,44(0,41;0,52)	1,67 (1,54;1,76)
11-я	2,5(2;3)	2(2;3)	2,5(2;3)	0,69(0,61;0,83)	0,49(0,42;0,53)	1,74(1,79;1,93)
12-я	2(2;3)	2(1;3)	2(1;3)	0,62(0,5;0,94)	0,43(0,41;0,53)	1,69(1,62;1,83)

Примечание: Vas, Vakd, Vam – систолическая, диастолическая, средняя скорости кровотока, PI – пульсационный индекс Гослинга, RI – реографический индекс Пурселло, SD – индекс Стюарта.

Таблица 7 – Динамика показателей микроциркуляции у интактных животных, при экспериментальном пародонтите и после курсового приема комплексных фитоадаптогенов в зимний и летний сезоны на периферии.

Группа крыс	Показатели кровотока					
	Vas, см/с	Vakd, см/с	Vam, см/с	PI, отн.ед	RI, отн. ед	SD, отн. ед.
1-я	1(1;2)	1(1;2)	1,5(1;2)	0,89(0,78;0,97)	0,59(0,55;0,65)	2,2(2,06;2,41)
2-я	2(1;2)	1(1;2)	1(1;2)	0,77(0,57;1,09)	0,56(0,49;0,69)	2,15(1,78;3)
3-я	2(2;2)	1(1;2)	2(2;2)	0,53(0,39;0,71)	0,49(0,34;0,49)	1,87(1,57;2,01)
4-я	3(2;3)	1(1;2)	2(2;2)	0,71(0,43;0,92)	0,48(0,41;0,62)	2,1(1,59;2,89)
5-я	1,5(1;2)	1(1;2)	1,5(1;2)	0,74(0,55;0,94)	0,53(0,47;0,6)	1,96(1,89;2,12)
6-я	1,5(1;2)	2(1;2)	1(1;2)	0,78(0,57;1,08)	0,57(0,46;0,59)	2,3(1,78;2,96)
7-я	2(1;2)	1(1;2)	2(2;3)	0,58(0,55;0,69)	0,49(0,48;0,51)	1,9(1,77;1,97)
8-я	2(2;3)	2(2;3)	2(1;3)	0,67(0,59;0,87)	0,5(0,45;0,62)	1,95(1,56;2,21)
9-я	2(2;2)	1(1;2)	1,5(1;2)	0,55(0,39;0,71)	0,51(0,46;0,57)	1,83(1,72;1,95)
10-я	2(2;2)	2(1;2)	2(1;2)	0,64(0,47;0,79)	0,53(0,43;0,62)	1,89(1,59;2,06)
11-я	2(1;2)	1(1;2)	1,5(1;2)	0,62(0,51;0,76)	0,49(0,46;0,57)	1,86(1,84;2,05)
12-я	2(1;2)	2(1;2)	1(1;2)	0,762(0,54;0,83)	0,57(0,46;0,69)	1,99(1,62;2,3)

Примечание: систолическая скорость кровотока (Vas, см/сек), диастолическая скорость кровотока (Vakd, см/сек), средняя скорость кровотока (Vam, см/сек), пульсационный индекс Гослинга (PI), индекс периферического сопротивления (RI), индекс Стоурта (SD).

Таблица 8 - Динамика показателей микроциркуляции во всех группах до, после и через 6 месяцев после лечения

Пара метр	Контроль	ХГПЛС + СТ			ХГПЛС +КФА		
		До	После	6 мес	До	После	6 мес
Vas	7(7,8)	3(3;3)	5(4;5)	5(4;6)	4(3;4)	5(5;5)	6,5(6;7)
Vakd	5(4;5)	2(2;2)	3(3;3)	3(2;3)	3(2;3)	3(3;3)	4(4;4)
Vam	6(5;7)	3(2;3)	4(3;4)	4(3;5)	3(3;4)	4(3;4)	5(4;6)
PI	0,43(0,3;0,5)	0,47(0,41;0,52)	0,53(0,48;0,54)	0,5(0,48;0,54)	0,4(0,27;0,44)	0,5(0,4;0,6)	0,4(0,4;0,6)
RI	0,35(0,26;0,39)	0,35(0,34;0,5)	0,42(0,32;0,43)	0,43(0,4;0,44)	0,34(0,23;0,37)	0,38(0,32;0,45)	0,34(0,29;0,37)
SD	1,53(1,35;1,64)	1,54(1,51;1,66)	1,71(1,51;1,76)	1,7(1,64;1,73)	1,51(1,3;1,58)	1,63(1,47;1,81)	1,54(1,4;1,7)

Примечание: систолическая скорость кровотока (Vas, см/сек), диастолическая скорость кровотока (Vakd, см/сек), средняя скорость кровотока (Vam, см/сек), пульсационный индекс Гослинга (PI), индекс периферического сопротивления (RI), индекс Стоарта (SD) в области прикрепенной десны переходной складки. Группы: 1 группа - контроль (здоровый пародонт); 2 группа - стандартная терапия пародонтита; 3 группа - стандартная терапия пародонтита + 28 - дневное применение КФА (n=20 для каждой группы). КФА - комплексные фитоадаптогены; ХГПЛС - хронический генерализованный пародонтит легкой степени; СТ - стандартная терапия.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

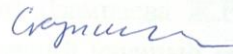
результатов научных исследований в научно-исследовательскую работу

1. **Наименование предложения для внедрения:** Патогенетическая методология лечения и профилактики комбинированного стресса в эксперименте.
2. **Кем и когда предложено:** Дзампаева Ж.В. - очный аспирант кафедры патологической физиологии, младший научный сотрудник ИБМИ ВНЦ РАН в научно-исследовательской работе «Патофизиологическое обоснование включения фитоадаптогенов в лечебно-профилактический комплекс хронического генерализованного пародонтита», выполненной на базе кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО СОГМА и лаборатории хронопатофизиологии и фитофармакологии отдела биомедицинских технологий ИБМИ ВНЦ РАН.
3. **Основные источники информации:** основные положения исследовательской работы доложены на следующих конференциях: на IV международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2017); VII международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2017); XVII научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2018); XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2021); VII научно-практической конференции «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (Владикавказ, 2021). По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 патента на изобретение, 3 статьи в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 4 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science.
4. **Где и когда внедрено:** данные научно-исследовательской работы

используются в НИР ИБМИ ВНИЦ РАН «Изучение роли генетического полиморфизма в формировании дизрегуляторной патологии сердечно-сосудистой системы и гемостаза в динамике медико-экологического мониторинга в РСО-Алания» 2019-2021 гг. на базе лаборатории хронопатофизиологии и фитофармакологии.

5. Эффективность внедрения: предложение позволяет внедрить в НИР лаборатории хронопатофизиологии и фитофармакологии отдела биомедицинских технологий методологию оценки дизрегуляторной патологии при комбинированном стрессе, возможности коррекции фитоадаптогенами.

Зав. отделом биомедицинских технологий, д.б.н.



С.В. Скупневский

Автор предложения:

младший научный сотрудник
лаборатории хронопатофизиологии
и фитофармакологии отдела биомедицинских
технологий ИБМИ ВНИЦ РАН



Ж.В. Дзампаева



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научных исследований в научно-исследовательскую работу

Наименование предложения для внедрения: Патогенетическая методология лечения и профилактики комбинированного стресса в эксперименте.

Кем и когда предложено: Дзампаева Ж.В. очный аспирант кафедры патологической физиологии, младший научный сотрудник ИБМИ ВНИЦ РАН в научно-исследовательской работе «Патофизиологическое обоснование применения комплексных фитоадаптогенов в лечении и профилактике воспалительных заболеваний пародонта», выполненной на базе кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО СОГМА и лаборатории хронопатофизиологии и фитофармакологии отдела биомедицинских технологий ИБМИ ВНИЦ РАН.

Основные источники информации: основные положения исследовательской работы доложены на следующих конференциях: на IV международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2017); VII международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2017); XVII научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2018); XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2021); VII научно-практической конференции «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (Владикавказ, 2021). По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 патента на изобретение, 3 статьи в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 4 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science.

Где и когда внедрено: данные научно-исследовательской работы используются на кафедре патологической физиологии СОГМА с 2019 г.

Эффективность внедрения: предложение позволяет внедрить в НИР кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО СОГМА методологию оценки эффективности применения комплексных фитоадаптогенов в лечении и

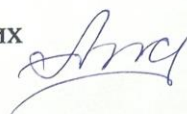
профилактике воспалительных заболеваний пародонта, а также новую экспериментальную модель патодонтита.

Заслуженный деятель науки
Республики Северная Осетия - Алания
заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



И.Г. Джиев

Автор предложения:
младший научный сотрудник
лаборатории хронопатофизиологии
и фитотерапии отдела биомедицинских
технологий ИБМИ ВНИЦ РАН



Ж.В. Дзампаева