

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Джигоев Инал Германович.

Официальные оппоненты:

Благонравов Михаил Львович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, кафедра общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова, заведующий кафедрой;

Щетинин Евгений Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Защита состоится 16 мая 2023 г. в 10.00 час на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, тел. (861) 2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета 21.2.014.02

доктор медицинских наук,
профессор



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Среди воспалительных заболеваний пародонта, имеющих почти 100% охват населения, наиболее распространенным является хронический генерализованный пародонтит (ХГП) сопровождающийся: потерей интактных зубов; системной интоксикацией и сенсibilизацией продуктами метаболизма пародонтопатогенной микрофлоры; снижением качества жизни в связи с частыми обострениями; трудностями 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).

Одним из этиологических факторов пародонтита является пародонтопатогенная микрофлора (Камашан М.А. и соавт., 2018; Микляев и соавт., 2018). Ткань пародонта разрушается двумя путями: во-первых – негативное воздействие токсинов, липополисахаридов и ферментов микроорганизмов; во-вторых – усиленное поступление в очаг повреждения нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, цитокинов и медиаторов воспаления, активация остеокластов (Kornman K.S., 2018; 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).

Лечение ХГП осуществляют комплексным методом. Профессиональную гигиену полости рта проводят с целью удаления зубных отложений (Jentsch N. et al., 2020). Терапия агрессивных форм пародонтита дополнительно включает применение антибактериальных препаратов, но их длительный приём вызывает лекарственную непереносимость, кандидоз полости рта и желудочно-кишечного тракта (Rajendran M. et al., 2019; Van der Weijden GAF. et al., 2019).

При хроническом генерализованном пародонтите средней и тяжелой степени тяжести применяют хирургические методы лечения (Березина Н.В. и соавт., 2017). Ортодонтическое лечение проводят с целью устранения зубочелюстных аномалий и вторичных деформаций зубных рядов, а ортопедическое – с целью восстановления функциональной целостности зубных рядов.

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает ряд препаратов только для лечения пародонтита. В связи с чем 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, остается актуальным.

Степень разработанности темы. Использование лекарственных средств растительного происхождения, а именно, фитоадаптогенов – солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*), родиолы розовой (*Rhodiola rosea*) и элеутерококка колючего (*Acantopanax senticosus*), особенно их применение в комплексе как комплексные фитоадаптогены (КФА), может стать эффективным при длительном лечении ХГП, так как они редко вызывают побочные эффекты, оказывают иммуномодулирующий, антиоксидантный, нейропротекторный

эффекты (Бочарова О.А., 2015, 2020; Дзампаева Ж.В. и соавт., 2020; Panossian A. et al., 2018).

КФА проявляют системный антиальтеративный эффект, реализуемый за счёт собственных метаболитов и активации каскадной защиты организма (Датиева Ф.С., Тагаева И.Р., 2011; Бочарова О.А. и соавт., 2014, 2016, 2018). Они являются иммуномодуляторами, антиоксидантами, а их стресс-лимитирующий эффект опосредован модуляцией синтеза кортикотропина и кортизола, а также повышением уровня нейрого르몬ов – эндорфинов, дофамина (Арушанян Э.Б., 2009, 2015).

Глицирризин, входящий в состав солодки голой, блокирует RANKL-индуцированный остеокластогенез и снижает окислительный стресс, что позволяет использовать его в качестве эффективного терапевтического средства против резорбции костной ткани при хроническом пародонтите (Chen X. et al., 2018; Li Z. et al., 2018; Panossian A. et al., 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 (ссылки в списке опубликованных работ).

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 ХГП легкой степени.

Предложен новый способ лечения ХГП легкой степени, обеспечивающий положительную динамику пародонтальных индексов, показателей микроциркуляции за счет противовоспалительного, иммуномодулирующего, антиоксидантного и хронотропного действия КФА.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. Используются 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 КФА положительно влияет на микрогемодинамику и гистологическую структуру пародонта, надпочечников.

4. В ходе экспериментальных и клинических методов исследования научно обоснована целесообразность применения КФА (солодки голой, родиолы розовой и элеутерококка колючего) в лечении ХГП легкой степени.

5. Клиническое применение КФА 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 КФА; анкетирование, обследование, лечение пациентов с ХГП 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 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 и XX научных конференциях молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2018; 2021); 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 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 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, а также в научно-исследовательской работе лаборатории хронопатофизиологии и фитотермакологии Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН.

Объём 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на крысах-самцах линии Wistar (216 голов), находящиеся в виварии со свободным доступом к воде и пище, при естественном освещении. Содержание крыс, постановку опытов, их выведение из экспериментов проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 01. 04. 2016 № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики». На проведение исследований получено одобрение локального этического комитета ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России (протокол № 4.4 от 9 декабря 2014 года).

Эксперименты проводили в два сезона – зимний (февраль) и летний (август). Все метеорологические данные в период проведения исследований, брали с сайта GISMETEO.RU (<https://www.gismeteo.ru/>).

Всех животных разделили на 12 групп по 18 крыс в каждой (таблица 1).

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

Группы зима	Условия проведения опытов	Группы лето
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

Примечание: *ЭП* – экспериментальный пародонтит; *ЛПП КФА* - лечебно-профилактический приём КФА (28 дней: 14 дней до начала моделирования пародонтита + 7 дней на его фоне и 7 дней после); *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 и полость рта обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина (14 суток); *Метронидазол* – местное применение (5-7 дней).

Экспериментальный пародонтит у крыс создавался после введения анестетика общего действия (Zoletil 100, Франция, по 0,1 мл/100г в/б) и наложения восьмиобразно на десневой край нижних резцов металлической лигатуры, которую шелковой нитью фиксировали к гребню альвеолярного отростка, нарушая целостность амелобластического эпителия. Для ускорения моделирования, начиная со 2 по 7 сутки, каждой крысе создавали иммобилизационный стресс (ежедневно на 6 часов помещали в клетку площадью 0,005 м³) и содержали на высокоуглеводистой диете (пшеничная каша с крахмалом, молоком, сахаром) (Быкова Н.И. и соавт., 2016).

Результаты, полученные у крыс 7-10 групп, отражены в диссертации вследствие менее выраженной положительной динамики исследуемых параметров, что, очевидно, обусловлено продолжительностью приёма КФА.

Так как КФА является водно-спиртовым экстрактом, то дополнительной контрольной группе 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 исследуемые параметры.

Исследование микроциркуляции. Микрогемодинамику тканей оценивали ультразвуковой доплерографией (Ангиодин-ПК, датчиком 16 МГц, Россия). Автоматически прибор рассчитывает 6 параметров: Vas – максимальная систолическая скорость, Vakd – максимальная скорость кровотока во время конечной диастолы, Vam – средняя скорость кровотока; а также индексы, отражающие упруго-эластические свойства сосудов: PI – пульсационный индекс (индекс Гослинга), RI – индекс периферического сопротивления (индекс Пурсело), SD – систоло-диастолический индекс (индекс Стюарта). 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. В контрольной группе исследование проводили в 4 точках – область 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.

Гистологическое исследование. Биоптаты тканей пародонта и надпочечников фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин, делали срезы толщиной 3-5 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином и изучали образцы на поляризационном микроскопе с цифровой камерой ZEISS Axio Lab.A1 (Германия).

Метод применения комплексного фитоадаптогена. В его состав входят 2 части 70% спиртового экстракта солодки голой и по 1 части официальных 40% спиртовых настоек элеутерококка колючего и родиолы розовой.

КФА 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 КФА.

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.

Критерии включения: наличие ХГП легкой степени в период обострения; возраст от 18 до 45 лет; отсутствие соматической патологии. *Критерии*

невключения: возраст младше 18 и старше 45 лет; сахарный диабет; хронические соматические, злокачественные, инфекционные, вирусные, аутоиммунные и психические заболевания; беременность и период лактации.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость применяемых лекарств; несоблюдение рекомендаций гигиены полости рта; присоединение сопутствующих заболеваний с применением антимикробных и/или противовоспалительных средств; отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Лица без патологии пародонта – студенты 2 курса стоматологического факультета вошли в 1 группу (контроль). Участники исследования с диагнозом ХГП легкой степени были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой. Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Соответственно, в клиническом исследовании выделены следующие группы: 1 группа – студенты-добровольцы ($21,8 \pm 1,6$ лет) с интактным пародонтом (контроль); 2 группа – пациенты с ХГП 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 ХГП легкой степени ($39,6 \pm 3,4$ лет), получающие комплексное лечение с применением КФА в течение 28 дней в зависимости от их хронотипа: утреннего – по 45 капель до 10^{00} ; независимого – по 20 капель 3 раза в день; вечернего – по 30 капель в 14^{00} и 20 капель в 19^{00} .

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 ОНІ-S); оценку пародонтального статуса с помощью индекса кровоточивости Мюллеманна (SBI) и пародонтального индекса (PI); заполнение анкеты Остберга (выявление хронотипа) для определения схемы приема КФА.

Комплексная терапия во 2 и 3 группах включала: профессиональную гигиену полости рта; обучение и контроль индивидуальной гигиены полости рта; удаление над-и поддесневых зубных отложений (при необходимости проводили закрытый кюретаж пародонтальных карманов с использованием зоноспецифических кюрет Грейси «Nu-Friedy» (Германия)); коррекцию и

устранение факторов, способствующих прогрессированию воспалительного процесса в пародонте; избирательное пришлифовывание 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 ХГП легкой степени проводили с помощью ортопантомографии на цифровом панорамном рентгенологическом аппарате «Vatech» модель Pax 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.).

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 $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Моделируемый экспериментальный пародонтит развивался вследствие комплексного воздействия местного (наложение металлической лигатуры) и общего (хронический иммобилизационный стресс, способствующий нарушению микрососудистого кровотока, развитию дисфункции эндотелия и активации системного воспалительного ответа) этиологических факторов (Sena C.M. et al., 2013; Lozano I. et al., 2016). Высокоуглеводистая диета оказывала негативное как системное действие (усиление окислительного стресса), так и местное (усугубление тяжести воспалительного процесса из-за накопления зубного налета в области лигатуры, являющегося хорошей питательной средой для микроорганизмов).

Результаты исследования показали, что моделирование пародонтита с повреждением амелобластического эпителия способствует ускоренному развитию воспалительного процесса как в зимний, так и летний сезоны на 7 сутки, с ярко выраженными клиническими признаками: отечность, кровоточивость, наличие обильного мягкого зубного налета, пародонтальные карманы глубиной до 3 мм и подвижность нижних резцов (рисунок 1).

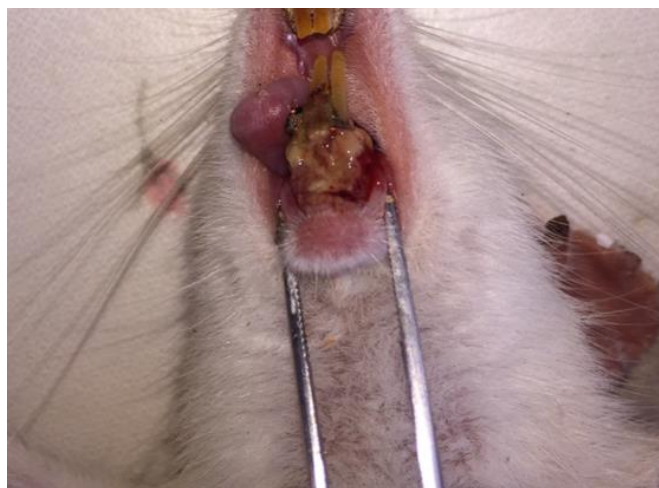


Рисунок 1 – Экспериментальный пародонтит у крыс на 7 сутки

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

У экспериментальных животных с пародонтитом (3 и 4 группы) Vas в области лигатуры, по сравнению с контролем, увеличивалась в оба сезона (зимой на 45,4%, $p=0,007$, летом – на 30,0%, $p=0,01$). Сезонная различия составили 15,33% ($p=0,025$) с более высокими значениями зимой (рисунок 2).

Наиболее выраженный положительный эффект был получен у животных 5 и 6 групп, которые на фоне семидневной местной антисептической обработки получали в лечебно-профилактическом режиме КФА в течение 28 дней (14 дней до, 7 дней на протяжении и 7 дней после моделирования пародонтита). Vas 5-й группы, по сравнению с контролем, зимой была меньше на 25,0% ($p=0,017$), а летом находилась в пределах доверительного интервала контроля. При коррекции пародонтита зимой (5 группа) Vas относительно 3 группы (экспериментальный пародонтит зимой) уменьшалась на 42,85% ($p=0,005$), а летом, при сравнении 6 группы с 4-й – 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 2).

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

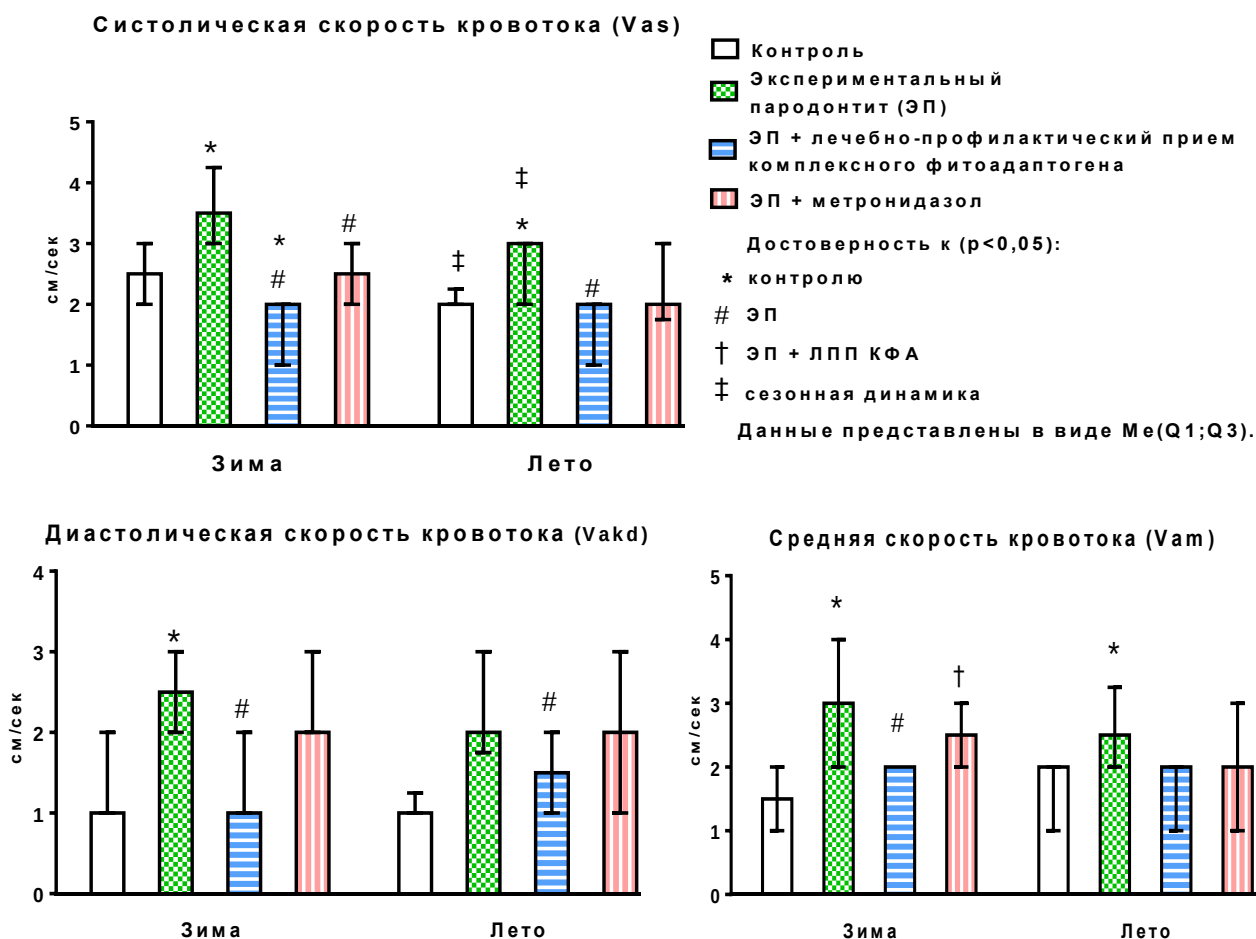


Рисунок 2 – Систолическая (Vas), диастолическая (Vakd) и средняя (Vam) скорости кровотока в области десны.

Примечание: достоверность: * (тест Уилкоксона) – к контролю; # (тест Уилкоксона) – к экспериментальному пародонтиту; † (тест Уилкоксона) – к ЛПП КФА; ‡ (тест Крускала-Уоллиса) – сезонные отличия между группами; $p < 0,05$.

При анализе показателей диастолической скорости кровотока (Vakd) контрольных животных зимой и летом достоверных сезонных отличий выявлено не было, а у крыс с пародонтитом (3 и 4 группы) этот показатель, по сравнению с контролем, увеличивался зимой на 60,63% ($p = 0,005$), а летом на 100% ($p = 0,002$), сезонной динамики Vakd между 3-й и 4-й группами выявлено не было (рисунок 2).

У животных 5 и 6 групп, получавших в течение 28 дней КФА, диастолическая скорость кровотока находилась в пределах доверительного интервала контроля как в зимний, так и летний сезон, а по сравнению с данными крыс 3-й и 4-й групп, зимой уменьшалась на 40,0% ($p = 0,005$), летом на 25,0% ($p = 0,011$), приближаясь к значениям контроля (рисунок 2).

У крыс 11-й и 12-й групп, получавших Метронидазол, Vakd статистически значимо не отличалась как от данных контрольных групп, так и животных, получавших ЛПП КФА, причём в оба сезона года (рисунок 2).

Что касается средней скорости кровотока (Vam) в области лигатуры, то она у крыс с экспериментальным пародонтитом (3 группа) зимой стала выше на

83,33% ($p=0,005$), а летом (4 группа) – на 25,0% ($p=0,019$). При этом сезонных отличий между группами не было выявлено (рисунок 2).

У животных 5 и 6 групп Vam 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% ($p=0,043$).

Зимой и летом в 11-й и 12-й группах статистически достоверных отличий показателей Vam 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.

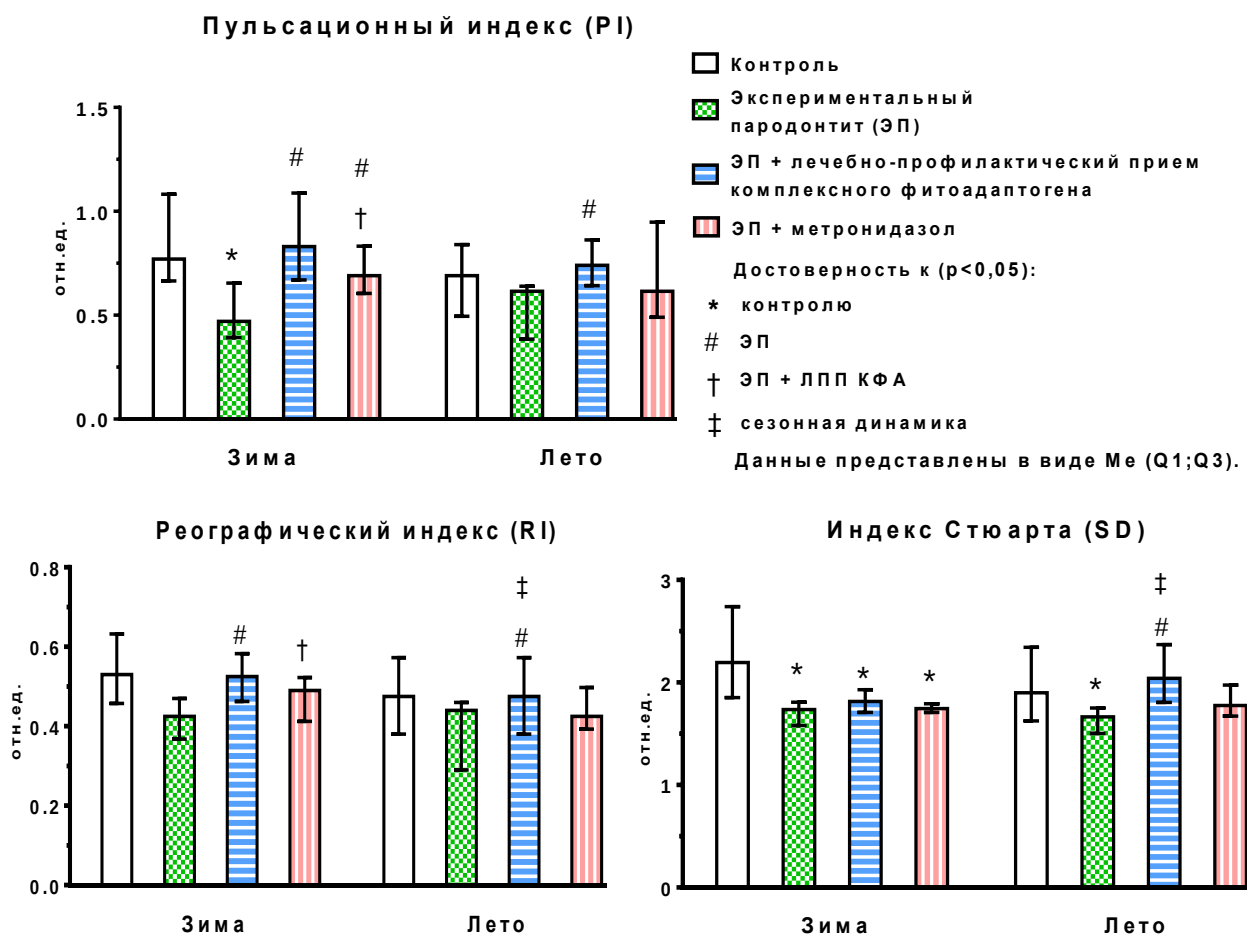


Рисунок 3 – Индексы пульсационный, реографический и Стюарта на десне

Примечание: достоверность: * (тест Уилкоксона) – к контролю; # (тест Уилкоксона) – к экспериментальному пародонтиту; † (тест Уилкоксона) – к ЛПП КФА; ‡ (тест Крускала-Уолиса) – сезонные отличия между группами; $P<0,05$.

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 было (рисунок 3).

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% ($p=0,026$). Пульсационный индекс крыс 11-й и 12-й групп ни зимой, ни летом значительно не отличался от контроля, достоверных сезонных различий не было (рисунок 3).

Показатели реографического индекса Пурсело в 3 и 4 группах снижались в оба сезона, но достоверных отличий не было. ЛПП КФА на фоне пародонтита вызвал достоверное, по сравнению с данными 3-й группы, увеличение этого индекса на 39,62% зимой ($p=0,026$). Сезонные отличия 5-й и 6-й групп, более выраженные зимой, составили 14,89% ($p=0,03$). У крыс 11-й и 12-й групп, получавших Метронидазол, достоверных отличий относительно как контроля, так и пародонтита в оба сезона не наблюдалось, однако, к 5-й группе с ЛПП КФА зимой отличие было достоверно ($p=0,023$) (рисунок 3).

Индекс Стюарта (SD) 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 ЛПП КФА выявлены достоверные отличия с контролем зимой на 20,99% ($p=0,012$), а с экспериментальным пародонтитом не отмечались. У животных 5 и 6 групп отмечались достоверные сезонные различия, составившие 12,08% ($p=0,036$). В 11-й и 12-й группах отмечаются достоверные отличия показателей SD относительно контроля (1-я группа) зимой ($p=0,0034$), к группам экспериментального пародонтита (3-я и 4-я группы) достоверных отличий не выявлено (рисунок 3).

Так как при моделировании пародонтита использован местный (наложение лигатуры) и общие (иммобилизационный стресс, высокоуглеводная 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.

При пародонтите на периферии зимой статистически значимо увеличивались систолическая скорость кровотока (V_{as}) 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.

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.

В 11-й и 12-й группах (Метронидазол) в области десны достоверных отличий с показателями микроциркуляции в группах с экспериментальным пародонтитом не наблюдалось, но отмечались достоверные отличия относительно контрольных животных.

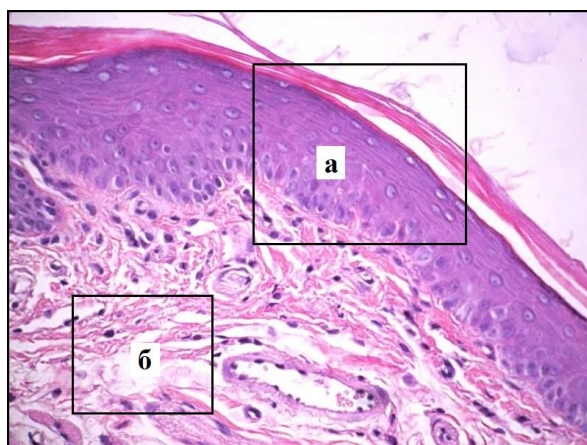


Рисунок 4 – Коррекция воспаления в десне лечебно-профилактическим режимом применения КФА (окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$)

Разрешение воспалительного процесса в пародонте, согласно клинико-гистологическим критериям, к концу лечения было достигнуто при лечебно-профилактическом приёме КФА в летний период (6 группа), когда многослойный плоский ороговевающий эпителий и коллагеновые волокна приобрели нормальную гистологическую структуру (рисунок 4 а, б), хотя отмечался акантоз с характерным увеличением численности эпителиальных клеток.

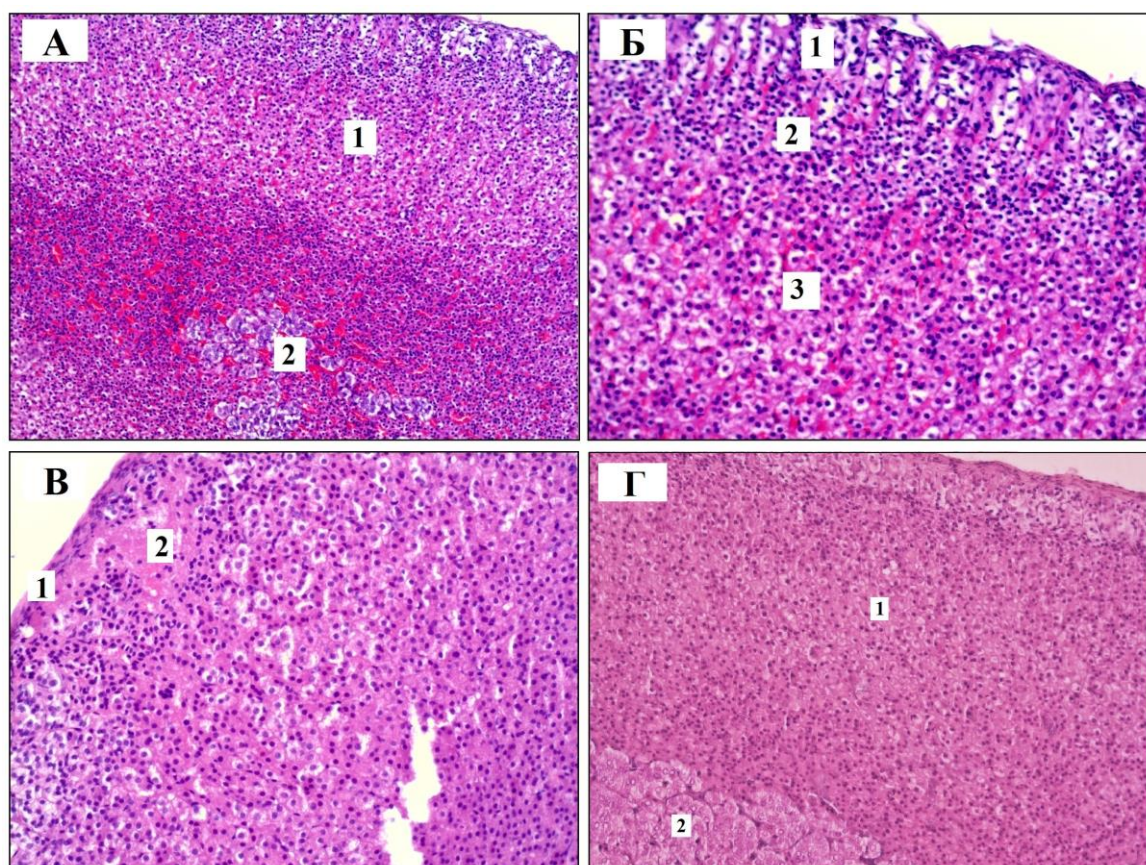


Рисунок 5 – Гистологическая структура надпочечников (окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$)

Так как при моделировании пародонтита использовали иммобилизационный стресс, поэтому изучали гистологическую структуру надпочечников, как органов, играющих важную роль при стрессе. Исследования, проведенные в летний сезон у контрольных крыс (2 группа), показали, что надпочечники состояли из коркового и мозгового веществ (рисунок 5А, 1 и 2), покрытых соединительнотканной капсулой; клетки клубочковой зоны располагались в кластеры (1), клетки пучковой зоны – в прямые колонны (2), а сетчатой – в виде анастомозирующих шнуров, и между рядами клеток от капсулы надпочечника проходили соединительнотканые перегородки с кровеносными сосудами (3) с прилегающей к ним базальной мембраной клеточных пластов (рисунок 5Б).

У животных с экспериментальным пародонтитом (4 группа) в летний период в надпочечниках наблюдались изменения ширины зон, утолщение соединительнотканной капсулы (1), резкое расширение синусоидальных капилляров, некоторые участки пучковой зоны (2) были разрушены и замещены соединительной тканью (рисунок 5В). 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 6-й группе после коррекции КФА в лечебно-профилактическом режиме надпочечники имели нормальное строение с разделением на корковое и мозговое вещества (рисунок 5Г, 1 и 2).

Как показали результаты ультразвуковой доплерографии, при развитии пародонтита значительную роль играет нарушение микроциркуляции, особенно зимой, с максимумом систолической, диастолической и средней скорости кровотока ($p=0,005$), приводящей к гиперперфузии. Снижается проницаемость сосудов и периферическое сопротивление току крови, что способствует альтерации, которая подтверждается гистологически (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 V_{as} и V_{akd} , а пульсационный и реографический индексы – к снижению.

Очевидно, что превалирование систолической скорости кровотока в области десны у здоровых животных в зимний период было обусловлено антиоксидантными свойствами мелатонина (предотвращает ингибирование дифференцировки остеобластов в мезенхимальных стволовых клетках), так как продолжительность светового дня зимой меньше, а мелатонин синтезируется в темное время суток (Чибисов С.М. и соавт, 2018).

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),

тормозящих активацию циркадных ритмов, и соответственно, снижают синтез и блокируют сосудистые рецепторы к мелатонину, что ингибирует его антиоксидантный эффект.

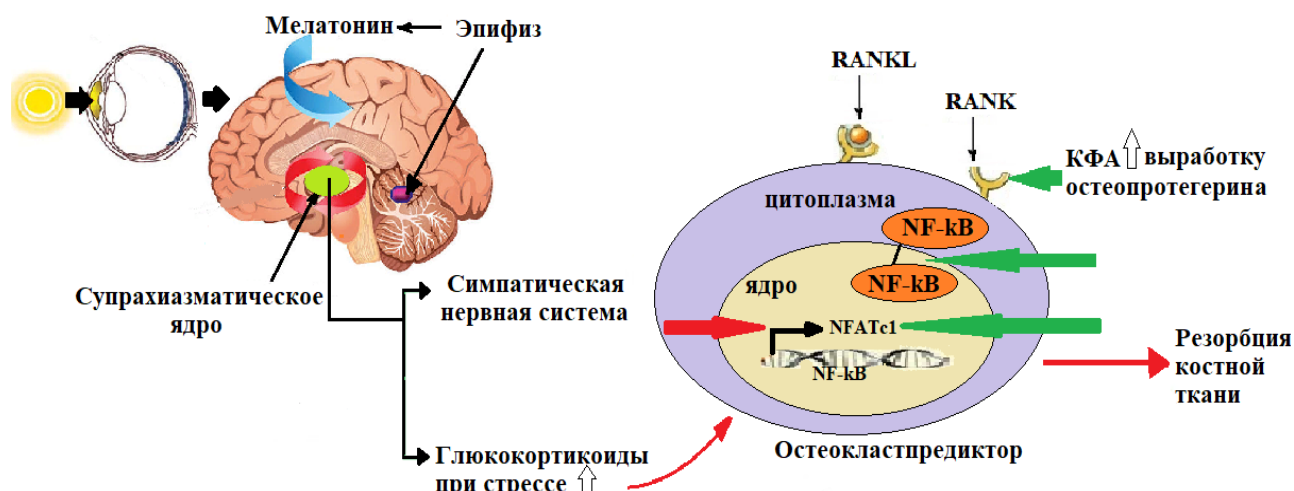


Рисунок 6 – Центральный механизм регуляции костного метаболизма

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

Глюкокортикоиды являются важными факторами в передаче циркадного ритма от супрахиазматического ядра к периферическим остеокластам, в свою очередь, периферические часы остеокластов могут регулировать циркадный ритм резорбции кости через экспрессию катепсина K и ядерного фактора активированных T-клеток (NFATc1) (Tobeiha M. et al., 2020). Эти механизмы объясняют более выраженную подвижность нижних резцов у крыс 3 группы зимой (II степень подвижности нижних резцов). КФА влияет на нарушения, вызванные стрессом несколькими механизмами: снижает секрецию TNF-α, IL-1β и IL-6; ингибирует RANKL-индуцированный остеокластогенез, активацию NF-κB и экспрессию NFATc1 (Li Z. et al., 2018) (рисунок 6).

Противовоспалительный циркадный фактор 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 C-реактивный белок, IL-6 (Dorico X.C., 2015). Поэтому у крыс 3-й группы (зимой) отмечается более тяжелое течение воспалительного процесса (лейкоцитарная инфильтрация, очаги некроза в эпителии, более выраженная резорбция костной ткани альвеол).

Клинический блок исследования показал следующие результаты: во 2-й группе с ХГП легкой степени после курса комплексной терапии с применением комбинированного антибактериального препарата (Амоксициллин + Клавулановая кислота) отмечена нормализация клинического состояния пародонта: показатели пародонтального (PI) и гигиенического (OHI-S) индексов снизились на 40% ($p=0,005$) и 37% ($p=0,005$) от значений, полученных

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

У пациентов 3-й группы с ХГП легкой степени после комплексной терапии с хронотерапевтическим приемом КФА при клиническом обследовании наблюдалось достоверное купирование клинических признаков воспаления, что подтверждалось показателями пародонтальных индексов: индекс PI снизился на 48% ($p=0,005$), индекс SBI – на 54,43% ($p=0,005$), индекс ОHI-S – на 44,08% ($p=0,005$). Через шесть месяцев после лечения значения клинических показателей оставались близкими к значениям, полученным сразу после лечения.

При сравнении исследуемых показателей у пациентов 2-й и 3-й групп, как сразу после лечения, так и через шесть месяцев, клинические результаты пациентов, получавших КФА, были ближе к контролю.

Анализ параметров микроциркуляции показал, что во 2-й группе систолическая (V_{as}), диастолическая (V_{akd}) и средняя (V_{am}) скорости кровотока достоверно ($p=0,005$) снижаются по сравнению с контролем. После комплексной терапии с применением антибактериального препарата показатели микроциркуляции, хоть и оказались статистически значимо больше данных до начала лечения, но не нормализовались. Статистически значимые различия наблюдались и через 6 месяцев после лечения по отношению к контролю: снижение систолической ($p=0,005$), диастолической ($p=0,015$) и средней ($p=0,013$) скоростей кровотока.

В 3-й группе пациентов до начала лечения относительно контроля наблюдалось достоверное снижение исследуемых параметров кровотока, а после 28-дневного приёма КФА они достоверно повысились относительно показателей до лечения, а через шесть месяцев после лечения приблизились к доверительному интервалу контроля.

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 пародонтальные индексы, стали ближе к контролю. Это подтверждает большую эффективность комплексной терапии с применением КФА, причём без случаев обострения и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые отмечали некоторые участники исследования при приёме антибиотиков.

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 7).

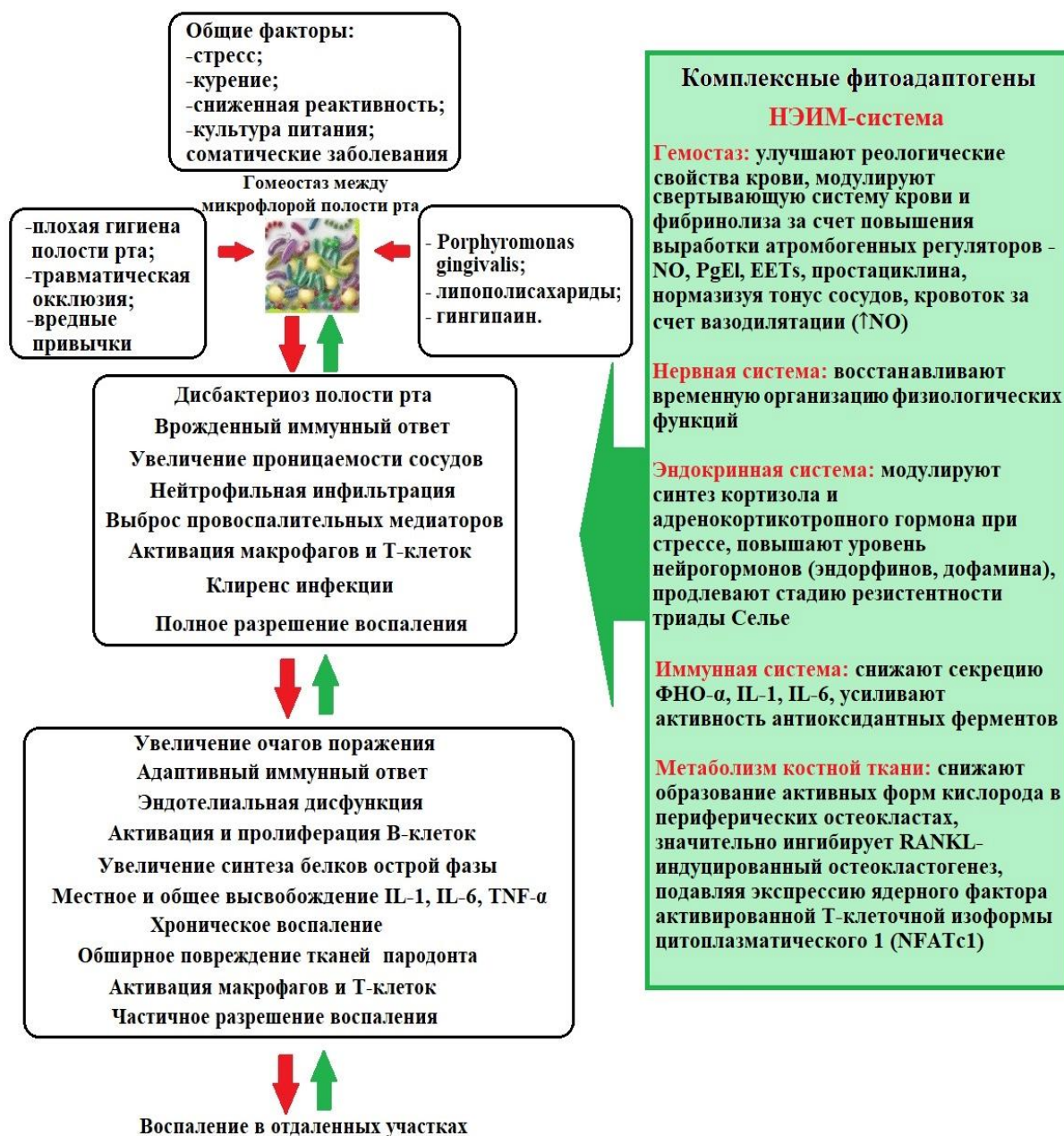


Рисунок 7 – Механизм влияния комплексного фитоадаптогена на течение воспаления в пародонте

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 на 48%; кровоточивости на 57,43%; гигиенического на 44,08% 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные статистически достоверные данные о наличии сезонной динамики показателей микроциркуляции как в норме, так и при экспериментальном пародонтите, можно использовать с целью корректировки схем лечения хронического генерализованного пародонтита с учетом нейроэндокринноиммунной перестройки функциональных систем организма при смене сезонов года. Поэтому в дальнейшем необходимо оценить сезонную динамику параметров микрогемодинамики в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта не только в эксперименте, но и в ходе клинического исследования.

Также были описаны основные механизмы влияния комплексного фитоадаптогена на патофизиологические механизмы воспалительного процесса в пародонте. Дальнейшие разработки представленной темы исследования могут быть связаны с поиском еще более эффективных схем комбинированного использования фитоадаптогенов с разными механизмами действия.

Возможно создание биологически активной добавки на основе комплексного фитоадаптогена, которой будет необходимо пройти весь цикл доклинических и клинических испытаний для внедрения в практическую медицинскую практику.

В перспективе изучить эффективность комплексного фитоадаптогена в коррекции патофизиологических звеньев заболеваний, ассоциированных с низкоинтенсивным хроническим воспалением и системной дисфункцией эндотелия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

***1. Дзампаева, Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / Ж.В. Дзампаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – №5. – С. 103-110.**

2. Дзампаева, Ж.В. Экспериментальное моделирование воспалительных заболеваний пародонтита / Ж.В. Дзампаева // Материалы XVII Итоговой научной конференции молодых ученых СОГМА «Молодые ученые – медицине». – Владикавказ, 2018. – С. 104-108.

3. Хронофитокоррекция патологических десинхронозов / Ж.В. Джанаева, З.А. Темираева, М.К. Цаллагова, И.Р. Тагаева // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины в современных условиях». – Санкт-Петербург, 2017. – № 4. – С. 57-59.

4. Дзампаева, Ж.В. Показатели микроциркуляции при экспериментальном воспалении в тканях пародонта / Ж.В. Дзампаева // Материалы VII Международного молодёжного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2017». – Санкт-Петербург, 2017. – С. 258.

*****5. Патент 2699497 Российская Федерация МПК 51 G 09 B 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" Минздрава России № 2017139046; заявл. 09.11.2017; опубл. 05. 09. 2019; Бюл. №25.

***6. Патент 2700571 Российская Федерация МПК A61K 36/484, A61K 36/41, A61K 36/254, A61P1/02. 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.

*7. Дзампаева, Ж.В. Перспективы использования фитоадаптогенов в комплексном лечении и профилактике заболеваний пародонта / Ж.В. Дзампаева, Ф.С. Датиева, О.М. Мрикаева // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – №3. – С. 26-31.

***8. Патент 2716162 Российская Федерация МПК A61K 36/254, A61K 36/41, A61K 36/484, A61P 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.

***9. Патент 2631610 C1 Российская Федерация МПК A61K 36/28, A61K 36/254, A61K 36/41, A61K 36/48, A61P 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.

**10. Оценка эффективности применения комплексных фитоадаптогенов в лечении воспалительных заболеваний пародонта / Ж.В. Дзампаева, Ф.С. Датиева, З.Р. Дзараева [и др.] // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2020. – №2. – С. 262-265.

**11. Efficacy of Complex Phytoadaptogens as an Adjunct to Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial / Zh.V. Dzampaeva, F.S. Datieva, Z.S. Esenova, E.A. Takoeva // Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry. – 2021. – №11. – P. 348-356.

**12. Dzampaeva, Zh.V. Effects of Complex Phytoadaptogens in the Treatment of Experimental Periodontitis Associated with Chronic Stress / Zh.V. Dzampaeva, A.A. Khadartsev // Journal of International Dental and Medical Research. –2021. – №3. – P. 988-995.

13. Дзампаева, Ж.В. Коррекция сезонных ритмов микроциркуляции при комбинированном стрессе комплексными фитоадаптогенами / Ж.В. Дзампаева // Материалы VII научно-практической конференции «Новые технологии в рекреации здоровья населения». – Владикавказ, 2021. – С. 79-83.

14. Дзампаева, Ж.В. Применение комплексных фитоадаптогенов в лечении и профилактике воспалительных заболеваний пародонт / Ж.В. Дзампаева // Материалы XX научной конференции молодых ученых и специалистов с

международным участием «Молодые ученые – медицине». – Владикавказ, 2021. – С. 455-459.

***15. Дзампаева, Ж.В. Перспективы применения фитоадаптогенов в комплексном лечении и профилактике метаболического синдрома / Ж.В. Дзампаева, М.И. Нартикоева // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №2. – [https://science-education.ru/ru/article/view?id=31581].**

****16. Dzampaeva, Zh.V. A new experimental model of periodontitis in rats / Zh.V. Dzampaeva // Archiv EuroMedica. – 2022. – Vol.12, №5. – e1.**

*** – Работа опубликована в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основные научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.**

**** – Работа опубликована в издании, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России для опубликования основные научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.**

***** – Патенты.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КФА	– комплексный фитоадаптоген
ЛПП	– лечебно-профилактический приём
ЛП	– лечебный приём
ПП	– профилактический приём
ХГП	– хронический генерализованный пародонтит
NFATc1	– ядерный фактор активированных Т-клеток
OHI-S	– упрощенный индекс гигиены OHI-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)