

*На правах рукописи*

**Зуб Анна Андреевна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА  
СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ**

3.1.7. Стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Гайворонская Татьяна Владимировна.**

**Официальные оппоненты:**

**Амхадова Малкан Абдрашидовна**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», кафедра хирургической стоматологии и имплантологии факультета усовершенствования врачей, заведующая кафедрой;

**Романенко Инесса Геннадьевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, кафедра стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, заведующая кафедрой.

**Ведущая организация** – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 21 ноября 2023 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 262-50-18).

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

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.014.02  
доктор медицинских наук,  
профессор



Лапина Наталья Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Воспалительно-деструктивные болезни пародонта среди взрослого населения представляют одну из значимых проблем стоматологии и общественного здравоохранения во всем мире. Значительная распространенность воспалительных заболеваний пародонта среди населения, превышающая по сведениям различных авторов 85–98 %, существенные дегенеративные изменения в челюстно-зубодесневой системе требуют оптимизации и улучшения методов диагностики и терапии этой патологии (А.К. Иорданишвили и соавт., 2018; А.И. Galabueva et al., 2020; N. Baranov et al., 2021). В процессе развития современных технологий в медицине и появления инновационных диагностических методов были объяснены основные механизмы патогенеза пародонтита на молекулярно-генетическом уровне (L. He et al., 2021; S. Suzuki et al., 2022).

Эпителий слизистой оболочки пародонта вместе с гуморальными и клеточными факторами слюны и десневой жидкости представляют передовую линию защиты организма от бактериальной инвазии и играют ключевую роль в запуске воспалительного ответа в тканях пародонтального комплекса (J.L. Muñoz-Carrillo et al., 2019; D.K. Singh et al., 2021; V.I. Theofilou et al., 2021). Клетки врожденного иммунитета (нейтрофильные гранулоциты, моноциты\макрофаги, естественные лимфоциты-киллеры (NK), а также эпителиальные клетки слизистой оболочки десны экспрессируют toll-подобные-рецепторы (TLR), которые распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) бактерий и инициируют последующую продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления (S.M. Wallet et al., 2018; G. Kasnak et al., 2019; L. Yin et al., 2022; J.S. Vecerra-Ruiz et al., 2022). В результате уничтожения внедрившихся пародонтопатогенных микроорганизмов происходит мощный выброс большого количества эффекторных молекул, направленных не только на защиту пародонта, но и на повреждение опорных тканей зуба (L. Vitkov et al., 2021).

Еще одним из основных звеньев патогенеза развития хронического генерализованного пародонтита является активация механизмов окислительного стресса (Y. Wang et al., 2017; F.S.C. Sczapanik et al., 2020). В результате свободнорадикального окисления происходит образование активных форм кислорода (супероксиданион, гидроксилрадикал), которые повреждают в клетках молекулы липидов, нуклеиновых кислот, белков и инактивируют ферменты, что приводит к торможению синтеза органической матрицы и нарушению процессов репаративной регенерации пародонта (S.E. Fernández-Bravo, 2022).

Долгосрочный эффект классических методов лечения, включая механическое удаление бактериального налета, недостаточно эффективен, что заставляет научный мир искать другие альтернативы лекарственных препаратов и подходов лечения (N. Baranov et al., 2021). Анализ динамики изменения биохимических и иммунологических показателей десневой жидкости и включение их в комплексное обследование позволяет объективно оценить состояние пациента с ХГП, регистрировать и прогнозировать активность заболевания и контролировать эффективность проводимого лечения (T. Sorsa et al., 2018; N.A. Ghallab et al., 2018).

**Степень разработанности темы.** Поиск новых путей повышения эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, способствующих не только скорейшему наступлению клинического улучшения, но

и сокращению количества рецидивов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, является одной из важных задач современной стоматологии (G. Isola et al., 2021; W.J. Kim et al., 2021).

На сегодняшний день схемы комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита разработаны недостаточно полно. В многочисленных исследованиях предлагалось дополнять традиционную терапию препаратами с антиоксидантными и противогипоксическими свойствами, эффективность которых при лечении хронического пародонтита была доказана (L. Tóthová et al., 2017; M.M.L. Castro et al., 2019; T.T.T. Vo et al., 2020).

В пародонтологии активно используются лечебные препараты растительного происхождения. К этой категории относятся препараты на основе эвкалипта, листья которого издавна используют в медицине в качестве антисептического, дезодорирующего, гемостатического и анальгезирующего средства (P.K. Bankur et al., 2019; N. Chandorkar et al., 2021; L.K. Müller-Heupt et al., 2022). Основным компонентом эвкалиптового масла является 1,8-цинеол (эвкалиптол), который составляет более 70 % от общего количества масла, а другими основными компонентами, встречающимися совместно с эвкалиптолом, являются лимонен и  $\alpha$ -терпинеол. Имеются доказательства, что противовоспалительное действие эвкалиптола связано со снижением уровня провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  (U.R. Juergens et al., 2004). Препарат «Хлорофиллипт» обладает бактерицидной и бактериостатической активностью в отношении стафилококков, устойчивых к антибиотикам (М.И. Лефтерова и соавт., 2011). Хлорофиллы, входящие в его состав, способствуют формированию соединительных тканей, что важно при лечении эрозий, язв, открытых ран, а также для формирования соединительнотканного прикрепления при лечении хронического пародонтита. На основании вышеизложенных данных можно выдвинуть гипотезу о возможном повышении эффективности традиционного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени с включением препарата «Хлорофиллипт». Тем не менее необходимо изучить вероятный положительный эффект в клинической стоматологической практике с оценкой биохимических и иммунологических показателей десневой жидкости.

**Цель исследования:** повышение эффективности комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительную оценку содержания цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и биохимических показателей (КАТ, СОД, ОАА, МДА) в десневой жидкости у пациентов с ХГП средней степени и у здоровых пациентов контрольной группы.

2. Оценить и сопоставить степень выраженности иммунных и оксидантных нарушений на местном уровне у пациентов с ХГП средней степени и сравнить с результатами здоровых пациентов контрольной группы.

3. Оценить прогностическую значимость цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и биохимических показателей (КАТ, СОД, ОАА, МДА) в десневой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени для диагностики риска развития заболевания и регистрации ответа на лечебные мероприятия.

4. Изучить влияние традиционного лечения и традиционного лечения с включением препарата «Хлорофиллипт» на динамику изменения концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и биохимических показателей (КАТ, СОД, ОАА, МДА) в десневой жидкости у больных ХГП средней степени.

5. В соответствии с полученными результатами разработать алгоритм комплексного лечения ХГП средней степени, путем включения в него препарата «Хлорофиллипт».

**Научная новизна исследования.** В настоящем исследовании впервые:

1. Проведены сравнительный анализ и оценка прогностической значимости иммунных (цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и оксидантных нарушений (КАТ, СОД, ОАА, МДА) на местном уровне в десневой жидкости у больных ХГП средней степени.

2. Определена клиничко-лабораторная оценка эффективности традиционного лечения с включением препарата «Хлорофиллипт» на основании клинических данных, показателей биохимических и иммунологических исследований в десневой жидкости.

3. Представлено научное обоснование применения препарата «Хлорофиллипт» для профилактики и лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени, подтвержденное данными клинических и лабораторных исследований.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Теоретическая значимость работы состоит в расширении представлений о роли цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и биохимических показателей – КАТ, СОД, ОАА, МДА в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. Полученные результаты доказывают, что вышеперечисленные показатели могут быть потенциально полезны для раннего выявления лиц, находящихся в «группе риска» развития хронического пародонтита, контроля активности заболевания и регистрации ответа на лечебные мероприятия.

Практическая значимость работы заключается в обосновании применения препарата «Хлорофиллипт» для оптимизации традиционного лечения ХГП средней степени. Полученные результаты доказывают, что включение препарата «Хлорофиллипт» в комплексное лечение позволяет уменьшить сроки лечения и приводит к стабилизации (длительной ремиссии) заболевания и, как следствие, к снижению потребности в хирургических методах лечения.

**Методология и методы исследования.** В настоящем исследовании приняли участие 80 пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени и 20 здоровых доноров без воспалительных заболеваний пародонта (группа контроля). Пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени были разделены на 2 группы: основную (n = 40) и сравнения (n = 40). Группа сравнения получала традиционное лечение хронического пародонтита, а основная группа – традиционное лечение с включением препарата «Хлорофиллипт».

Для оценки эффективности лечения у всех пациентов проводили сбор десневой жидкости для определения концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , а также активности каталазы и супероксиддисмутазы, общей ан-

тиоксидантной активности и содержания малонового диальдегида до лечения, через 14 дней лечения и 6 месяцев наблюдения. У 20 пациентов со здоровым пародонтом однократно была исследована концентрация вышеперечисленных биомаркеров в десневой жидкости для осуществления сравнительного анализа.

Сравнительная характеристика результатов клинических и лабораторных осуществлялась с помощью статистических методов. Прогностическая значимость исследуемых иммунологических и биохимических показателей для диагностики риска развития хронического пародонтита проводилась с помощью ROC-анализа.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Включение препарата «Хлорофиллипт» в схему традиционного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени способствует заметному и более быстрому улучшению клинических показателей состояния тканей пародонта.

2. Лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени с помощью традиционной терапии с включением препарата «Хлорофиллипт» характеризуется ускоренными, в сравнении с традиционными методами терапии, темпами нормализации концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости в среднем на 14–32 %, что свидетельствует о противовоспалительной эффективности препарата «Хлорофиллипт».

3. Лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени с помощью традиционной терапии с включением препарата «Хлорофиллипт» характеризуется нормализацией всех показателей антиоксидантной защиты и снижением концентрации конечных продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид) в десневой жидкости.

4. Определение концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ФНО- $\alpha$  и биохимических показателей супероксиддисмутазы и общей антиоксидантной активности в десневой жидкости перспективно для прогнозирования риска развития хронического пародонтита средней степени в будущем, контроля активности заболевания и регистрации ответа на лечебные мероприятия.

**Степень достоверности и апробации результатов исследования.** Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством выборки обследуемых и объемом собранного материала. Исследование проведено с применением современных и информативных методов исследования, результаты обработаны способами современного статистического анализа.

Диссертационное исследование выполнено в рамках гранта Российского Научного Фонда и Кубанского Научного Фонда № 22-15-20069 «Исследование возможности неинвазивной диагностики микросенсорных изменений челюстно-лицевых и иных патологий с помощью волоконно-оптических микросенсоров ИК-диапазона».

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на расширенном межкафедральном собрании сотрудников профильных кафедр стоматологического факультета, кафедры стоматологии общей практики и кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (25.04.2022).

Материалы диссертации доложены на Международной научно-практической конференции «Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области» (г. Краснодар, 2022), V Международном конгрессе стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (г. Ташкент, 2022), XXX Конференции Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии NT + ME`2022 (Крым, Ялта-Гурзуф, 2022), Международном научном форуме «Practice Oriented Science: UAE – Russia – India» (Дубай, ОАЭ, 2022).

**Внедрение результатов исследования.** Основные результаты исследования используются в научно-исследовательской работе и учебно-педагогическом процессе кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Разработанный нами алгоритм комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени с включением препарата «Хлорофиллипт» внедрен в лечебную практику хирургического и терапевтического отделений Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, хирургического и терапевтического отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 3» министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из которых 5 – 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 получен 1 патент на изобретение.

**Личный вклад автора в исследование.** Диссертантом проведена разработка дизайна исследования, сформулированы цели и задачи исследования, проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных источников литературы. Автором самостоятельно проводилось лечение и наблюдение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени в течение всего периода исследования, а также сбор материала для лабораторных исследований и статистическая обработка полученных результатов. Автор принимал непосредственное участие в составлении выводов и формулировании научных положений, предложений для внедрения, разработке практических рекомендаций, написании статей и тезисов, подготовке текста и графического материала для диссертации. Степень авторского участия составляет 93 %.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, иллюстрирована 32 таблицами и 30 рисунками. Указатель литературы содержит 192 источников, из которых 25 отечественных и 167 зарубежных авторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 80 пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени и 20 человек с клинически здоровым пародонтом (группа контроля).

Комплексное стоматологическое обследование и лечение пациентов проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Стоматологическая поликлиника № 3 (ГБУЗ СП № 3) в период с 2019 по 2022 год.

### **Критерии включения в исследование для группы контроля:**

1. Возраст от 25 до 55 лет.
2. Отсутствие соматических патологий.
3. Наличие в полости рта не менее 20 зубов.
4. Отсутствие видимых клинических изменений тканей пародонта.
5. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

### **Критерии включения в исследование для пациентов с хроническим пародонтитом средней степени:**

1. Возраст от 35 до 60 лет.
2. Клинико-лабораторные признаки хронического генерализованного пародонтита средней степени.
3. Наличие в полости рта не менее 20 зубов.
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
5. Согласие отказаться от всех других гигиенических процедур в ротовой полости в течение периода проведения исследования, кроме назначенных исследователем.

### **Критерии исключения из исследования:**

1. Алкогольная и наркотическая зависимость.
2. Наличие острых или находящихся в стадии обострения хронических соматических заболеваний (включая ВИЧ, гепатит В и С, сифилис, туберкулез).
3. Беременность и кормление грудью.
4. Отягощенный аллергологический анамнез.
5. Воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта.
6. Лица, отказавшиеся от включения в исследование на любом этапе, лица, не понимающие цели исследования и не подписавшие добровольного информированного согласия.

Группы ХГП и контроля были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим данным и наличию соматических заболеваний.

*Материалы и методы клинической части исследования.* Пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени были разделены на 2 группы: основную (n = 40) и сравнения (n = 40). Группа сравнения получала традиционное лечение хронического пародонтита, а основная группа – традиционное лечение с включением препарата «Хлорофиллипт». Группа контроля получала только базовую терапию, которая включала проведение профилактической профессиональной гигиены полости рта.

Традиционное лечение хронического пародонтита соответствовало общепризнанным клиническим рекомендациям (СтАР, от 30.09.2014 г., ред.



02.08.2018 г.) и проводилось одинаково у всех пациентов. На первом этапе проводилась процедура «scaling and root planning» (SRP), которая включает в себя удаление над- и поддесневых зубных отложений и инструментальное сглаживание поверхности корня зуба путем частичного удаления цемента. Удаление зубного камня проводили с помощью автономного ультразвукового скалера «DTE D6 LED» (Woodpecker, Китай), а инструментальная обработка поверхностей корней зубов проводилась с использованием стандартных кюрет Грейси «Экрадент» (Санкт-Петербург). После снятия зубных отложений проводили полировку поверхности зубов мягкими полировочными чашками «Pro-Cup» с пастой «Super-Polish» (Kerr, Швейцария). Процедуру SRP завершали обработкой пародонтальных карманов 0,05 % раствором «Хлоргексидина биглюконата» (Россия) в группе сравнения, а в основной группе – 0,05 % раствором «Хлоргексидина биглюконата» (Россия) + 1 % спиртовым раствором «Хлорофиллипта» (Россия) в разведении с дистиллированной водой 1 : 5.

Следующий этап лечения включал в себя индивидуальное обучение гигиене рта с последующим контролем. Для рациональной гигиены все пациенты использовали зубную пасту «Parodontax Комплексная защита» (GSK Consumer Healthcare Levice s.r.o., Словакия).

Традиционное местное терапевтическое лечение в домашних условиях заключалось в обработке полости рта 0,05 % раствором «Хлоргексидина биглюконата» (Россия) 3 раза в день и аппликаций на десну геля «Метрогил-Дента» (UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories, Индия) 3 раза в день в течение 14 дней. Пациенты основной группы в дополнение к вышперечисленному медикаментозному лечению применяли препарат «Хлорофиллипт» (Россия) (раствор спиртовой 1 % в разведении с водой 1 : 5) в виде аппликаций на слизистую десневого края 2 раза в день (утром и вечером) по 15–20 минут в течение 14 дней.

Клиническое обследование всех пациентов проводилось с использованием стандартных субъективных методов (сбор жалоб и анамнеза) и объективных методов (стоматологический осмотр, оценка пародонтологического статуса и рентгенологическое обследование). Оценка пародонтологического статуса включала в себя определение следующих индексов: индекс гигиены полости рта ОНI-S по Грину-Вермильону, индекс кровоточивости Мюллемана, пародонтальный индекс Рассела, а также определение глубины пародонтальных карманов, величины потери зубодесневого прикрепления.

*Материалы и методы лабораторной части исследования.* У всех пациентов в десневой жидкости определяли концентрацию цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , а также активность каталазы и супероксиддисмутазы, общую антиоксидантную активность и содержание малонового диальдегида до лечения, через 14 дней лечения и 6 месяцев наблюдения. У 20 пациентов со здоровым пародонтом однократно была исследована концентрация вышперечисленных биомаркеров в десневой жидкости для осуществления сравнительного анализа.

Образцы десневой жидкости были получены из мезиально-щечного участка каждого имеющегося зуба (за исключением третьих моляров) в двух случайно выбранных контрлатеральных квадрантах. После удаления мягких и твердых зубных отложений и изоляции участка ватными валиками, высушивали область стру-

ей воздуха и отбирали десневую жидкость в течение 30 секунд с помощью трёх бумажных эндодонтических штифтов 45 размера путем погружения кончика штифта в пародонтальный карман на максимальную глубину без травмирования тканей (глубина погружения кончика штифта у пациентов со здоровым пародонтом группы контроля составляла 2 мм). Затем образцы немедленно помещали в пробирки Эпшендорфа, содержащие 1 мл физиологического раствора, и транспортировали в лабораторию, где хранили при температуре  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Образцы, явно загрязненные кровью, были исключены из исследования.

Количественное определение цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) в образцах проводили иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирм-производителей «ЦИТОКИН» (Санкт-Петербург) и «Вектор-Бест» (Новосибирск). Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия). Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации цитокинов проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Великобритания) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0.

Активность супероксиддисмутазы оценивали с помощью метода, который основан на определении степени ингибирования окисления кверцетина в тест-системе с биожидкостью, содержащей супероксиддисмутазу (десневая жидкость) (В.А. Костюк и соавт., 1990).

Оценка активности каталазы была основана на способе, с помощью которого определяют содержание пероксида водорода в реакционной смеси до и после реакции, проводимой в течение определенного времени (А.И. Карпищенко, 2002). Количество  $\text{H}_2\text{O}_2$  определяли по поглощению раствором света длиной волны 260 нм, что считалось максимальным.

Оценку содержания базальных ТБК-реактивных продуктов (МДА) проводили с помощью методики, основанной на взаимодействии продуктов окислительной модификации биомолекул, прежде всего липидной природы, содержащихся в десневой жидкости, с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) с образованием окрашенного комплекса. Интенсивность окраски определяли при 450 нм и 532 нм – максимумы поглощения диеновых конъюгатов и малонового диальдегида соответственно (В.С. Камышников, 2004).

Определение общей антиоксидантной активности десневой жидкости осуществляли железо-восстанавливающим методом (FRAP).

*Методы статистической обработки данных.* Для проведения статистического анализа использовалось компьютерное программное обеспечение SPSS версии 15 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США), Jamovi (Сидней, Австралия) и STATISTICA (StatSoft Inc., США). После проверки данных с помощью критерия Shapiro-Wilk на нормальность распределения выборки использовались критерии Kruskal-Wallis (One-Way ANOVA) для обнаружения разницы между уровнями исследуемых цитокинов в независимых группах. Внутригрупповое сравнение проводилось с помощью рангового теста Wilcoxon. При корреляционном анализе применяли коэффициент корреляции Spearman. Диагностическая значимость лабораторных показателей определялась с использованием ROC-анализа. Уровень статистической значимости был установлен на уровне  $\alpha = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам проведенного исследования, обе группы хронического пародонтита продемонстрировали статистически значимые различия в показателях всех клинических параметров до лечения ( $p < 0,001$ ) в сравнении с группой контроля, что указывает на выраженное воспаление в тканях пародонта (таблица 1).

В основной группе индекс ОНI-S до лечения составил 2,15 (1,88; 2,54), а в группе сравнения – 2,22 (1,82; 2,54), что свидетельствует о неудовлетворительной гигиене полости рта у пациентов с ХГП. В контрольной группе индекс ОНI-S до базовой терапии составил 1,89 (0,89; 1,77), что так же является неудовлетворительным показателем уровня гигиены полости рта, но тем не менее достоверно ниже на 14 % и 17 % в сравнении с основной группой и группой сравнения ( $p < 0,001$ ). Через 14 дней лечения у всех групп наблюдалась нормализация гигиены полости рта и статистически значимое снижение индекса ОНI-S: в основной группе в 2,4 раза, в группе сравнения в 2,5 раза, в контрольной группе в 2,8 раз ( $p < 0,001$ ). Через 3 и 6 месяцев наблюдения уровень гигиены оставался удовлетворительным во всех группах, но индекс ОНI-S в контрольной группе был значимо выше в сравнении с обеими группами ХГП ( $p < 0,001$ ), а между группами ХГП статистически значимой разницы не было ( $p = 0,92$  и  $p = 0,51$ ).

**Таблица 1** – Клинические параметры до и после лечения, [Me (Q25; Q75)]

Клинический параметр	Группа	Сроки наблюдения			
		до лечения	14 дней лечения	3 мес.	6 мес.
1	2	3	4	5	6
Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОНI-S), баллы	Контрольная	1,89 (0,89; 1,77)	0,67 (0,44; 1,02) $p < 0,001^*$	0,80 (0,55; 1,18) $p < 0,001^*$	1,02 (0,65; 1,48) $p < 0,001^*$
	Сравнения	2,22 (1,82; 2,54) $p_1 < 0,001^*$	0,90 (0,6; 1,38) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,13$	1,64 (1,12; 1,90) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1,68 (1,65; 2,01) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	2,15 (1,88; 2,54) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,88$	0,89 (0,55; 1,23) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,25$ $p_2 = 0,92$	1,51 (1,12; 1,82) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,92$	1,58 (1,26; 1,84) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,51$
Индекс кровоточивости десен (SBI), баллы	Контрольная	1,17 (0,63; 1,58)	0,33 (0,29; 0,67) $p < 0,001^*$	0,59 (0,33; 1,00) $p < 0,001^*$	0,67 (0,46; 1,17) $p < 0,001^*$
	Сравнения	2,17 (1,50; 2,33) $p_1 < 0,001^*$	1,17 (0,83; 1,33) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1,50 (1,33; 1,83) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1,83 (1,50; 2,17) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	2,17 (1,83; 2,50) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,69$	0,67 (0,50; 0,83) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,18$ $p_2 = 0,006^*$	1,17 (1,0; 1,50) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,024^*$	1,67 (1,50; 1,83) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,88$

**Окончание таблицы 1**

1	2	3	4	5	6
Глубина зондирования кармана (PD), мм	Контрольная	1,0 (0,88; 1,63)			
	Сравнения	4,5 (4,0; 5,5) $p_1 < 0,001^*$	4,0 (3,5; 4,5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	3,5 (3,5; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	4,0 (3,5; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	4,5 (4,0; 5,5) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,906$	4,0 (3,0; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,394$	3,5 (3,0; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,555$	3,5 (3,5; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,533$
Потеря прикрепления (CAL), мм	Контрольная	1 (1; 1)			
	Сравнения	5 (5; 5) $p_1 < 0,001^*$	5 (4; 5) $p = 0,002^*$ $p_1 < 0,001^*$	4 (4; 5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	4 (4; 4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	5 (4; 5) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,864$	4 (4; 5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,830$	4 (4; 4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,610$	3 (4; 4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,104$

Примечание:  $p$  – достоверность результатов по отношению к данным до лечения;  $p_1$  – достоверность результатов по отношению к данным контрольной группы;  $p_2$  – достоверность результатов по отношению к данным группы сравнения; \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

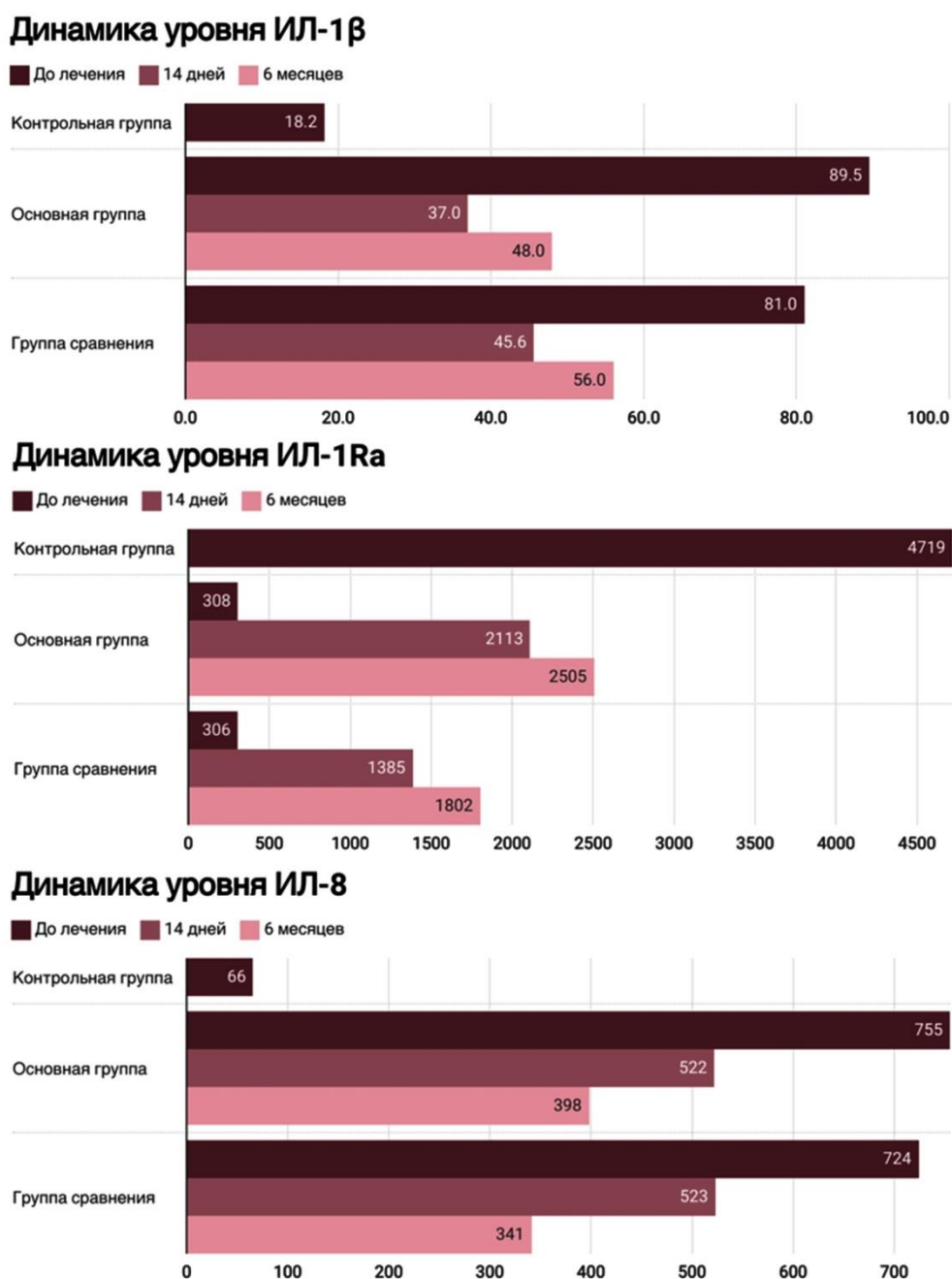
Индекс кровоточивости десен в обеих группах ХГП до лечения превосходил показатель контрольной группы на 85 % ( $p < 0,001$ ). Лечебные мероприятия привели к снижению индекса кровоточивости десен SBI в обеих исследуемых группах ХГП: в основной группе в 3,2 раза, в группе сравнения в 1,9 раз ( $p < 0,001$ ), однако в основной группе, где применялся «Хлорофиллипт», показатели SBI через 14 дней лечения и 3 месяца после лечения были достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p = 0,006$  и  $p = 0,024$ , соответственно). Через 6 месяцев после лечения наблюдалось увеличение степени кровоточивости в обеих группах ХГП, то, тем не менее, значения индекса SBI были значимо ниже, чем до лечения: в основной группе на 30 %, в группе сравнения на 19 % ( $p < 0,001$ ). Достоверной разницы в этот период наблюдения между группами ХГП не было ( $p = 0,88$ ).

Пародонтальные карманы в контрольной группе отсутствовали, а средняя глубина зондирования зубодесневой борозды составила 1,0 (0,88; 1,63) мм. В клинических группах ХГП средняя величина глубины пародонтальных карманов составила 4,5 (4,0; 5,5) мм и варьировала от 4 до 6 мм. Через 14 дней лечения глубина пародонтальных карманов в обеих группах ХГП уменьшилась на 12,5 %, а через 3 месяца – на 29 % относительно значений до лечения ( $p < 0,001$ ). Через 6 месяцев после лечения в основной группе глубина пародонтальных карманов оставалась стабильной и была на 29 % ниже, чем до лечения, а в группе сравнения средняя глубина пародонтальных карманов была на 12,5 % ниже, чем до лечения.

Величина потери зубодесневого прикрепления в контрольной группе составила 1 (1; 1) мм, что на 80 % меньше ( $p < 0,001$ ), чем данные показатели в группах ХГП. Через 14 дней лечения величина потери зубодесневого прикрепления в обеих группах ХГП уменьшилась на 1 мм относительно значений до лечения, что является статистически значимым ( $p < 0,001$  и  $p = 0,002$ ). Через 3 и 6 месяцев после

лечения в группах ХГП величина потери зубодесневого прикрепления оставалась стабильной и была на 1–1,5 мм ниже, чем до лечения. Достоверной разницы в эти периоды наблюдения между группами ХГП не было ( $p = 0,610$  и  $p = 0,104$ ).

Согласно результатам лабораторного определения уровня ИЛ-1 $\beta$ , у пациентов групп ХГП определялась высокая концентрация ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости, что в 5 раз выше, чем у пациентов со здоровым пародонтом ( $p < 0,001$ ). Через 14 дней лечения уровни ИЛ-1 $\beta$  в группах ХГП значительно снизились: в основной группе на 59 %, в группе сравнения 44 %, при этом уровень цитокина ИЛ-1 $\beta$  в основной группе был достоверно ниже на 19 %, чем в группе сравнения ( $p = 0,025$ ). Через 6 месяцев наблюдения уровень ИЛ-1 $\beta$  в основной группе был также ниже на 16 %, чем в группе сравнения ( $p = 0,021$ ) (рисунок 1).



**Рисунок 1** – Динамика уровней иммунологических показателей (пг/мл) в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

### Динамика уровня ФНО-α

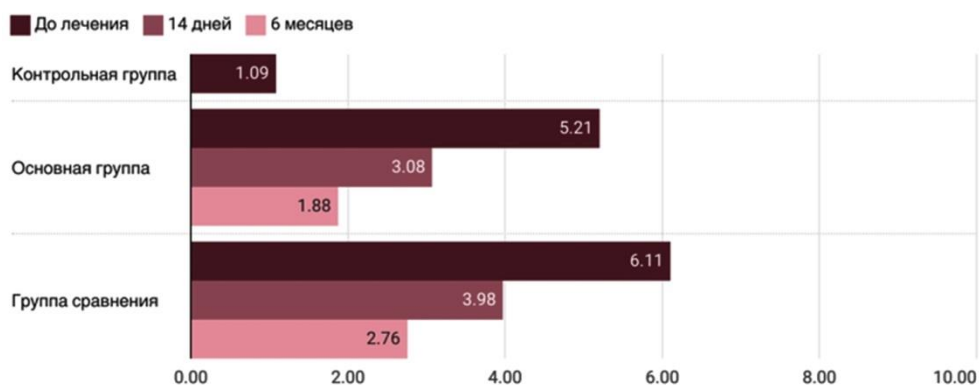


Рисунок 1 – Окончание

Результаты определения ИЛ-1Ra в десневой жидкости показали, что до лечения уровень ИЛ-1Ra в группах ХГП был в 15 раз ниже уровня контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Через 14 дней лечения уровни ИЛ-1Ra в группах ХГП значительно повысились, при этом уровень ИЛ-1Ra в основной группе был выше на 53 % в сравнении с группой сравнения ( $p = 0,023$ ), а через 6 месяцев – был выше на 39 % ( $p = 0,015$ ) (рисунок 1).

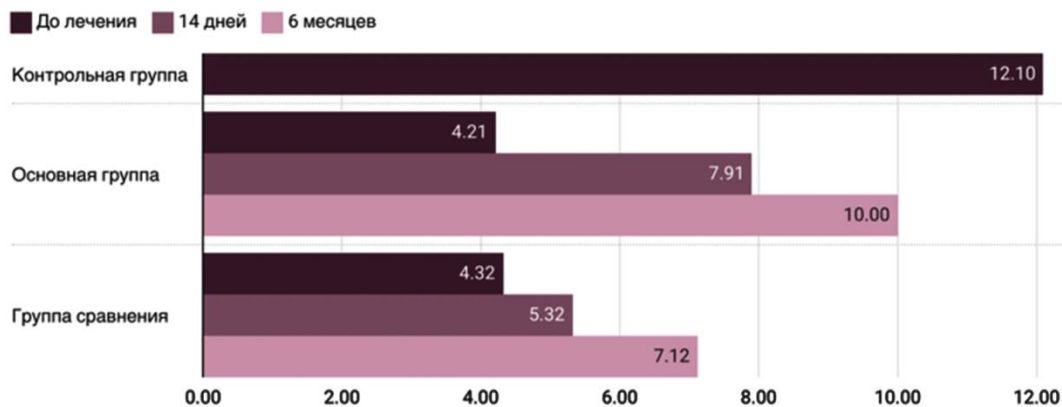
У пациентов основной группы и группы сравнения определяется высокая концентрация ИЛ-8, что в 11 раз выше, чем у здоровых пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$ ) (рисунок 1). Через 14 дней лечения наблюдалась положительная динамика в изменении уровня ИЛ-8 в обеих группах ХГП: в основной группе он снизился на 31 %, а в группе сравнения на 28 %. Разница в уровне ИЛ-8 между основной группой и группой сравнения в этот временной промежуток, а также через 6 месяцев наблюдения не была статистически значимой.

До лечения у пациентов основной группы и группы сравнения концентрация ФНО-α была в 5 раз выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) (рисунок 1). Через 14 дней лечения уровень ФНО-α снизился на 41 % в основной группе и на 35 % в группе сравнения, но статистически значимой разницы между группами не было ( $p = 0,175$ ). А через 6 месяцев наблюдения уровень ФНО-α в основной группе был ниже на 32 %, чем в группе сравнения ( $p = 0,008$ ).

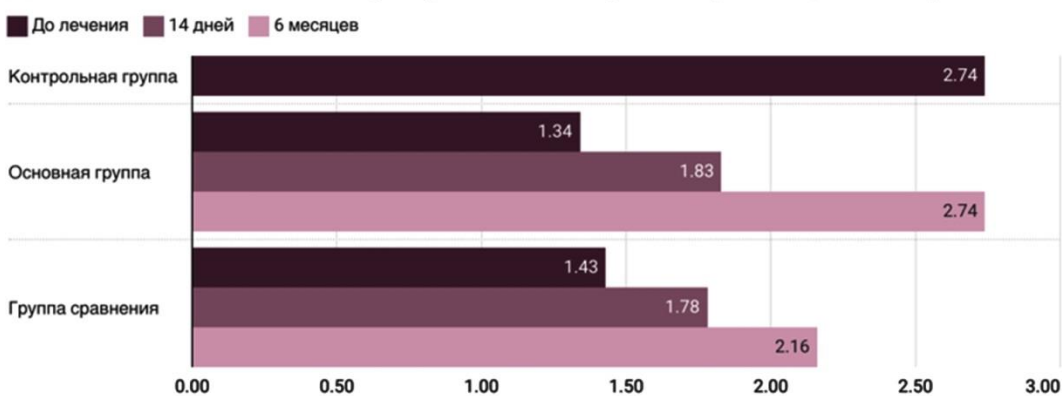
Активность каталазы у пациентов с ХГП обеих групп до лечения была ниже в 3 раза в сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Через 14 дней лечения наблюдалась выраженная положительная динамика в обеих группах ХГП: уровень каталазы повысился на 88 % в основной группе и на 23 % в группе сравнения, а через 6 месяцев на 138 % и 65 %, соответственно (рисунок 2). При межгрупповом сравнении групп ХГП через 6 месяцев наблюдения было выявлено, что уровень каталазы в основной группе был выше в 1,4 раза, чем в группе сравнения, что является статистически значимым ( $p = 0,012$ ).

Концентрация супероксиддисмутазы до лечения у пациентов основной группы и группы сравнения была в 2 раза ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2). Через 14 дней лечения уровень супероксиддисмутазы повысился на 37 % в основной группе и на 24 % в группе сравнения, статистически значимой разницы между группами ХГП не было. Через 6 месяцев наблюдения уровень СОД в основной группе повысился на 104 %, а в группе сравнения на 51 %. При этом уровень СОД в основной группе был выше в 1,3 раза, чем в группе сравнения, что является статистически значимым ( $p < 0,001$ ).

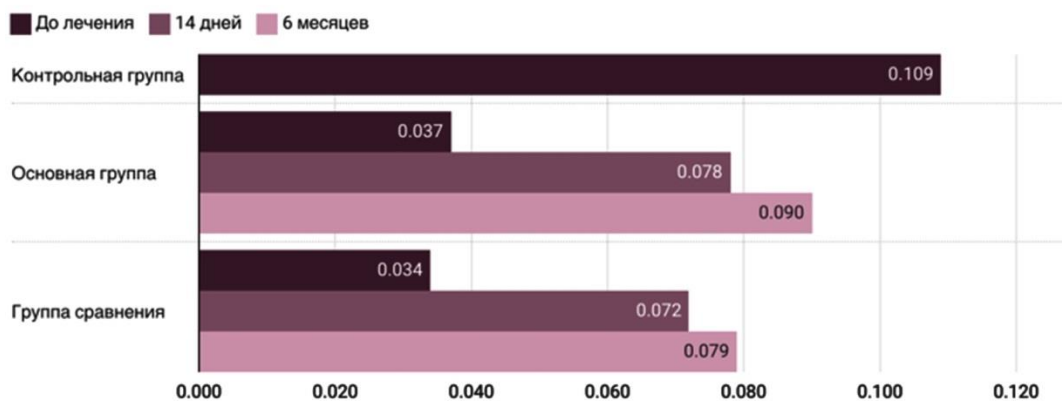
### Динамика активности каталазы (моль/л\*мин)



### Динамика активности супероксиддисмутазы (% инг., 10 мин)



### Динамика концентрации общей антиоксидантной активности (мМ вит. С)



### Динамика концентрации малонового диальдегида (усл. ед.)

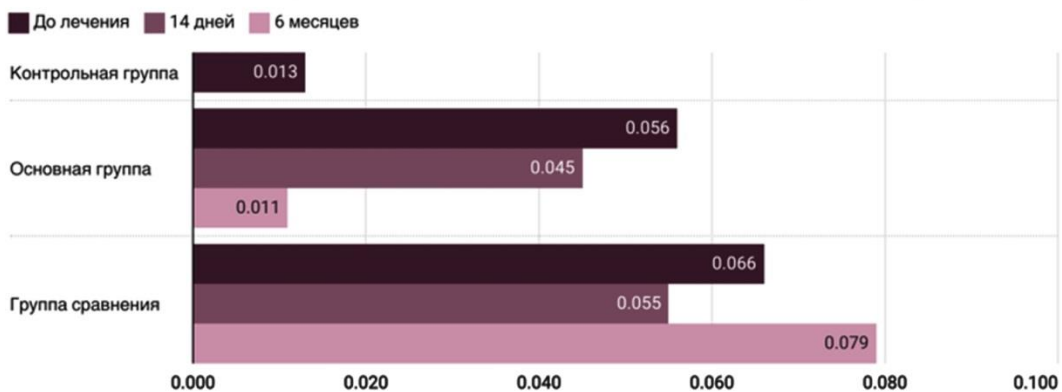


Рисунок 2 – Динамика уровней биохимических показателей в слюневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Концентрация общей антиоксидантной активности у пациентов основной группы и группы сравнения определялась очень низкая, что на 66 % и 69 % ниже, чем у пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2). Через 14 дней лечения наблюдалось повышение уровня ОАА в 2 раза в обеих группах ХГП, статистически значимой разницы между группами не было. Через 6 месяцев наблюдения уровень ОАА в основной группе повысился на 143 %, что практически соответствовало нормальному уровню контрольной группы ( $p = 0,261$ ). В группе сравнения уровень ОАА повысился на 132 %, но при этом не достиг нормального значения группы контроля ( $p = 0,009$ ).

Уровень малонового диальдегида до лечения у групп ХГП была в 5 раз выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Через 14 дней лечения было отмечено снижение уровня МДА на 20 % в основной группе и на 17 % в группе сравнения, а через 6 месяцев наблюдения – на 80 % и 39 % соответственно, по сравнению с данными до лечения (рисунок 2). Кроме того, уровень малонового диальдегида в основной группе был ниже в 3,6 раз ( $p = 0,009$ ), чем в группе сравнения, что является статистически значимым.

Результаты корреляционного анализа между клиническими и иммунологическими/биохимическими показателями десневой жидкости пациентов с ХГП до лечения показали: значимая положительная корреляция наблюдалась между ИЛ-1 $\beta$  и индексом кровоточивости десен (SBI) ( $Rho = 0,38$ ;  $p = 0,006$ ), ИЛ-1 $\beta$  и уровнем потери прикрепления ( $Rho = 0,43$ ;  $p = 0,002$ ), ИЛ-8 и индексом SBI ( $Rho = 0,302$ ;  $p = 0,033$ ), ИЛ-8 и глубиной пародонтальных карманов ( $Rho = 0,311$ ;  $p = 0,028$ ), ФНО- $\alpha$  и индексом SBI ( $Rho = 0,294$ ;  $p = 0,038$ ), ФНО- $\alpha$  и глубиной пародонтальных карманов ( $Rho = -0,316$ ;  $p = 0,025$ ), каталазой и индексом SBI ( $Rho = 0,279$ ;  $p = 0,05$ ), каталазой и потерей прикрепления ( $Rho = 0,326$ ;  $p = 0,021$ ), супероксиддисмутазой и потерей прикрепления ( $Rho = 0,327$ ;  $p = 0,021$ ), малоновым диальдегидом и индексом SBI ( $Rho = 0,338$ ;  $p = 0,016$ ).

Согласно результатам ROC-анализа, высокая прогностическая значимость для оценки риска развития хронического генерализованного пародонтита была выявлена для цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ФНО- $\alpha$  и для таких биохимических показателей, как супероксиддисмутаза и общая антиоксидантная активность. Прогностический потенциал цитокина ИЛ-8 оказался недостаточным для построения точной диагностической модели. Каталаза и малоновый диальдегид имели хорошую прогностическую значимость, однако невысокие значения специфичности (50 % и 55 %, соответственно) делают данные показатели менее перспективными для диагностики риска развития ХГП (таблица 2).

Пороговое значение ИЛ-1 $\beta$  составило 25,7 пг/мл. При повышении уровня ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости выше 25,7 пг/мл риск развития ХГП повышается с диагностической чувствительностью 90 % и диагностической специфичностью 90 %. В диапазоне уровня ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости от 25 до 60 пг/мл риск развития хронического генерализованного пародонтита средней степени прогрессивно возрастал от 40 % до 98 %.



**Таблица 2** – Диагностический потенциал исследуемых иммунологических и биохимических показателей

Критерии прогностической значимости	Маркер							
	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-1Ra	ИЛ-8	ФНО- $\alpha$	КАТ	СОД	ОАА	МДА
Пороговое значение (Cut-off)	25,7 пг/мл	3453,6 пг/мл	160,7 пг/мл	2,1 пг/мл	12,1 моль/л· мин	2,3 % инг., 10 мин	0,081 мМ вит. С	0,018 усл. ед.
Чувствительность	90 %	94 %	82 %	88 %	92 %	96 %	96 %	90 %
Специфичность	90 %	80 %	70 %	80 %	50 %	70 %	80 %	55 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,939 $\pm$ 0,028	0,918 $\pm$ 0,039	0,831 $\pm$ 0,054	0,934 $\pm$ 0,030	0,872 $\pm$ 0,042	0,915 $\pm$ 0,037	0,965 $\pm$ 0,019	0,858 $\pm$ 0,044
p-value	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,002
Коэффициент детерминации R <sup>2</sup> Nagelkerke	0,718	0,593	0,396	0,647	0,447	0,656	0,767	0,472

Пороговое значение ИЛ-1Ra составило 3453,6 пг/мл. При снижении уровня ИЛ-1Ra в десневой жидкости ниже 3453,6 пг/мл риск развития ХГП повышается с диагностической чувствительностью 94 % и диагностической специфичностью 80 %. В диапазоне уровня ИЛ-1Ra в десневой жидкости от 4000 до 1500 пг/мл риск развития хронического генерализованного пародонтита средней степени прогрессивно возрастал от 45,7 % до 94,4 %.

Пороговое значение ФНО- $\alpha$  составило 2,1 пг/мл. При повышении уровня ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости выше 2,1 пг/мл риск развития ХГП повышается с диагностической чувствительностью 88 % и диагностической специфичностью 80 %. В диапазоне уровня ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости от 1,5 до 4,5 пг/мл риск развития хронического генерализованного пародонтита средней степени прогрессивно возрастал от 34,6 % до 97,2 %.

Пороговое значение СОД составило 2,3 % инг., 10 мин. При снижении уровня СОД в десневой жидкости ниже 2,3 % инг., 10 мин риск развития ХГП повышается с диагностической чувствительностью 96 % и диагностической специфичностью 70 %. В диапазоне уровня супероксиддисмутазы в десневой жидкости от 2,3 до 1,0 % инг., 10 мин риск развития хронического генерализованного пародонтита средней степени прогрессивно возрастал от 40,6 % до 98 %.

Пороговое значение ОАА составило 0,081 мМ вит. С. При снижении уровня ОАА в десневой жидкости ниже 0,081 мМ вит. С риск развития ХГП повышается с диагностической чувствительностью 96 % и диагностической специфичностью 80 %. В диапазоне уровня общей антиоксидантной активности в десневой жидкости от 0,08 до 0,04 мМ вит. С риск развития хронического генерализованного пародонтита средней степени прогрессивно возрастал от 42,0 % до 96,6 %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные результаты динамики изменения клинических параметров, можно сделать вывод, что проведенное традиционное лечение, дополненное применением препарата «Хлорофиллипт» для ирригации пародонтальных карманов и для домашнего применения в виде аппликаций на слизистую десневого края, способствует более быстрому снижению воспаления в тканях пародонта.

По результатам исследования установлено, что в десневой жидкости концентрация цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  снижалась, а уровень цитокина ИЛ-1Ra повышался на всех временных промежутках наблюдения в обеих группах хронического пародонтита. Однако лечение основной группы с помощью традиционной терапии с включением препарата «Хлорофиллипт» характеризовалось ускоренными, в сравнении с традиционными методами терапии, темпами нормализации концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ФНО- $\alpha$  в среднем на 14–32 %, что свидетельствовало о противовоспалительной эффективности препарата «Хлорофиллипт».

Согласно нашим результатам, изменение уровней биохимических показателей имело положительную динамику на всех временных промежутках наблюдения в обеих группах хронического пародонтита. Однако лечение больных основной группы традиционной терапией с включением в неё препарата «Хлорофиллипт» характеризовалось нормализацией всех показателей антиоксидантной защиты и снижением концентрации конечных продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид) в десневой жидкости, тогда как группа, в которой применялась только традиционная терапия, показала нормализацию уровня только супероксиддисмутазы через 6 месяцев наблюдения.

Основываясь на результатах ROC-анализа, можно сделать вывод, что определение концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ФНО- $\alpha$  и биохимических показателей супероксиддисмутазы и общей антиоксидантной активности в десневой жидкости перспективно для прогнозирования риска развития хронического пародонтита средней степени в будущем, контроля активности заболевания и регистрации ответа на лечебные мероприятия.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХГП средней степени выявлен дисбаланс цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и биохимических показателей – КАТ, СОД, ОАА и МДА в десневой жидкости. В сравнении с результатами контрольной группы при хроническом генерализованном пародонтите средней степени концентрация ИЛ-1 $\beta$  была выше в 4,5 раза, ИЛ-1Ra ниже в 15 раз, ИЛ-8 выше в 11 раз, ФНО- $\alpha$  выше в 5 раз, КАТ ниже в 3 раза, СОД ниже в 2 раза, ОАА ниже в 3 раза, МДА выше в 4,5 раза. Полученные данные подтверждают выраженную патогенетическую роль исследуемых показателей в развитии воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта на местном уровне.

2. Включение препарата «Хлорофиллипт» в схему традиционного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени способствовало более быстрому улучшению клинических показателей состояния тканей пародонта. Индекс кровоточивости десен (SBI) в группе, где применялся «Хлорофиллипт», через 14 дней лечения и 3 месяца после лечения был достоверно ниже, чем в группе традиционного лечения ( $p = 0,006$  и  $p = 0,024$ , соответственно). Глубина пародонтальных карманов через 14 дней лечения уменьшилась на 12,5 %, а через 3 месяца – на 29 % относительно значений до лечения ( $p < 0,001$ ) и оставалась стабильной через 6 месяцев после лечения.

3. Включение препарата «Хлорофиллипт» в комплексное традиционное лечение способствовало нормализации всех исследуемых цитокинов в десневой жидкости уже на 14 сутки лечения, при этом уровень цитокина ИЛ-1 $\beta$  был достоверно ниже на 19 % ( $p = 0,025$ ), а уровень цитокина ИЛ-1Ra был достоверно выше на 53 % ( $p = 0,023$ ), чем при традиционном лечении. Через 6 месяцев наблюдения показатели цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  были ниже на 14 % и 32 %, чем в группе традиционного лечения ( $p = 0,021$  и  $p = 0,008$ ), а показатели цитокина ИЛ-1Ra были выше на 39 % ( $p = 0,019$ ).

4. На фоне традиционного лечения с включением препарата «Хлорофиллипт» все показатели антиоксидантной защиты в десневой жидкости были максимально приближены к контрольным значениям пародонтологически-здоровых пациентов к 6 месяцам. Традиционное лечение в этот же временной промежуток способствовало нормализации в десневой жидкости только уровня СОД. При этом в группе пациентов, получавших традиционное лечение с включением препарата «Хлорофиллипт», уровень каталазы и супероксиддисмутазы был выше в 1,4 и в 1,3 раза ( $p = 0,012$  и  $p < 0,001$ ) на фоне снижения уровня малонового диальдегида в 3,6 раз ( $p = 0,009$ ), чем в группе традиционного лечения.

5. С помощью корреляционного анализа была выявлена статистически значимая средняя положительная связь между индексом кровоточивости десен (SBI) и концентрацией ИЛ-1 $\beta$  ( $Rho = 0,38$ ;  $p = 0,006$ ), ИЛ-8 ( $Rho = 0,302$ ;  $p = 0,033$ ), ФНО- $\alpha$  ( $Rho = 0,294$ ;  $p = 0,038$ ), КАТ ( $Rho = 0,279$ ;  $p = 0,05$ ), МДА ( $Rho = 0,338$ ;  $p = 0,016$ ), что иллюстрирует умеренную зависимость уровня вышеперечисленных показателей в десневой жидкости от значения индекса кровоточивости десен. Значимая средняя положительная связь была также выявлена между уровнем потери прикрепления и концентрацией ИЛ-1 $\beta$  ( $Rho = 0,43$ ;  $p = 0,002$ ), КАТ ( $Rho = 0,326$ ;  $p = 0,021$ ), СОД ( $Rho = 0,327$ ;  $p = 0,021$ ). Между глубиной пародонтальных карманов и концентрацией ИЛ-8 определена умеренная положительная связь ( $Rho = 0,311$ ;  $p = 0,028$ ), а между глубиной пародонтальных карманов и уровнем ФНО- $\alpha$  – умеренная отрицательная связь ( $Rho = -0,316$ ;  $p = 0,025$ ).

6. Показана эффективность применяемого алгоритма комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени с включением препарата «Хлорофиллипт».

7. Цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ФНО- $\alpha$  и биохимические показатели супероксиддисмутаза и общая антиоксидантная активность в десневой жидкости являются надежными биомаркерами для диагностики риска развития ХГП, оценки состояния тканей пародонта и результатов терапии, а десневая жидкость – точной и перспективной экспериментальной жидкостью для неинвазивной диагностики воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью повышения эффективности традиционного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени и пролонгации терапевтического эффекта, предлагается использовать алгоритм терапии с включением препарата «Хлорофиллипт». Данный алгоритм подразумевает последовательное орошение пародонтальных карманов 0,05 % раствором «Хлоргексидина биглюконата» и 1 % спиртовым раствором «Хлорофиллипта» (в разведении с дистиллированной водой 1 : 5) во время проведения процедуры SRP. Для домашнего применения препарат «Хлорофиллипт» (раствор спиртовой 1 % в разведении с водой 1 : 5) назначается в виде аппликаций на слизистую десневого края 2 раза в день (утром и вечером) по 15–20 минут в течение 14 дней.

2. С целью контроля активности заболевания и регистрации ответа на лечебные мероприятия рекомендуется определение концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и биохимических показателей – КАТ, СОД, ОАА и МДА в десневой жидкости до лечения, через 14 дней лечения и 6 месяцев наблюдения.

3. Рекомендовано определение концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ФНО- $\alpha$  и биохимических показателей супероксиддисмутаза и общей антиоксидантной активности в десневой жидкости для прогнозирования риска развития хронического пародонтита средней степени в будущем. У пациентов без регистрируемых клинических проявлений воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта при повышении в десневой жидкости уровня ИЛ-1 $\beta$  выше 25,7 пг/мл (чувствительность 90 %, специфичность 90 %), ФНО- $\alpha$  выше 2,1 пг/мл и снижении концентрации ИЛ-1Ra ниже 3453,6 пг/мл (чувствительность 94 %, специфичность 80 %), супероксиддисмутаза ниже 2,3 % инг., 10 мин (чувствительность 96 %, специфичность 70 %) и общей антиоксидантной активности ниже 0,081 мМ вит. С (чувствительность 96 %, специфичность 80 %) можно сделать заключение о высоком риске развития ХГП.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации заключаются в предложении модификаций алгоритма комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени с включением препарата «Хлорофиллипт» и объективной оценки их эффективности. В научном плане представляется возможность дальнейшего научного исследования патогенетической роли и прогностической значимости других иммунологических и биохимических показателей для неинвазивной диагностики воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **\*Biomarkers and prognostic potential of oral fluid for early diagnosis of chronic periodontitis / A.A. Zub, T.V. Gaivoronskaya, E.S. Sirak [et al.] // Medical News of North Caucasus. – 2022. – Vol. 17. – № . 2. – P. 217–221.**

2. **\*Клиническая и иммунологическая оценка эффективности применения препарата на основе листьев эвкалипта при лечении хронического пародонтита: рандомизированное интервенционное продольное клиническое исследование / А.А. Зуб, Т.В. Гайворонская, А.Ю. Муратова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29. – № 6. – С. 26–40.**

3. **\*Зуб, А.А. Клиническая и биохимическая оценка эффективности применения препарата на основе листьев эвкалипта при лечении хронического пародонтита: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование / А.А. Зуб, Т.В. Гайворонская // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 29–36.**

4. **Зуб, А.А. Оценка иммунологических показателей для изучения эффективности применения препарата «Хлорофиллипт» при лечении хронического генерализованного пародонтита / А.А. Зуб, Т.В. Гайворонская // Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области. Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции. – 2022. – С. 71–77.**

5. **Зуб, А.А. Методы неинвазивной диагностики хронического пародонтита, основанные на оценке биомаркеров ротовой жидкости: обзор литературы / А.А. Зуб, Т.В. Гайворонская, Ф.С. Аюпова // Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Материалы XXX Международной конференции NT + ME`22. – 2022. – С. 159–163.**

6. **Зуб, А.А. Оценка оксидантных нарушений в десневой жидкости до и после хирургического лечения хронического генерализованного пародонтита / А.А. Зуб, Т.В. Гайворонская // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Материалы V Международного конгресса стоматологов. – 2022. – С. 318–320.**

7. **Zub, A.A. Prospective prognostic markers of chronic periododontitis: review of the current evidence / A.A. Zub, T.V. Gaivoronskaya, F.S. Ayupova // Practice Oriented Science: UAE – RUSSIA – INDIA. Materials of International University Scientific Forum. – 2022. – С. 146–152.**

8. **\*Зуб, А.А. Оценка прогностической значимости супероксиддисмутазы и каталазы в десневой жидкости для диагностики риска развития хронического пародонтита / А.А. Зуб, Т.В. Гайворонская, Н.И. Быкова // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2023. – № 84(2). – С. 30–35.**

9. **\*Пат. № 2799012 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, G01N 33/577. Способ прогнозирования риска развития хронического генерализованного пародонтита / А.А. Зуб, Т.В. Гайворонская, Ф.С. Аюпова; заяви-**

тель и патентообладатель. – А.А. Зуб. – № 2022126859/10; заявл. 14.10.2022; опубл. 30.06.2023; Бюл. № 19.

\* – работа опубликована 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**ДЖ** – десневая жидкость

**ИЛ** – интерлейкин

**КАТ** – каталаза

**МДА** – малоновый диальдегид

**ОАА** – общая антиоксидантная защита

**СОД** – супероксиддисмутаза

**ФНО** – фактор некроза опухоли

**ХГП** – хронический генерализованный пародонтит

**AUC** – Площадь под ROC-кривой

**CAL** – потеря прикрепления

**Cut-off** – пороговое значение

**FRAP** – Ferric Reducing/Antioxidant Power

**NK** – естественные лимфоциты-киллеры

**ОHI-S** – упрощенный индекс гигиены полости рта по Грину-Вермильону

**PAMP** – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны бактерий

**PD** – глубина зондирования кармана

**PI** – пародонтальный индекс Рассел

**Rho** – коэффициент Спирмена

**SBI** – индекс кровоточивости десен

**SRP** – процедура «scaling and root planing»

**TLR** – toll-подобные-рецепторы



**Зуб Анна Андреевна**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 18.09.2023

Печать трафаретная. Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 2470

Отпечатано в ООО «Издательский Дом – ЮГ»

350010, г. Краснодар, ул. Зиповская, 9, литер «Г», оф. 41/3,

Тел. +7(918) 41-50-571

e-mail: id.yug2016@gmail.com Сайт: www.id-yug.com