

федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

*На правах рукописи*

**Зуб Анна Андреевна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ**

**3.1.7. Стоматология**

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

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

Краснодар – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
1.1. Ключевые аспекты этиологии и патогенеза хронического пародонтита .....	13
1.2. Прогностический потенциал ротовой жидкости для ранней диагностики хронического пародонтита .....	24
1.3. Основные направления комплексной терапии хронического пародонтита .....	27
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	35
2.1. Общий план диссертационного исследования .....	35
2.2. Методы исследования .....	38
2.2.1. Клинические методы исследования .....	38
2.2.2. Лабораторные исследования .....	43
2.3. Алгоритм комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени .....	48
2.4. Методы статистической обработки результатов .....	52
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	53
3.1. Характеристика пародонтального статуса в клинических группах .....	53
3.2. Результаты показателей цитокинов у пациентов клинических групп и контрольной группы до лечения и их динамика по результатам проведенного лечения .....	56
3.3. Результаты биохимических показателей у пациентов клинических групп и контрольной группы до лечения и их динамика по результатам проведенного лечения .....	61

3.4. Сопряжение выраженности клинических симптомов и уровня цитокинов, оксидантных нарушений в десневой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени .....	65
3.5. Прогностическая значимость цитокинов и биохимических показателей в десневой жидкости для оценки риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени .....	69
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	89
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	103
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	106
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	107
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	109
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	135

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы 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 целях уничтожения пародонтопатогенных бактерий [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. Sczerpanik et al., 2020]. Существенное значение при этом приобретает развитие в тканях пародонта гипоксии, в результате чего происходит замедление метаболических процессов и активация процессов свободнорадикального окисления. Результатом свободнорадикального окисления является образование активных форм кислорода (супероксиданион, гидроксилрадикал), которые повреждают в клетках молекулы липидов, нуклеиновых кислот, белков и инактивируют ферменты. В результате происходит торможение синтеза органической матрицы и нарушение процессов репаративной регенерации [S.E. Fernández-Bravo, 2022].

Актуальность совершенствования методов профилактики и лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта определяется высокой распространенностью и социальной значимостью данной проблемы. 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. Varanov et al., 2021]. Учитывая патогенетическую роль перекисного окисления липидов применение антигипоксантов целесообразно в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита [З.В. Эдильбиев и соавт., 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 исследования

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:**

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 клинико-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 оптимизация 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 антиоксидантной 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 в практику**

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 результатов исследования**

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.

Диссертант 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 диссертационной работы**

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.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Ключевые аспекты этиологии и патогенеза хронического пародонтита**

Воспалительно-деструктивные болезни пародонта среди взрослого населения представляют одну из значимых проблем стоматологии и общественного здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показатели заболеваемости среди населения земного шара по-прежнему остаются на высоком уровне (90 %), при этом лидирующее место среди нозологий занимает хронический пародонтит. У взрослого населения старше 50 лет хронический пародонтит отмечается у 50 % обследованных [P.I. Eke et al., 2020; M. Romandini et al., 2021]. Воспалительно-деструктивные болезни пародонта оказывают существенное негативное влияние на качество жизни и эстетику человека, приводят к снижению жевательной эффективности и являются основной причиной полной потери зубов взрослого населения, способствуют повышению финансовых трат на лечение и могут оказывать негативное влияние на общее состояние организма [F. Graziani et al., 2019; E. Könönen et al., 2019].

На сегодняшний день современная концепция развития хронического пародонтита заключается в нарушении баланса между внедрением пародонтопатогенных микроорганизмов, местной реакцией тканей пародонта и общей реактивностью организма, которая включает биохимические и иммунологические факторы защиты [F.S.C. Sczapanik et al., 2020; L. Vitkov et al., 2021; J.S. Vecerra-Ruiz et al., 2022]. Кроме того, генетические, экологические и поведенческие факторы также участвуют в развитии заболевания у восприимчивых людей с конституционной предрасположенностью к заболеваниям пародонта и могут влиять на скорость

прогрессирования деструктивных процессов [Т.М. Еловикова и соавт., 2019; Е. Könönen et al., 2019].

Большое количество исследований посвящено изучению специфических пародонтопатогенных бактерий, которые образуют биопленку на поверхности зуба и объединяются в особые комплексы, которые воздействуют на ткани пародонтального комплекса на нескольких уровнях патогенетического звена. Socransky S.S. предложил разделить микроорганизмы полости рта, которые участвуют в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта, на 5 различных цветовых групп в зависимости от степени выраженности влияния на развитие заболеваний:

- «зеленый»: различные виды *Carnocytophaga* – *C. ochracea*, *C. gingivalis*, *C. sputigena*, *Campylobacter concisus*, *Eubacteria nodatum*, *Streptococcus constellatus*;

- «желтый»: несколько видов *Streptococcus*: *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. gordonii*, *S. mitis*;

- «пурпурный»: *Veillonella parvula*, *Actinomyces odontolyticus*, *Selenomonas noxia*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viscosus*;

- «оранжевый»: *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus constellatus*, *Prevotella nigrescens*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter gracilis*, *Fusobacterium periodonticum*, *Parvimonas micra*;

- «красный»: *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* [S.S. Socransky et al., 1998].

Доказано, что «зеленый» и «желтый» кластеры относятся к резидентным представителям оральной микробиоты и не способны вызывать пародонтальные заболевания напрямую. Представители «пурпурного» кластера участвуют в развитии гингивита. С выраженными признаками развития клинической картины хронического пародонтита связано наличие «оранжевого» и «красного» кластеров. Представители «красного» кластера наиболее часто выявляются в составе поддентальной микробиоты, обладают

значительной вирулентностью и высоким деструктивным действием в отношении тканей пародонтального комплекса [J. Sun et al., 2017; R. Mohanty et al., 2019].

Благодаря постоянному взаимодействию с бактериями иммунные клетки (нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты) присутствуют в периодонте и принимают участие в поддержании здорового равновесия. Нейтрофилы непрерывно трансмигрируют через соединительный эпителий в десневую борозду и высвобождают антимикробные пептиды ( $\alpha$ -дефензины) против внедряющихся бактерий, а также стимулируют адгезию и распространение кератиноцитов на поверхности зуба. Резидентные клетки периодонта (кератиноциты, фибробласты, дендритные клетки и остеобласты) не являются пассивными барьерами против бактериальной инвазии, но инициируют врожденный иммунный ответ и регулируют адаптивный иммунный ответ [E. Könönen et al., 2019]. 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, что приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и других медиаторов, участвующих в управлении воспалительным процессом. 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 [S.M. Wallet et al., 2018; G. Kasnak et al., 2019; L. Vitkov et al., 2021; L. Yin et al., 2022; J.S. Vecerra-Ruiz et al., 2022].

Цитокины представляют собой большую группу растворимых эффекторных молекул белковой природы, которые опосредуют межклеточную коммуникацию в иммунной системе и во многом определяют процесс возникновения и распространенность воспалительного процесса

[L.J. Suárez et al., 2020]. Среди цитокинов выделяют провоспалительные: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и противовоспалительные: ИЛ-4, ИЛ-10 [D.E. Ramadan et al., 2020].

Провоспалительный ИЛ-1 представляет собой систему из двух цитокинов: ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) является преобладающей формой ИЛ-1 и синтезируется в основном макрофагами, Т-лимфоцитами, эпителиальными клетками и фибробластами. Важная роль ИЛ-1 $\beta$  в патогенезе острого и хронического воспаления при ХГП доказана многочисленными исследованиями. ИЛ-1 $\beta$  стимулирует эндотелиальные клетки экспрессировать селектины, которые способствуют привлечению лейкоцитов, стимулируют выработку медиаторов воспаления (например, простагландина E2 – PGE2), вызывают экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП), усиливают образование и функциональную активность остеокластов, тормозят миграцию остеобластов, стимулируют апоптоз матрикс-продуцирующих клеток, что приводит к воспалению и разрушению соединительной ткани, деструкции костной ткани и ограниченному репаративному восстановлению пародонта [J.L. Ebersole et al., 2013]. Бактериальными компонентами, способными стимулировать синтез ИЛ-1 $\beta$  макрофагами, являются липотейхоевая кислота, липополисахариды, липид А-ассоциированные белки, пептидогликаны, капсульные полисахариды и токсины как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [I.N. Rôças et al., 2022]. Кроме того, ИЛ-1 $\beta$  способен сам регулировать интенсивность синтетических процессов через аутокринные механизмы. Снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  значительно подавляет распространение воспалительного процесса в сторону альвеолярной кости и тормозит ее убыль [Л.В. Ганковская и соавт., 2016]. В дополнение к двум молекулам-агонистам (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1 $\alpha$ ) был определен третий член группы ИЛ-1 и назван антагонистом рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra). ИЛ-1Ra является гликопротеином и продуцируется теми же клетками, что и ИЛ-1, особенно макрофагами. Его единственная известная функция – способность связываться



с рецепторами ИЛ-1, тем самым блокируя ИЛ-1 и предотвращая трансдукцию сигнала [E. Parathanasiou et al., 2020; A. Das et al., 2022]. ИЛ-1Ra может играть важную роль в регуляции местного действия ИЛ-1 при воспалительных заболеваниях пародонта [S. Panda et al., 2019].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является полифункциональным цитокином, который вырабатывается макрофагами, нейтрофилами и эндотелиальными клетками в ответ на воздействие ЛПС бактериальных клеток. Уникальностью ИЛ-6 является то, что он имеет как провоспалительное, так и противовоспалительное действие. Основной функцией ИЛ-6 является активация пролиферации специфичных к антигену В-лимфоцитов и усиление выработки антител, а также усиление функциональной активности остеокластов и фибробластов [S. Sachdeva et al., 2020; M. Aliyu et al., 2022]. Противовоспалительное действие ИЛ-6 связано с угнетением секреции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, хемокинов, усилением секреции регуляторного ИЛ-10 и повышении миграции моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления [S. Panda et al., 2019].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) является хемотаксическим цитокином и обладает свойством хемоаттрактанта для нейтрофилов, базофилов, Т-лимфоцитов, а также увеличивает их адгезию к эндотелию [S. Panda et al., 2019; K.V. Megha et al., 2021]. ИЛ-8 секретируется Т-лимфоцитами, фибробластами, кератиноцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, которые были активированы другими цитокинами (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ ) или липополисахаридами бактериальных клеток. Основной эффекторной функцией ИЛ-8 является активация и привлечение нейтрофилов к очагу инфекции или повреждения. Он стимулирует высвобождение нейтрофилами лактоферрина и лейкотриена В<sub>4</sub>, а вместе с тем активизирует выделение гистамина базофилами. При хроническом пародонтите цитокин ИЛ-8 накапливается в десневой жидкости и слюне [H. Batool et al., 2018].

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – цитокин, который играет ключевую роль в организации воспалительной реакции при хроническом

пародонтите, так как воздействует на многие типы клеток-мишеней и индуцирует широкий спектр провоспалительной активности [M. Sharifi, 2022]. ФНО- $\alpha$  секретируется главным образом моноцитами и макрофагами. ЛПС грамотрицательных бактерий пародонта могут инициировать выработку ФНО- $\alpha$  моноцитами периферической крови, что приводит не только к резорбции альвеолярной кости, но и к усилению синтеза коллагеназы фибробластами десны и разрушению коллагена. Кроме того, ФНО- $\alpha$  запускает синтез макрофагами ИЛ-1 $\alpha$  и PGE-2 и активирует остеокласты, что приводит к воспалительно-индуцированной убыли альвеолярной кости. ФНО- $\alpha$  обладает синергическими эффектами с костно-резорбтивным действием ИЛ-1 $\beta$  [D.K. Gokul, 2021; M.S. AlQranei et al., 2021].

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) – цитокин, обладающий противовоспалительными свойствами. Продукция ИЛ-4 осуществляется преимущественно CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, но также способность к секреции ИЛ-4 была обнаружена у тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга [W. Pan et al., 2019]. ИЛ-4 участвует в активации, пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов и тем самым регулирует антительный ответ организма. Противовоспалительно действие ИЛ-4 так же связано со снижением активности остеокластов путем прямого связывания с клетками-предшественниками остеокластов, что приводит к уменьшению деструктивного процесса в тканях пародонтального комплекса [P. Kumar et al., 2021]. Вместе с тем, ИЛ-4 препятствует секреции провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, патогенетическая роль которых в развитии хронического пародонтита доказана [S. Panda et al., 2019].

Ключевым регулятором иммунного ответа при пародонтите является интерлейкин-10 (ИЛ-10). ИЛ-10, известный как противовоспалительный цитокин, секретируется Т-лимфоцитами, эозинофилами, кератиноцитами и активированными ЛПС макрофагами, В-клетками и тучными клетками

[S. Sachdeva et al., 2020]. ИЛ-10 играет важную роль в регуляции уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов, так как ингибирует продукцию моноцитами и макрофагами ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, а также угнетает синтез активных форм азота и кислорода. Достоверно определено, что продукция данных провоспалительных цитокинов в ответ на различные воспалительные стимулы повышается при дефиците ИЛ-10 и сокращается при его введении [S.S. Iyer et al., 2012]. Многочисленные исследования показали, что дефицит ИЛ-10 был связан с быстрой потерей альвеолярной костной ткани [C.S. Vi et al., 2019; B. Koshy et al., 2019]. Обусловлено это тем, что ИЛ-10 усиливает дифференцировку остеобластов и оказывает ингибирующее влияние на образование остеокластов путем прямого воздействия на предшественников остеокластов, а также повышает экспрессию остеопротегерина (OPG), но понижает экспрессию активатора рецептора NF- $\kappa$ ЛигандВ (RANKL) и колониестимулирующего фактора (CSF-1) [C. Sima et al., 2019; P. Kumar et al., 2021]. Кроме того, ИЛ-10 также может ингибировать продукцию матриксной металлопротеиназы (ММП), стимулируя макрофаги к выработке ингибиторов ММП [F. Trindade et al., 2021].

Важную роль в инициации и поддержании хронического воспаления играют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые являются членами большого подсемейства цинк- и кальций-зависимых протеолитических ферментов (протеиназ), ответственных за ремоделирование и деградацию компонентов внеклеточного матрикса, включая коллагены, эластин, желатин, матриксные гликопротеины и протеогликаны [C. Franco et al., 2017; L.M. Golub et al., 2020]. ММП секретируются в виде неактивных проферментов (про-ММП) и активируются после отщепления пропептида. Синтез ММП может осуществляться нейтрофилами, фибробластами, эпителиальными клетками, макрофагами, гладкомышечными клетками эндотелия сосудов, остеобластами, при этом одна и та же клетка может

синтезировать разные ММП. Синтез и активация ММП в основном регулируются бактериальными факторами (липополисахариды, пептидогликаны, порины, экзотоксины) и провоспалительными цитокинами, в то время как их активность регулируется особыми эндогенными ингибиторами – тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs) [E. Lambert et al., 2004; V. Checchi et al., 2020]. Они производятся соединительно-тканевыми клетками и лейкоцитами за счет образования прочных нековалентных комплексов с ММП.

Семейство ММП насчитывает 23 члена, классифицированных на шесть групп на основе субстратной специфичности и гомологии: коллагеназы (ММП1,8,13), желатиназы (ММП2,9), стромелизины (ММП3,10,11), матрилизины (ММП7,26), ММП мембранного типа – МТ-ММП (ММП14,15,16,17,24,25) и другие ММП (ММП12,19,20,21,23,27,28) [V. Checchi et al., 2020].

Согласно данным многочисленных исследований ММП8 и ММП9 были признаны маркерами хронического генерализованного пародонтита, так как именно эти металлопротеиназы принимают участие в заключительной стадии деструкции коллагена и ремоделировании тканей пародонта [T. Sorsa et al., 2020; H.D. Kim et al., 2020; M. Hernández et al., 2021; I. Luchian et al., 2021]. ММП8 (коллагеназа-2, нейтрофильная коллагеназа) считается маркером нейтрофилов и их предшественников, так как производится гранулоцитами при их дифференцировке в костном мозге и далее накапливается в гранулах циркулирующих нейтрофилов. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  активируют ММП8 в очаге воспаления и стимулируют их выделение. ММП8 обладает высокой протеолитической активностью в отношении коллагенов 1 и 3 типа, которые являются основным типом коллагена в тканях пародонтального комплекса [B. Noack et al., 2017; N. Kasuma et al., 2018; E.F. Morais et al., 2018]. Образующиеся денатурированные фрагменты коллагена подвергаются дальнейшему распаду

под действием желатиназ ММП2 и ММП9. ММП9 (коллагеназа-4, желатиназа-В) была обнаружена в нейтрофилах, макрофагах, фибробластах, одонтобластах. ММП9 является ведущей желатиназой при хроническом пародонтите и ее содержание в десневой жидкости было выявлено у 98 % больных, а после проведения консервативного лечения ее концентрация снижалась [M.S. Attia et al., 2018; E. Ahmed et al., 2021; I. Luchian et al., 2022]. После высвобождения повышенных уровней ММП дисбаланс между ними и их эндогенными ингибиторами (TIMPs) также играет важную роль в разрушении тканей. Вместе этот каскад событий приводит к постоянной деградации минеральной и органической матриц тканей пародонта [V. Checchi et al., 2020].

Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/Остеопротегерин имеет важное значение в регуляции гомеостаза костной ткани и управлении процессом дифференцировки остеокластов, остеокластогенезом и остеолизом, резорбцией и ремоделированием костной ткани [L.C. Costa et al., 2018; E. Jeong et al., 2020; З.Т. Гасанова и соавт., 2022]. RANK – это рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB (receptor activator of NF-κB). Он является трансмембранным белком I типа и располагается на мембранах клеточных предшественников остеокластов. С внеклеточным доменом RANK может связываться трансмембранный гликопротеин II типа (RANKL) из суперсемейства ФНО, который экспрессируется остеобластами, стромальными клетками, фибробластами, В-клетками и Т-клетками при стимуляции цитокинами и бактериальными липополисахаридами [L. Zhu et al., 2022]. Провоспалительные цитокины ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α повышают экспрессию RANKL и тем самым усиливают резорбцию альвеолярной кости [C. Sima et al., 2019; R. Cheng et al., 2020; P. Kumar et al., 2021; M. Ali et al., 2021].

Соединение RANKL с RANK-рецептором активирует остеокласты и через ядерный фактор Т-лимфоцитов происходит процесс инициации резорбции альвеолярной кости [R.P. Settem et al., 2021]. Одновременно с этим

остеобласты секретируют макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), который активирует внутриклеточную тирозинкиназу, способствующую пролиферации и дифференцировки предшественников остеокластов, макрофагов и моноцитов [S.H. Mun et al., 2020; M. Ali et al., 2021].

Остеопротегерин (OPG) – растворимый циркулирующий рецептор RANKL, который антагонизирует контакт RANK-RANKL, путем связывания и деактивации последнего. В результате происходит блокада дифференцировки и активации остеокластов и ингибирование остеокластогенеза [W.S. Simonet et al., 1997; L.C. Costa et al., 2018; K.M. Cawley et al., 2020].

При отклонениях в соотношении компонентов системы RANK/RANKL/OPG возникают некоторые формы костно-деструктивных заболеваний, таких как болезнь Педжета, семейный обширный остеолит, ревматоидный артрит и остеопороз [I.G. Ursarescu et al., 2016; B. Yu et al., 2022; L. Zhu et al., 2022]. Кроме того, исследования показали, что относительное соотношение RANKL/OPG выше в участках с хроническим пародонтитом по сравнению со здоровыми участками [S. Ansari Moghadam et al., 2019; M. Hernández et al., 2020].

По данным современной литературы достоверно определено, что в развитии и прогрессировании хронического генерализованного пародонтита большое значение имеют активация процессов перекисного окисления липидов, перекрестная сенсibilизация к тканям пародонта в ответ на микробную инвазию на фоне иммунных нарушений, а также тканевая гипоксия, непосредственно вызывающая нарушение процессов репаративной регенерации [Y. Wang et al., 2017; F.S.C. Sczerpanik et al., 2020].

Персистенция зубного налета (микробной пленки) на поверхности зуба и миграция этого налета в десневую борозду приводит к миграции лейкоцитов, преимущественно полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН), из периферического кровотока в очаг инфекции. Полиморфноядерные нейтрофилы являются первой линией защиты от бактериальных патогенов, содержащихся в зубном налете. Их действие заключается в активации

нескольких защитных механизмов, таких как дегрануляция, хемотаксис, фагоцитоз и высвобождение активных форм кислорода (АФК). При низких концентрациях активные формы кислорода играют важную роль в антимикробной защите и стимулируют рост фибробластов и эпителиоцитов, но при их избыточном высвобождении происходит увеличение окислительной нагрузки при неизменной или сниженной антиоксидантной способности, что приводит к окислительному стрессу и последующей деструкции тканей пародонта. [F.S.C. Sczerpanik et al., 2020; D.K. Singh et al., 2021]

АФК действуют главным образом через перекисное окисление липидов, но могут также действовать через повреждение белков и нуклеиновых кислот [S.E. Fernández-Bravo, 2022]. Это приводит к окислительному дисбалансу, разрушению мембран клеток, развитию хронической гипоксии пародонтального комплекса, стимуляции высвобождения из макрофагов провоспалительных цитокинов и резорбции костной ткани [Н.Б. Петрухина и соавт., 2017]. Кроме того, АФК способны прямо повреждать внеклеточную соединительную ткань, что приводит к потере соединительнотканного прикрепления и образованию патологических пародонтальных карманов [N.R.P. Gofur, 2022; Y. Ouyang et al., 2022].

Чтобы бороться с избыточным уровнем активных форм кислорода, антиоксидантные ферменты, а именно супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза высвобождаются в ткани пародонтального комплекса в попытке сбалансировать и восстановить нормальный окислительный статус и предотвратить разрушение тканей [Y. Wang et al., 2017; P. Agarwal et al., 2019]. СОД – основной фермент, который обезвреживает супероксидный анион-радикал в клетках. СОД ускоряет спонтанную дисмутацию супер-анион-радикалов, превращая O<sub>2</sub><sup>-</sup> в менее реакционноспособные молекулы перекиси водорода и одновременно предотвращает образование синглетного кислорода, токсичного для клеток. Образующаяся перекись водорода удаляется каталазой во внутриклеточной среде или глутатионпероксидазой во внеклеточной среде [X. Carpena et al., 2005; J. Toczewska et al., 2022].

## **1.2. Прогностический потенциал ротовой жидкости для ранней диагностики хронического пародонтита**

Первой проблемой пародонтолога при лечении заболеваний пародонта является своевременная и точная диагностика, поскольку потеря соединительнотканного прикрепления и костной ткани является постепенным и в значительной степени необратимым процессом [D.F. Kinane et al., 2017]. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики являются следующие клинические параметры: кровоточивость десны и глубина пародонтальных карманов при зондировании, клиническая потеря прикрепления и рентгенологическая оценка потери альвеолярной кости, которые используются клиницистами для выявления заболеваний пародонта и измерения тяжести заболевания [M.S. Tonetti et al., 2018]. Однако некоторые из вышеупомянутых критериев являются субъективными и могут отличаться по точности. Не менее важным является тот факт, что эти клинические параметры отображают информацию о прежнем разрушении тканей пародонта и не способны иллюстрировать будущее состояние тканей и выявлять лиц, находящихся в «группе риска» развития пародонтальных заболеваний [J.L. Ebersole et al., 2015]. Это связано с природой хронического пародонтита, который прогрессирует эпизодически, с чередованием периодов обострения и ремиссии [D.F. Kinane et al., 2017].

Согласно последним исследованиям, ученые стремятся найти диагностический биомаркер, который сможет стать более надежным, простым, неинвазивным инструментом и дополнить или, в некоторых случаях, заменить обычные клинические параметры для диагностики хронического пародонтита [N.A. Ghallab, 2018]. Применение биомаркеров в профилактической и прогностической медицине в настоящее время является основополагающим и направлено на раннее выявление факторов риска, наличия или прогрессирования заболевания, а также они могут быть применены в персонализированной медицине, которая направлена на



определение индивидуальных методов лечения для отдельных пациентов [C. Cafiero et al., 2021].

Диагностическая достоверность любого биомаркера зависит от его чувствительности и специфичности. Чувствительность – это способность биомаркера выявлять заболевание у пациентов, у которых болезнь действительно присутствует (т.е. истинно положительный результат), а специфичность – это способность биомаркера исключать заболевание у пациентов, у которых болезнь действительно отсутствует (т.е. истинно отрицательный результат) [P. Ray et al., 2010].

В качестве биомаркеров учеными были предложены разные типы веществ, которые охватывают три основные фазы патогенеза хронического пародонтита: воспаление, деградация соединительной ткани и деструкция костной ткани.

Биологическими средами для выявления биомаркеров заболеваний пародонта могут служить слюна и десневая жидкость, так как эти биологические среды особенно перспективны из-за своей простоты сбора.

Слюна обладает большим потенциалом в качестве диагностической жидкости и обладает преимуществом перед сывороткой крови и другими биологическими жидкостями благодаря неинвазивному методу сбора, меньшим аликвотам образцов и малым экономическим затратам. Хотя преимущества, связанные с использованием слюны, очевидны, существуют также недостатки, которые необходимо учитывать. Анализируемые вещества в слюне присутствуют в меньших количествах, что означает, что анализы должны быть высокочувствительными [W.V. Giannobile, 2012; N. Srivastava et al., 2017]. Слюна содержит несколько протеаз, которые потенциально разрушают белковые биомаркеры [S.K. Al-Tarawneh, et al., 2011], а наличие муцинов и остатков клеток делает слюну сложной жидкостью для работы [N. Srivastava et al., 2017]. Дополнительные помехи включают низкие скорости потока слюны из-за ксеростомии, приема определенных

лекарственных препаратов, системных заболеваний или физиологических состояний, которые могут повлиять или ограничить сбор слюны, а также суточные колебания [W.V. Giannobile, 2012].

Десневая жидкость состоит из транссудата сыворотки крови и компонентов, которые образуются и выделяются локально в десневую щель в ответ на воздействие бактериальной биопленки [N.A. Ghallab, 2018]. На сегодняшний день для диагностики хронического пародонтита было предложено и оценено более 90 различных компонентов слюны и десневой жидкости. Многочисленные цитокины и хемокины, ферменты, местные продукты деградации тканей высвобождаются в десневую жидкость во время развития воспалительной реакции в тканях пародонта. Именно поэтому десневая жидкость считается наиболее перспективной средой для выявления молекулярных биомаркеров, которые смогут выявлять текущую активность заболевания, предсказывать дальнейшее прогрессирование заболевания и отражать реакцию на пародонтальную терапию [T. Vibi et al., 2021]. Преимуществом также является простота сбора десневой жидкости, неинвазивность и возможность одновременного отбора проб из нескольких участков в полости рта [N.A. Ghallab, 2018; H. Hamid et al., 2020].

Поиск биомаркера для ранней диагностики хронического пародонтита представляет большой интерес для научного сообщества. Несмотря на большое количество исследований, проведенных по этой теме, наблюдается значительная гетерогенность в диагностических значениях наиболее перспективных биомаркеров. Можно предположить, что гетерогенность может быть объяснена несколькими различиями между исследованиями, такими как методы, используемые для выявления биомаркеров, принятые пороговые значения, степень и тяжесть заболевания, а также возраст и этническая принадлежность участников. Важно также отметить, что хронический пародонтит носит эпизодический характер, и поэтому поперечный дизайн проведенных исследований может отражать различные биологические фазы заболевания, что приводит к различиям в уровнях

экспрессии биомаркеров [C.L. de Lima et al., 2016]. С другой стороны, проведено значительное число исследований сомнительного качества, особенно с небольшими размерами выборок. Соответственно, учитывая качество и неоднородность исследований в этой области, результаты необходимо интерпретировать с осторожностью. Однако для дальнейшего продвижения в этом направлении все еще необходимо более тщательное изучение пороговых значений с помощью продольных и хорошо продуманных исследований с большим размером выборки.

Будущее открывает многообещающие возможности для десневой жидкости, как инструмента диагностики, который предлагает неинвазивный, эффективный и простой в использовании подход к анализу биомаркеров хронического пародонтита и позволит прогнозировать будущее разрушение тканей и диагностировать ранние признаки заболевания. Кроме того, это также может позволить отслеживать ответ на лечение и помочь в разработке новых терапевтических подходов с помощью модулирующих препаратов, что приведет к более индивидуализированным, целенаправленным методам лечения заболеваний пародонта.

### **1.3. Основные направления комплексной терапии хронического пародонтита**

По данным современной литературы достоверно определено, что лечение хронического пародонтита должно быть комплексным и включать сочетание терапевтических и хирургических методов, а также этиопатогенетическим, индивидуализированным. Кроме того, комплексное лечение подразумевает интердисциплинарный подход с вовлечением ортодонтических и ортопедических манипуляций и при необходимости лечение пациентов у специалистов смежных специальностей. Принципы терапии воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта полностью зависят от характера и степени морфологических и функциональных изменений в тканях пародонта, от

состояния общей реактивности организма и особенностей течения сопутствующих патологий у каждого пациента, а также от других различных факторов [G. Isola et al., 2021; W.J. Kim et al., 2021].

Базовое нехирургическое лечение хронического пародонтита состоит в снижении бактериальной нагрузки путем разрушения над- и поддесневой биопленки, а также в нормализации и контроле индивидуальной гигиены полости рта [A. Vinel et al., 2022]. Процедура «scaling and root planing» (SRP) является «золотым стандартом» терапии хронического пародонтита [A. Dadwal et al., 2018]. Ее суть заключается в инструментальной обработке поверхности коронковой и корневой части зуба с целью удаления твердых зубных отложений, микробной биопленки, инфицированного цемента и создания гладкой биосовместимой поверхности [В.Д. Вагнер и соавт., 2015; K. Grzech-Lesniak et al., 2018; A. Mombelli et al., 2019]. Доказано, что после проведения процедуры «scaling and root planning» количество микроорганизмов в пародонтальных карманах и десневой борозде значительно снижается относительно первоначального уровня, и этот терапевтический эффект сохраняется в течение трех месяцев [C. Graetz et al., 2017; A. Dadwal et al., 2018]. Однако после процедуры SRP есть риск развития побочных эффектов, таких как чрезмерная потеря корневого цемента и шероховатость поверхности корня после обработки ручными и ультразвуковыми инструментами, которые обусловлены архитектурой корня и его особыми анатомическими вариациями [C. Graetz et al., 2017].

Важное место в комплексном лечении хронического пародонтита занимает местная медикаментозная терапия, которая включает применение антисептических и антибактериальных средств. Включение антибактериальной терапии при лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом позволяет значительно снизить общую бактериальную нагрузку на ткани пародонта и уменьшить частоту выявления и количественное содержание пародонтопатогенов в составе поддесневой микрофлоры [А.И. Булгакова и соавт., 2017; И.Л. Горбунова и соавт., 2018]. Как правило антибиотики

применяются при абсцедирующем пародонтите с гнойной экссудацией, до и после хирургических методов лечения, при быстро прогрессирующем и устойчивом к лечению генерализованном пародонтите средне – тяжелой степени [С. Hammami et al., 2021]. В настоящее время доказано, что инфекционные заболевания, ассоциированные с биопленкой, как правило, трудно лечить антибиотиками, если биопленка не разрушена механически [J. Slots, 2020]. Обусловлено это тем, что биопленка имеет определенные особенности, которые позволяют ей противостоять действию антибактериальных препаратов. К ним относятся: прочная поверхностная оболочка биопленки, различная проницаемость матрикса, обмен плазмидами антибиотикоустойчивости, наличие персистеров, связывание и инактивация антибиотика ферментами и компонентами внеклеточного матрикса [Л.Ю. Орехова и соавт., 2016]. Таким образом, в настоящее время общее мнение ученых заключается в том, что, если рассматривается применение антибактериальной терапии, то ей должна предшествовать процедура «scaling and root planning», чтобы разрушить структурированную биопленку [J. Slots, 2020; S.A. Mahuli et al., 2020; M. Feres et al., 2021]. Согласно последним исследованиям, применение антибактериальных препаратов меняет микрофлору над- и поддесневой зубной бляшки, стабилизирует течение хронического пародонтита, тормозит воспалительную резорбцию альвеолярной кости, но при этом также повышается риск развития резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [S.A. Mahuli et al., 2020; K. Jepsen et al., 2021]. По данным литературы, для лечения патологии пародонта применяют антибиотики пенициллинового ряда (амоксциллин), макролиды (азитромицин, эритромицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), тетрациклин. При этом комбинация амоксициллин + метронидазол показала наибольшую эффективность при комплексном лечении хронического пародонтита [W. Teughels et al., 2020; S.A. Mahuli et al., 2020; K. Jepsen et al., 2021].

Антибактериальные средства оказывают бактерицидное и бактериостатическое действие на микробиоту пародонтальных карманов и

полости рта в целом. Это приводит к массовой гибели микрофлоры всего биотопа полости рта, но прежде всего сапрофитной микрофлоры. Назначение этих препаратов на длительный срок может способствовать развитию дисбактериоза из-за угнетения нормальной микрофлоры пациента. Также стоит учитывать, что бесконтрольное или неадекватное употребление пероральных антибактериальных препаратов может привести к развитию резистентных штаммов микроорганизмов [Л.Ю. Орехова и соавт., 2016; S.A. Mahuli et al., 2020; K. Jepsen et al., 2021]. Потенциальным подходом к преодолению вышеупомянутых проблем является местное применение лекарственных средств в полости рта [Д.О. Шаталов и соавт., 2018; D.T. Pham et al., 2021].

К антисептическим препаратам, которые могут применяться в комплексном лечении хронического пародонтита, относятся 1 % раствор йодиола, 3 % перекись водорода, фурациллин, которые оказывают дезинфицирующее действие [Л.Ю. Орехова и соавт., 2016; Н.В. Березина и соавт., 2017; Т.П. Герасимова, 2018]. Однако «золотым стандартом» является применение хлоргексидина биглюконата (ХГС), так как он обладает широким спектром антимикробной активности и способствует уменьшению роста биопленки на поверхности корня зуба [С.А. Гадушкина и соавт., 2018; N.R. Prietto et al., 2020; H. Zhao et al., 2020]. Он является катионной молекулой и неспецифически связывается с отрицательно заряженными мембранными фосфолипидами бактерий. Механизм действия ХГС дозозависим, так как бактериостатические свойства преобладают при очень низких концентрациях (0,02–0,06 %), а бактерицидные – при более высоких концентрациях (0,12–0,20 %) [S. Jenkins et al., 1988]. В дополнение к своему немедленному бактерицидному эффекту ХГС также связывается со слизистой оболочкой полости рта, что приводит к медленному и длительному антибактериальному эффекту [H. Löe et al., 1970]. Однако хлоргексидин имеет ряд побочных эффектов, что ограничивает его применение в течение длительного времени. К наиболее распространенным и выраженным побочным эффектам относят: раздражающее и аллергизирующее действие, окрашивание поверхности зубов,

композитных пломб и нитевидных сосочков языка в коричневый цвет, расстройство вкусовой чувствительности, токсическое действие на мембраны эпителия с последующей его десквамацией и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов [M. Quirynen et al., 2017; G.S. Chatzopoulos et al., 2022].

На сегодняшний день наиболее эффективным и широко применяемым в клинике бактерицидным препаратом является противопрозоидное средство метронидазол, действие которого эффективно в отношении простейших (трихомонад, амеб, лямблий), бактериоидов и ряда анаэробных микроорганизмов. Сочетание метронидазола с хлоргексидином существенно расширяет спектр действия комплекса [P.M. Duarte et al., 2018]. Такие лекарственные препараты, как «Метрогил Дента», «Дентамет», «Гиалудент», адгезивный бальзам «Асепта» включают в себя комбинацию метронидазола и хлоргексидина и успешно применяются в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Тем не менее, длительное применение синтетических антибиотиков и местных антисептиков может способствовать развитию аллергических реакций в полости рта, угнетению иммунобиологической резистентности организма и появлению патогенов с множественной лекарственной устойчивостью [Е.С. Овчаренко и соавт., 2017]. В связи с этим сегодня растет интерес к антимикробным препаратам растительного происхождения для местного длительного лечения хронического пародонтита [H.A.E. Abdelmagyd et al., 2019]. Преимущества растительных препаратов заключаются в минимальном токсичном воздействии на организм человека, отсутствии нежелательных побочных эффектов со стороны органов и тканей, отсутствии перекрестной реакции с другими медикаментозными препаратами, минимальной вероятности развития резистентных штаммов микроорганизмов, экономической доступности и простоте применения. Они, оказывая терапевтическое (анальгезирующее, противовоспалительное, антимикробное, гемостатическое, регенерирующее, дезодорирующее) и регуляторное действия, влияют на

метаболизм и повышают общую сопротивляемость организма [K.R. Nakeem et al., 2019; N. Thombre et al., 2020; G.S. Chatzopoulos et al., 2022].

Экстракт цветков ромашки является одним из наиболее популярных растительных компонентов, используемых в лекарственных препаратах и ополаскивателях для полости рта. Благодаря своему эфирному маслу (богатому хамазуленом, альфа-бисабололом) и флавоноидам (апигенин и лютеолин), он проявляет антиоксидантные, антибактериальные, антипаразитарные, противогрибковые, противовирусные и противовоспалительные свойства, подавляет неопластический ангиогенез [K. Schönknecht et al., 2021]. Ряд исследований подтвердили активность эфирного масла ромашки против *P. gingivalis*. Кроме того, эфирное масло подавляет образование биопленки, образуемой бактериями *A. actinomycetemcomitans* и *T. Denticola* [V.M. Hans et al., 2016]. Ряд исследований подтверждают, что 1 % экстракт ромашки улучшает клинические и микробиологические показатели пациентов с хроническим пародонтитом [A. Agarwal et al., 2020; A. Gościński et al., 2021]. На российском фармацевтическом рынке представлен препарат «Ромазулан», включающий экстракт и эфирное масло ромашки.

Вторым, не менее популярным компонентом растительных лекарственных средств, используемых в стоматологии, является лист шалфея. Эфирное масло, выделенная камфора, флавоноиды, катехиновые дубильные вещества и карнозол, являясь активными соединениями листьев шалфея, обладают дезинфицирующим, бактерицидным и фунгицидным (в основном против *Candida*), противовирусным, противовоспалительным, вяжущим и дубильным свойствами [A. Ghorbani et al., 2017; I.W. Aljuboori et al., 2021; Z. Tambur et al., 2021]. Препарат «Сальвин» на основе листьев шалфея имеет доказанную эффективность при лечении воспалительных заболеваний тканей пародонта [А.И. Грудянов и соавт., 2016].

Препарат на основе растительных компонентов «Стоматофит» широко известен в пародонтологии. В его состав входят спиртовые экстракты цветков ромашки, коры дуба, листьев шалфея, травы арники, корня аира, листьев мяты



перечной, травы тимьяна. В основном препарат «Стоматофит» назначают для домашнего применения при лечении воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта. Доказано выраженное противовоспалительное, противомикробное, противогрибковое, репаративное и вяжущее действие препарата [А.И. Руманова и соавт., 2017; М.В. Прокопенко и соавт., 2021; Г.В. Жердева и соавт., 2021]. Дополнительно выпускается препарат «Стоматофит А», который содержит вещество с местноанестезирующим действием (2 % бензокаина), а также гидроксиэтилцеллюлозу и глицерин, которые повышают вязкость и адгезию к слизистой оболочке [К. Schönknecht et al., 2021].

Эфирное масло листьев эвкалипта издавна используют в медицине в качестве антисептического, дезодорирующего, гемостатического и анальгезирующего средства [Р.К. 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.

В комплексном лечении больных хроническим пародонтитом важное значение отводится хирургическим методам. Хирургическое лечение показано при хроническом пародонтите средней и тяжелой степени и только после максимальной предхирургической подготовки, которая включает

устранение острого воспаления тканей пародонта и нормализацию индивидуальной гигиены пациента. Главная задача хирургических методов лечения при пародонтите состоит в устранении пародонтальных карманов и создании оптимальных функциональных условий для регенерации тканей пародонта [M.A. Rojas et al., 2019].

Основные хирургические вмешательства, применяемые при заболеваниях пародонта, включают следующие методики: открытый кюретаж, гингивотомия, гингивэктомия, лоскутные операции и операции направленной регенерации тканей пародонта. Вспомогательные хирургические вмешательства включают пластику уздечек губ, вестибулопластику и рассечение мощных соединительнотканых тяжей [В.М. Игидбашян и соавт., 2015]. Тем не менее, классические хирургические методы лечения хронического пародонтита не способны решить главную проблему деструктивных заболеваний пародонта – возможность полной регенерации соединительнотканного прикрепления, периодонтальной связки, цемента корня зуба и альвеолярной кости [S. Zhou et al., 2018; L. Nibali et al., 2020]. Таким образом, регенерация пародонта по-прежнему является конечной целью лечения деструктивных заболеваний пародонта [S. Zhou et al., 2018; Y.D. Cho et al., 2021]. Современные регенеративные методики включают в себя операции с применением барьерных коллагеновых мембран, использованием костных ауто- и аллогенных трансплантатов, остеокондуктивных и остеоиндуктивных материалов [А.А. Гударьян и соавт., 2019; G. Pagni et al., 2022].

Лечение хронического генерализованного пародонтита при необходимости может включать: восстановление контактных пунктов и скатов зубов, адгезивное шинирование подвижных зубов, процедуру избирательного пришлифовывания с целью ликвидации травматической окклюзии, а также обязательное обучение и высокую мотивацию пациента на поддержание индивидуальной гигиены полости рта [K. Grzech-Lesniak et al., 2018; K. Goel et al., 2018].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общий план диссертационного 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.

Пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени были рандомизированы на 2 группы: основную (n = 40) и сравнения (n = 40). Рандомизацию осуществляли с помощью таблицы случайных чисел блоками по 10 пациентов. Группы ХГП и контроля были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим данным и наличию соматических заболеваний (таблица 2.1).

**Таблица 2.1** – Характеристика групп пациентов хронического пародонтита и группы контроля

Показатель	Пациенты с ХГП		Контрольная группа	p-value
	Основная группа	Группа сравнения		
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	48 (40; 59)	50 (41; 57)	46,5 (39,5; 58,3)	p <sub>1</sub> = 0,938 p <sub>2,3</sub> = 0,745
Пол: мужской, n (%)	21 (52)	21 (52)	7 (35)	p <sub>1</sub> = 0,938 p <sub>2,3</sub> = 0,497
	19 (48)	19 (48)	13 (65)	

Примечание: ХГП – хронический генерализованный пародонтит; p<sub>1</sub> – различия между основной группой и группой сравнения; p<sub>2</sub> – различия между основной и контрольной группой; p<sub>3</sub> – различия между группой сравнения и контрольной группой.

У всех пациентов клинических групп оценивали пародонтологический статус с помощью следующих индексов: индекса зубного налёта ОНI-S, индекса кровоточивости Мюллемана, пародонтального индекса Рассела.

Также проводили измерение уровня клинического прикрепления десны и глубины пародонтальных карманов.

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 вышеперечисленных биомаркеров в десневой жидкости для осуществления сравнительного анализа (рисунок 2.1).

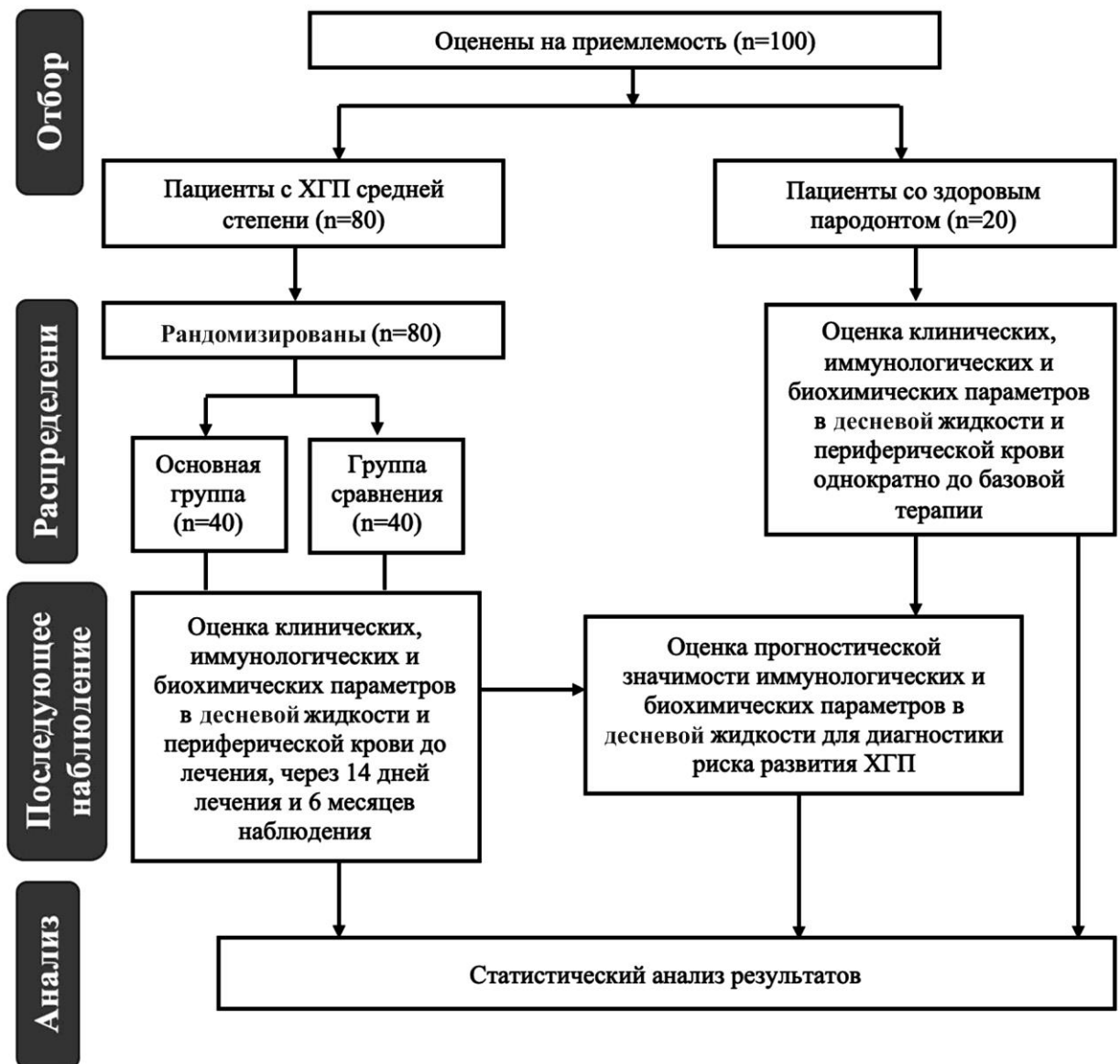


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клинические методы исследования**

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). Все данные, полученные при клиническом обследовании, заносили в индивидуальную карту каждого пациента для последующей автоматизированной обработки (см. Приложение № 1).

При сборе жалоб особое внимание уделяли симптомам, наиболее характерным при заболеваниях пародонта: кровоточивость десны при чистке зубов, приеме пищи или самопроизвольно; дискомфорт и болевые ощущения в деснах; отечность, изменение цвета и конфигурации десневого края; подвижность зубов; неприятный запах изо рта.

При сборе анамнеза жизни выясняли общесоматический статус, аллергологический анамнез, наличие вредных привычек, профессиональных вредностей и наследственного фактора пародонтальных заболеваний, а также особенности гигиенического ухода за полостью рта. В анамнезе заболевания определяли время появления первых признаков кровоточивости десен, особенности течения пародонтального заболевания – наличие периодов обострения и их кратность, характер и эффективность ранее проводимого лечения.

При внешнем осмотре оценивали конфигурацию лица, состояние кожного покрова и наличие на нем патологических изменений, выраженность носогубных и подбородочных складок, степень открывания рта, состояние ВНЧС и региональных лимфатических узлов при пальпации. Осмотр полости рта начинали с осмотра преддверия и оценивали его глубину, прикрепление уздечек, определяли наличие складок слизистой

оболочки и высоту альвеолярных отростков верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти. При осмотре зубных рядов оценивали положение зубов, наличие отсутствующих зубов, определяли наличие кариозных и некариозных поражений, съемных или несъемных ортопедических конструкций и их функциональность.

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.

*Индекс гигиены полости рта ОНI-S (упрощённый) по Грину-Вермильону (Oral Hygiene Index-Simplified (OHIS), Green-Vermillion, 1964)*

ОНI-S способствует выявлению не только зубного налета, но и зубного камня. Производили окрашивание вестибулярной поверхности 16, 11, 26, 31 и язычной поверхности 46, 36 зубов йодсодержащим раствором. На вышеперечисленных поверхностях исследуемых зубов регистрировали индекс зубного налета (Debris-index) и индекс зубного камня (Calculus-index), которые представляли в баллах:

Зубной налет (DI):

0 – зубной налет отсутствует;

1 – зубной налет покрывает не более 1/3 поверхности коронки зуба;

2 – зубной налет покрывает от 1/3 до 2/3 поверхности зуба;

3 – зубной налет покрывает > 2/3 поверхности зуба.

Зубной камень (CI):

0 – зубной камень не выявлен;

1 – наддесневой зубной камень покрывает менее 1/3 коронки зуба;

2 – наддесневой зубной камень покрывает от 1/3 до 2/3 коронки зуба или имеется поддесневой в виде отдельных глыбок;

3 – наддесневой зубной камень покрывает 2/3 коронки зуба и/или поддесневой окружает пришеечную часть зуба.

$$\text{ОHI-S} = \sum \text{DI} / n + \sum \text{CI} / n,$$

где  $n$  – количество зубов, CI – зубной камень, DI – зубной налет.

Результаты индекса ОHI-S оценивались по следующим критериям:

0–0,6 баллов – хороший уровень гигиены;

0,7–1,6 баллов – удовлетворительный;

1,7–2,5 баллов – неудовлетворительный;

больше 2,6 баллов – плохой.

*Индекс кровоточивости Мюллемана.*

Для оценки кровоточивости десен применяли индекс кровоточивости Мюллеманна (Muhlemann H.P., 1971) в модификации Коуэлл (Cowel C.R., 1975). Индекс регистрировали в области 6 зубов: 16, 12, 24, 32, 36, 44. Состояние десен изучали с использованием пародонтального зонда PCP-UNC 15 (Hu-Friedy). Кончик зонда без давления прижимали к внутренней стенке десневой борозды и медленно проводили в мезио-дистальном направлении. Интенсивность кровоточивости оценивали по следующей шкале:

0 баллов – кровоточивость при зондировании отсутствует;

1 балл – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 с;

2 балла – кровоточивость появляется или сразу после зондовой пробы или в пределах 30 с.

3 балла – пациент отмечает кровоточивость десен при приеме пищи или при чистке зубов.

Вслед за этим показатели в области каждого зуба суммировали и делили на количество исследуемых зубов.

*Пародонтальный индекс Рассел (PI Russel, 1956).*

Данный индекс учитывает степень тяжести гингивита, наличие пародонтальных карманов, подвижность зубов и деструкцию костной ткани. Каждому зубу в зубной формуле присуждаются баллы (от 0 до 8), которые отражают состояние тканей пародонтального комплекса:

0 – воспаления десны нет;



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

Баллы регистрируют возле каждого зуба (за исключением третьих моляров), ставят наивысший балл. Сумма полученных данных делится на количество обследованных зубов.

Оценка результатов:

- 0,1–1,5 балла – начальная и I (легкая) степень заболевания;
- 1,5–4,0 балла – наличие деструктивных изменений, характерных для II (средней) степени тяжести заболевания;
- 4,0–8,0 балла – тяжелая степень заболевания.

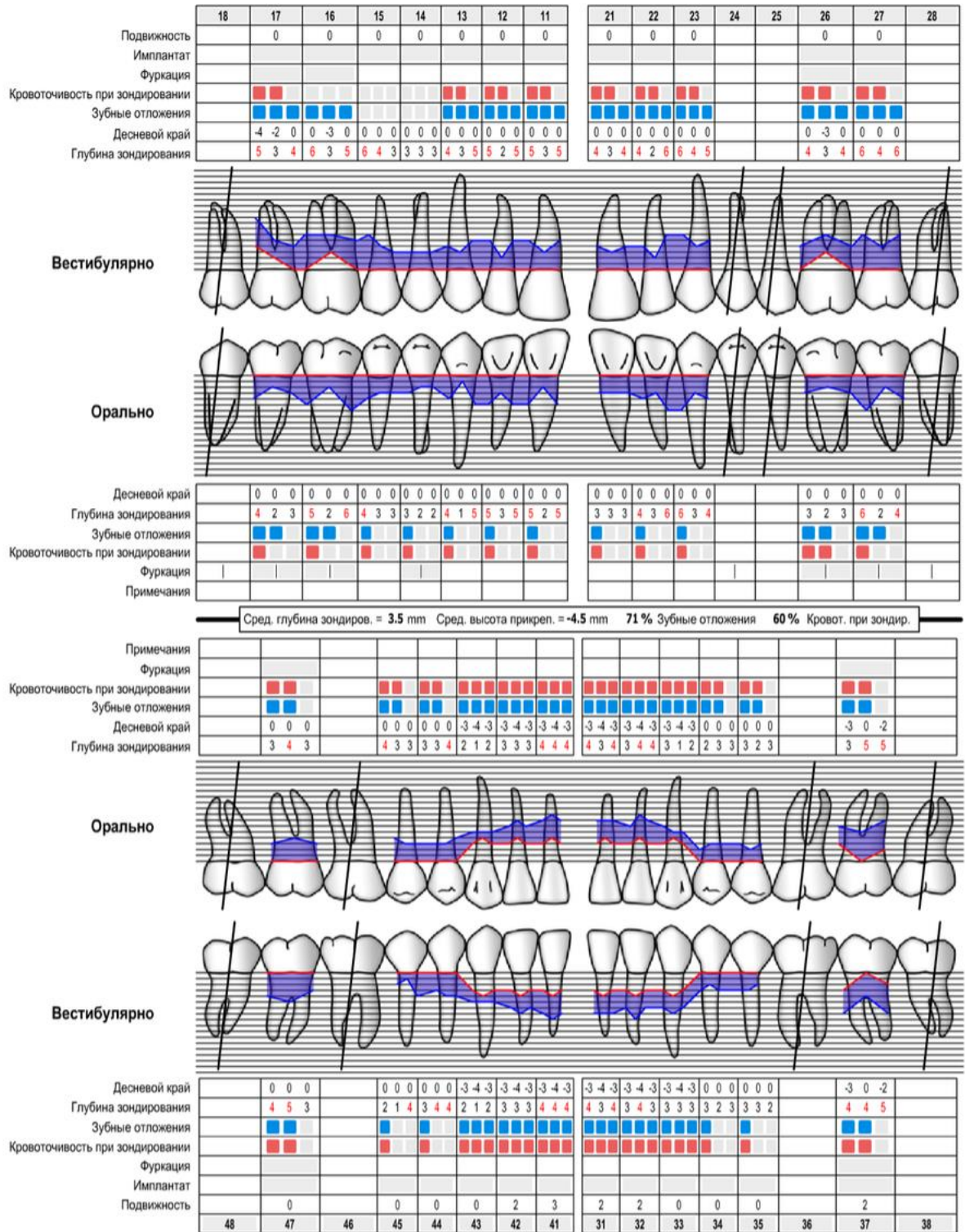
*Определение глубины пародонтальных карманов*

Определение метрических параметров десны и пародонтальных карманов проводили по стандартному протоколу в области каждого зуба (за исключением третьих моляров) в шести местах (мезиально-щечно, средне-щечно, дистально-щечно, мезиально-язычно, средне-язычно и дистально-язычно) с использованием градуированного пародонтального зонда PCP-UNC 15 «Hu-Friedy» (США).

*Определение величины потери зубодесневого прикрепления*

Оценка уровней рецессии десны и глубины десневых карманов проводилась вокруг каждого исследуемого зуба в 6 местах (мезиально-щечно, средне-щечно, дистально-щечно, мезиально-язычно, средне-язычно и дистально-язычно).

На основании данных оценки пародонтологического статуса для каждого пациента составлялась электронная пародонтальная карта (рисунок 2.2).



**Рисунок 2.2** – Пародонтальная карта пациентки А., 1980 года рождения, диагноз: хронический генерализованный пародонтит средней степени

Оценка состояния и структуры костной ткани челюстей проводилась с помощью рентгенологических методов исследования: ортопантомографии и конусно-лучевой компьютерной томографии. При изучении ортопантомограмм обращали внимание на степень резорбции костной ткани, высоту межальвеолярных перегородок, наличие и глубину костных карманов и фуркационных дефектов, наличие деструктивных изменений в периапикальных тканях, скрытых кариозных полостей и нависающих краев пломб (рисунок 2.3).



**Рисунок 2.3** – Ортопантомограмма пациента Н., 1978 года рождения, диагноз: хронический генерализованный пародонтит средней степени

### **2.2.2. Лабораторные исследования**

Биохимические и иммунологические (лабораторные) методы исследования проводились совместно с сотрудниками кафедры фундаментальной и клинической биохимии и кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет».

У всех обследуемых производили одномоментный забор десневой жидкости. Иммунологическое и биохимическое исследование десневой жидкости проводилось непосредственно до лечения, через 14 дней лечения и 6 месяцев наблюдения.

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 струей 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 Эппендорфа, содержащие 1 мл физиологического раствора, и транспортировали в лабораторию, где хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Образцы, явно загрязненные кровью, были исключены из исследования.

#### **Иммунологические лабораторные методы исследования**

Количественное определение цитокинов (интерлейкина-1 бета, рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-8, ФНО-альфа) в образцах проводили иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирм-производителей «ЦИТОКИН» (Санкт-Петербург) и «Вектор-Бест» (Новосибирск). Тест-системы представляют собой комплекты, основными реагентами которых являются моноклональные антитела к цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие цитокины в известных концентрациях.

Первый этап исследования характеризуется инкубацией в лунках с иммобилизованными антителами исследуемых и контрольных образцов. Цитокины, содержащиеся в образцах групп, связывались с иммобилизованными антителами. Тот материал, который не связался, удалялся посредством промывки с использованием фосфатно-солевого буферного раствора с твином. Следующей стадией является взаимодействие с конъюгатом

№ 1 (антитела с биотином) тех цитокинов, которые связались с иммобилизованными антителами. Конъюгат № 1, который не связался, удаляли отмывкой. Далее следует взаимодействие связавшегося конъюгата № 1 с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена) при инкубации. После третьей промывки количество связавшегося конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливали путем добавления раствора стоп-реагента – 0,1 N HCl и определяли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 492 нм / 692 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащихся в образце цитокинов.

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.

### **Биохимические лабораторные методы исследования**

#### *Определение активности супероксиддисмутазы*

Активность супероксиддисмутазы оценивали с помощью метода, который основан на определении степени ингибирования окисления кверцетина в тест-системе с биожидкостью, содержащей супероксиддисмутазу (эритроциты, РЖ) [В.А. Костюк и соавт., 1990]. Аутоокисление кверцетина протекает при инициации N,N,N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-тетраметилэтилендиамином (ТМЭДА) в присутствии кислорода. При проведении лабораторного теста окисление 1,4 мкМ кверцетина совершали при комнатной температуре в 0,1 М натрий-калиевом фосфатном буфере pH = 8,0 с диметилсульфоксидом, после добавления ТМЭДА до конечной концентрации 0,8 mM в общем объеме реакционной смеси – 1,7 мл. В опытные пробирки заранее добавляли 50 мкл гемолизата 1 : 50 с дистиллированной водой или 50 мкл РЖ, а в контрольные –

дистиллированную воду. Степень торможения окисления оценивалась, как разница снижения оптических плотностей опытного и контрольного растворов, измеренная при 406 нм (максимум поглощения кверцетина) через 15 минут инкубирования, разделенная на значение изменения оптической плотности контрольного раствора за 15 минут:

$$\text{СОД} = ((\Delta D_{\text{К}} - \Delta D_{\text{О}}) / \Delta D_{\text{К}}) \cdot 100,$$

где  $\Delta D_{\text{К}}$  – изменение оптической плотности контрольного раствора за 15 минут;  $\Delta D_{\text{О}}$  – изменение оптической плотности опытного раствора за 15 минут;

#### *Определение активности каталазы*

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. Для выполнения данного лабораторного метода к 2,0 мл 0,3 % раствора пероксида водорода в 0,1 М натрий-калий фосфатном буферном растворе добавляли 160 мкл гемолизата эритроцитов 1 : 200 в дистиллированной воде или 160 мкл РЖ (опытные пробирки). Реакцию осуществляли в течение 5 минут при 25 °С. Далее тормозили реакцию введением 250 мкл 50 % трихлоруксусной кислоты. Одновременно с опытными пробирками заполняли контрольные, в которые трихлоруксусную кислоту добавляли до внесения биожидкости, что исключало влияние белкового фермента – каталазы на течение реакции. После остановки реакции пробы центрифугировали для осаждения осадка в течение 20 минут при 2600 g и измеряли оптическую плотность супернатанта при 260 нм. Рассчитывали активность каталазы с учетом разностей оптических плотностей опытной и контрольной проб.

### *Определение содержания ТБК-реактивных продуктов (МДА)*

Оценку содержания базальных ТБК-реактивных продуктов проводили с помощью методики, основанной на взаимодействии продуктов окислительной модификации биомолекул, прежде всего липидной природы, содержащихся в ДЖ и эритроцитах, 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].

Методика выполнялась следующим образом: к 1,0 мл эритроцитарной взвеси или ДЖ добавляли 1,0 мл 20 % раствора трихлоруксусной кислоты, перемешивали стеклянной палочкой и через 10 минут инкубации при комнатной температуре центрифугировали при 2600 g в течение 15 мин. Далее забирали 1,0 мл супернатанта и добавляли 1,0 мл 0,8 % раствора ТБК. Полученные пробы помещали в кипящую водяную баню на 15 мин. После кипячения пробы охлаждали под струей холодной воды. Параллельно с опытными ставили контрольную пробу, в которую вместо биожидкости добавляли 1,0 мл дистиллированной воды. Затем определяли оптическую плотность опытных проб против контрольной на длинах волн 450 нм и 532 нм в кювете с длиной оптического пути 10 мм.

Суммарное количество ТБК-реактивных продуктов при обеих длинах волн выражали как тиобарбитуровое число (ТБЧ).

Тиобарбитуровое число эритроцитов или РЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{ТБЧ} = D_{450} + D_{532},$$

где  $D_{450}$  и  $D_{532}$  – оптическая плотность опытного раствора после инкубации, измеренное при длинах волн 450 и 532 нм соответственно, в единицах оптической плотности.

*Определение общей антиоксидантной активности* десневой жидкости осуществляли железо-восстанавливающим методом (FRAP – Ferric Reducing/Antioxidant Power). Для выполнения метода к свежеприготовленной

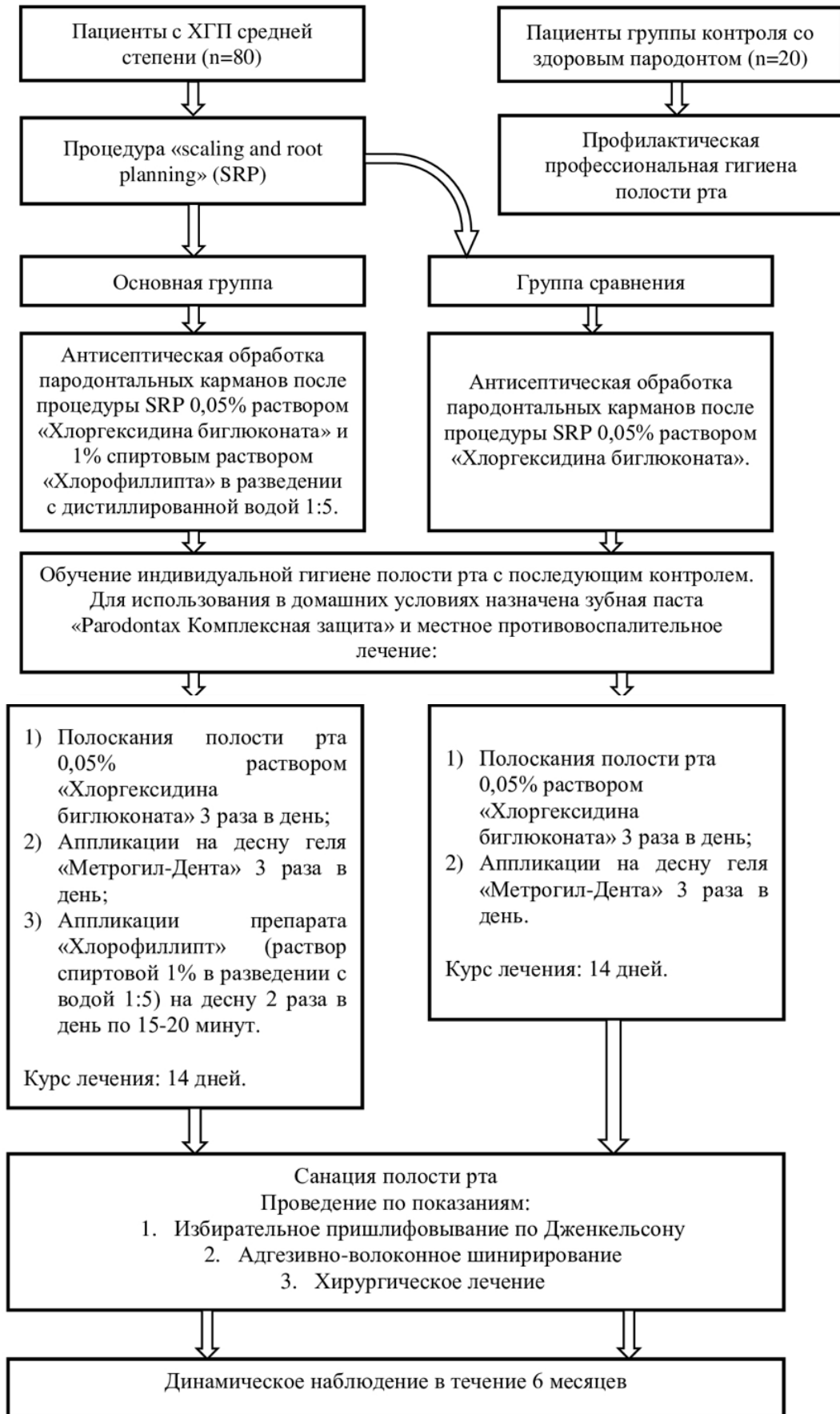
реакционной смеси объемом 1,8 мл, содержащей 6,7 мМ 2,2'-дипиридил, 7,7 мМ раствор ионов  $Fe^{+3}$  в ацетатном буферном растворе с рН 3,6, добавляли 100 мкл неразведенной десневой жидкости. Полученную смесь тщательно перемешивали и инкубировали в течение 60 минут в термостате при 37 °С. После инкубации определяли оптическую плотность растворов при 520 нм против холостой пробы, в которой реакционная смесь инкубировалась со 100 мкл дистиллированной воды, вместо биологической жидкости. Полученные значения оптической плотности сравнивали со значениями, полученными для стандартных растворов аскорбиновой кислоты с концентрациями 0,1–10,0 мМ по которым был заранее построен калибровочный график. Таким образом, общую антиоксидантную активность десневой жидкости выражали в мМ аскорбиновой кислоты (витамина С).

### **2.3. Алгоритм комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени**

Всего в исследовании приняли участие 80 пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени и 20 человек с клинически здоровым пародонтом (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». Группа контроля получала только базовую терапию, которая включала проведение профилактической профессиональной гигиены полости рта (рисунок 2.4).

Традиционное лечение хронического пародонтита соответствовало общепризнанным клиническим рекомендациям 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





**Рисунок 2.4** – Схема комплексного лечения пациентов клинических групп

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 «SuperPolish» (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 (рисунок 2.5).



**Рисунок 2.5** – Пациентка Е., 1968 года рождения, диагноз: хронический генерализованный пародонтит средней степени. Проведение обработки пародонтальных карманов раствором «Хлорофиллипта»

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 вышеперечисленному 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.

Всем пациентам была проведена полная санация полости рта, которая включала: удаление зубов, не подлежащих лечению; лечение кариеса и его осложнений; замену несостоятельных реставраций; рациональное протезирование. По показаниям проводилось избирательное пришлифовывание по Дженкельсону и адгезивно-волоконное шинирование подвижных зубов. Зубы с подвижностью I–II степени шинировали с использованием стекловолоконной ленты «Армосплинт» (ВладМиВа, Россия) и жидкотекучего композитного материала Filtek Ultimate Flowable (3M, США) (рисунок 2.6).



**Рисунок 2.6** – Пациент В., 1971 года рождения, диагноз: хронический генерализованный пародонтит средней степени. Проведено адгезивно-волоконное шинирование зубов 3.2–4.2

Хирургическое лечение проводилось по показаниям и строго после снятия острых воспалительных явлений в тканях пародонтального комплекса и нормализации индивидуальной гигиены полости рта. Выбор тактики хирургического вмешательства проводился с учетом глубины пародонтальных

карманов и включал две основные методики: открытый кюретаж с откидыванием лоскута (модифицированная операция Widman) (рисунок 2.7) и операция направленной регенерации тканей пародонта. Операция направленной регенерации тканей пародонта проводилась с использованием резорбируемой коллагеновой мембраны «BioGuard» (Конектбиофарм, Россия) и костной крошки «OsteoMatrix» (Конектбиофарм, Россия).



1

2

**Рисунок 2.7** – Пациент А., 1987 года рождения, диагноз: хронический генерализованный пародонтит средней степени. Проведена операция открытого кюретажа с откидыванием лоскута в области зубов 3.3–4.3:

1. Вид сразу после операции; 2. Вид через 12 суток после операции

#### **2.4. Методы статистической обработки результатов**

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 использовался критерий 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  $\alpha = 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Характеристика пародонтального статуса в клинических группах

На первом этапе у пациентов всех групп были рассчитаны средние величины клинических показателей (таблица 3.1).

**Таблица 3.1** – 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 (ОНИ-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 <sub>1</sub> < 0,001*	0,90 (0,6; 1,38) p < 0,001* p <sub>1</sub> = 0,13	1,64 (1,12; 1,90) p < 0,001* p <sub>1</sub> < 0,001*	1,68 (1,65; 2,01) p < 0,001* p <sub>1</sub> < 0,001*
	Основная	2,15 (1,88; 2,54) p <sub>1</sub> < 0,001* p <sub>2</sub> = 0,88	0,89 (0,55; 1,23) p < 0,001* p <sub>1</sub> = 0,25 p <sub>2</sub> = 0,92	1,51 (1,12; 1,82) p < 0,001* p <sub>1</sub> < 0,001* p <sub>2</sub> = 0,92	1,58 (1,26; 1,84) p < 0,001* p <sub>1</sub> < 0,001* p <sub>2</sub> = 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 <sub>1</sub> < 0,001*	1,17 (0,83; 1,33) p < 0,001* p <sub>1</sub> < 0,001*	1,50 (1,33; 1,83) p < 0,001* p <sub>1</sub> < 0,001*	1,83 (1,50; 2,17) p < 0,001* p <sub>1</sub> < 0,001*
	Основная	2,17 (1,83; 2,50) p <sub>1</sub> < 0,001* p <sub>2</sub> = 0,69	0,67 (0,50; 0,83) p < 0,001* p <sub>1</sub> = 0,18 p <sub>2</sub> = 0,006*	1,17 (1,0; 1,50) p < 0,001* p <sub>1</sub> < 0,001* p <sub>2</sub> = 0,024*	1,67 (1,50; 1,83) p < 0,001* p <sub>1</sub> < 0,001* p <sub>2</sub> = 0,88

Окончание таблицы 3.1

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  $p < 0,05$ .

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.

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  $p = 0,51$ ).

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 во 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  $p = 0,104$ ).

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.

### **3.2. Результаты показателей цитокинов у пациентов клинических групп и контрольной группы до лечения и их динамика по результатам проведенного лечения**

Для оценки состояния полости рта и эффективности лечебных мероприятий были определены уровни цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости и плазме крови у пациентов групп хронического пародонтита и у пародонтологически здоровых пациентов контрольной группы.

Результаты лабораторного определения уровня ИЛ-1 $\beta$  до и после лечения в десневой жидкости у клинических групп представлены в таблице 3.2. У пациентов основной группы и группы сравнения определяется высокая концентрация ИЛ-1 $\beta$ : 89,5 (77,9; 98,8) и 81,0 (65,1; 94,0) соответственно, что в 4,9 и 4,4 раз выше, чем у пациентов контрольной группы – 18,2 (14,0; 20,9) ( $p < 0,001$ ).



**Таблица 3.2** – Уровень ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Показатель / Группа	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл [Me (Q25; Q75)]		
	до лечения	14 дней лечения	6 месяцев наблюдения
Основная	89,5 (77,9; 98,8) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,348$	37,0 (26,4; 48,5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,025^*$	48,3 (41,2; 54,4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,021^*$ $p_3 < 0,001^*$
Сравнения	81,0 (65,1; 94,0) $p_1 < 0,001^*$	45,6 (41,5; 55,8) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	56,0 (50,1; 66,2) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
Контрольная	18,2 (14,0; 20,9)		

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;  
 $p_3$  – достоверность результатов по отношению к данным через 14 дней лечения;  
 $*$  – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

Через 14 дней лечения уровни ИЛ-1 $\beta$  в группах ХГП значительно снизились: в основной группе на 59 %, в группе сравнения 44 %, но все еще были выше исходных значений показателей контрольной группы в 2 и 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). Кроме того, показатели цитокина ИЛ-1 $\beta$  в этот же срок в основной группе были достоверно ниже на 19 %, чем в группе сравнения ( $p = 0,025$ ).

Через 6 месяцев наблюдения уровни ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости составляли 48,3 (41,2; 54,4) в основной группе и 56,0 (50,1; 66,2) в группе сравнения, и были значительно ниже, чем до лечения ( $p < 0,001$ ). При этом уровень ИЛ-1 $\beta$  в основной группе был ниже на 16 %, чем в группе сравнения ( $p = 0,021$ ).

Результаты лабораторного определения уровня ИЛ-1Ra до и после лечения в десневой жидкости у клинических групп представлены в таблице 3.3. До лечения уровень ИЛ-1Ra в основной группе составил 308 (203; 508), а в

группе сравнения 306 (199; 576), что в 15 раз ниже уровня контрольной группы – 4719 (4231; 5136) ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.3** – Уровень ИЛ-1Ra в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Показатель / Группа	ИЛ-1Ra, пг/мл [Me (Q25; Q75)]		
	до лечения	14 дней лечения	6 месяцев наблюдения
Основная	308 (203; 508) $p1 < 0,001^*$ $p2 = 0,887$	2113 (1461; 3188) $p < 0,001^*$ $p1 < 0,001^*$ $p2 = 0,023^*$	2505 (1933; 3209) $p < 0,001^*$ $p1 < 0,001^*$ $p2 = 0,019^*$ $p3 = 0,015^*$
Сравнения	306 (199; 576) $p1 < 0,001^*$	1385 (912; 2079) $p < 0,001^*$ $p1 < 0,001^*$	1802 (1305; 2387) $p < 0,001^*$ $p1 < 0,001^*$ $p3 < 0,001^*$
Контрольная	4719 (4231; 5136)		

Примечание:  $p$  – достоверность результатов по отношению к данным до лечения;  $p1$  – достоверность результатов по отношению к данным контрольной группы;  $p2$  – достоверность результатов по отношению к данным группы сравнения;  $p3$  – достоверность результатов по отношению к данным через 14 дней лечения; \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

Содержание ИЛ-1Ra в десневой жидкости у пациентов основной группы через 14 дней лечения составило 2113 (1461; 3188), а в группе сравнения – 1385 (912; 2079), что значимо выше уровня до лечения ( $p < 0,001$ ). Разница между группами ХГП в этот временной период является статистически значимой: уровень ИЛ-1Ra в основной группе выше на 53 % в сравнении с группой сравнения ( $p = 0,023$ ). Сравнение групп ХГП с результатами контрольной группы показало, что уровень ИЛ-1Ra в основной группе был ниже в 1,9 раз, а в группе сравнения в 2,6 раз ( $p < 0,001$ ).

Через 6 месяцев наблюдения у пациентов основной группы и группы сравнения наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ-1Ra в десневой

жидкости – 2505 (1933; 3209) и 1802 (1305; 2387), что было в 8 и 6 раз выше, чем до лечения ( $p < 0,001$ ). При этом уровень ИЛ-1Ra в основной группе был выше на 39 %, чем в группе сравнения ( $p = 0,015$ ). Тем не менее, уровень ИЛ-1Ra не достигал нормального значения контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Изменение концентрации ИЛ-8 в десневой жидкости клинических групп до и после лечения представлено в таблице 3.4. У пациентов основной группы и группы сравнения определяется высокая концентрация ИЛ-8: 755 (642; 866) и 724 (567; 844) соответственно, что в 11 раз выше, чем у пациентов контрольной группы – 66 (54,6; 76,9) ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.4** – Уровень ИЛ-8 в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Показатель / Группа	ИЛ-8, пг/мл [Me (Q25; Q75)]		
	до лечения	14 дней лечения	6 месяцев наблюдения
Основная	755 (642; 866) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,814$	522 (437; 633) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,968$	398 (311; 447) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,999$ $p_3 < 0,001^*$
Сравнения	724 (567; 844) $p_1 < 0,001^*$	523 (395; 613) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	341 (302; 463) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
Контрольная	66 (54,6; 76,9)		

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;  $p_3$  – достоверность результатов по отношению к данным через 14 дней лечения; \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

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 не была статистически значимой.

Через 6 месяцев наблюдения уровни ИЛ-8 в десневой жидкости составляли 398 (311; 447) в основной группе и 341 (302; 463) в группе сравнения, и были значительно ниже, чем до лечения ( $p < 0,001$ ). Статистической значимой разницы в показателях цитокина ИЛ-8 между группами хронического пародонтита через 6 месяцев наблюдения не было.

В таблице 3.5 показаны результаты лабораторного определения уровня ФНО- $\alpha$ . До лечения у пациентов основной группы и группы сравнения концентрация ФНО- $\alpha$  составила 5,21 (4,23; 7,19) и 6,11 (3,67; 8,13), что в 4,8 и 5,6 раз выше, чем в контрольной группе – 1,09 (0,89; 1,21).

**Таблица 3.5** – Уровень ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Показатель / Группа	ФНО- $\alpha$ , пг/мл [Ме (Q25; Q75)]		
	до лечения	14 дней лечения	6 месяцев наблюдения
Основная	5,21 (4,23; 7,19) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 1,000$	3,08 (2,56; 3,76) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,175$	1,88 (1,65; 2,13) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,008^*$ $p_3 < 0,001^*$
Сравнения	6,11 (3,67; 8,13) $p_1 < 0,001^*$	3,98 (3,06; 5,11) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	2,76 (1,98; 3,27) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
Контрольная	1,09 (0,89; 1,21)		

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;  $p_3$  – достоверность результатов по отношению к данным через 14 дней лечения; \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

Через 14 дней лечения уровень ФНО- $\alpha$  снизился на 41 % в основной группе и на 35 % в группе сравнения, но статистически значимой разницы

между группами не было ( $p = 0,175$ ). Сравнение групп ХГП с результатами контрольной группы показало, что уровень ФНО- $\alpha$  в основной группе был выше в 2,8 раз, а в группе сравнения в 3,7 раз ( $p < 0,001$ ).

Через 6 месяцев наблюдения у пациентов основной группы и группы сравнения наблюдалось достоверное снижение уровня ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости – 1,88 (1,65; 2,13) и 2,76 (1,98; 3,27), что было в 2,8 и 2,2 раза ниже, чем до лечения ( $p < 0,001$ ). При этом уровень ФНО- $\alpha$  в основной группе был ниже на 32 %, чем в группе сравнения ( $p = 0,008$ ). Тем не менее, уровень ФНО- $\alpha$  не достигал нормального значения контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

### **3.3. Результаты биохимических показателей у пациентов клинических групп и контрольной группы до лечения и их динамика по результатам проведенного лечения**

Эффективность терапевтического лечения также оценивалась путем изучения уровня следующих биохимических показателей: каталаза (КАТ), супероксиддисмутаза (СОД), общая антиоксидантная активность (ОАА), малоновый диальдегид (МДА (ТБЧ)) в десневой жидкости и плазме крови у пациентов групп хронического пародонтита и у здоровых пациентов контрольной группы.

Результаты лабораторного определения уровня каталазы до и после лечения в десневой жидкости у клинических групп представлены в таблице 3.6. У пациентов с ХГП обеих групп уровень каталазы до лечения был ниже в 2,9 раз 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. Через 6 месяцев наблюдения в основной группе отмечалось повышение концентрации каталазы на 138 %, а в группе сравнения – на 65 % по сравнению с данными до лечения. Кроме

того, уровень каталазы в основной группе не показал статистически значимой разницы с данными группы контроля ( $p = 0,298$ ), что свидетельствует о нормализации его концентрации в десневой жидкости. При межгрупповом сравнении групп ХГП в этот же временной промежуток наблюдения было выявлено, что уровень каталазы в основной группе был выше в 1,4 раза, чем в группе сравнения, что является статистически значимым ( $p = 0,012$ ).

**Таблица 3.6** – Уровень каталазы в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Показатель / Группа	КАТ, моль/л·мин [Me (Q25; Q75)]		
	до лечения	14 дней лечения	6 месяцев наблюдения
Основная	4,21 (2,49; 8,85) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 1,000$	7,91 (5,38; 11,0) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,017^*$ $p_2 = 0,097$	10,0 (7,67; 12,6) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,298$ $p_2 = 0,012^*$ $p_3 < 0,001^*$
Сравнения	4,32 (2,05; 7,14) $p_1 < 0,001^*$	5,32 (2,5; 9,45) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	7,12 (3,48; 10,2) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,002^*$ $p_3 < 0,001^*$
Контрольная	12,1 (9,13; 17,2)		

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;  
 $p_3$  – достоверность результатов по отношению к данным через 14 дней после лечения;  
 $*$  – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

В таблице 3.7 показаны результаты лабораторного определения уровня супероксиддисмутазы. До лечения у пациентов основной группы и группы сравнения концентрация СОД составила 1,34 (1,06; 1,76) и 1,43 (1,12; 1,69), что в 2 раза ниже, чем в контрольной группе – 2,74 (2,05; 3,39) ( $p < 0,001$ ).

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 составил 2,74 (2,50; 3,01), что на 104 % выше, чем до лечения. В группе сравнения уровень СОД повысился на 51 % и составил 2,16 (1,82; 2,53). При этом уровень СОД в основной группе был выше в 1,3 раза, чем в группе сравнения, что является статистически значимым ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.7** – Уровень СОД в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Показатель Группа	СОД, % инг., 10 мин [Me (Q25; Q75)]		
	до лечения	14 дней лечения	6 месяцев наблюдения
Основная	1,34 (1,06; 1,76) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,998$	1,83 (1,68; 2,32) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,014^*$ $p_2 = 0,712$	2,74 (2,50; 3,01) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,959$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
Сравнения	1,43 (1,12; 1,69) $p_1 < 0,001^*$	1,78 (1,54; 2,03) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,002^*$	2,16 (1,82; 2,53) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,089$ $p_3 < 0,001^*$
Контрольная	2,74 (2,05; 3,39)		

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;  $p_3$  – достоверность результатов по отношению к данным через 14 дней после лечения; \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

Изменение концентрации общей антиоксидантной активности в десневой жидкости клинических групп до и после лечения представлено в таблице 3.8. У пациентов основной группы и группы сравнения определяется очень низкая концентрация ОАА: 0,037 (0,026; 0,048) и 0,034 (0,022; 0,048) соответственно, что на 66 % и 69 % ниже, чем у пациентов контрольной группы – 0,109 (0,083; 0,143) ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.8** – Уровень ОАА в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Показатель / Группа	АОА, мМ вит. С [Ме (Q25; Q75)]		
	до лечения	14 дней лечения	6 месяцев наблюдения
Основная	0,037 (0,026; 0,048) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,764$	0,078 (0,063; 0,095) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,046^*$ $p_2 = 0,348$	0,09 (0,077; 0,095) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,261$ $p_2 = 0,115$ $p_3 = 0,307$
Сравнения	0,034 (0,022; 0,048) $p_1 < 0,001^*$	0,072 (0,061; 0,086) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,004^*$	0,079 (0,071; 0,083) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,009^*$ $p_3 = 0,186$
Контрольная	0,109 (0,083; 0,143)		

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;  
 $p_3$  – достоверность результатов по отношению к данным через 14 дней после лечения;  
 $*$  – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

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 %, чем до лечения, и составил 0,09 (0,077; 0,095), что практически соответствовало нормальному уровню контрольной группы ( $p = 0,261$ ). В группе сравнения уровень ОАА повысился на 132 % и составил 0,079 (0,071; 0,083), но при этом не достиг нормального значения группы контроля ( $p = 0,009$ ).

Результаты лабораторного определения уровня малонового диальдегида до и после лечения в десневой жидкости у клинических групп представлены в таблице 3.9. До лечения у пациентов основной группы и группы сравнения концентрация МДА составила 0,056 (0,040; 0,169) и 0,066 (0,049; 0,175), что в 4,3 и 5 раз выше, чем в контрольной группе – 0,013 (0,009; 0,030) ( $p < 0,001$ ).



**Таблица 3.9** – Уровень МДА (ТБЧ) в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Показатель / Группа	МДА (ТБЧ), усл. ед. [Ме (Q25; Q75)]		
	до лечения	14 дней лечения	6 месяцев наблюдения
Основная	0,056 (0,040; 0,169) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,966$	0,045 (0,018; 0,069) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,001^*$ $p_2 = 0,338$	0,011 (0,008; 0,027) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,969$ $p_2 = 0,009^*$ $p_3 < 0,001^*$
Сравнения	0,066 (0,049; 0,175) $p_1 < 0,001^*$	0,055 (0,028; 0,180) $p = 0,081$ $p_1 < 0,001^*$	0,040 (0,018; 0,098) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,012^*$ $p_3 = 0,01^*$
Контрольная	0,013 (0,009; 0,030)		

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;  
 $p_3$  – достоверность результатов по отношению к данным через 14 дней после лечения;  
 $*$  – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

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. 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.

### **3.4. Сопряжение выраженности клинических симптомов и уровня цитокинов, оксидантных нарушений в десневой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени**

Оценка взаимосвязи между клиническими параметрами и иммунологическими, биохимическими показателями в десневой жидкости у

пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом проводилась с использованием корреляционного анализа.

Значимая положительная корреляция наблюдалась между концентрацией ИЛ-1 $\beta$  и индексом кровоточивости десен (SBI) ( $Rho = 0,38$ ;  $p = 0,006$ ), а также с уровнем потери прикрепления ( $Rho = 0,43$ ;  $p = 0,002$ ) (таблица 3.10).

**Таблица 3.10** – Коэффициенты корреляции клинических параметров и уровня ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости у пациентов групп хронического пародонтит

Клинический параметр	Цитокин ИЛ-1 $\beta$	Rho (коэффициент Спирмена)	p-value
Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S)	ИЛ-1 $\beta$	0,12	0,395
Индекс кровоточивости десен (SBI)	ИЛ-1 $\beta$	0,38*	0,006*
Глубина зондирования кармана (PD)	ИЛ-1 $\beta$	0,17	0,239
Потеря прикрепления (CAL)	ИЛ-1 $\beta$	0,43*	0,002*

Примечание: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

В отношении ИЛ-1Ra статистически значимой связи не было найдено ни с одним из клинических параметров (таблица 3.11).

**Таблица 3.11** – Коэффициенты корреляции клинических параметров и уровня ИЛ-1Ra в десневой жидкости у пациентов групп хронического пародонтита

Клинический параметр	Цитокин ИЛ-1Ra	Rho (коэффициент Спирмена)	p-value
Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S)	ИЛ-1Ra	-0,113	0,434
Индекс кровоточивости десен (SBI)	ИЛ-1Ra	-0,130	0,367
Глубина зондирования кармана (PD)	ИЛ-1Ra	-0,074	0,611
Потеря прикрепления (CAL)	ИЛ-1Ra	-0,052	0,719

Примечание: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

Статистически значимая связь уровня ИЛ-8 в десневой жидкости пациентов с ХГП была обнаружена с индексом кровоточивости десен (SBI)

( $Rho = 0,302$ ;  $p = 0,033$ ) и с глубиной пародонтальных карманов ( $Rho = 0,311$ ;  $p = 0,028$ ) (таблица 3.12).

**Таблица 3.12** – Коэффициенты корреляции клинических параметров и уровня ИЛ-8 в десневой жидкости у пациентов групп хронического пародонтита

Клинический параметр	Цитокин ИЛ-8	Rho (коэффициент Спирмена)	p-value
Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S)	ИЛ-8	0,207	0,149
Индекс кровоточивости десен (SBI)	ИЛ-8	0,302*	0,033*
Глубина зондирования кармана (PD)	ИЛ-8	0,311*	0,028*
Потеря прикрепления (CAL)	ИЛ-8	0,161	0,264

Примечание: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

Для цитокина ФНО- $\alpha$  была установлена прямая связь с индексом кровоточивости десен (SBI) ( $Rho = 0,294$ ;  $p = 0,038$ ) и обратная связь с глубиной пародонтальных карманов ( $Rho = -0,316$ ;  $p = 0,025$ ) (таблица 3.13).

**Таблица 3.13** – Коэффициенты корреляции клинических параметров и уровня ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости у пациентов групп хронического пародонтита

Клинический параметр	Цитокин ФНО- $\alpha$	Rho (коэффициент Спирмена)	p-value
Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S)	ФНО- $\alpha$	0,171	$p = 0,236$
Индекс кровоточивости десен (SBI)	ФНО- $\alpha$	0,294*	$p = 0,038^*$
Глубина зондирования кармана (PD)	ФНО- $\alpha$	-0,316*	$p = 0,025^*$
Потеря прикрепления (CAL)	ФНО- $\alpha$	0,178	$p = 0,215$

Примечание: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

Корреляция концентрации каталазы в десневой жидкости была выявлена с индексом кровоточивости десен (SBI) ( $Rho = 0,279$ ;  $p = 0,05$ ), а также с уровнем потери прикрепления ( $Rho = 0,326$ ;  $p = 0,021$ ) (таблица 3.14).

Положительная корреляционная взаимосвязь была найдена между уровнем супероксиддисмутазы и потерей прикрепления ( $Rho = 0,327$ ;  $p = 0,021$ ) (таблица 3.15).

**Таблица 3.14** – Коэффициенты корреляции клинических параметров и уровня каталазы в десневой жидкости у пациентов групп хронического пародонтита

Клинический параметр	КАТ	Rho (коэффициент Спирмена)	p-value
Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S)	КАТ	0,038	p = 0,795
Индекс кровоточивости десен (SBI)	КАТ	0,279*	p = 0,05*
Глубина зондирования кармана (PD)	КАТ	-0,065	p = 0,654
Потеря прикрепления (CAL)	КАТ	0,326*	p = 0,021*

Примечание: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

**Таблица 3.15** – Коэффициенты корреляции клинических параметров и уровня супероксиддисмутазы в десневой жидкости у пациентов групп хронического пародонтита

Клинический параметр	СОД	Rho (коэффициент Спирмена)	p-value
Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S)	СОД	0,116	0,423
Индекс кровоточивости десен (SBI)	СОД	0,123	0,393
Глубина зондирования кармана (PD)	СОД	-0,091	0,532
Потеря прикрепления (CAL)	СОД	0,327*	0,021*

Примечание: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

В отношении общей антиоксидантной активности статистически значимой связи не было найдено ни с одним из клинических параметров (таблица 3.16).

**Таблица 3.16** – Коэффициенты корреляции клинических параметров и уровня общей антиоксидантной активности в десневой жидкости у пациентов групп хронического пародонтита

Клинический параметр	ОАА	Rho (коэффициент Спирмена)	p-value
Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S)	ОАА	-0,201	0,162
Индекс кровоточивости десен (SBI)	ОАА	0,064	0,660
Глубина зондирования кармана (PD)	ОАА	0,047	0,746
Потеря прикрепления (CAL)	ОАА	-0,058	0,689

Примечание: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

Статистически значимая связь концентрации малонового диальдегида была обнаружена только с индексом кровоточивости десен (SBI) ( $Rho = 0,338$ ;  $p = 0,016$ ) (таблица 3.17).

**Таблица 3.17** – Коэффициенты корреляции клинических параметров и уровня малонового диальдегида в десневой жидкости у пациентов групп хронического пародонтита

Клинический параметр	МДА (ТБЧ)	Rho (коэффициент Спирмена)	p-value
Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S)	МДА (ТБЧ)	0,260	0,068
Индекс кровоточивости десен (SBI)	МДА (ТБЧ)	0,338*	0,016*
Глубина зондирования кармана (PD)	МДА (ТБЧ)	0,195	0,174
Потеря прикрепления (CAL)	МДА (ТБЧ)	0,029	0,841

Примечание: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

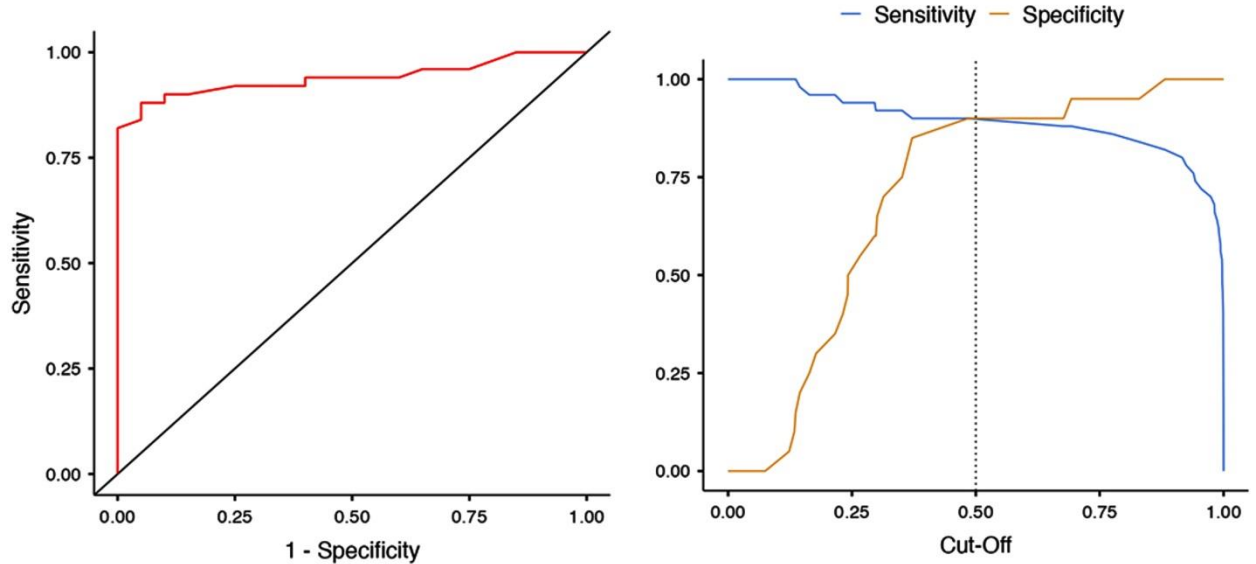
### **3.5 Прогностическая значимость цитокинов и биохимических показателей в десневой жидкости для оценки риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени**

Оценка прогностической значимости цитокинов и биохимических показателей в десневой жидкости для оценки риска развития ХГП средней степени проводилась с помощью метода бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. Для расчета пациенты с ХГП средней степени получали ранг 1, а пациенты здорового контроля – ранг 0. При ROC-анализе получали значения диагностической чувствительности и диагностической специфичности выявления состояния 1 по сравнению с состоянием 0, строился график соответствия двух величин (ROC-кривая), автоматически определялась площадь под ROC-кривой и уровень значимости  $p$  отличия от диагональной линии. Точка cut-off соответствует максимальной диагностической чувствительности и диагностической специфичности и играет разделительную функцию только при условии  $p < 0,05$ .

Результаты расчета диагностического потенциала цитокина ИЛ-1 $\beta$  представлены в таблице 3.18. 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 % (рисунок 3.1).

**Таблица 3.18** – Диагностический потенциал ИЛ-1 $\beta$

Критерии прогностической значимости	Маркер – ИЛ-1 $\beta$
Пороговое значение (Cut-off)	25,7 пг/мл
Чувствительность	90 %
Специфичность	90 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,939 $\pm$ 0,028
95 % Доверительный интервал (CI)	0,884–0,994
p-value	p < 0,001
Отношение шансов (OR)	1,12
Коэффициент детерминации R <sup>2</sup> Nagelkerke	0,718

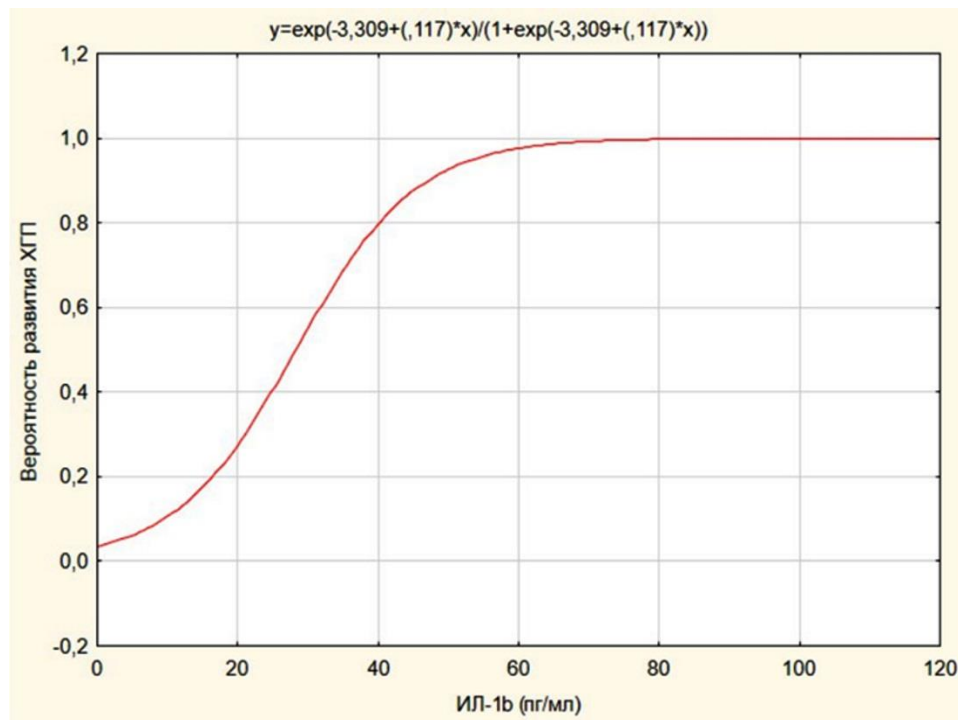


**Рисунок 3.1** – ROC-кривая и график отсечения для ИЛ-1 $\beta$  при оценке риска развития ХГП

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,939  $\pm$  0,028 ( $Z = 3,47$  и  $p < 0,001$ ), 95 % доверительный интервал составил 0,884–0,994. Значение площади под ROC-кривой свидетельствовало о «хорошем» качестве прогностической модели. Полученная регрессионная модель является

статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации ( $R^2$  Nagelkerke), модель учитывает 71,8 % факторов, определяющих вероятность развития ХГП.

Методом логистической регрессии была получена математическая модель и построена кривая зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости (рисунок 3.2) и по экспериментально полученной формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего маркера (таблица 3.19).



**Рисунок 3.2** – Кривая логистической регрессии зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости в пг/мл

**Таблица 3.19** – Показатели риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени при разных уровнях ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости

Показатель	Уровень ИЛ-1 $\beta$ в десневой жидкости в пг/мл						
	20	25	30	35	40	50	60
Риск развития ХГП, %	27,5	40,5	55,0	68,7	79,8	92,7	97,6

Математическое выражение модели выглядело следующим образом:

$$Z = \frac{\exp(-3,309+0,117*ИЛ1\beta)}{1+\exp(-3,309+0,117*ИЛ1\beta)}$$

где  $Z$  – риск развития ХГП в зависимости от концентрации ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости;  $\exp$  – математическая константа (число Эйлера), равная  $\approx 2,7182818284$ ; ИЛ-1 $\beta$  – концентрация ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости в пг/мл;  $-3,309$  – постоянная константа (определялась экспериментально);  $0,117$  – коэффициент перед переменной модели (определялся экспериментально).

При увеличении 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 %.

Показатели прогностической значимости цитокина ИЛ-1Ra представлены в таблице 3.20. 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 % (рисунок 3.3).

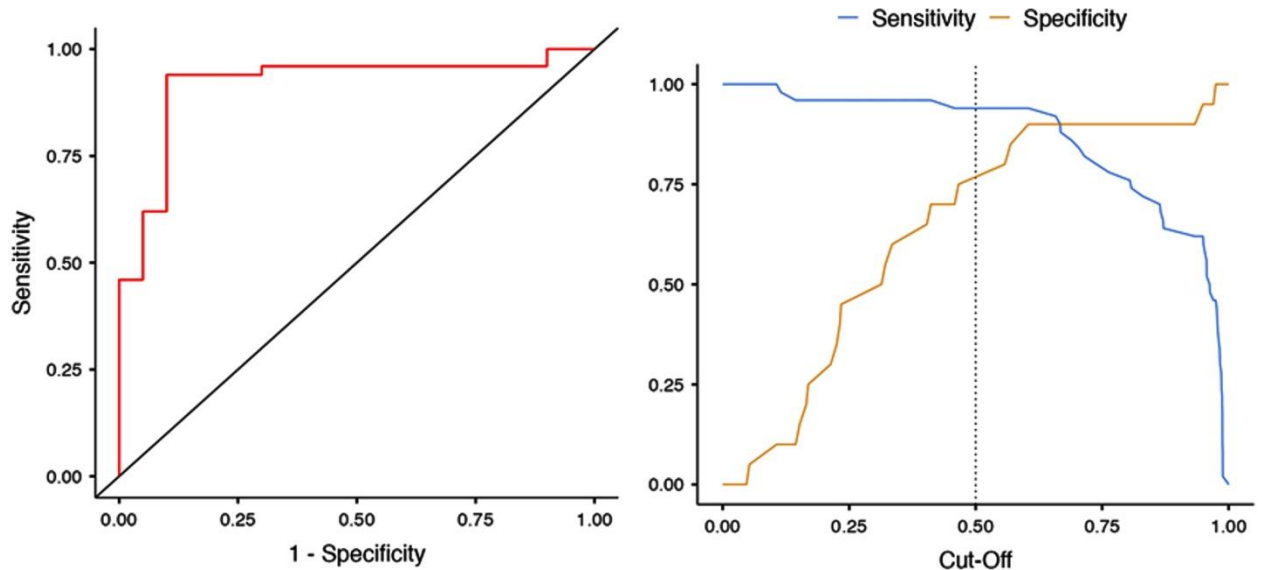
**Таблица 3.20** – Диагностический потенциал ИЛ-1Ra

Критерии прогностической значимости	Маркер – ИЛ-1Ra
Пороговое значение (Cut-off)	3453,6 пг/мл
Чувствительность	94 %
Специфичность	80 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,918 $\pm$ 0,039
95 % Доверительный интервал (CI)	0,841-0,994
p-value	p < 0,001
Отношение шансов (OR)	0,999
Коэффициент детерминации R <sup>2</sup> Nagelkerke	0,593

Площадь под ROC-кривой (AUC) имела высокое значение 0,918  $\pm$  0,039 ( $Z = -4,19$  и  $p < 0,001$ ) с 95 % доверительным интервалом 0,841–0,994, что



свидетельствует о высокой диагностической значимости определения риска развития заболевания ХГП по концентрации ИЛ-1Ra в десневой жидкости. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации ( $R^2$  Nagelkerke), модель учитывает 59,3 % факторов, определяющих вероятность развития ХГП.



**Рисунок 3.3** – ROC-кривая и график отсечения для ИЛ-1Ra при оценке риска развития ХГП

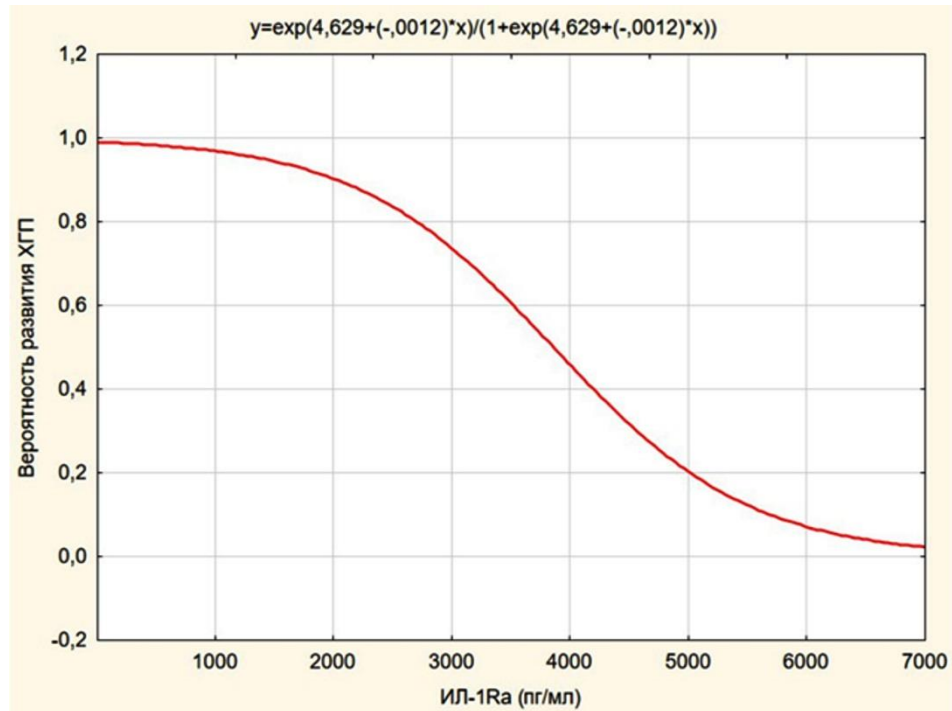
Методом логистической регрессии была получена математическая модель и построена кривая зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня ИЛ-1Ra в десневой жидкости (рисунок 3.4) и по экспериментально полученной формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего маркера (таблица 3.21).

Математическое выражение модели выглядело следующим образом:

$$Z = \frac{\exp(4,629 - 0,0012 \cdot \text{ИЛ1Ra})}{1 + \exp(4,629 - 0,0012 \cdot \text{ИЛ1Ra})}$$

где  $Z$  – риск развития ХГП в зависимости от концентрации ИЛ-1Ra в десневой жидкости;  $\exp$  – математическая константа (число Эйлера),

равная  $\approx 2,7182818284$ ; ИЛ-1Ra – концентрация ИЛ-1Ra в десневой жидкости в пг/мл; 4,629 – постоянная константа (определялась экспериментально); 0,0012 – коэффициент перед переменной модели (определялся экспериментально).



**Рисунок 3.4** – Кривая логистической регрессии зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня ИЛ-1Ra в десневой жидкости в пг/мл

**Таблица 3.21** – Показатели риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени при разных уровнях ИЛ-1Ra в десневой жидкости

Показатель	Уровень ИЛ-1Ra в десневой жидкости в пг/мл						
	5000	4500	4000	3500	3000	2000	1500
Риск развития ХГП, %	20,2	31,6	45,7	60,6	73,7	90,3	94,4

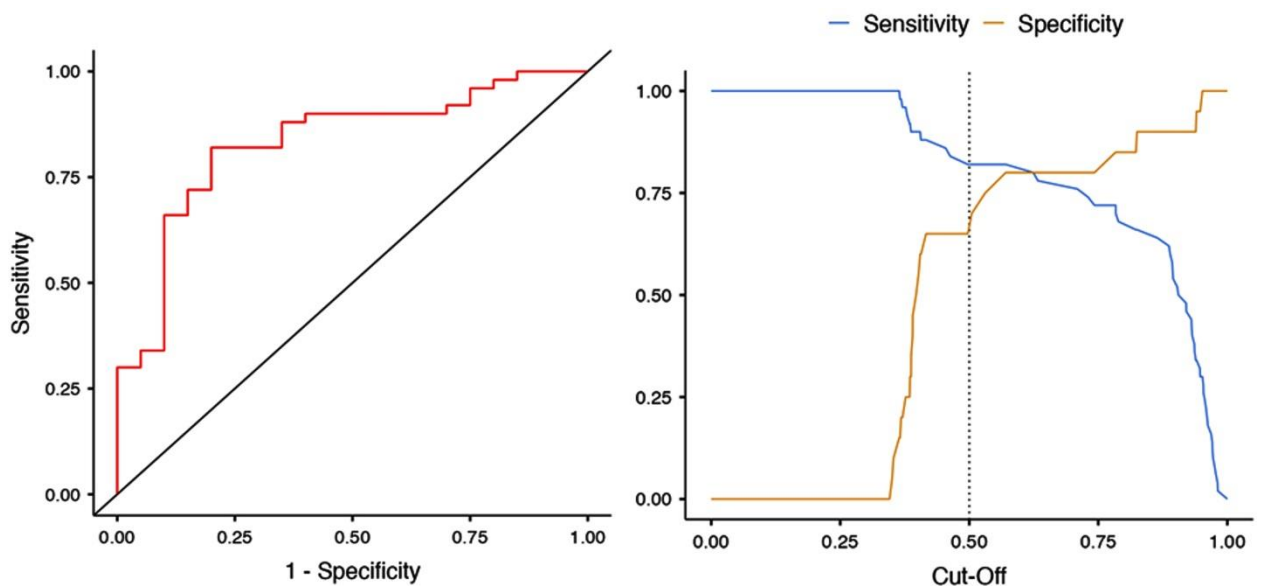
При снижении уровня ИЛ-1Ra в десневой жидкости от 4000 до 1500 пг/мл риск развития хронического генерализованного пародонтита средней степени прогрессивно возрастал от 45,7 % до 94,4 %.

Результаты расчета диагностического потенциала цитокина ИЛ-8 представлены в таблице 3.22. Пороговое значение ИЛ-8 составило 160,7 пг/мл. При повышении уровня ИЛ-8 в десневой жидкости выше 160,7 пг/мл риск

развития ХГП повышается с диагностической чувствительностью 82 % и диагностической специфичностью 70 % (рисунок 3.5).

**Таблица 3.22** – Диагностический потенциал ИЛ-8

Критерии прогностической значимости	Маркер – ИЛ-8
Пороговое значение (Cut-off)	160,7 пг/мл
Чувствительность	82 %
Специфичность	70 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,831 ± 0,054
95 % Доверительный интервал (CI)	0,726-0,936
p-value	p < 0,001
Отношение шансов (OR)	1,005
Коэффициент детерминации R <sup>2</sup> Nagelkerke	0,396



**Рисунок 3.5** – ROC-кривая и график отсечения для ИЛ-8 при оценке риска развития ХГП

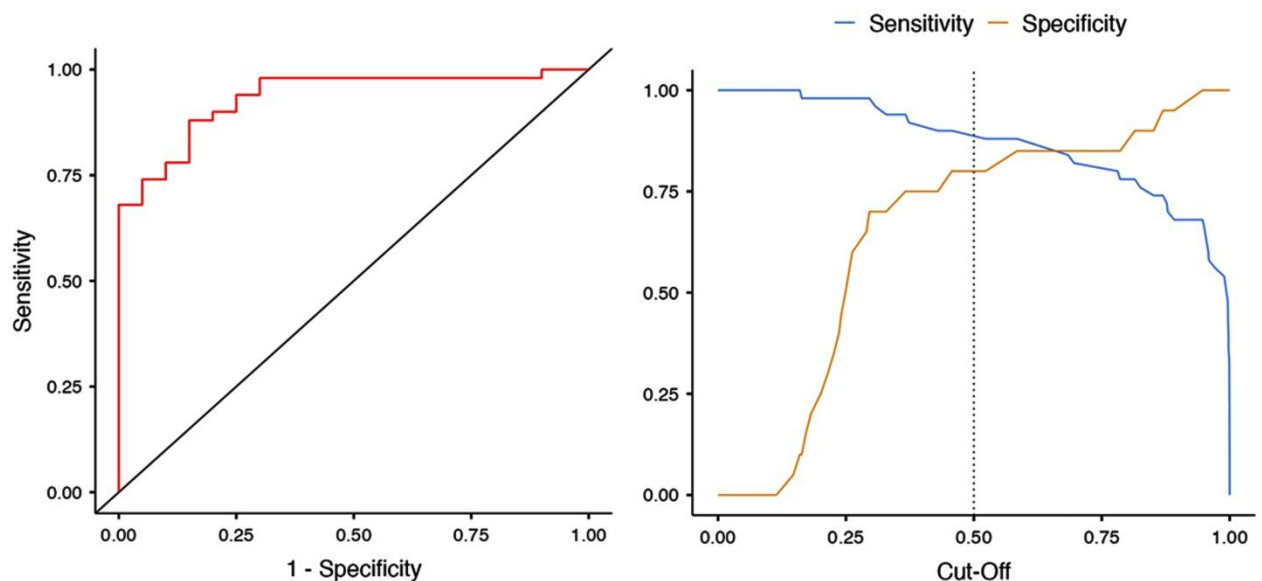
Площадь под ROC-кривой (AUC) имела значение  $0,831 \pm 0,054$  ( $Z = 3,84$  и  $p < 0,001$ ) с 95 % доверительным интервалом 0,726–0,936, что свидетельствует об удовлетворительной диагностической значимости определения риска развития заболевания ХГП по концентрации ИЛ-8 в слюнной жидкости. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации ( $R^2$  Nagelkerke), модель учитывает 39,6 % факторов, определяющих вероятность

развития ХГП. Однако для построения точной диагностической модели прогностический потенциал цитокина ИЛ-8 является недостаточным, что не позволяет рассматривать ИЛ-8 как перспективный биомаркер для оценки риска развития ХГП.

Показатели прогностической значимости цитокина ФНО- $\alpha$  представлены в таблице 3.23. 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 % (рисунок 3.6).

**Таблица 3.23** – Диагностический потенциал ФНО- $\alpha$

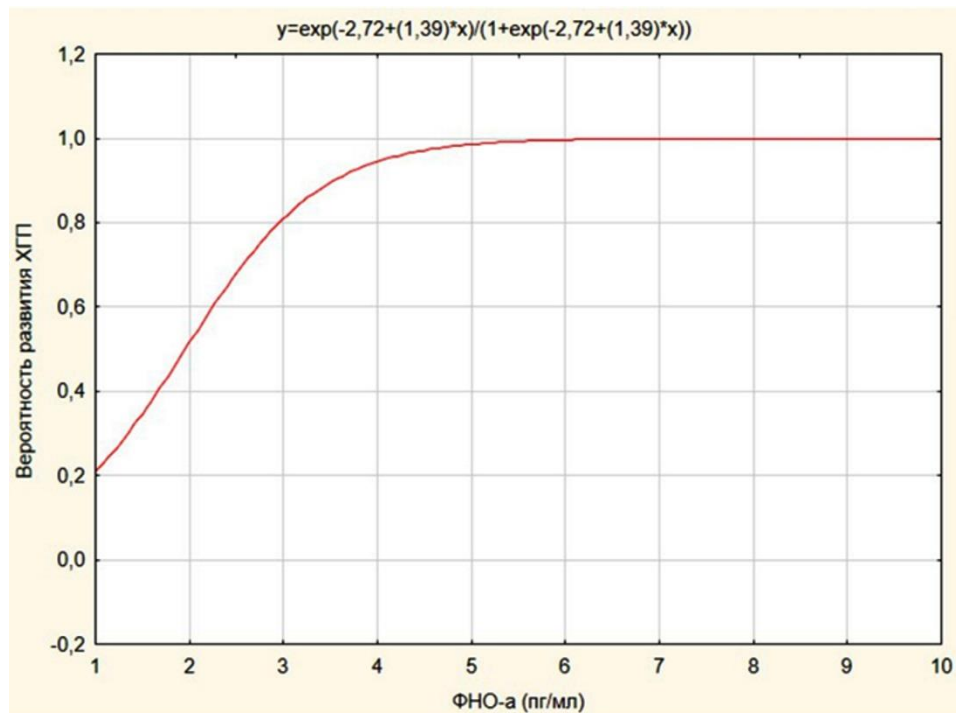
Критерии прогностической значимости	Маркер – ФНО- $\alpha$
Пороговое значение (Cut-off)	2,1 пг/мл
Чувствительность	88 %
Специфичность	80 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,934 $\pm$ 0,030
95 % Доверительный интервал (CI)	0,876-0,992
p-value	p < 0,001
Отношение шансов (OR)	4,01
Коэффициент детерминации R <sup>2</sup> Nagelkerke	0,647



**Рисунок 3.6** – ROC-кривая и график отсечения для ФНО- $\alpha$  при оценке риска развития ХГП

Площадь под ROC-кривой (AUC) имела высокое значение  $0,934 \pm 0,030$  ( $Z = -3,62$  и  $p < 0,001$ ) с 95 % доверительным интервалом  $0,876-0,992$ , что свидетельствует о высокой диагностической значимости определения риска развития заболевания ХГП по концентрации ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации ( $R^2$  Nagelkerke), модель учитывает 64,7 % факторов, определяющих вероятность развития ХГП.

Методом логистической регрессии была получена математическая модель и построена кривая зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости (рисунок 3.7) и по экспериментально полученной формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего маркера (таблица 3.24).



**Рисунок 3.7** – Кривая логистической регрессии зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости в пг/мл

**Таблица 3.24** – Показатели риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени при разных уровнях ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости

Показатель	Уровень ФНО- $\alpha$ в десневой жидкости в пг/мл						
	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,5
Риск развития ХГП, %	20,9	34,6	51,5	68,0	81,0	89,5	97,2

Математическое выражение модели выглядело следующим образом:

$$Z = \frac{\exp(-2,72+1,39*\text{ФНО}\alpha)}{1+\exp(-2,72+1,39*\text{ФНО}\alpha)}$$

где  $Z$  – риск развития ХГП в зависимости от концентрации ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости;  $\exp$  – математическая константа (число Эйлера), равная  $\approx 2,7182818284$ ; ФНО- $\alpha$  – концентрация ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости в пг/мл;  $-2,72$  – постоянная константа (определялась экспериментально);  $1,39$  – коэффициент перед переменной модели (определялся экспериментально).

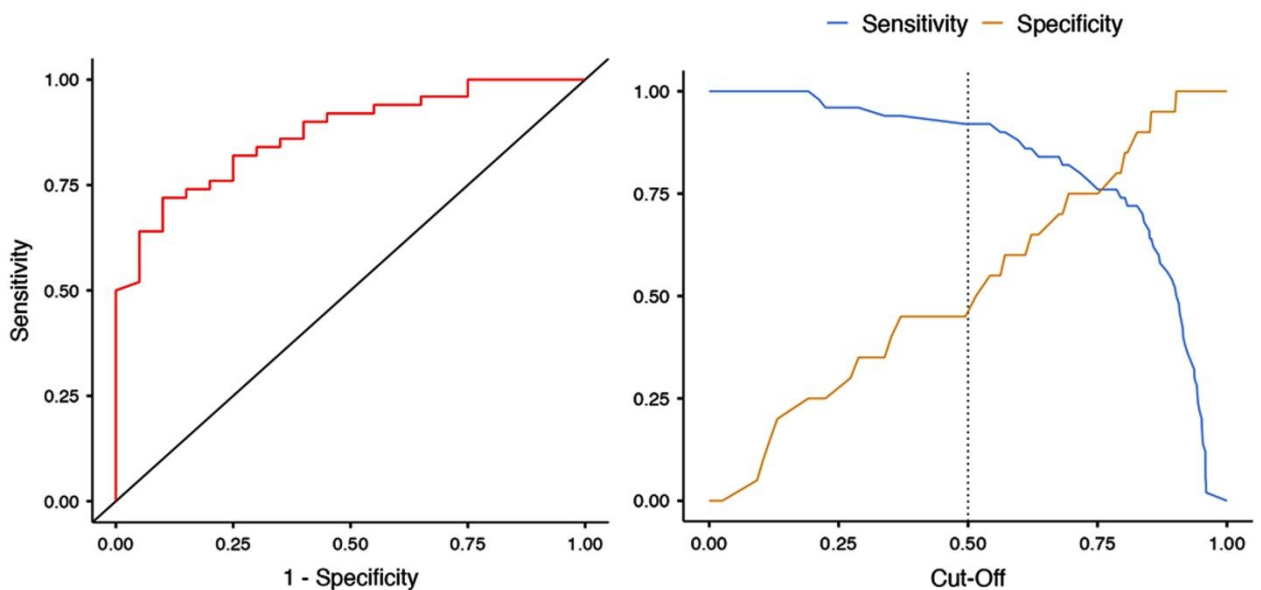
При увеличении уровня ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости от 1,5 до 4,5 пг/мл риск развития хронического генерализованного пародонтита средней степени прогрессивно возрастал от 34,6 % до 97,2 %.

Показатели прогностической значимости каталазы представлены в таблице 3.25. Пороговое значение КАТ составило 12,1 моль/л·мин. При снижении уровня КАТ в десневой жидкости ниже 12,1 моль/л·мин риск развития ХГП повышается с диагностической чувствительностью 92 % и диагностической специфичностью 50 % (рисунок 3.8).

Площадь под ROC-кривой (AUC) имела значение  $0,872 \pm 0,042$  ( $Z = -4,04$  и  $p < 0,001$ ) с 95 % доверительным интервалом 0,789–0,954, что свидетельствует о хорошей диагностической значимости определения риска развития заболевания ХГП по концентрации каталазы в десневой жидкости. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации ( $R^2$  Nagelkerke), модель учитывает 44,7 % факторов, определяющих вероятность развития ХГП.

**Таблица 3.25** – Диагностический потенциал каталазы

Критерии прогностической значимости	Маркер – КАТ
Пороговое значение (Cut-off)	12,1 моль/л·мин
Чувствительность	92 %
Специфичность	50 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,872 ± 0,042
95 % Доверительный интервал (CI)	0,789-0,954
p-value	p < 0,001
Отношение шансов (OR)	0,756
Коэффициент детерминации R <sup>2</sup> Nagelkerke	0,447

**Рисунок 3.8** – ROC-кривая и график отсечения для каталазы при оценке риска развития ХГП

Методом логистической регрессии была получена математическая модель и построена кривая зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня каталазы в десневой жидкости (таблица 3.26) и по экспериментально полученной формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего маркера (рисунок 3.9).

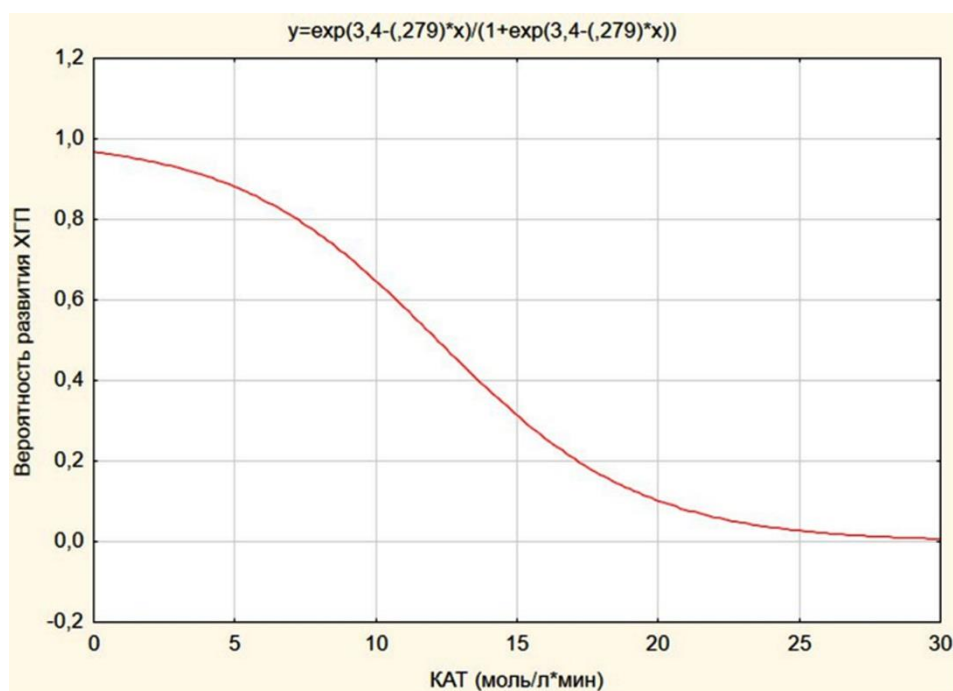
Математическое выражение модели выглядело следующим образом:

$$Z = \frac{\exp(3,4 - 0,279 \cdot \text{КАТ})}{1 + \exp(3,4 - 0,279 \cdot \text{КАТ})}$$

где  $Z$  – риск развития ХГП в зависимости от концентрации каталазы в десневой жидкости;  $\exp$  – математическая константа (число Эйлера), равная  $\approx 2,7182818284$ ; КАТ – концентрация каталазы в десневой жидкости в моль/л·мин; 3,4 – постоянная константа (определялась экспериментально);  $-0,279$  – коэффициент перед переменной модели (определялся экспериментально).

**Таблица 3.26** – Показатели риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени при разных уровнях каталазы в десневой жидкости

Показатель	Уровень КАТ в десневой жидкости в моль/л·мин						
	16,0	14,0	12,0	8,0	6,0	4,0	2,0
Риск развития ХГП, %	25,7	37,6	51,3	76,3	84,9	90,8	94,5



**Рисунок 3.9** – Кривая логистической регрессии зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня каталазы в десневой жидкости в моль/л·мин

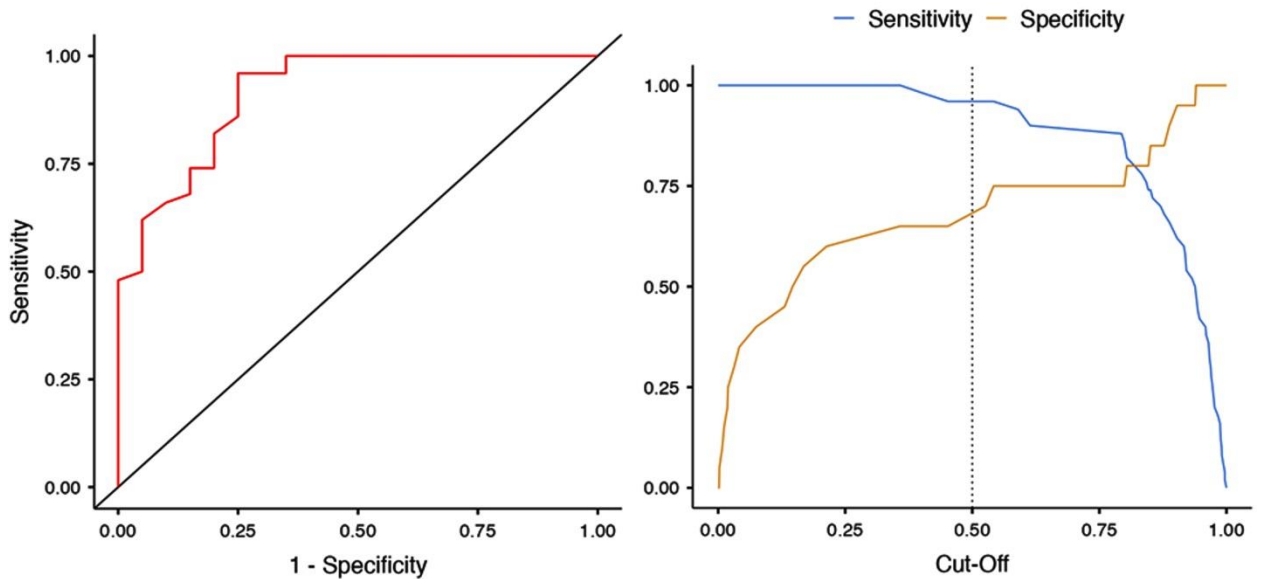
При снижении уровня каталазы в десневой жидкости от 14 до 2 моль/л·мин риск развития хронического генерализованного пародонтита средней степени прогрессивно возрастал от 37,6 % до 94,5 %.



Результаты расчета диагностического потенциала супероксиддисмутазы представлены в таблице 3.27. 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 % (рисунок 3.10).

**Таблица 3.27** – Диагностический потенциал супероксиддисмутазы

Критерии прогностической значимости	Маркер – СОД
Пороговое значение (Cut-off)	2,3 % инг., 10 мин
Чувствительность	96 %
Специфичность	70 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,915 ± 0,037
95 % Доверительный интервал (CI)	0,842–0,988
p-value	p < 0,001
Отношение шансов (OR)	0,03
Коэффициент детерминации R <sup>2</sup> Nagelkerke	0,656

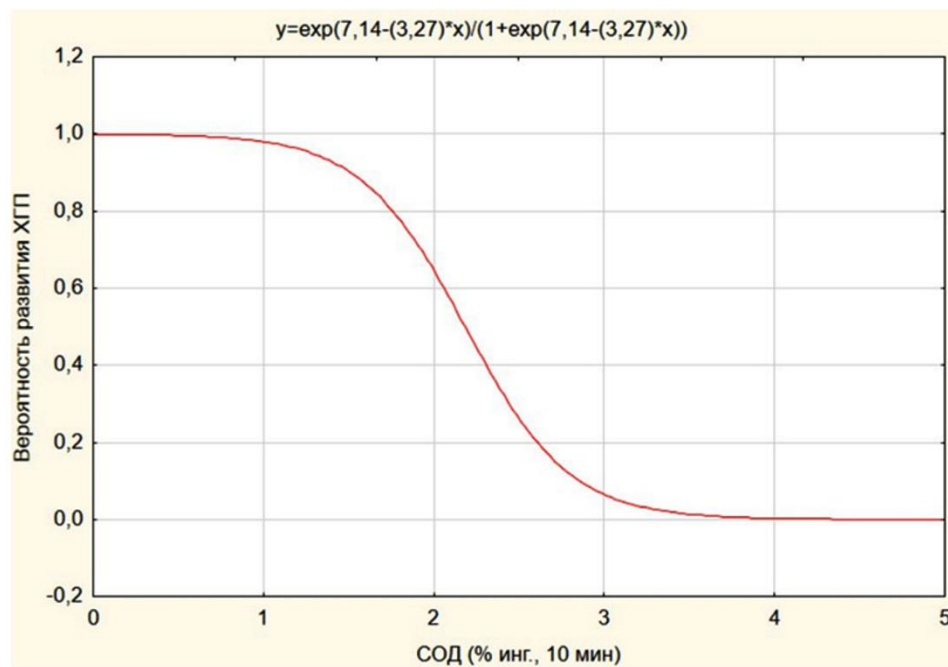


**Рисунок 3.10** – ROC-кривая и график отсечения для супероксиддисмутазы при оценке риска развития ХГП

Площадь под ROC-кривой (AUC) имела высокое значение  $0,915 \pm 0,037$  ( $Z = -3,96$  и  $p < 0,001$ ) с 95 % доверительным интервалом 0,842–0,988, что свидетельствует о высокой диагностической значимости определения риска

развития заболевания ХГП по концентрации супероксиддисмутазы в десневой жидкости. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации ( $R^2$  Nagelkerke), модель учитывает 65,6 % факторов, определяющих вероятность развития ХГП.

Методом логистической регрессии была получена математическая модель и построена кривая зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня супероксиддисмутазы в десневой жидкости (рисунок 3.11) и по экспериментально полученной формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего маркера (таблица 3.28).



**Рисунок 3.11** – Кривая логистической регрессии зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня супероксиддисмутазы в десневой жидкости в % инг., 10 мин

**Таблица 28** – Показатели риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени при разных уровнях супероксиддисмутазы в десневой жидкости

Показатель	Уровень СОД в десневой жидкости в % инг., 10 мин					
	2,5	2,3	2,0	1,8	1,5	1,0
Риск развития ХГП, %	26,2	40,6	64,6	77,8	90,3	98,0

Математическое выражение модели выглядело следующим образом:

$$Z = \frac{\exp(7,14-3,27*СОД)}{1+\exp(7,14-3,27*СОД)},$$

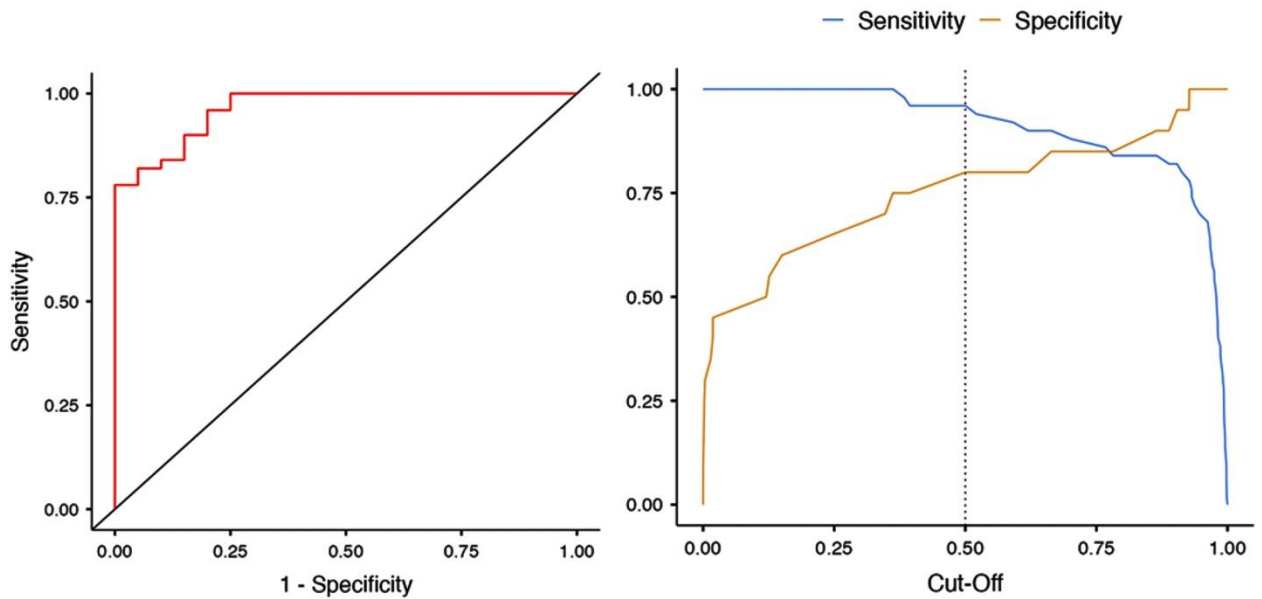
где  $Z$  – риск развития ХГП в зависимости от концентрации супероксиддисмутазы в десневой жидкости;  $\exp$  – математическая константа (число Эйлера), равная  $\approx 2,7182818284$ ; СОД – концентрация супероксиддисмутазы в десневой жидкости в % инг., 10 мин; 7,14 – постоянная константа (определялась экспериментально);  $-3,27$  – коэффициент перед переменной модели (определялся экспериментально).

При снижении 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 %.

Показатели прогностической значимости общей антиоксидантной активности представлены в таблице 3.29. 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 % (рисунок 3.12).

**Таблица 3.29** – Диагностический потенциал общей антиоксидантной активности

Критерии прогностической значимости	Маркер – ОАА
Пороговое значение (Cut-off)	0,081 мМ вит. С
Чувствительность	96 %
Специфичность	80 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,965 ± 0,019
95 % Доверительный интервал (CI)	0,928-1,000
p-value	p < 0,001
Отношение шансов (OR)	1,4
Коэффициент детерминации R <sup>2</sup> Nagelkerke	0,767



**Рисунок 3.12** – ROC-кривая и график отсечения для общей антиоксидантной активности при оценке риска развития ХГП

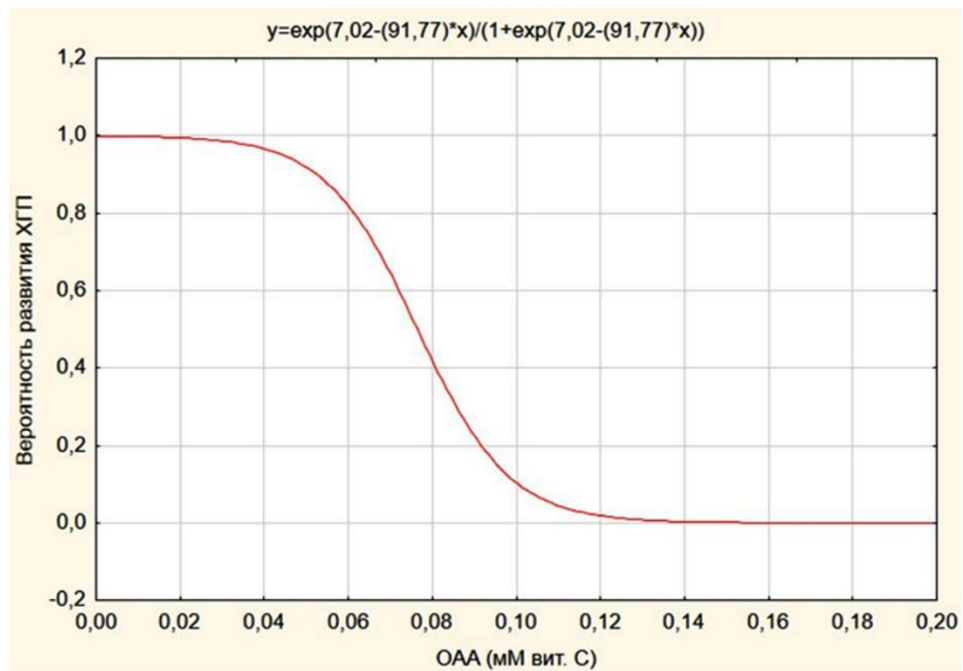
Площадь под ROC-кривой (AUC) имела высокое значение  $0,965 \pm 0,019$  ( $Z = -3,70$  и  $p < 0,001$ ) с 95 % доверительным интервалом  $0,928-1,000$ , что свидетельствует о высокой диагностической значимости определения риска развития заболевания ХГП по концентрации общей антиоксидантной активности в десневой жидкости. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации ( $R^2$  Nagelkerke), модель учитывает 76,7 % факторов, определяющих вероятность развития ХГП.

Методом логистической регрессии была получена математическая модель и построена кривая зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня общей антиоксидантной активности в десневой жидкости (рисунок 3.13) и по экспериментально полученной формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего маркера (таблица 3.30).

Математическое выражение модели выглядело следующим образом:

$$Z = \frac{\exp(7,02 - 91,77 \cdot \text{OAA})}{1 + \exp(7,02 - 91,77 \cdot \text{OAA})}$$

где  $Z$  – риск развития ХГП в зависимости от концентрации общей антиоксидантной активности в десневой жидкости;  $\exp$  – математическая константа (число Эйлера), равная  $\approx 2,7182818284$ ; ОАА – концентрация общей антиоксидантной активности в десневой жидкости в мМ вит. С; 7,02 – постоянная константа (определялась экспериментально);  $-91,77$  – коэффициент перед переменной модели (определялся экспериментально).



**Рисунок 3.13**– Кривая логистической регрессии зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня общей антиоксидантной активности в десневой жидкости в мМ вит. С

**Таблица 3.30**– Показатели риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени при разных уровнях общей антиоксидантной активности в десневой жидкости

Показатель	Уровень ОАА в десневой жидкости в мМ вит. С					
	0,09	0,08	0,07	0,06	0,05	0,04
Риск развития ХГП, %	22,5	42,0	64,5	82,0	90,8	96,6

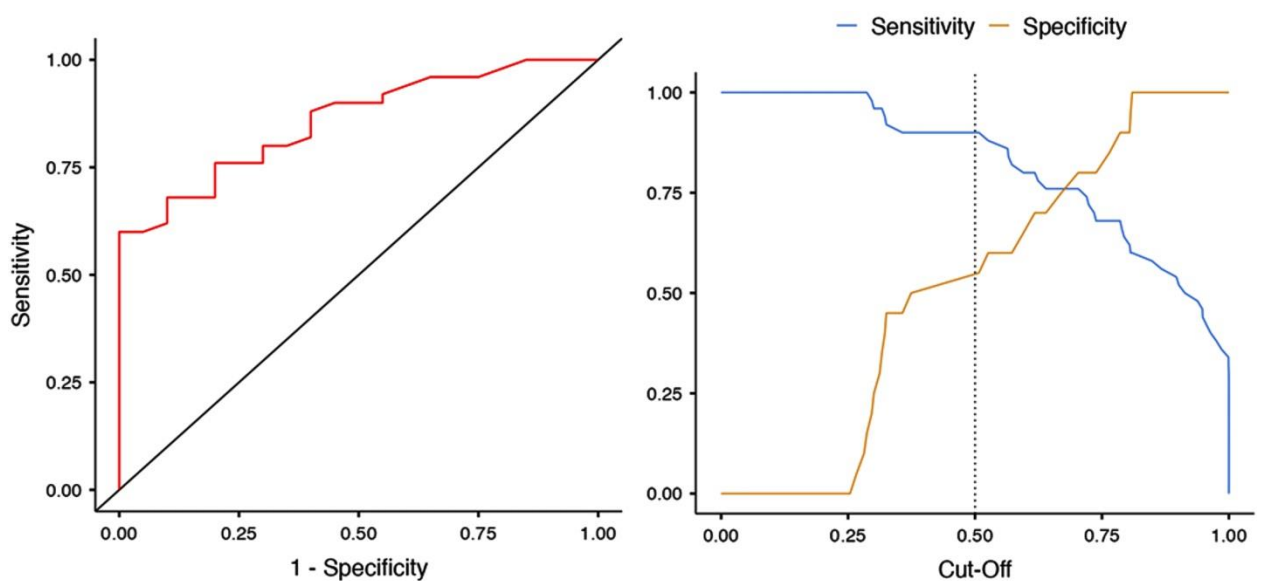
При снижении уровня общей антиоксидантной активности в десневой жидкости от 0,08 до 0,04 мМ вит. С риск развития хронического

генерализованного пародонтита средней степени прогрессивно возрастал от 42,0 % до 96,6 %.

Результаты расчета диагностического потенциала малонового диальдегида представлены в таблице 3.31. Пороговое значение МДА (ТБЧ) составило 0,018 усл. ед. При повышении уровня МДА (ТБЧ) в десневой жидкости выше 0,018 усл. ед. риск развития ХГП повышается с диагностической чувствительностью 90 % и диагностической специфичностью 55 % (рисунок 3.14).

**Таблица 3.31** – Диагностический потенциал малонового диальдегида

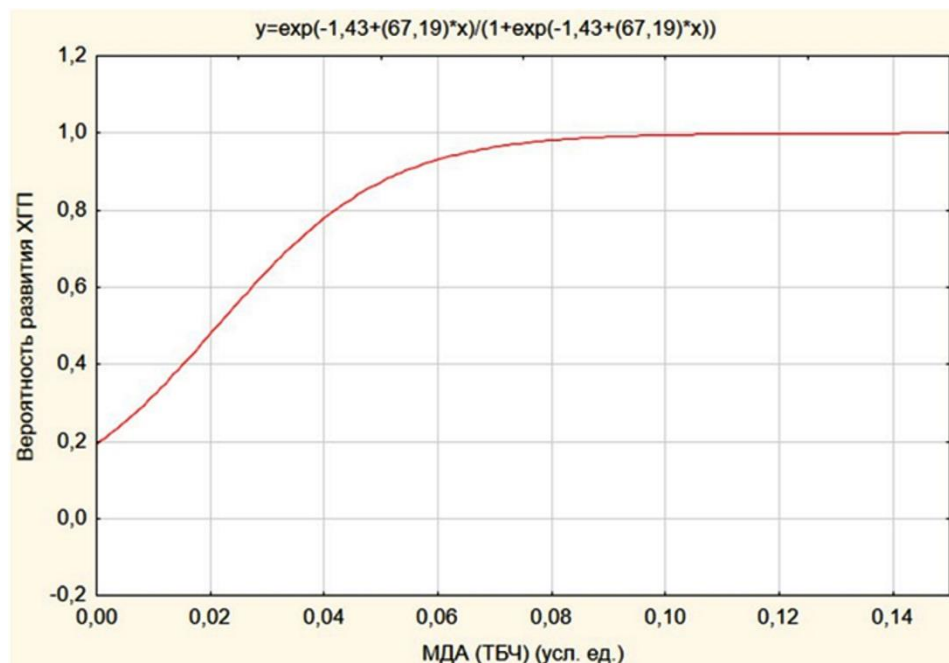
Критерии прогностической значимости	Маркер – МДА (ТБЧ)
Пороговое значение (Cut-off)	0,018 усл. ед.
Чувствительность	90 %
Специфичность	55 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,858 ± 0,044
95 % Доверительный интервал (CI)	0,772-0,943
p-value	p = 0,002
Отношение шансов (OR)	1,51
Коэффициент детерминации R <sup>2</sup> Nagelkerke	0,472



**Рисунок 3.14** – ROC-кривая и график отсечения для малонового диальдегида при оценке риска развития ХГП

Площадь под ROC-кривой (AUC) имела высокое значение  $0,858 \pm 0,044$  ( $Z = 3,17$  и  $p = 0,002$ ) с 95 % доверительным интервалом  $0,772-0,943$ , что свидетельствует об удовлетворительной диагностической значимости определения риска развития заболевания ХГП по концентрации малонового диальдегида в десневой жидкости. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p = 0,002$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации ( $R^2$  Nagelkerke), модель учитывает 47,2 % факторов, определяющих вероятность развития ХГП.

Методом логистической регрессии была получена математическая модель и построена кривая зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня малонового диальдегида в десневой жидкости (рисунок 3.15) и по экспериментально полученной формуле рассчитаны показатели риска в зависимости от концентрации соответствующего маркера (таблица 3.32).



**Рисунок 3.15** – Кривая логистической регрессии зависимости риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени от уровня малонового диальдегида в десневой жидкости в усл. ед.

**Таблица 3.32** – Показатели риска развития хронического генерализованного пародонтита средней степени при разных уровнях малонового диальдегида в десневой жидкости

Показатель	Уровень ОАА в десневой жидкости в усл. ед.						
	0,007	0,01	0,02	0,03	0,05	0,06	0,07
Риск развития ХГП, %	27,7	31,9	47,8	64,2	87,3	93,1	96,4

Математическое выражение модели выглядело следующим образом:

$$Z = \frac{\exp(-1,43+67,19*\text{МДА (ТБЧ)})}{1+\exp(-1,43+67,19*\text{МДА (ТБЧ)})}$$

где  $Z$  – риск развития ХГП в зависимости от концентрации малонового диальдегида в десневой жидкости;  $\exp$  – математическая константа (число Эйлера), равная  $\approx 2,7182818284$ ; МДА (ТБЧ) – концентрация малонового диальдегида в десневой жидкости в усл. ед.;  $-1,43$  – постоянная константа (определялась экспериментально);  $67,19$  – коэффициент перед переменной модели (определялся экспериментально).

При повышении уровня малонового диальдегида в десневой жидкости от 0,02 до 0,07 усл. ед. риск развития хронического генерализованного пародонтита средней степени прогрессивно возрастал от 47,8 % до 96,4 %.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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]. Несмотря на многообразие различных способов лечения хронического генерализованного пародонтита, остаётся неудовлетворенность качеством, сроками и отдаленными результатами лечения [О.О. Янушевич с соавт., 2017].

Длительное применение синтетических антибактериальных и местных антисептических препаратов может способствовать развитию ряда неблагоприятных симптомов, поэтому в настоящее время растет интерес к изучению антимикробных препаратов растительного происхождения для местного длительного лечения хронического пародонтита [Н.А.Е. Abdelmagyd et al., 2019]. В связи с этим, одной из задач настоящего исследования мы определили изучение эффективности традиционного лечения хронического пародонтита средней степени с включением растительного препарата «Хлорофиллипт». Препараты на основе листьев эвкалипта издавна используют в медицине в качестве антисептического, дезодорирующего, гемостатического и анальгезирующего средства [Р.К. Bankur et al., 2019; N. Chandorkar et al., 2021; L.K. Müller-Heupt et al., 2022]. По результатам исследований, применение препарата «Хлорофиллипт» в отоларингологии при лечении воспалительных заболеваний глотки приводит к быстрому и выраженному противовоспалительному и обезболивающему эффекту, а также способствует быстрому восстановлению нормального биоценоза глотки при тонзиллитах и фарингитах [К.Г. Селезнев с соавт., 2019]. Применение вагинальных суппозиторий на основе хлорофиллипта экстракта в гинекологии у пациенток

после хирургического лечения эктопии шейки матки показало противовоспалительные и регенеративные свойства, характеризующиеся ускорением процессов полноценной эпителизации шейки матки и сокращением времени реабилитации после хирургического вмешательства [О.А. Таран с соавт., 2015].

Современная концепция патогенеза хронического пародонтита заключается в нарушении баланса между внедрением пародонтопатогенных микроорганизмов, местной реакцией тканей пародонта и общей реактивностью организма, которая включает биохимические и иммунологические факторы защиты [F.S.C. Sczerpanik et al., 2020; L. Vitkov et al., 2021; J.S. Vecerra-Ruiz et al., 2022]. Поэтому 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].

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». Группа контроля получала только базовую терапию, которая включала проведение профилактической профессиональной гигиены полости рта.

Традиционное лечение хронического пародонтита соответствовало общепризнанным клиническим рекомендациям и проводилось одинаково у всех пациентов. На первом этапе проводилось снятие над- и поддесневых

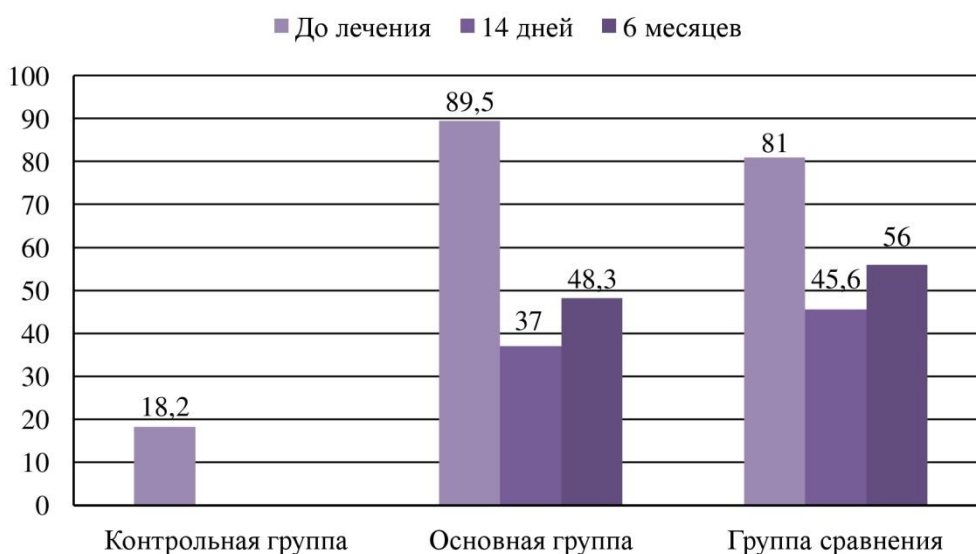
зубных отложений ручным методом и с помощью ультразвукового скалера. Ирригацию пародонтальных карманов в группе сравнения проводили 0,05 % раствором «Хлоргексидина биглюконата», а в основной группе – 0,05 % раствором «Хлоргексидина биглюконата» и 1 % спиртовым раствором «Хлорофиллипта» в разведении с дистиллированной водой 1 : 5.

Для рациональной гигиены все пациенты использовали зубную пасту «Parodontax Комплексная защита». Традиционное местное терапевтическое лечение в домашних условиях заключалось в обработке полости рта 0,05 % раствором «Хлоргексидина биглюконата» 3 раза в день и аппликаций на десну геля «Метрогил-Дента» 3 раза в день в течение 14 дней. Пациенты основной группы в дополнение к вышеперечисленному медикаментозному лечению применяли препарат «Хлорофиллипт» (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.

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 антиоксидантной 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. 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 струей 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 Эппендорфа, содержащие 1 мл физиологического раствора, и транспортировали в лабораторию, где хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Образцы, явно загрязненные кровью, были исключены из исследования.

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 ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4.1).



**Рисунок 4.1** – Динамика уровня ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Аналогичные результаты были продемонстрированы в многочисленных исследованиях [J.L. Ebersole et al., 2015; Y.C. Wu et al., 2018; B. Afacan et al., 2018; T. Volyarova-Konova et al., 2020; L. Ostrovskaya et al., 2021]. 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 ( $p = 0,021$ ). R. Kaushik [R. Kaushik et al., 2011], W.M. Sexton [W.M. Sexton et al., 2011], V. Rangbulla [V. Rangbulla et al., 2017], С.Н. Lee [С.Н. Lee et al., 2018], D. Rajendhran [D. Rajendhran et al., 2021] в своих исследованиях также показали значительное снижение уровня цитокина ИЛ-1 $\beta$  в ротовой жидкости в ответ на нехирургическую пародонтальную терапию.

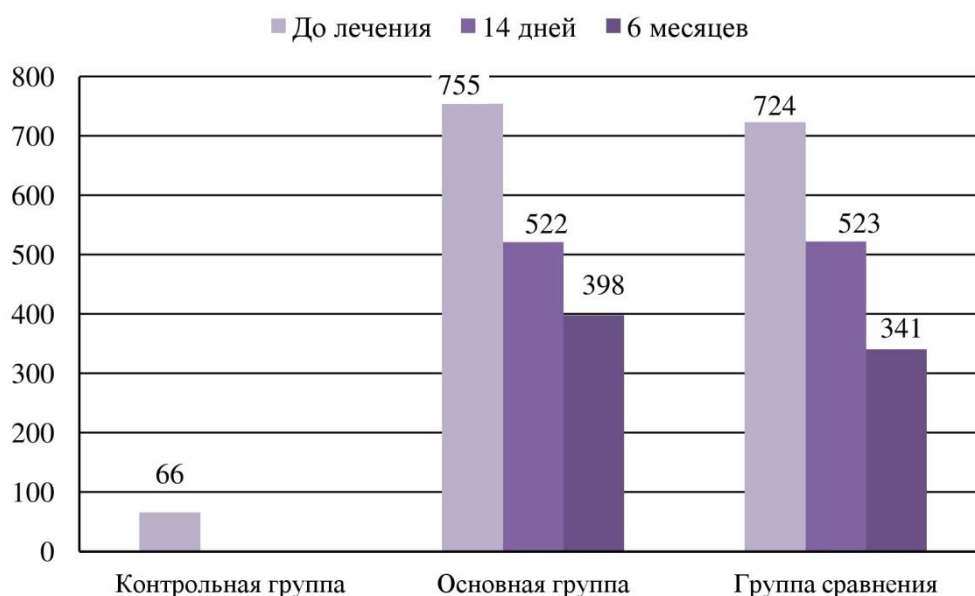
Результаты определения ИЛ-1Ra в десневой жидкости показали, что до лечения уровень ИЛ-1Ra в группах ХГП был в 15 раз ниже уровня контрольной группы ( $p < 0,001$ ), что также было подтверждено рядом исследований [Y.C. Wu et al., 2018; L. Ostrovskaya et al., 2021]. Через 14 дней лечения уровни ИЛ-1Ra 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 4.2).



**Рисунок 4.2** – Динамика уровня ИЛ-1Ra в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

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 4.3). Современные исследования подтверждают наши результаты [L. Ostrovskaya et al., 2021; Y.S. Hwang et al.,

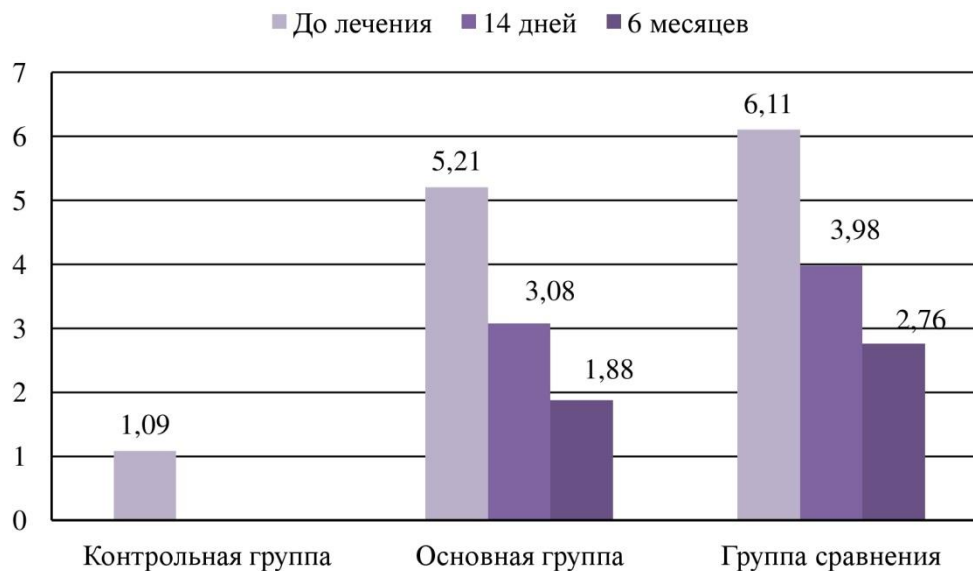
2021]. Через 14 дней лечения наблюдалась положительная динамика в изменении уровня ИЛ-8 в обеих группах ХГП: в основной группе он снизился на 31 %, а в группе сравнения на 28 %. Разница в уровне ИЛ-8 между основной группой и группой сравнения в этот временной промежуток, а также через 6 месяцев наблюдения не была статистически значимой. Наши результаты согласуются с другими исследованиями, в которых сообщается о снижении концентрации ИЛ-8 после терапевтического лечения по сравнению с исходными значениями [G.G. Vemanaradhya et al., 2017; P. Mastromatteo-Alberga et al., 2018].



**Рисунок 4.3** – Динамика уровня ИЛ-8 в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

До лечения у пациентов основной группы и группы сравнения концентрация ФНО- $\alpha$  была в 5 раз выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4.4). Аналогичные результаты были описаны в ряде современных исследований [L. Ostrovskaya et al., 2021; Y.S. Hwang et al., 2021]. Через 14 дней лечения уровень ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  в основной группе был ниже на 32 %, чем в группе сравнения ( $p = 0,008$ ). В своих работах

авторы также сообщают о снижении концентрации ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости в ответ на нехирургическую пародонтальную терапию [F. Romano et al., 2018; P. Mastromatteo-Alberga et al., 2018].



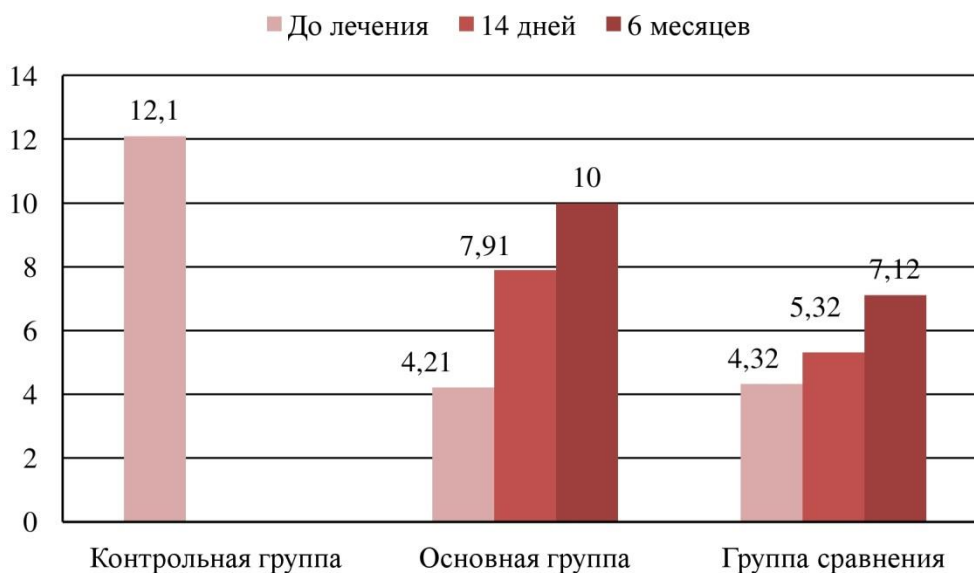
**Рисунок 4.4** – Динамика уровня ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

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».

Активность каталазы у пациентов с ХГП обеих групп до лечения была ниже в 3 раза в сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ), что также было подтверждено рядом исследований [S. Trivedi et al., 2014; S. Oktay et al., 2019]. Однако J. Toczewska с соавторами сообщили в своем исследовании о значительно высокой активности каталазы в десневой жидкости у пациентов

с хроническим пародонтитом по сравнению со здоровым контролем, что не согласуется с нашими результатами [J. Toczewska et al., 2022]. Мы предполагаем, что снижение активности каталазы в десневой жидкости может быть обусловлено истощением антиоксиданта из-за продолжающейся активности свободных радикалов и разрушением защитных форм антиоксидантов.

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 4.5).

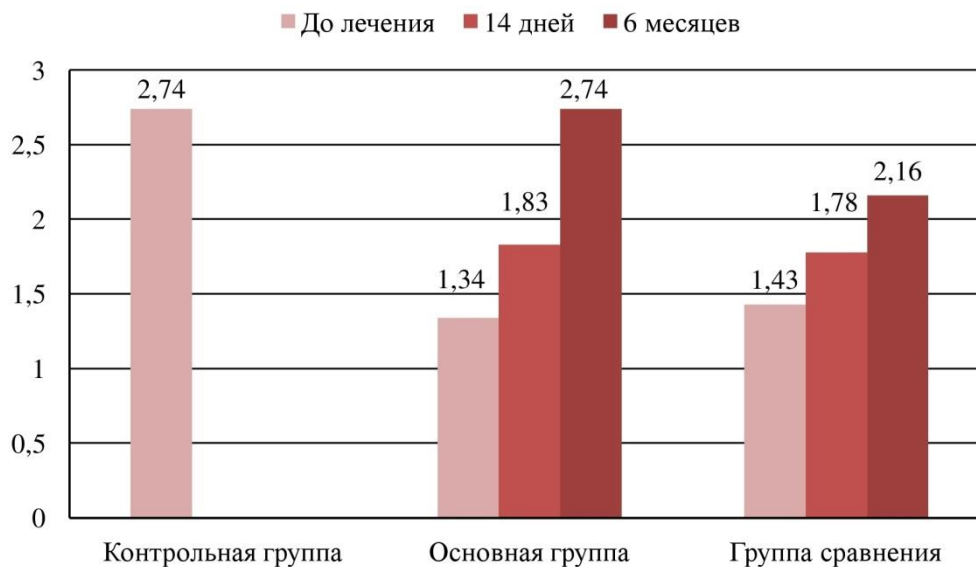


**Рисунок 4.5** – Активность каталазы в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

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 ( $p = 0,012$ ). Повышение активности каталазы в десневой жидкости после консервативного лечения хронического пародонтита было продемонстрировано в нескольких исследованиях [H.S. Aydinyurt et al., 2020; S. Muhammed et al., 2022].



Концентрация супероксиддисмутазы до лечения у пациентов основной группы и группы сравнения была в 2 раза ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4.6).

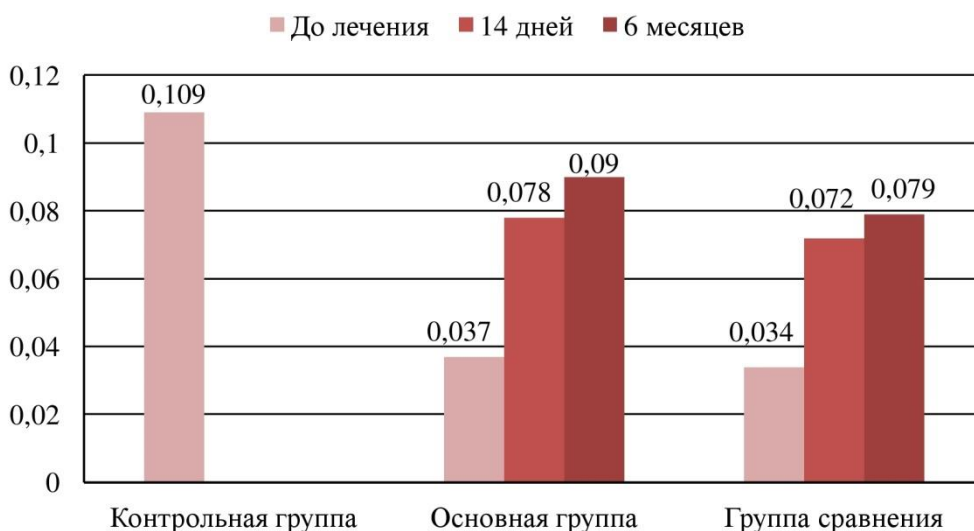


**Рисунок 4.6** – Активность супероксиддисмутазы в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

Наши результаты согласуются с другими исследованиями, в которых сообщается о значимо низком уровне СОД в ротовой жидкости при ХГП по сравнению со здоровыми донорами [S. Trivedi et al., 2014; S. Oktay et al., 2019; J. Toczewska et al., 2022]. В другом исследовании, М. Chen с соавторами не обнаружили статистически значимой разницы в уровне СОД в десневой жидкости у пациентов с ХГП и пародонтологически здоровых пациентов [М. Chen et al., 2019]. Кроме того, рядом исследований было установлено повышение уровня СОД в ротовой жидкости у пациентов с ХГП по сравнению со здоровыми пациентами группы контроля, а также снижение уровня СОД после терапии [D. Wei et al., 2010; N. Novakovic et al., 2014], что не согласуется с нашими результатами. Это несоответствие между ранее сообщенными результатами и нашими выводами может быть объяснено различными протоколами определения и анализами, применяемыми в разных исследованиях.

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 ( $p < 0,001$ ). О повышении активности СОД в десневой жидкости после пародонтальной терапии сообщалось в нескольких исследованиях [S. Pranam et al., 2020; D. Rajendhran et al., 2021; U. Sudhakar et al., 2022].

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 4.7). Наши результаты согласуются с данными других исследований [F. Ahmadi-Motamayel et al., 2017; U. Raghavendra et al., 2018; M. Chen et al., 2019; J. Toczewska et al., 2020; S. Nisha et al., 2022].



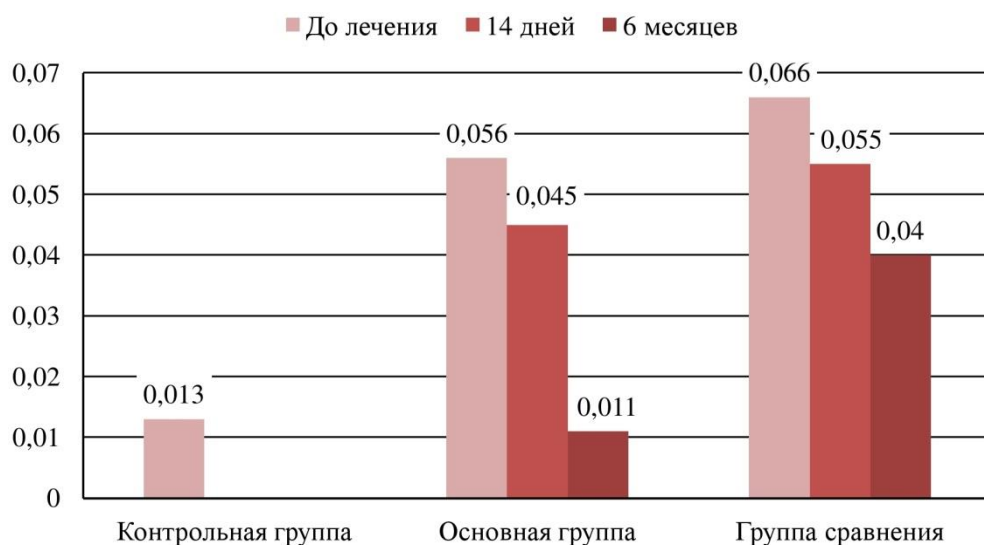
**Рисунок 4.7** – Концентрация общей антиоксидантной активности в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

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 ( $p = 0,009$ ). Повышение уровня общей антиоксидантной активности в ротовой жидкости после терапевтического пародонтологического лечения было отражено в ряде исследований [I.L.C. Chapple et al., 2007; N. Novakovic et al., 2014; S. Khairani et al., 2018; I. Olszewska-Czyz et al., 2022].

Уровень малонового диальдегида до лечения у групп ХГП была в 5 раз выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), что подтверждено также в других исследованиях [S. Trivedi et al., 2014; F. Ahmadi-Motamayel et al., 2017; M. Chen et al., 2019; D.A. Cherian et al., 2019; G. Vaima et al., 2021].

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 4.8). 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. Наши результаты согласуются с данными других исследований [C. Önder et al., 2017; D.N. de Araújo Silva et al., 2020; U. Sudhakar et al., 2022; T. Veljovic et al., 2022].



**Рисунок 4.8** – Концентрация малонового диальдегида в десневой жидкости у пациентов клинических и контрольной групп до и после лечения

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.

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.

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 %.

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 %.

Основываясь на полученных результатах, 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 супероксиддисмутазы 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 %), супероксиддисмутазы 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.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АФК** – активные формы кислорода
- ВНЧС** – височно-нижнечелюстной сустав
- ДЖ** – десневая жидкость
- ИЛ** – интерлейкин
- КАТ** – каталаза
- ЛПС** – липополисахарид
- МДА** – малоновый диальдегид
- ММП** – матриксная металлопротеиназа
- ОАА** – общая антиоксидантная защита
- ПМН** – полиморфноядерные нейтрофилы
- РЖ** – ротовая жидкость
- СОД** – супероксиддисмутаза
- ТБК** – тиобарбитуровая кислота
- ТМЭДА** – тетраметилэтилендиамин
- ФНО** – фактор некроза опухоли
- ХГП** – хронический генерализованный пародонтит
- ХГС** – хлоргексидина биглюконат
- AUC** – Площадь под ROC-кривой
- CAL** – потеря прикрепления
- CI** – индекс зубного камня
- CI – 95 %** Доверительный интервал
- CSF-1** – колониестимулирующий фактор
- Cut-off** – пороговое значение
- DI** – индекс зубного налета
- FRAP** – железо-восстанавливающий метод
- M-CSF** – макрофагальный колониестимулирующий фактор
- NK** – естественные лимфоциты-киллеры

- OHI-S** – упрощенный индекс гигиены полости рта по Грину-Вермильону
- OPG** – остеопротегерин
- OR** – отношение шансов
- RAMP** – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны бактерий
- PD** – глубина зондирования кармана
- PI** – пародонтальный индекс Рассел
- PGE2** – простагландин E2
- RANK** – рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB
- RANKL** – рецепторы к лиганду ядерного фактора kappa-B
- Rho** – коэффициент Спирмена
- SBI** – индекс кровоточивости десен
- SRP** – процедура «scaling and root planing»
- TIMPs** – тканевые ингибиторы металлопротеиназ
- TLR** – toll-подобные-рецепторы

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Березина, Н.В. Применение современных средств в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта. / Н.В. Березина, Е.Н. Силантьева, С.М. Кривонос // Стоматология для всех. – 2017. – № 2(79). – С. 26–30.

2. Булгакова, А. И. Клинико-микробиологическое обоснование комплексного лечения больных пародонтитом со средней и тяжелой степенью тяжести с учетом молекулярно-генетической характеристики микробиоты полости рта / А. И. Булгакова, А. Р. Мавзютов, Э. Р. Тамарова [и др.] // Пародонтология. – 2017. – № 1. – С. 70–73.

3. Вагнер, В.Д. Оценка эффективности профилактических мероприятий и профессиональной гигиены при лечении заболеваний пародонта / В.Д. Вагнер, З.Э. Ревазова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2015. – № 3 – С. 95–102.

4. Гадушкина, С.А. Исследование молекулярно-генетической эффективности раствора хлоргексидина биглюконата в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / С.А. Гадушкина, А.В. Белоусов // В сборнике: Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов Краевой научно-практической конференции стоматологов и челюстно-лицевых хирургов / Под ред. И.С Пинелиса. – 2018. – С. 74–78.

5. Ганковская, Л.В. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита / Л.В. Ганковская, Н.М. Хелминская, Е.А. Молчанова, О.А. Свитич // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 100–107.

6. Гасанова, З.Т. Исследование взаимосвязи регенерации альвеолярной костной ткани и состояния пульпы зуба по показателям маркеров ремоделирования в слюне пациентов с пародонтитом / З.Т. Гасанова, О.О. Янушевич, Т.П. Вавилова // Российская стоматология. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 43–44. – DOI 10.17116/rosstomat20221501125.

7. Герасимова, Т. П. Клинико-лабораторное обоснование местной антибактериальной и противовоспалительной терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита : дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.14. / Герасимова Татьяна Павловна. – М., 2018. –145 с.

8. Горбунова, И. Л. Обоснование эффективности местной антибактериальной терапии в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / И. Л. Горбунова, И. П. Ивашкеева, К. А. Ефименко, Д. О. Колобова, А. А. Баранник, А. С. Деревянко // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 1(156). – С. 34–38.

9. Грудянов, А. И. Изучение эффективности геля на основе эфирных масел в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко // Пародонтология. – 2016. – Т. 3 (80). – С. 38–42. – URL : [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_27185781\\_46615731.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27185781_46615731.pdf) (дата обращения: 01.12.2021).

10. Гударьян, А. А. Остеопластические средства, применяемые при регенеративно-реконструктивном лечении генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор) / А. А. Гударьян, Н. Г. Идашкина, С. И. Шандыба, Д. А. Чередник // Sciences of Europe. – 2019. – № 39-2(39). – С. 54–58.

11. Еловикова, Т. М. Применение антибактериальных препаратов при агрессивных формах пародонтита / Т. М. Еловикова, Е. Ф. Гайсина, А. С. Приходкин // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 10–15.

12. Жердева, Г. В. Применение препарата "Стоматофит" при лечении гингивита у детей / Г. В. Жердева, О. П. Галкина, С. Н. Криштопа // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27. – № 1. – С. 72.

13. Игидбашян, В. М. Современные подходы к вопросам комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта / В. М. Игидбашян, Л. А. Зюлькина, М. Н. Суворова, Г. В. Емелина и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 299.

14. Иорданишвили, А. К. Оценка эффективности применения биогенных пептидов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А. К. Иорданишвили, Г. А. Рыжак, Е. А. Хромова [и др.] // Институт стоматологии. – 2018. – № 2(79). – С. 76–78.

15. Лефтерова, М. И. Изучение влияния лидокаина гидрохлорида на антимикробную активность стоматологических плёнок с хлорофиллиптом / М. И. Лефтерова, Г. Ю. Меркурьева, Л. Т. Мусина // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2011. – Т. 6. – № 1. – С. 298.

16. Овчаренко, Е. С. Иммунологическая и микробиологическая оценка эффективности гигиены полости рта в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта. / Е. С. Овчаренко, В. В. Еричев, Т. В. Аксенова, С. В. Мелехов. // Медицинский алфавит. – 2017. – № 3(24). – С. 38–41.

17. Орехова, Л. Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, Ю. С. Бурлакова // Пародонтология. – 2016. – Т. 1(78). – С. 34–39.

18. Петрухина, Н. Б. Патогенетические особенности хронических воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с метаболическим синдромом, ассоциированных с дисбиозом пищеварительного тракта : дисс. ... д-ра мед. наук. – М. : ЦНИИС, 2017. – 312 с.

19. Прокопенко, М. В. Анализ репаративных и противовоспалительных свойств фитопрепаратов при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести / М. В. Прокопенко, А. В. Сущенко // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 4–8.

20. Руманова, А. И. Возможности применения лекарственных растительных препаратов для местного лечения воспалительно-

деструктивных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта / А. И. Руманова, М. О. Нагаева, А. Р. Мамедханова, Е. П. Качко // Университетская медицина Урала. – 2017. – Т. 3. – № 2(9). – С. 85–89.

21. Селезнев, К. Г. Эффективность применения спрея «Хлорофиллипт с ротоканом актив плюс» в комплексной терапии воспалительных заболеваний глотки / К. Г. Селезнев, Е. А. Щетинина, О. С. Окунь [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23. – № 3. – С. 263–265.

22. Таран, О. А. Эффективность применения вагинальных суппозиторий на основе хлорофиллипта экстракта у пациенток после хирургического лечения эктопии шейки матки / О. А. Таран, Т. В. Лобастова, М. С. Сторожук // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 2(38). – С. 52–57.

23. Шаталов, Д. О. Заболевания полости рта: методы лечения и перспективы создания эффективных лекарственных препаратов / Д. О. Шаталов, С. А. Кедик, А. В. Айдакова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 11–16. – DOI 10.29296/25877313-2018-03-02.

24. Эдильбиев, З. В. Эффективность комплексного применения лечебных физических факторов и рациональной фармакотерапии у больных пожилого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом / З. В. Эдильбиев, А. А. Малкарукова, Л. В. Эдильбиева [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2021. – Т. 5. – № 1(14). – С. 6. – DOI 10.51871/2588-0500\_2021\_05\_01\_6.

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

26. Abdelmagyd, H. A. E. Herbal medicine as adjunct in periodontal therapies-A review of clinical trials in past decade / H. A. E. Abdelmagyd,



S. R. Shetty, M. M. M. Al-Ahmari // Journal of oral biology and craniofacial research. – 2019. – V. 9. – № 3. – P. 212–217. – DOI 10.1016/j.jobcr.2019.05.001.

27. Afacan, B. Alarm anti-protease trappin-2 negatively correlates with proinflammatory cytokines in patients with periodontitis / B. Afacan, V. Ö. Öztürk, G. Emingil et al. // Journal of Periodontology. – 2018. – V. 89. – № . 1. – P. 58–66. – DOI 10.1902/jop.2017.170245.

28. Agarwal, P. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase antioxidant enzymes in chronic tobacco smokers and chewers: a case-control study / P. Agarwal, A. Bagewadi, V. Keluskar, D. P. Vinuth // Indian Journal of Dental Research. – 2019. – V. 30. – № 2. – P. 219. – DOI 10.4103/ijdr.IJDR\_268\_12.

29. Agarwal, A. Clinical and microbiological effects of 1 % Matricaria chamomilla mouth rinse on chronic periodontitis: A double-blind randomized placebo-controlled trial / A. Agarwal, B. Chaudhary // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2020. – V. 24. – № 4. – P. 354. – DOI 10.4103/jisp.jisp\_441\_19.

30. Ahmadi-Motamayel, F. Evaluation of salivary and serum antioxidant and oxidative stress statuses in patients with chronic periodontitis: a case-control study / F. Ahmadi-Motamayel, M. T. Goodarzi, Z. Jamshidi, R. Kebriaei // Frontiers in physiology. – 2017. – V. 8. – P. 189. – DOI 10.3389/fphys.2017.00189.

31. Ahmed, E. Effect of locally delivered melatonin as an adjunct to nonsurgical therapy on GCF antioxidant capacity and MMP-9 in stage ii periodontitis patients: A randomized controlled clinical trial / E. Ahmed, O. G. Shaker, N. Yussif, D.M. Ghalwash // International journal of dentistry. – 2021. – V. 2021. – P. 1–9. – DOI 10.1155/2021/8840167.

32. Al-Tarawneh, S. K. Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review / S. K. Al-Tarawneh, M. B. Border, C.F. Dibble, S. Bencharit // Omics: a journal of integrative biology. – 2011. – V. 15. – № 6. – P. 353–361. – DOI 10.1089/omi.2010.0134.

33. Ali, M. Application of specialized pro-resolving mediators in periodontitis and peri-implantitis: a review / M. Ali, F. Yang, A. S. Plachokova

et al. // *European Journal of Oral Sciences*. – 2021. – V. 129. – № 1. – P. 12759. – DOI 10.1111/eos.12759.

34. Aliyu, M. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach / M. Aliyu, F. T. Zohora, A. U. Anka // *International Immunopharmacology*. – 2022. – V. 111. – P. 109130. – DOI 10.1016/j.intimp.2022.109130.

35. Aljuboori, I. W. The Effects of *Salvia officinalis* Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planning in Patients with Periodontitis (Clinical and Immunological Study) / I. W. Aljuboori, M. S. Mahmood // *Int. J. Drug Deliv. Technol.* – 2020. – V. 10. – P. 232–237. – DOI 10.25258/ijddt.10.2.8.

36. AlQranei, M. S. Lipopolysaccharide-TLR-4 Axis regulates Osteoclastogenesis independent of RANKL/RANK signaling / M. S. AlQranei, L. T. Senbanjo, H. Aljohani et al. // *BMC immunology*. – 2021. – V. 22. – № 1. – P. 1–16. – DOI 10.1186/s12865-021-00409-9.

37. Ansari Moghadam, S. The effect of Phase 1 periodontal treatment on the salivary RANKL/OPG ratio in severe chronic periodontitis / S. Ansari Moghadam, S. Sarani, E. Alijani, A. Ansari Moghadam // *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*. – 2019. – P. 251–257. – DOI 10.2147/CCIDE.S199680.

38. Attia, M. S. Effect of subantimicrobial dose doxycycline treatment on gingival crevicular fluid levels of MMP-9 and MMP-13 in periodontitis stage 2, grade B in subjects with type 2 diabetes mellitus / M. S. Attia, J. A. Alblowi // *Journal of Immunology Research*. – 2020. – V. 2020. – DOI 10.1155/2020/2807259.

39. Aydinyurt, H. S. Evaluation of biochemical and clinical effects of hyaluronic acid on Non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial / H. S. Aydinyurt, D. Akbal, D. Altindal et al. // *Irish Journal of Medical Science (1971)*. – 2020. – V. 189. – P. 1485–1494. – DOI 10.1007/s11845-020-02230-6.

40. Baima, G. Metabolomics of gingival crevicular fluid to identify biomarkers for periodontitis: a systematic review with meta-analysis / G. Baima, M. Corana, G. Iaderosa et al. // *Journal of Periodontal research*. – 2021. – V. 56. – № 4. – P. 633–645. – DOI 10.1111/jre.12872.

41. Bankur, P. K. An in vitro evaluation of antibacterial efficacy of various concentration of eucalyptus globulus leaf extract on periodontal pathogens / P. K. Bankur, M. Mathew, S. A. Almalki et al. // The journal of contemporary dental practice. – 2019. – V. 20. – № 9. – P. 1041–1044.

42. Baranov, N. Polysaccharide-based drug delivery systems for the treatment of periodontitis / N. Baranov, M. Popa, L. I. Atanase et al. // Molecules. – 2021. – V. 26. – № 9. – P. 2735. – DOI 10.3390/molecules26092735.

43. Batool, H. Salivary levels of IL-6 and IL-17 could be an indicator of disease severity in patients with calculus associated chronic periodontitis / H. Batool, A. Nadeem, M. Kashif et al. // BioMed research international. – 2018. – V. 2018. – DOI 10.1155/2018/8531961.

44. Becerra-Ruiz, J. S. Innate and adaptive immunity of periodontal disease. From etiology to alveolar bone loss / J. S. Becerra-Ruiz, C. Guerrero-Velázquez, F. Martínez-Esquivias et al. // Oral Diseases. – 2022. – V. 28. – № 6. – P. 1441–1447. – DOI 10.1111/odi.13884.

45. Bi, C. S. The relationship between T-helper cell polarization and the RANKL/OPG ratio in gingival tissues from chronic periodontitis patients / C. S. Bi, L. J. Sun, H. L. Qu et al. // Clinical and experimental dental research. – 2019. – V. 5. – № 4. – P. 377–388. – DOI 10.1002/cre2.192.

46. Bibi, T. Gingival crevicular fluid (GCF): a diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases / T. Bibi, Z. Khurshid, A. Rehman et al. // Molecules. – 2021. – V. 26. – № 5. – P. 1208. – DOI 10.3390/molecules26051208.

47. Bolyarova-Konova, T. Concentrations of Interleukin-1 $\beta$  in Gingival Crevicular Fluid and Saliva—a Potential Diagnostic Biomarker of Periodontal Diseases / T. Bolyarova-Konova, S. Petkova, H. Mihaylova et al. // Folia Medica. – 2020. – V. 62. – № 4. – P. 825–830. – DOI 10.3897/folmed.62.e49872.

48. Cafiero, C. Predictive Periodontitis: The Most Promising Salivary Biomarkers for Early Diagnosis of Periodontitis / C. Cafiero, G. Spagnuolo,

G. Marenzi et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – V. 10. – № 7. – P. 1488. – DOI 10.3390/jcm10071488.

49. Carpena, X. A molecular switch and electronic circuit modulate catalase activity in catalase-peroxidases / X. Carpena, B. Wiseman, T. Deemagarn et al. // *EMBO reports*. – 2005. – V. 6. – № 12. – P. 1156–1162. – DOI 10.1038/sj.embor.7400550.

50. Castro, M. M. L. Antioxidants as adjuvants in periodontitis treatment: a systematic review and meta-analysis / M. M. L. Castro, N. N. Duarte, P. C. Nascimento et al. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2019. – V. 2019. – DOI 10.1007/978-3-030-87222-9\_15.

51. Cawley, K. M. Local production of osteoprotegerin by osteoblasts suppresses bone resorption / K. M. Cawley, N. C. Bustamante-Gomez, A. G. Guha et al. // *Cell reports*. – 2020. – V. 32. – № 10. – P. 108052. – DOI 10.1016/j.celrep.2020.108052.

52. Chandorkar, N. A systematic and comprehensive review on current understanding of the pharmacological actions, molecular mechanisms, and clinical implications of the genus *Eucalyptus* / N. Chandorkar, S. Tambe, P. Amin et al. // *Phytomedicine Plus*. – 2021. – V. 1. – № 4. – P. 100089. – DOI 10.1016/j.phyplu.2021.100089.

53. Chapple, I. L. C. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations / I. L. C. Chapple, M. R. Milward, T. Dietrich // *The Journal of nutrition*. – 2007. – V. 137. – № 3. – P. 657–664. – DOI 10.1093/jn/137.3.657.

54. Chatzopoulos, G. S. Clinical Effectiveness of Herbal Oral Care Products in Periodontitis Patients: A Systematic Review / G. S. Chatzopoulos, P. Karakostas, S. Kavakloglou et al. // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – V. 19. – № 16. – P. 10061. – DOI 10.3390/ijerph191610061.

55. Checchi, V. The role of matrix metalloproteinases in periodontal disease / V. Checchi, T. Maravic, P. Bellini et al. // *International Journal of Environmental*

Research and Public Health. – 2020. – V. 17. – № 14. – P. 4923. – DOI 10.3390/ijerph17144923.

56. Chen, M. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis / M. Chen, W. Cai, S. Zhao et al. // Journal of clinical periodontology. – 2019. – V. 46. – № 6. – P. 608–622. – DOI 10.1111/jcpe.13112.

57. Cheng, R. Interleukin-1 $\beta$  is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review / R. Cheng, Z. Wu, M. Li et al. // International journal of oral science. – 2020. – V. 12. – № 1. – P. 2. – DOI 10.1038/s41368-019-0068-8.

58. Cherian, D. A. Malondialdehyde as a marker of oxidative stress in periodontitis patients / D. A. Cherian, T. Peter, A. Narayanan et al. // Journal of pharmacy & bioallied sciences. – 2019. – V. 11. – № Suppl 2. – P. 297. – DOI 10.4103/JPBS.JPBS\_17\_19.

59. Cho, Y. D. Periodontal wound healing and tissue regeneration: A narrative review / Y. D. Cho, K. H. Kim, Y. M. Lee et al. // Pharmaceuticals. – 2021. – V. 14. – № 5. – P. 456. – DOI 10.3390/ph14050456.

60. Costa, L. C. Chronic periodontitis and RANKL/OPG ratio in peri-implant mucosae inflammation / L. C. Costa, M. A. D. Fonseca, A. D. R. Pinheiro et al. // Brazilian dental journal. – 2018. – V. 29. – P. 14–22. – DOI 10.1590/0103-6440201801241.

61. Dadwal, A. Comparative evaluation of manual scaling and root planing with or without magnification loupes using scanning electron microscope: A pilot study / A. Dadwal, R. Kaur, V. Jindal et al. // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2018. – V. 22. – № 4. – P. 317. – DOI 10.4103/jisp.jisp\_139\_18.

62. Das, A. «Interleukin» – An Essential Mediator of the Pathophysiology of Periodontitis / A. Das, D. Mondal // Periodontology-New Insights. – IntechOpen, 2022. – DOI 10.5772/intechopen.106487.

63. de Araújo Silva, D. N. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy with chloro-aluminum phthalocyanine on periodontal clinical parameters and

salivary GSH and MDA levels in patients with periodontitis / D. N. de Araújo Silva, N. T. da Silva, I. A. de Araújo Sena et al. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2020. – V. 31. – P. 101843. – DOI 10.1016/j.pdpdt.2020.101843.

64. de Lima, C. L. Host-derived salivary biomarkers in diagnosing periodontal disease: Systematic review and meta-analysis / C. L. de Lima, A. C. Acevedo, D. C. Grisi et al. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2016. – V. 43. – № 6. – P. 492–502. – DOI 10.1111/jcpe.12538.

65. Duarte, P. M. Clinical and microbiological effects of scaling and root planing, metronidazole and amoxicillin in the treatment of diabetic and № n-diabetic subjects with periodontitis: A cohort study / P. M. Duarte, M. Feres, L. L. S. Yassine et al. // *Journal of clinical periodontology*. – 2018. – V. 45. – № 11. – P. 1326–1335. – DOI 10.1111/jcpe.12994.

66. Ebersole, J. L. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. / J. L. Ebersole, J. L. Schuster, J. Stevens et al. // *J Clin Immunol*. – 2013. – № 33(1). – P. 271–279. – DOI 10.1007/s10875-012-9771-3.

67. Ebersole, J. L. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s) / J. L. Ebersole, R. Nagarajan, D. Akers, C. S. Miller // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2015. – V. 5. – P. 62. – DOI 10.3389/fcimb.2015.00062.

68. Eke, P. I. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA / P. I. Eke, W. S. Borgnakke, R. J. Genco // *Periodontology 2000*. – 2020. – V. 82. – № 1. – P. 257–267. – DOI 10.1111/prd.12323.

69. Feres, M. Microbiome changes in young periodontitis patients treated with adjunctive metronidazole and amoxicillin / M. Feres, B. Retamal-Valdes, D. Fermiano et al. // *Journal of Periodontology*. – 2021. – V. 92. – № 4. – P. 467–478. – DOI 10.1002/JPER.20-0128.

70. Fernández-Bravo, S. E. Antioxidants in Dentistry: Oxidative Stress and Periodontal Diseases // Lipid Oxidation in Food and Biological Systems. – Springer, Cham, 2022. – P. 341–359. – DOI 10.1007/978-3-030-87222-9\_15.

71. Franco, C. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation / C. Franco, H. R. Patricia, S. Timo et al. // International journal of molecular sciences. – 2017. – V. 18. – № 2. – P. 440. – DOI 10.3390/ijms18020440.

72. Galabueva, A. I. Optimization of modern methods of treating chronic generalized periodontitis of mild severity / A. I. Galabueva, A. K. Biragova, G. A. Kotsoyeva et al. // Pharmacophore. – 2020. – V. 11. – № 1. – P. 47-51. – URL : <https://pharmacophorejournal.com/storage/models/article/xrpzsuNamvVEzmM63N4TFz5aSmG9XGp5IPtUkbhjJiTAOPW0tXIRA0uHiwQX/optimization-of-modern-methods-of-treating-chronic-generalized-periodontitis-of-mild-severity.pdf> (дата обращения: 15.12.2022).

73. Ghallab, N. A. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence // Archives of oral biology. – 2018. – V. 87. – P. 115–124. – DOI 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022.

74. Ghorbani, A. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components / A. Ghorbani, M. Esmailzadeh // Journal of traditional and complementary medicine. – 2017. – V. 7. – № 4. – P. 433–440. – DOI 10.1016/j.jtcme.2016.12.014.

75. Giannobile, W. V. Salivary diagnostics for periodontal diseases // The Journal of the American Dental Association. – 2012. – V. 143. – P. 6S–11S. – DOI 10.14219/jada.archive.2012.0341.

76. Goel, K. Supracrestal Non-surgical therapy in periodontal diseases / K. Goel // JNMA J Nepal Med Assoc. – 2018. – V. 56. – № 209. – P. 544–546. – URL : <https://pdfs.semanticscholar.org/9b27/51870263e34394ce69d98bd96c2e34e1a293.pdf> (дата обращения: 01.12.2021).

77. Gofur, N. R. P. Role of Reactive Oxidative Species in Periodontitis: A Review Article // *Medicon Medical Sciences*. – 2022. – V. 2. – P. 13–17.

78. Gokul, D. K. Role of TNF- $\alpha$  in Periodontal Disease & Its Implication on Systemic Health // *Int J Curr Sci Res Rev*. – 2021. – V. 4. – № 10. – P. 1465–1468. – DOI 10.47191/ijcsrr/V4-i10-31.

79. Golub, L. M. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions / L. M. Golub, H. M. Lee // *Periodontology 2000*. – 2020. – V. 82. – № 1. – P. 186–204. – DOI 10.1111/prd.12315.

80. Gościński, A. Can plant materials be valuable in the treatment of periodontal diseases? Practical review / A. Gościński, M. Paczkowska-Walendowska, A. Skotnicka et al. // *Pharmaceutics*. – 2021. – V. 13. – № 12. – P. 2185. – DOI 10.3390/pharmaceutics13122185.

81. Graetz, C. Removal of simulated biofilm: an evaluation of the effect on root surfaces roughness after scaling / C. Graetz, A. Plaumann, R. Wittich et al. // *Clinical oral investigations*. – 2017. – V. 21. – № 4. – P. 1021–1028. – DOI 10.1007/s00784-016-1861-9.

82. Graziani, F. Is periodontitis and its treatment capable of changing the quality of life of a patient? / F. Graziani, L. Music, D. Bozic, G. Tsakos // *British dental journal*. – 2019. – V. 227. – № 7. – P. 621–625. – DOI 10.1038/s41415-019-0735-3.

83. Grzech-Lesniak, K. Comparison of the clinical and microbiological effects of antibiotic therapy in periodontal pockets following laser treatment: An in vivo study / K. Grzech-Lesniak, J. Matys, M. Dominiak // *Adv Clin Exp Med*. – 2018. – № 26(5). – P. 26–31. – DOI 10.17219/acem/70413.

84. Hakeem, K. R. Role of Medicinal Plant Species in Oral Health Sector / K. R. Hakeem, W. M. Abdul, M. M. Hussain et al. // *Oral Health and Herbal Medicine*. – 2019. – P. 19–28. – DOI 10.1007/978-3-030-04336-0\_5.

85. Hamid, H. COVID-19 pandemic and role of human saliva as a testing biofluid in point-of-care technology / H. Hamid, Z. Khurshid, N. Adanir et al. // *European journal of dentistry*. – 2020. – DOI 10.1055/s-0040-1713020.



86. Hammami, C. Antibiotics in the treatment of periodontitis: A systematic review of the literature / C. Hammami, W. Nasri // International Journal of Dentistry. – 2021. – V. 2021. – DOI 10.1155/2021/6846074.

87. Hans, V. M. Antimicrobial efficacy of various essential oils at varying concentrations against periopathogen Porphyromonas gingivalis / V. M. Hans, H. S. Grover, H. Deswal, P. Agarwal // Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2016. – V. 10. – № 9. – P. 16. – DOI 10.7860/JCDR/2016/18956.8435.

88. He, L. Exploring the imbalance of periodontitis immune system from the cellular to molecular level / L. He, L. Liu, T. Li et al. // Frontiers in genetics. – 2021. – V. 12. – P. 653209. – DOI 10.3389/fgene.2021.653209.

89. Hernández, M. MMP-8, TRAP-5, and OPG levels in GCF diagnostic potential to discriminate between healthy patients', mild and severe periodontitis sites / M. Hernández, M. Baeza, J. Contreras et al. // Biomolecules. – 2020. – V. 10. – № 11. – P. 1500. – DOI 10.3390/biom10111500.

90. Hernández, M. Active MMP-8 quantitative test as an adjunctive tool for early diagnosis of periodontitis / M. Hernández, M. Baeza, I. T. Räisänen et al. // Diagnostics. – 2021. – V. 11. – № 8. – P. 1503. – DOI 10.3390/diagnostics11081503.

91. Hwang, Y.S. Analysis of Periodontitis Biomarker Expression in Gingival Crevicular Fluids // Journal of Dental Hygiene Science. – 2021. – V. 21. – № 1. – P. 45–51. – DOI 10.17135/jdhs.2021.21.1.45.

92. Iyer, S. S. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease / S. S. Iyer, G. Cheng // Critical Reviews™ in Immunology. – 2012. – V. 32. – № 1. – DOI 10.1615/CritRevImmunol.v32.i1.30.

93. Isola, G. New Frontiers on Adjuvants Drug Strategies and Treatments in Periodontitis / G. Isola, A. Polizzi, S. Santonocito et al. // Scientia Pharmaceutica. – 2021. – V. 89. – № 4. – P. 46. – DOI 10.3390/scipharm89040046.

94. Jenkins, S. The mechanism of action of chlorhexidine: a study of plaque growth on enamel inserts in vivo / S. Jenkins, M. Addy, W. Wade // Journal of

clinical periodontology. – 1988. – V. 15. – № 7. – P. 415–424. – DOI 10.1111/j.1600-051X.1988.tb01595.x.

95. Jeong, E. Early estrogen-induced gene 1 facilitates osteoclast formation through the inhibition of interferon regulatory factor 8 expression / E. Jeong, J. Kim, M. Go, S.Y. Lee, // *The FASEB Journal*. – 2020. – V. 34. – № 9. – P. 12894–12906. – DOI 10.1096/fj.202001197R.

96. Jepsen, K. Prevalence and antibiotic susceptibility trends of periodontal pathogens in the subgingival microbiota of German periodontitis patients: A retrospective surveillance study / K. Jepsen, W. Falk, F. Brune et al. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2021. – V. 48. – № 9. – P. 1216–1227. – DOI 10.1111/jcpe.13468.

97. Juergens, U. R. Inhibitory activity of 1, 8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes / U. R. Juergens, T. Engelen, K. Racké et al. // *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. – 2004. – V. 17. – № 5. – P. 281–287. – DOI 10.1016/j.pupt.2004.06.002.

98. Kasnak, G. NFE2L2/NRF2, OGG1, and cytokine responses of human gingival keratinocytes against oxidative insults of various origin / G. Kasnak, E. Könönen, S. Syrjänen et al. // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2019. – V. 452. – P. 63–70. – DOI 10.1007/s11010-018-3412-y.

99. Kasuma, N. The analysis of matrix metalloproteinase-8 in gingival crevicular fluid and periodontal diseases. / N. Kasuma, F. Oenzil, E. Darwin, Y. Sofyan // *Indian J Dent Res* – 2018. – № 29. – P. 450–454. – DOI 10.4103/ijdr.IJDR\_97\_15.

100. Kaushik, R. Salivary interleukin-1 $\beta$  levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: A case-control study / R. Kaushik, R.K. Yeltiwar, K. Pushpanshu // *Journal of Periodontology*. – 2011. – V. 82. – № 9. – P. 1353–1359. – DOI 10.1902/jop.2011.100472.

101. Khairani, S. The Effect of Scaling and Root Planing on Total Antioxidant Status of Chronic Periodontitis Patients / S. Khairani, I. Ervina,

P. Wulandari // 11th International Dentistry Scientific Meeting (IDSMS 2017). – Atlantis Press, 2018. – P. 322–329. – DOI 10.2991/idsm-17.2018.43.

102. Kim, H. D. Diagnostic and Prognostic ability of salivary MMP-9 and S100A8 for periodontitis / H. D. Kim, S. Kim, S. Jeon et al. // Journal of Clinical Periodontology. – 2020. – V. 47. – № 10. – P. 1191–1200. – DOI 10.1111/jcpe.13349.

103. Kim, W. J. Recent advances of therapeutic targets for the treatment of periodontal disease / W. J. Kim, Y. Soh, S. M. Heo // Biomolecules & Therapeutics. – 2021. – V. 29. – № 3. – P. 263. – DOI 10.4062/biomolther.2021.001.

104. Kinane, D. F. Authors' reply: Predictive diagnostic tests in periodontal diseases / D. F. Kinane, P. G. Stathopoulou, P. N. Papapanou // Nature Reviews Disease Primers. – 2017. – V. 3. – № 1. – P. 1–1. – DOI 10.1038/nrdp.2017.70.

105. Kinane, D. F. Periodontal diseases / D. F. Kinane, P. G. Stathopoulou, P. N. Papapanou // Nature Reviews Disease Primers. – 2017. – V. 3. – № 1. – P. 1–14. – DOI 10.1038/nrdp.2017.38.

106. Könönen, E. Periodontitis: a multifaceted disease of tooth-supporting tissues / E. Könönen, M. Gursoy, U. K. Gursoy // Journal of clinical medicine. – 2019. – V. 8. – № 8. – P. 1135. – DOI 10.3390/jcm8081135.

107. Koshy, B. Array analysis for T-cell associated cytokines in gingival crevicular fluid: identifying altered profiles associated with periodontal disease status / B. Koshy, J. S. Rees, D. D. Farnell // Journal of Dentistry. – 2019. – V. 85. – P. 39–46. – DOI 10.1016/j.jdent.2019.04.009.

108. Kumar, P. Anticytokine Therapy in Periodontal Diseases / P. Kumar, T. Prasanth, T. S. Satisha, S. Manandhar // Journal homepage: www. nacd. in Indian J Dent Adv. – 2021. – V. 12. – № 2. – P. 68–73. – DOI 10.5866/2021.12.10068.

109. Lambert, E. TIMPs as multifacial proteins / E. Lambert, E. Dassé, B. Haye, E. Petitfrère // Critical reviews in oncology/hematology. – 2004. – V. 49. – № 3. – P. 187–198. – DOI 10.1016/j.critrevonc.2003.09.008.

110. Lee, C. H. The potential of salivary biomarkers for predicting the sensitivity and monitoring the response to non-surgical periodontal therapy: A preliminary assessment / C. H. Lee, Y. W. Chen, Y. K. Tu et al. // *Journal of periodontal research*. – 2018. – V. 53. – № 4. – P. 545–554. – DOI 10.1111/jre.12544.

111. Loe, H. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man / H. Loe, C. Rindom Schiøtt // *Journal of periodontal research*. – 1970. – V. 5. – № 2. – P. 79–83. – DOI 10.1111/j.1600-0765.1970.tb00696.x.

112. Luchian, I. Using salivary MMP-9 to successfully quantify periodontal inflammation during orthodontic treatment / I. Luchian, M. Moscalu, A. Goriuc et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – V. 10. – № 3. – P. 379. – DOI 10.3390/jcm10030379.

113. Luchian, I. The role of matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in periodontal and peri-implant pathological processes / I. Luchian, A. Goriuc, D. Sandu, M. Covasa // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – V. 23. – № 3. – P. 1806. – DOI 10.3390/jcm10030379.

114. Mahuli, S. A. Antibiotics for periodontal infections: Biological and clinical perspectives / S. A. Mahuli, A. M. Zorair, M. A. Jafer et al. // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2020. – V. 21. – P. 372–376. – DOI 10.5005/jp-journals-10024-2797.

115. Mastromatteo-Alberga, P. Cytokines and MMPs levels in gingival crevicular fluid from patients with chronic periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy / P. Mastromatteo-Alberga, L. A. Escalona, M. Correnti // *Journal of Oral Research*. – 2018. – V. 7. – № 3. – P. 98–101. – DOI 10.17126/jor.2018.0703005.

116. Megha, K. B. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders / K. B. Megha, X. Joseph, V. Akhil, P. V. Mohanan // *Phytomedicine*. – 2021. – V. 91. – P. 153712. – DOI 10.1016/j.phymed.2021.153712.

117. Mohanty, R. Red complex: polymicrobial conglomerate in oral flora: a review / R. Mohanty, S. J. Asopa, M. D. Joseph et al. // *Journal of family medicine and primary care*. – 2019. – V. 8. – № 11. – P. 3480. – DOI 10.4103/jfmpe.jfmpe\_759\_19.

118. Mombelli, A. Maintenance therapy for teeth and implants // *Periodontology 2000*. – 2019. – V. 79. – № 1. – P. 190–199. – DOI 10.1111/prd.12255.

119. Morais, E. F. Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review / E. F. Morais, J. C. Pinheiro, R. B. Leite et al. // *J Periodont Res*. – 2018. – № 53. – P. 156–163. – DOI 10.1111/jre.12495.

120. Muhammed, S. The Effect of Zingiber, *Alpinia Officinarum* with Periodontal Therapy on Clinical Outcome and Oxidative Stress / S. Muhammed, N. Kadhim, S. Ali // *Journal of Hunan University Natural Sciences*. – 2022. – V. 49. – № 6. – DOI 10.55463/issn.1674-2974.49.6.4.

121. Müller-Heupt, L. K. Antimicrobial activity of *Eucalyptus globulus*, *Azadirachta indica*, *Glycyrrhiza glabra*, *Rheum palmatum* extracts and rhein against *Porphyromonas gingivalis* / L. K. Müller-Heupt, N. Vierengel, J. Groß et al. // *Antibiotics*. – 2022. – V. 11. – № 2. – P. 186. – DOI 10.3390/antibiotics11020186.

122. Mun, S. H. The M-CSF receptor in osteoclasts and beyond / S. H. Mun, P. S. U. Park, K. H. Park-Min // *Experimental & molecular medicine*. – 2020. – V. 52. – № 8. – P. 1239–1254. – DOI 10.1038/s12276-020-0484-z.

123. Muñoz-Carrillo, J. L. Pathogenesis of periodontal disease / J. L. Muñoz-Carrillo, V. E. Hernández-Reyes, O. E. García-Huerta et al. // *Periodontal disease-diagnostic and adjunctive Non-surgical considerations*. – IntechOpen, 2019. – DOI 10.5772/intechopen.86548.

124. Nibali, L. Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis / L. Nibali, V. P. Koidou, M. Nieri et al. // *Journal of clinical periodontology*. – 2020. – V. 47. – P. 320–351. – DOI 10.1111/jcpe.13237.

125. Nisha, S. Role of Non-surgical periodontal therapy on leptin levels and total antioxidant capacity in chronic generalised periodontitis patients—A clinical trial / S. Nisha, A. B. Shivamallu, A. Prashant et al. // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. – 2022. – V. 12. – № 1. – P. 68–73. – DOI 10.1016/j.jobcr.2021.10.002.

126. Noack, B. Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status. / B. Noack, T. Kipping, T. Tervahartiala et al. // *J Periodont Res*. – 2017. – № 52. – P. 824–831. – DOI 10.1111/jre.12450.

127. Novakovic, N. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome / N. Novakovic, T. Todorovic, M. Rakic et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2014. – V. 49. – № 1. – P. 129–136. – DOI 10.1111/jre.12088.

128. Oktay, S. Determination of Oxidative Stress Parameters and Tissue Factor Activity in the Saliva of Patients with Periodontitis / S. Oktay, O. Ozoner, E. E. Alturfan, U. Noyan // *European Journal of Biology*. – 2019. – V. 78. – № 2. – P. 63–68. – DOI 10.26650/EurJBiol.2019.0002.

129. Olszewska-Czyz, I. The influence of hyaluronic acid adjunctive therapy of periodontitis on salivary markers of oxidative stress: Randomized, controlled clinical trial / I. Olszewska-Czyz, K. Kralik, M. Tota, J. Prpic // *Antioxidants*. – 2022. – V. 11. – № 1. – P. 135. – DOI 10.3390/antiox11010135.

130. Önder, C. Impact of Non-surgical periodontal therapy on saliva and serum levels of markers of oxidative stress / C. Önder, Ş. Kurgan, S. M. Altıngöz et al. // *Clinical oral investigations*. – 2017. – V. 21. – P. 1961–1969. – DOI 10.1007/s00784-016-1984-z.

131. Ostrovskaya, L. Gum fluid biomarkers in personalized diagnostics of inflammatory periodontal diseases / L. Ostrovskaya, O. Eremin, N. Zakharova et al. // *Archiv EuroMedica*. – 2021. – V. 11. – № 4. – P. 130–135. – DOI 10.35630/2199-885X/2021/11/4.30.

132. Ouyang, Y. Association between chronic obstructive pulmonary disease and periodontitis: The common role of innate immune cells? / Y. Ouyang, J. Liu, S. Wen et al. // *Cytokine*. – 2022. – V. 158. – P. 155982. – DOI 10.1016/j.cyto.2022.155982.

133. Pagni, G. The evolution of surgical techniques and biomaterials for periodontal regeneration / G. Pagni, L. Tavelli, G. Rasperini // *Dental Clinics*. – 2022. – V. 66. – № 1. – P. 75–85. – DOI 10.1016/j.cden.2021.06.003.

134. Pan, W. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis / W. Pan, Q. Wang, Q. Chen // *International journal of oral science*. – 2019. – V. 11. – № 3. – P. 30. – DOI 10.1038/s41368-019-0064-z.

135. Panda, S. Cytokines: the double edge sword for periodontal disease / S. Panda, S. Panda, A. C. Das // *Indian J Foren Med Toxicol*. – 2019. – V. 13. – P. 1931. – DOI 10.5958/0973-9130.2019.00603.0.

136. Papathanasiou, E. et al. IL-1 superfamily members and periodontal diseases / E. Papathanasiou, P. Conti, F. Carinci et al. // *Journal of Dental Research*. – 2020. – V. 99. – № 13. – P. 1425–1434. – DOI 10.1177/0022034520945209.

137. Pham, D. T. Development of metronidazole-loaded in situ thermosensitive hydrogel for periodontitis treatment / D. T. Pham, P. Phewchan, K. Navesit et al. // *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2021. – V. 18. – № 4. – P. 510. – DOI 10.4274/tjps.galenos.2020.09623.

138. Pranam, S. Evaluation of efficacy of Coenzyme Q10 as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy and its effect on crevicular superoxide dismutase in patients with chronic periodontitis / S. Pranam, P. Palwankar, R. Pandey, A. Goyal // *European journal of dentistry*. – 2020. – V. 14. – № 04. – P. 551–557. – DOI 10.1055 / s-0040-1716596.

139. Prietto, N.R. Treatment of experimental periodontitis with chlorhexidine as adjuvant to scaling and root planning / N. R. Prietto, T. M. Martins, C. dos Santos Santinoni et al. // *Archives of oral biology*. – 2020. – V. 110. – P. 104600. – DOI 10.1016/j.archoralbio.2019.104600.

140. Quiryneen, M. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de Novo plaque formation / M. Quiryneen, P. Avontroodt, W. Peeters et al. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2017. – № 12(28). – P. 1127–1136. – DOI 10.1111/j.1600-051X.2001.281207.x.

141. Raghavendra, U. Comparative estimation of salivary total antioxidant capacity in periodontal health and chronic periodontitis-a pilot study / U. Raghavendra, A. Rao, J. D'suoza et al. // *Asian J Pharm Clin Res, AJPCR* [Internet]. – 2018. – V. 11. – P. 523–5. – DOI 10.22159/ajpcr.2018.v11i10.28409.

142. Rajendhran, D. Evaluation of Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Punicalagin (Pomegranate Extract) on IL-1 Beta and Superoxide Dismutase Levels in Patients with Chronic Periodontitis-A Randomized Controlled Trial / D. Rajendhran, P. Fairlin, M. S. Sankar et al. // *Journal of Pharmaceutical Research International*. – 2021. – P. 718–726. – DOI 10.9734/jpri%2F2021%2Fv33i60A34538.

143. Ramadan, D. E. Cytokines and chemokines in periodontitis / D. E. Ramadan, N. Hariyani, R. Indrawati et al. // *European journal of dentistry*. – 2020. – V. 14. – № 03. – P. 483–495. – DOI 10.1055/s-0040-1712718.

144. Rangbulla, V. Salivary IgA, interleukin-1 $\beta$  and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients / V. Rangbulla, A. Nirola, M. Gupta et al. // *Chin J Dent Res*. – 2017. – V. 20. – № 1. – P. 43–51. – DOI 10.3290/j.cjdr.a37741.

145. Ray, P. Statistical evaluation of a biomarker / P. Ray, Y. L. Manach, B. Riou et al. // *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. – 2010. – V. 112. – № 4. – P. 1023–1040. – DOI 10.1097/ALN.0b013e3181d47604.

146. Rôças, I. N. The defense: host-pathogen interactions and immune response / I. N. Rôças, Jr J. F. Siqueira // *Treatment of Endodontic Infections*. – 2022. – P. 1846.

147. Rojas, M. A. Early wound healing outcomes after regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivatives or guided tissue regeneration: a



systematic review / M. A. Rojas, L. Marini, A. Pilloni, P. Sahrman // BMC Oral Health. – 2019. – V. 19. – P. 1–16. – DOI 10.1186/s12903-019-0766-9.

148. Romandini, M. Periodontitis, edentulism, and risk of mortality: a systematic review with meta-analyses / M. Romandini, G. Baima, G. Antonoglou et al. // Journal of dental research. – 2021. – V. 100. – № 1. – P. 37–49. – DOI 10.1177/0022034520952401.

149. Romano, F. Biomarker levels in gingival crevicular fluid of generalized aggressive periodontitis patients after № n-surgical periodontal treatment / F. Romano, L. Bongiovanni, L. Bianco et al. // Clinical oral investigations. – 2018. – V. 22. – P. 1083–1092. – DOI 10.1007/s00784-017-2192-1.

150. Sachdeva, S. Interleukins in Periodontics / S. Sachdeva, H. Saluja, A. Mani, T. Sonkar // Journal of Head & Neck Physicians And Surgeons. – 2020. – V. 8. – № 2. – P. 70. – DOI 10.4103/jhnps.jhnps\_26\_20.

151. Schönknecht, K. Effectiveness of composed herbal extract in the treatment of gingivitis and oral and pharyngeal mucosa-review of studies / K. Schönknecht, A. Surdacka, L. Rudenko // Wiad Lek. – 2021. – V. 74. – № 7. – P. 1737–1749. – DOI 10.36740/WLek202107131.

152. Sczepanik, F. S. C. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way / F. S. C. Sczepanik, M. L. Grossi, M. Casati et al. // Periodontology 2000. – 2020. – V. 84. – № 1. – P. 45–68. – DOI 10.1111/prd.12342.

153. Settem, R. P. B-cell RANKL contributes to pathogen-induced alveolar bone loss in an experimental periodontitis mouse model / R. P. Settem, K. Honma, S. Chinthamani et al. // Frontiers in Physiology. – 2021. – P. 1412. – DOI 10.3389/fphys.2021.722859.

154. Sexton, W. M. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment / W. M. Sexton, Y. Lin, R. J. Kryscio et al. // Journal of clinical periodontology. – 2011. – V. 38. – № 5. – P. 434–441. – DOI 10.1111/j.1600-051X.2011.01706.x.

155. Sima, C. Macrophage immunomodulation in chronic osteolytic diseases – The case of periodontitis / C. Sima, A. Viniegra, M. Glogauer // *Journal of leukocyte biology*. – 2019. – V. 105. – № 3. – P. 473–487. – DOI 10.1002/JLB.1RU0818-310R.

156. Simonet, W. S. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density / W. S. Simonet, D. L. Lacey, C.R. Dunstan et al. // *cell*. – 1997. – V. 89. – № 2. – P. 309–319. – DOI 10.1016/S0092-8674(00)80209-3.

157. Singh, D. K. Host response in periodontology: The defensive shield of the supporting structures of teeth / D. K Singh, J. Pathi // *Journal of Primary Care Dentistry and Oral Health*. – 2021. – V. 2. – № 2. – P. 25. – DOI 10.4103/jpcdoh.jpcdoh\_6\_20.

158. Sharifi, M. The Role of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in the Pathogenesis of Oral Diseases // *J Dent Oral Health*. – 2022. – V. 9. – P. 1–14.

159. Slots, J. Primer on etiology and treatment of progressive/severe periodontitis: A systemic health perspective // *Periodontology 2000*. – 2020. – V. 83. – № 1. – P. 272–276. – DOI 10.1111/prd.12325.

160. Socransky, S. S. Microbial complexes in subgingival plaque / S. S. Socransky, A. D. Haffajee, M. A. Cugini, C. Smith, R. L. Kent. // *J Clin Periodontol*. – 1998. – № 25. – P. 134–144.

161. Sorsa, T. Active matrix metalloproteinase-8: contributor to periodontitis and a missing link between genetics, dentistry, and medicine / T. Sorsa, A. M. Heikkinen, J. Leppilähti et al. // *Pathogenesis of periodontal diseases*. – Springer, Cham, 2018. – P. 51–57. – DOI 10.1007/978-3-319-53737-5\_5.

162. Sorsa, T. Active MMP-8 (aMMP-8) as a grading and staging biomarker in the periodontitis classification / T. Sorsa, S. Alassiri, A. Grigoriadis et al. // *Diagnostics*. – 2020. – V. 10. – № 2. – P. 61. – DOI 10.3390/diagnostics10020061.

163. Srivastava, N. Point of care-a novel approach to periodontal diagnosis-a review / N. Srivastava, P. A. Nayak, S. Rana // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. – 2017. – V. 11. – № 8. – P. 1. – DOI 10.7860/JCDR/2017/26626.10411.

164. Suárez, L. J. Oral dysbiosis and autoimmunity: from local periodontal responses to an imbalanced systemic immunity. A review / L. J. Suárez, H. Garzón, S. Arboleda, A. Rodríguez // *Frontiers in immunology*. – 2020. – V. 11. – P. 591255. – DOI 10.3389/fimmu.2020.591255.

165. Sudhakar, U. Collocation of Malondialdehyde and Superoxide Dismutase Levels in Chronic Periodontitis and Pruning them Post-scaling and Root Planing Coupled with Vitamin E Supplementation / U. Sudhakar, S. Parthiban, J. Ebenezer et al. // *World Journal of Dentistry*. – 2022. – V. 13. – № 5. – P. 503–507. – DOI 10.5005/jp-journals-10015-2107.

166. Sun, J. Chronic periodontal disease, periodontal pathogen colonization, and increased risk of precancerous gastric lesions / J. Sun, M. Zhou, C. R. Salazar et al. // *Journal of Periodontology*. – 2017. – Vol. 88. – № 11. – P. 1124–1134. – DOI 10.1902/jop.2017.160829.

167. Suzuki, S. Epigenetics in susceptibility, progression, and diagnosis of periodontitis / S. Suzuki, S. Yamada // *Japanese Dental Science Review*. – 2022. – V. 58. – P. 183–192. – DOI 10.1016/j.jdsr.2022.06.001.

168. Tambur, Z. Inhibitory effects of propolis and essential oils on oral bacteria / Z. Tambur, B. Miljković-Selimović, D. Opačić et al. // *The Journal of Infection in Developing Countries*. – 2021. – V. 15. – № 07. – P. 1027–1031. – DOI 10.3855/jidc.14312.

169. Teughels, W. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: a systematic review and meta-analysis / W. Teughels, M. Feres, V. Oud et al. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2020. – V. 47. – P. 257–281. – DOI 10.1111/jcpe.13264.

170. Theofilou, V. I. Immunologic Diseases / V. I. Theofilou, J. Konkel, N. G. Nikitakis et al. // *Burket's Oral Medicine*. – 2021. – P. 705–743. – DOI 10.1002/9781119597797.ch19.

171. Thombre, N. Review on role of herbs in management of oral diseases / N. Thombre, M. Thete, P. Shimpi // *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2020. – V. 10. – № 4. – P. 321–326. – DOI 10.5958/2231-5691.2020.00055.6.

172. Toczewska, J. Total oxidant and antioxidant capacity of gingival crevicular fluid and saliva in patients with periodontitis: review and clinical study / J. Toczewska, M. Maciejczyk, T. Konopka, A. Zalewska // *Antioxidants*. – 2020. – V. 9. – № 5. – P. 450. – DOI 10.3390/antiox9050450.

173. Toczewska, J. Enzymatic antioxidants activity in gingival crevicular fluid and saliva in advanced periodontitis / J. Toczewska, A. Zalewska, T. Konopka, M. Maciejczyk // *Oral Diseases*. – 2022. – DOI 10.1111/odi.14287.

174. Tonetti, M. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition / M. S. Tonetti, H. Greenwell, K. S. Kornman // *Journal of periodontology*. – 2018. – V. 89. – P. 159–172. – DOI 10.1002/JPER.18-0006.

175. Tóthová, L. Oxidative stress and antioxidants in the diagnosis and therapy of periodontitis / L. Tóthová, P. Celec // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – V. 8. – P. 1055. – DOI 10.3389/fphys.2017.01055.

176. Trindade, F. Automatic text-mining as an unbiased approach to uncover molecular associations between periodontitis and coronary artery disease / F. Trindade, L. Perpetuo, R. Ferreira et al. // *Biomarkers*. – 2021. – V. 26. – № 5. – P. 385–394. – DOI 10.1080/1354750X.2021.1904002.

177. Trivedi, S. Evaluation of antioxidant enzymes activity and malondialdehyde levels in patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus / S. Trivedi, N. Lal, A.A. Mahdi et al. // *Journal of periodontology*. – 2014. – V. 85. – № 5. – P. 713–720. – DOI 10.1902/jop.2013.130066.

178. Ursarescu, I. G. The assessment of IL-6 and rankl in the association between chronic periodontitis and osteoporosis / I. G. Ursarescu, M. A. Martu-Stefanache, S. M. Solomon et al. // *Revista de Chimie*. – 2016. – V. 67. – № 2. – P. 386–389.

179. Veljovic, T. Lipid Peroxidation Levels in Saliva and Plasma of Patients Suffering from Periodontitis / T. Veljovic, M. Djuric, J. Mirnic et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – V. 11. – № 13. – P. 3617. – DOI 10.3390/jcm11133617.

180. Vemanaradhya, G. G. Effect of 1.2 % of simvastatin gel as a local drug delivery system on Gingival Crevicular Fluid interleukin-6 & interleukin-8 levels in Non-surgical treatment of chronic periodontitis patients / G. G. Vemanaradhya, S. Emani, D. S. Mehta, S. Bhandari // *Archives of Oral Biology*. – 2017. – V. 82. – P. 55–61. – DOI 10.1016/j.archoralbio.2017.05.022.

181. Vinel, A. Non-surgical Periodontal Treatment: SRP and Innovative Therapeutic Approaches / A. Vinel, A. Al Halabi, S. Roumi et al. // *Periodontitis: Advances in Experimental Research*. – Cham: Springer International Publishing, 2022. – P. 303–327. – DOI 10.1007/978-3-030-96881-6\_16.

182. Vitkov, L. Neutrophils orchestrate the periodontal pocket / L. Vitkov, L. E. Muñoz, J. Schoen et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – V. 12. – DOI 10.3389/fimmu.2021.788766.

183. Vo, T. T. T. The promising role of antioxidant phytochemicals in the prevention and treatment of periodontal disease via the inhibition of oxidative stress pathways: Updated insights / T. T. T. Vo, P. M. Chu, V. P. Tuan et al. // *Antioxidants*. – 2020. – V. 9. – № 12. – P. 1211. – DOI 10.3389/fimmu.2021.788766.

184. Wallet, S. M. Linkage of infection to adverse systemic complications: periodontal disease, toll-like receptors, and other pattern recognition systems / S. M. Wallet, V. Puri, F. C. Gibson III // *Vaccines*. – 2018. – V. 6. – № 2. – P. 21. – DOI 10.3390/vaccines6020021.

185. Wang, Y. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis / Y. Wang, O. Andrukhov, X. Rausch-Fan // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – V. 8. – P. 910. – DOI 10.3389/fphys.2017.00910.

186. Wei, D. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy / D. Wei, X. L. Zhang, Y. Z. Wang et al. // *Australian Dental Journal*. – 2010. – V. 55. – № 1. – P. 70–78. – DOI 10.1111/j.1834-7819.2009.01123.x.

187. Wu, Y. C. Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population / Y. C. Wu, L. Ning, Y. K. Tu

et al. // Journal of the Formosan Medical Association. – 2018. – V. 117. – № 9. – P. 841–848. – DOI 10.1016/j.jfma.2017.10.004.

188. Yin, L. Macrophages in periodontitis: A dynamic shift between tissue destruction and repair / L. Yin, X. Li, J. Hou // Japanese Dental Science Review. – 2022. – V. 58. – P. 336–347. – DOI 10.1016/j.jdsr.2022.10.002.

189. Yu, B. Osteoporosis and periodontal diseases—an update on their association and mechanistic links / B. Yu, C. Y. Wang // Periodontology 2000. – 2022. – V. 89. – № 1. – P. 99–113. – DOI 10.1111/prd.12422.

190. Zhao, H. Adjunctive subgingival application of Chlorhexidine gel in Non-surgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis / H. Zhao, J. Hu, L. Zhao // BMC Oral Health. – 2020. – V. 20. – P. 1–12. – DOI 10.1186/s12903-020-1021-0.

191. Zhou, S. Efficacy of adjunctive bioactive materials in the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis / S. Zhou, C. Sun, S. Huang et al. // BioMed research international. – 2018. – V. 2018. – DOI 10.1155/2018/8670832.

192. Zhu, L. Osteoporosis and Alveolar Bone Health in Periodontitis Niche: A Predisposing Factors-Centered Review / L. Zhu, C. Zhou, S. Chen et al. // Cells. – 2022. – V. 11. – № 21. – P. 3380. – DOI 10.3390/cells11213380.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**





## ИНДЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЗУБОВ И ПАРОДОНТА

Название индекса	Результаты индексной оценки			
	Первое посещение	Через 14 дней	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S), баллы				
Индекс кровоточивости десен (SBI), баллы				
Глубина зондирования кармана (PD), мм				
Потеря прикрепления (CAL), мм				

## ДАННЫЕ ОБЪЕКТИВНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Конфигурация лица			
Региональные лимфатические узлы			
Пальпация ВНЧС	без патологии		
	щелканье		
	вывих		
	подвывих		
Уздечки преддверия полости рта	без патологии		
Уздечка языка	без патологии		
Прикус			
Зубные отложения	наддесневые	поддесневые	
Слизистая оболочка десны	без патологии		
	гиперемирована		
	отёчна		
	кровоточивость при зондировании		
	кровоточивость спонтанная		
Протезы	отсутствуют		
	функциональные		нефункциональные
	съёмные		несъёмные
	частичные	полные	

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Рентгенологические изменения	изменений нет	изменения есть
Состояние замыкающей кортикальной пластинки	Расширение краевого отдела периапикальной щели	
	Очаговый остеопороз у вершин межальвеолярного гребня	
	Изменение рисунка вершин	
Состояние межзубной перегородки	Усеченность вершин	
	Полное рассасывание	
	Равномерное уменьшение высоты при сохранении кортикальной пластинки	
Состояние костной ткани альвеолярного отростка	Явления остеопороза	
	Деструкция спонгиозной ткани	
	Резорбция кости в виде «арок»	
	Диффузное разрежение	
	Очаговое рассасывание тела нижней челюсти	
	Зона склероза по периферии очага разрежения	
	Явления склероза	
	Уменьшение костномозговых пространств	
Мелкоячеистый рисунок кости		

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитокины (пг/мл)	1 (первичное)	2 (через 14 дней)	3 (через 6 месяцев)
	Десневая жидкость	Десневая жидкость	Десневая жидкость
ИЛ-1 $\beta$			
ИЛ-1Ra			
ИЛ-8			
ФНО- $\alpha$			

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Биохимические показатели	1 (первичное)	2 (через 14 дней)	3 (через 6 месяцев)
	Десневая жидкость	Десневая жидкость	Десневая жидкость
Каталаза (моль/л·мин)			
Супероксиддисмутаза (% инг., 10 мин)			
Малоновый диальдегид (ТБЧ) (усл. ед.)			
Общая антиоксидантная активность (мМ вит С)			

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2799012

## Способ прогнозирования риска развития хронического генерализованного пародонтита


Патентообладатель: *Зуб Анна Андреевна (RU)*Авторы: *Зуб Анна Андреевна (RU), Гайворонская Татьяна Владимировна (RU), Аюпова Ферида Сагитовна (RU)*

Заявка № 2022126859

Приоритет изобретения 14 октября 2022 г.

Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений  
Российской Федерации 30 июня 2023 г.Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает 14 октября 2042 г.*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат 429b6a0fe3853164ba96f83b73b4aa7  
Владелец *Зубов Юрий Сергеевич*  
Действителен с 18.05.2023 по 02.08.2024*Ю.С. Зубов*

Утверждаю  
 Проректор по учебной работе  
 ФГБОУ ВО КубГМУ  
 Минздрава России



/ Т.В. Гайворонская /

» \_\_\_\_\_ 2023 г.

### АКТ

#### Об использовании предложения в учебном процессе

**НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** «Алгоритм терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени с включением препарата «Хлорофиллипт»», «Способ диагностики риска развития хронического генерализованного пародонтита».

**НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ:** кандидатская диссертация «Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени».

**ИСПОЛНИТЕЛЬ:** заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор Гайворонская Татьяна Владимировна, аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Зуб Анна Андреевна.

**ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** с сентября 2022 г.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ:

Использование материалов для проведения занятий и лекций со студентами на кафедре стоматологии общей практики в рамках дисциплины «Пропедевтика стоматологических заболеваний».

Заведующий кафедрой  
 стоматологии общей практики  
 ФГБОУ ВО КубГМУ  
 Минздрава России,  
 д.м.н., доцент


А.В. Арутюнов

Автор предложения

А.А. Зуб



Утверждаю  
Проректор по учебной работе  
ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России



/ Т.В. Гайворонская /

\_\_\_\_\_ 2023 г.

### АКТ

### Об использовании предложения в учебном процессе

**НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** «Алгоритм терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени с включением препарата «Хлорофиллипт», «Способ диагностики риска развития хронического генерализованного пародонтита».

**НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ:** кандидатская диссертации «Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени».

**ИСПОЛНИТЕЛЬ:** заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор Гайворонская Татьяна Владимировна, аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Зуб Анна Андреевна.

**ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** с сентября 2022 г.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ:

Использование материалов для проведения занятий и лекций со студентами на кафедре терапевтической стоматологии в рамках дисциплины «Пародонтология».

Заведующий кафедрой  
терапевтической стоматологии  
ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России,  
д.м.н., доцент

А.А. Адамчик

Автор предложения

А.А. Зуб

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
«СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ  
ПОЛИКЛИНИКА №3»  
МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Утверждаю  
Главный врач  
ГБУЗ «Стоматологическая  
поликлиника №3» Минздрава  
Краснодарского края



Миносьян К.Э. /

2023 г.

АКТ  
Об использовании предложения

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: «Алгоритм терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени с включением препарата «Хлорофиллипт»».

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ: «Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор Гайворонская Татьяна Владимировна.

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: с сентября 2022 г.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ:

За период с 2019 по 2022 год в группе пациентов (80 человек), где применялся «Алгоритм терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени с включением препарата «Хлорофиллипт»», при котором проводили 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, нормализация клинических параметров, иммунологических и биохимических показателей происходила быстрее, в сравнении с традиционными методами терапии. Для домашнего применения препарат «Хлорофиллипт» (раствор спиртовой 1% в разведении с водой 1:5) назначался в виде аппликаций на слизистую десневого края 2 раза в день (утром и вечером) по 15-20 минут в течение 14 дней.

Результаты клинической апробации показали, что включение препарата «Хлорофиллипт» в схему традиционного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени способствует заметному и более быстрому улучшению клинических показателей состояния тканей пародонта и достижению стойкой ремиссии заболевания.

Зав. отделением

Автор предложения

А.А. Зуб

Утверждаю  
Проректор по учебной работе  
ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России



Т.В. Гайворонская /

\_\_\_\_\_ 2023 г.

### АКТ

#### Об использовании предложения в учебном процессе

**НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** «Алгоритм терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени с включением препарата «Хлорофиллипт»», «Способ диагностики риска развития хронического генерализованного пародонтита».

**НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ:** кандидатская диссертации «Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени».

**ИСПОЛНИТЕЛЬ:** заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор Гайворонская Татьяна Владимировна, аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Зуб Анна Андреевна.

**ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:** с сентября 2022 г.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ:

Использование материалов для проведения занятий и лекций со студентами на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в рамках дисциплин «Клиническая стоматология» и «Имплантология».

Заведующая кафедрой  
хирургической стоматологии  
и челюстно-лицевой хирургии  
ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Т.В. Гайворонская

Автор предложения

А.А. Зуб