

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

*На правах рукописи*

**Романенко Алина Рашитовна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА  
СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Сирак Сергей Владимирович

Краснодар – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>                                                                                                 | <b>5</b>  |
| <b>ГЛАВА 1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ<br/>ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>           | <b>16</b> |
| 1.1 Этиопатогенетические аспекты воспаления тканей пародонта .....                                                   | 16        |
| 1.2 Иммунологические аспекты воспаления тканей пародонта.....                                                        | 23        |
| 1.3 Воспаление, как главный фактор прогрессирующей деструкции тканей<br>пародонта .....                              | 26        |
| 1.4 Современные аспекты диагностики и лечения хронического пародонтита ....                                          | 29        |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>                                                                | <b>37</b> |
| 2.1 Общая характеристика проведенных исследований .....                                                              | 37        |
| 2.2 Краткая характеристика объема экспериментального исследования.....                                               | 42        |
| 2.3 Материалы и методы экспериментальной части исследования.....                                                     | 43        |
| 2.3.1 «Гиподинамическая» модель пародонтита .....                                                                    | 43        |
| 2.3.2 «Углеводная» модель пародонтита .....                                                                          | 47        |
| 2.3.3 Методы гистологического и иммуногистохимического анализа<br>экспериментального материала.....                  | 50        |
| 2.4 Материалы и методы клинического исследования .....                                                               | 51        |
| 2.4.1 Общая характеристика исследуемых групп больных .....                                                           | 51        |
| 2.4.2 Обследование больных.....                                                                                      | 52        |
| 2.4.3 Методы комплексной терапии хронического генерализованного<br>пародонтита в контрольной и основной группа ..... | 54        |
| 2.5 Материалы и методы лабораторной части исследования – определение<br>микротвердости костной ткани .....           | 58        |
| 2.6 Материалы и методы рентгенологического исследования.....                                                         | 59        |
| 2.7 Материал и методы биохимического исследования .....                                                              | 60        |
| 2.8 Материал и методы микробиологического исследования.....                                                          | 60        |
| 2.9 Материалы и методы электронно-микроскопического исследования .....                                               | 62        |
| 2.10 Материалы и методы статической обработки данных.....                                                            | 62        |

|                                                                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ АТРОФИИ ПАРОДОНТА И АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ И СПОСОБОВ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ .....</b> | <b>65</b>  |
| 3.1 Применение фармакотерапевтического комплекса при атрофии пародонта и альвеолярной кости челюсти крыс на «гиподинамической» модели хронического пародонтита.....           | 66         |
| 3.2 Применение фармакотерапевтического комплекса после хирургического лечения хронического пародонтита (на «углеводной» модели пародонтита) .....                             | 90         |
| <b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>                                                                                                                      | <b>98</b>  |
| 4.4 Разработка способа лечения пародонтита (патент № 2830653 от 25.11.2024 г.) .....                                                                                          | 110        |
| 4.2 Разработка способа лечения пародонтита (патент № 2830655 от 25.11.2024 г.) .....                                                                                          | 115        |
| 4.3 Оценка эффективности лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести по данным пародонтальных индексов до и после лечения .....     | 125        |
| 4.3.1 Клиническая оценка пародонтологического статуса больных контрольной и основной групп до начала лечения .....                                                            | 125        |
| 4.3.2 Клиническая оценка пародонтологического статуса больных контрольной группы через 1 и 6 месяцев после начала лечения.....                                                | 130        |
| 4.3.3 Клиническая оценка пародонтологического статуса больных основной группы через 1 и 6 месяцев после начала лечения.....                                                   | 132        |
| <b>ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЙ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ И УРОВНЯ АКТИВНОСТИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП .....</b>     | <b>137</b> |

|                                                                                                                                                       |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>                                                                                                                               | <b>157</b>     |
| <b>Выводы .....</b>                                                                                                                                   | <b>168</b>     |
| <b>Практические рекомендации .....</b>                                                                                                                | <b>170</b>     |
| <br><b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>                                                                                             | <br><b>172</b> |
| <br><b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>                                                                                                                    | <br><b>173</b> |
| <br><b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....</b>                                                                                                     | <br><b>199</b> |
| <br><b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>                                                                                                                           | <br><b>206</b> |
| Приложение А. Патенты на изобретения .....                                                                                                            | 206            |
| Приложение Б. Патенты на полезные модели .....                                                                                                        | 208            |
| Приложение В. Нормативные документы, регламентирующие проведение<br>учебных и экспериментальных работ с использованием<br>лабораторных животных ..... | 210            |

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Сохранение стоматологического здоровья населения является главной и неизменной целью всех лечебных мероприятий, направленных на купирование воспалительных заболеваний в полости рта. Несмотря на успехи в области профилактики пародонтита, данное заболевание по-прежнему остается одной из главных нерешенных проблем здравоохранения во всем мире, оказывающих негативное влияние на благополучие и качество жизни [200, 203].

На первом этапе воспаление в тканях пародонта возникает вследствие бактериальной инвазии под действием микробных токсинов [189], однако на дальнейшее развитие и прогрессирование заболевания огромное влияние оказывает иммунная реакция организма человека, которая целиком зависит от иммунологических и генетических факторов, а также образа жизни, гигиены полости рта и факторов внешней среды [201].

В этиологии и патогенезе хронического пародонтита, ведущего к резорбции альвеолярной кости, важное значение придают травматической окклюзии [46], микрогемодинамике [67], микрофлоре патологических карманов [5, 52, 125], липосахаридам грамотрицательных бактерий [73], металлопротеиназам [21, 171] и цитокинам биологических сред полости рта [19, 58], влияющих на процессы созревания, дифференцировки и активации остеокластов.

Современные методы лечения пародонтита предусматривают терапевтические и хирургические вмешательства в сочетании с использованием фармакотерапевтических средств, несмотря на тот факт, что резистентность к антибиотикам является основным побочным эффектом проводимой терапии [24, 32, 182]. Закономерным результатом изучения роли местных факторов полости рта стало создание новых лекарственных средств профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта, где основной упор, помимо антибактериального компонента, сделан на пародонтопротекторные и

остеотропные свойства препаратов [42, 130, 169]. Немаловажную роль в обосновании предлагаемых методов и средств терапии пародонтита исследователи отводят результатам лабораторных и экспериментальных исследований [2, 28, 68, 77, 102].

### **Степень разработанности темы исследования**

Исследования в области пародонтологии способствуют разработкам более эффективных методов лечения, все они направлены на улучшение результатов лечения, повышение качества орального здоровья пациентов и предотвращение прогрессирования заболеваний [111, 196]. Исследования в этой области позволяют специалистам более эффективно лечить воспалительные заболевания пародонта, улучшать прогнозы для пациентов и разрабатывать более эффективные стратегии лечения и профилактики.

Большинство инноваций проходят проверку в экспериментальных условиях, где у животных (чаще, у крыс) воспроизводят ту или иную модель патологии. Наиболее известными экспериментальными моделями пародонтита являются «локальная перекисная» [120] или «пероксидазная» [200], «иммунодепрессивная» [53], «фосфолипазная» [15], «углеводная» [175], «гиподинамическая» или «стрессорная» [66, 86, 129, 143].

В научных исследованиях замечены положительные результаты использования озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: озон обладает антимикробными и противовоспалительными свойствами, что может способствовать улучшению состояния тканей пародонта [62], некоторые исследования указывают на способность озона стимулировать процессы регенерации и заживления поврежденных тканей пародонта [36, 54, 131, 157]. Тем не менее, важно отметить, что эффективность озонотерапии может варьировать в зависимости от конкретных условий каждого пациента, стадии заболевания и других факторов: озон способен уменьшать воспаление тканей, что благоприятно влияет на заживление и обновление пародонтальных тканей, озон обладает способностью уничтожать бактерии, вирусы и грибки, что позволяет снижать количество

патогенов в пародонтальных карманах и препятствовать дальнейшему развитию инфекции [37].

При определении результатов в рамках интегральной оценки клинической эффективности проводимой терапии пародонтита важна роль морфофункциональных предикторов [27], таких, как  $\beta$ -дефензина-2 в десневой жидкости [88, 145], а также высокочувствительных маркеров и биохимических показателей, таких, например, как матриксные металлопротеиназы внеклеточного матрикса (ММР-8) [38, 134, 171]. Также большое значение исследователи придают изменению показателей метаболизма костной ткани, как одному из ведущих критериев эффективности лечения генерализованного пародонтита [33, 162].

Несмотря на явные успехи в исследовании причин возникновения прогрессирования пародонтита, по-прежнему, спорными и не до конца выясненными остаются механизмы прогрессирующей убыли альвеолярной кости у больных хроническим пародонтитом средней степени тяжести, особенно у лиц молодого и среднего возраста [9, 145]. В этой связи актуальным является поиск и создание новых лекарственных средств профилактики и лечения заболеваний пародонта, препаратов, лишенных побочных эффектов, которые обладают разнообразием биологических функций, среди которых выраженные антибактериальные, антиоксидантные, противовоспалительные свойства, пародонтопротекторный и остеотропный эффект, что может стать основой для определения дифференцированных подходов на этапах комплексного лечения. Данные о возможности применения различных фармакотерапевтических комплексов для профилактики воспалительно-атрофических изменений в тканях пародонта отрывочны, не полностью изучены, следовательно, нуждается в уточнении.

**Цель исследования** – повышение эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести путем включения в комплексную терапию мелатонина, витаминов D и A в сочетании с местным применением озонированного коллоидного серебра и стимулятора остеогенеза.

**Задачи исследования:**

1. Изучить механизмы развития атрофии пародонта и альвеолярной кости челюсти и способы ее фармакотерапевтической коррекции на «гиподинамической» модели пародонтита.
2. Установить сроки вторичной перестройки тканей пародонта после хирургического лечения на «углеводной» модели пародонтита.
3. Разработать способ лечения пародонтита средней степени тяжести, направленный на уменьшение количества пародонтопатогенных видов микроорганизмов в пародонтальном кармане и потенцирование репаративной регенерации альвеолярной кости.
4. Дать индексную оценку эффективности лечения больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.
5. Провести сравнительную оценку показателей пародонтальных индексов и уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне у больных в различные сроки после начала терапии.

**Научная новизна**

Впервые на большом экспериментальном материале воспроизведена «гиподинамическая» и «углеводная» модели пародонтита, позволяющие оценить эффективность разработанного фармакотерапевтического комплекса.

Впервые получены новые и уточнены уже имеющиеся данные о роли мелатонина, метаболитов витаминов А и D в условиях воспаления, изменении обмена веществ и перестройки минерализованных тканей челюстных костей при хроническом пародонтите.

В эксперименте на животных установлено, что использование фармакотерапевтического комплекса существенно повышает биомеханические свойства костной ткани челюстных костей, что подтверждается обнаружением в биоптатах зубочелюстных блоков крыс широкого пула трипотенциальных адипоцитарных, остеобластных и хондроцитарных клеток-предшественников, экспрессирующих  $CD45^+/CD34^+$ , виментин $^+$ /SM-актин $^+$  и тирозинфосфатазу, а также наличием сильных положительных корреляционных связей между

средними значениями микротвердости в различных зонах челюстей и активностью ММР-8 в слюне.

Впервые установлено, что под воздействием разработанного фармакотерапевтического комплекса после хирургического лечения пародонтита, сформированного по «углеводной» модели, реактивные процессы в лунке зуба экспериментальных животных протекают более интенсивно и завершаются полным восстановлением гистоструктур пародонтального комплекса к 6 месяцам после операции.

Впервые разработаны «Способ лечения пародонтита и периимплантита» (патент на изобретение № 2830655 от 25.11.2024 г.) и «Озонированный раствор коллоидного серебра для лечения пародонтита и периимплантита» (патент на изобретение № 2830653 от 25.11.2024 г.), позволяющие добиться уменьшения количества пародонтопатогенных видов микроорганизмов в пародонтальном и/или периимплантатном кармане, обеспечить усиление остеогенеза костной ткани альвеолярной кости, снижение частоты рецидивов и сокращение сроков клинического лечения заболевания (приложение А).

Впервые на основании данных динамики пародонтологических индексов установлена высокая эффективность разработанного фармакотерапевтического комплекса на системном и локальном уровнях.

Впервые в качестве дескриптора клинической эффективности проводимой терапии использовано наличие/отсутствие корреляционной связи между показателями активности матриксной металлопротеиназы в слюне больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени (ХГПССТ) с величиной индексов зубной бляшки по Silness и Н. Loe (PI), кровоточивости по Muhlleemann-Sukser (PBI) и глубиной пародонтального кармана (ГПК).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В ходе экспериментального исследования установлено, что разработанные «гиподинамическая» и «углеводная» модели пародонтита позволяют в динамике исследовать патофизиологические и патогистологические изменения в пародонте и костной ткани альвеолярных отростков челюстей.

В результате проведенных опытно-конструкторских работ впервые разработана оригинальная конструкция роторасширителя для лабораторных крыс, а также хирургический зажим для удержания и фиксации соединительнотканного трансплантата, защищенные патентами РФ на полезные модели № 225377 от 18.04.2024 г. и № 226639 от 14.06.2024 г. соответственно (приложение Б).

Разработанная методология экспериментального моделирования ХГПССТ расширяет возможности по оценке терапевтического потенциала уже существующих и разработке новых, перспективных методов и средств для лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Разработанный фармакотерапевтический комплекс обладает преимуществом перед уже существующими схемами лечения хронического пародонтита за счет сочетанного воздействия на патогенную микрофлору пародонтального кармана с обеспечением усиления замещения утраченной костной ткани альвеолярной кости стимулятором остеогенеза.

Выраженный антибактериальный эффект проводимой терапии ХГПССТ на местном уровне подтверждается снижением концентрации представителей *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, неферментирующих бактерий, анаэробной флоры, а также дрожжеподобных грибов (*Candida albicans*) в пародонтальных карманах ниже  $10^3$  КОЕ/мл (КОЕ - колониеобразующие единицы).

Выявленные закономерности наличия прямой корреляционной связи между уровнем активности матриксной металлопротеиназы в слюне с величиной PI ( $r=0,922$ ), РВІ ( $r=0,883$ ) и обратной корреляционной связь с величиной ГПК ( $r=-0,327$ ) являются основанием для персонифицированной лабораторной диагностики тяжести воспалительного процесса в пародонтальных тканях и степени вовлечения в атрофический процесс альвеолярной кости челюсти.

Новый методологический подход к оценке эффективности проводимой терапии пародонтита на основании данных пародонтологических индексов и уровня матриксной металлопротеиназы в слюне позволяют прогнозировать риск прогрессирующей дегенерации тканей пародонта.

## **Методология и методы исследования**

Структура проведенного исследования отличается последовательной сменой этапов, предусмотренных основными правилами современной доказательной и персонифицированной медицины: от эксперимента на животных до клинического применения разработанного фармакотерапевтического комплекса.

В экспериментальной части исследования использован метод экспериментального моделирования по рекомендациям Animal Research: Reporting In Vivo Experiments (ARRIVE) (в отношении рандомизации, условий содержания, обработки результатов с использованием «слепого» метода оценки, интерпретации результатов), в клинической части – метод прецизионной медицины с адаптацией врачебного подхода на основе прогнозируемого ответа организма пациента.

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

1. «Гиподинамическая» и «углеводная» модели экспериментального пародонтита позволяют получить репрезентативные данные о деструктивных и регенераторных процессах, приводящих к длительно протекающей перестройке кости при хроническом воспалении в пародонте.

2. Разработанный фармакотерапевтический комплекс положительно влияет на системные и местные факторы репаративной регенерации пародонтальных тканей.

3. Введение пародонтальный карман рассасывающейся нити, пропитанной в растворе из 50 частей коллоидного серебра, 30 частей  $\beta$ -трикальцийфосфата, 15 частей полифосфата натрия и 5 частей озона способствует уменьшению количества пародонтопатогенных видов микроорганизмов и усилению остеогенеза альвеолярной кости при ХГПССТ.

4. Положительная корреляция уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне с показателями ГПК, индексами PI и RVI свидетельствует о снижении риска прогрессирующей дегенерации тканей пародонта.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

В ходе исследования использованы методы персонифицированной доказательной медицины с достаточным размером выборки экспериментальных животных ( $n=130$ ), больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести ( $n=114$ ) и пациентов с интактным пародонтом ( $n=18$ ) для обеспечения требуемой статистической мощности с учетом абсолютных и относительных изменений, а также статистической достоверности ( $p$ ) с равномерным распределением на интервале 0-1 с заранее выбранным уровнем значимости  $p<0,05$  в доверительном интервале  $\pm 1,96$  стандартной ошибки.

В экспериментальной части исследования на лабораторных животных воспроизведены и протестированы «гиподинамическая» и «углеводная» модели хронического пародонтита, исследована микротвердость костной ткани по методу Vickers с помощью микротвердомера QATM Qness 60 EVO (Австрия) с пирамидальным индентором в диапазоне тестовых нагрузок 0,00245-613,1 Н с картированием поверхности исследуемых образцов в 2D/3D формате. Электронно-микроскопическое исследование проведено с использованием метода энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии на аппарате Magellan XHR 400L FE-SEM-21 с дисперсией призмы в режимах при оптимальной рабочей дистанции от 0,8 нм при 15 кВ до 1,5 нм при 200 В и разрешении в точке схождения от 0,8 нм при 15 кВ до 1,2 нм при 1 кВ.

Полученные в ходе эксперимента данные подвергались патогистоморфологическим исследованиям, включающим гистологическую, иммуногистохимическую и морфологическую оценку.

В ходе опытно-конструкторских работ разработан и апробирован новый фармакотерапевтический комплекс для лечения ХГПССТ, показавший высокую эффективность на экспериментальном и клиническом этапах исследования.

Проведены биохимические исследования ( $n=128$ ) показателей содержания металлопротеиназы в зависимости от проводимой терапии в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения и микробиологические исследования ( $n=1098$ ) содержимого пародонтальных карманов с определением пародонтопатогенной

микрофлоры, включая *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, представителей *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp., а также дрожжеподобных грибов (*Candida albicans*).

Результаты исследования подвергали статистической обработке на компьютерной программе BIOSTAT v 3.03, с использованием критерия  $\chi^2$  Колмогорова-Смирнова, обычного двухсторонний t-критерия Стьюдента (с поправкой Бонферрони), критерия Ньюмена-Кейлса (при числе сравнений больше 8) и критерий Крускала-Уоллиса (при равном числе наблюдений в группах), однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки-Крамера, метода ранговой корреляции Пирсона для сопоставления с показателями шкалы Чеддока, при значимом результате коэффициентов  $<0,8$ .

Материалы диссертационного исследования обсуждены на научно-практических конференциях, симпозиумах и форумах различного уровня: местных, региональных, всероссийских и международных, включая научно-практическую конференцию с международным участием «Неделя вузовской науки. Взгляд в будущее» (Москва, 2018), VI открытую международную научно-практическую конференцию «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Москва, 2019), конференцию молодых ученых «Фундаментальная медицина» (Ставрополь, 2019), IV международный конгресс по клинической стоматологии (Санкт-Петербург, 2020), международную научно-практическую конференцию «День высокой стоматологии в Республике Беларусь – 2020» в формате видеоконференции (Минск, 2020), конференцию с международным участием «Актуальные проблемы фундаментальной медицины и клинической стоматологии» (Ставрополь, 2022), IX Белорусский международный стоматологический конгресс (Минск, 2023).

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании сотрудников кафедры стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России).

### **Внедрение результатов исследований**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность частных и государственных лечебных учреждений г. Ставрополя. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты легли в основу материалов, внедренных в учебный процесс на кафедрах стоматологии и патологической физиологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, внедрены в практику и учебный процесс в ООО НПО «Институт экспериментальной медицины и новых образовательных технологий».

### **Личный вклад автора в исследование**

Соискателем лично проведен патентно-информационный поиск по исследуемой проблеме стоматологии, составлен план и очерчен круг научных источников для обзора литературы, разработана экспериментальная модель пародонтита. Статистический анализ полученных результатов проведен лично диссертантом, также самостоятельно осуществлены все экспериментальные разделы исследования, в практическое здравоохранение внедрены разработанные методы терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести. В союзе с научным руководителем проведен анализ и обобщение результатов экспериментальных и клинических исследований, сделаны выводы и практические рекомендации. Научные публикации, текст диссертации и автореферат написаны автором лично.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 9 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, 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, включая 3 патента на изобретение и 2 патента на полезную модель.

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 210 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, который включает 204 источника, из них 108 отечественных и 96 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 62 рисунками и 15 таблицами.

## ГЛАВА 1

# ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Этиопатогенетические аспекты воспаления тканей пародонта

Пародонтит – опасное хроническое инфекционное заболевание тканей пародонта, распространенность которого наравне с кариесом очень высока во всем мире [3, 16, 181]. Это заболевание обнаруживается практически во всех возрастных группах, но частота его выявления увеличивается с возрастом [15]. Клинические исследования показали, что пародонтит может не только оказывать тяжелое влияние на здоровье полости рта, но и влиять на возникновение и развитие многих системных заболеваний, например, имеющих сердечно-сосудистое или неврологическое происхождение [67].

На сегодняшний день бактериальная природа воспаления в пародонте не вызывает сомнений: воспалительная реакция в пародонтальных тканях является ответом организма на прикрепление, размножение и жизнедеятельность сообщества микроорганизмов в зубной бляшке (биопленке), располагающейся в над- и поддесневой области зуба и образующейся в результате химических преобразований зубного налета [102].

Над- и поддесневая зубная бляшка вызывает воспалительный и иммунный ответ организма, что в конечном итоге приводит к необратимому разрушению структурообразующих элементов пародонтального комплекса – собственно альвеолярной кости и периодонтальной связки [55].

Высокая влажность, постоянная температура и наличие пищи при отсутствии надлежащей гигиены полости рта – вот основные слагаемые «успеха» пародонтопатогенных бактерий, реакция же каждого конкретного носителя которых целиком зависит от генетических, иммунологических факторов и факторов окружающей среды [78]. Начинаясь, как легкое воспаление,

охватывающее только десну, при отсутствии лечения, неудовлетворительной гигиене полости рта и предрасположенности организма, гингивит переходит в необратимое заболевание (пародонтит), которое вовлекает в воспалительный процесс альвеолярную кость, зубную связку, и в конечном итоге приводит к потере зуба [90].

У любого пациента с ослабленным иммунитетом или пациента, восприимчивого к бактериальной инфекции, микробная инвазия пародонтопатогенных микроорганизмов, например, грамотрицательных анаэробных видов (таких, как *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*) из поддесневой зубной бляшки приводит к хроническому воспалению в пародонте [18].

По мнению L. B. Wong (2021), именно дисбиотические микробные сообщества, состоящие преимущественно из анаэробных бактерий, активно участвуют в возникновении и прогрессировании пародонтита, причем переход от состояния здоровья к болезни (а в нашем случае – пародонтиту) прямо коррелирует с повышенной микробной нагрузкой [203].

Следует отметить, что, невзирая на общий фенотип хронического воспаления в пародонте, у пациентов различного пола и возраста, непосредственные причины перехода гингивита в пародонтит индивидуальны, что требует для врача ясного понимания индивидуального молекулярного патогенеза и подбора терапевтических препаратов для стабилизации воспалительного процесса с учетом всех этиологических факторов [102].

Таким образом, пародонтит является опосредуемое хозяином бактерио-ассоциированное многофакторное воспалительное заболевание, переходящее в хроническую форму лишь тогда, когда местное воспаление, вызванное неконтролируемой бактериальной инвазией, сталкивается с сильным иммунным ответом организма хозяина, при слабой же иммунной защите воспаление приводит к быстро прогрессирующему пародонтиту и разрешается безвозвратной потерей зубов [6, 133].

Как считалось ранее, острый пародонтит прогрессирует с постоянной скоростью вплоть до перевода его в состояние ремиссии или потери зубов [4].

Как считает G. Kasnak (2019), наиболее характерным признаком пародонтита является активация остеокластогенеза и, как следствие, разрушение альвеолярной кости, которое носит необратимый характер и приводит к потере опоры зубов [180].

Так В. G. Loos (2020) сообщает, что среднегодовая скорость потери альвеолярного прикрепления при быстропрогрессирующем пародонтите составляет от 0,1 до 1 мм, в тоже время у пациентов с умеренно прогрессирующим пародонтитом потеря десневого прикрепления составляет от 0,03 до 0,6 мм, автор также сообщает о цикличности заболевания – вслед за коротким периодом манифестных проявлений воспаления, следуют довольно длительные периоды ремиссии [166].

По данным J. T. Marchesan (2020) резистентность организма к антибактериальным препаратам является основным побочным эффектом при попытках врача стабилизировать острый воспалительный процесс в пародонте и перевести его в состояние ремиссии [169].

По мнению Е. С. Дорогиной (2021) длительное и чрезмерное назначение пациентам антибиотиков для купирования воспаления в пародонте имеет негативный эффект в виде увеличения количества устойчивых к антибактериальным средствам пародонтопатогенных микроорганизмов, что вкупе со способностью бактерий к ингибированию плотности и патогенности своей популяции, приводит к аутоиндукции сигнальных химических систем, способных чутко реагировать на любые колебания плотности всей популяции изменениями в регуляции экспрессии своих генов [24].

Как считает I. Laleman (2020), подобная цепь негативных событий приводит к развитию устойчивой межбактериальной коммуникации внутри зубной бляшки, а предотвращение такой высокоорганизованной связи микроорганизмов между собой является наоборот, одним из самых высокоэффективных методов контроля за скоростью роста колоний бактерий в зубной бляшке и предотвращению

экспрессии основных факторов вирулентности от одного вида микроорганизмов к другому [155].

Как сообщает G. E. Salvi (2020) активация клеток иммунной системы организма в ответ на патологическую деятельность пародонтопатогенных микроорганизмов неизбежно вызывает высвобождение ферментов, ответственных за повреждение соединительной ткани и последующее разрушение всего комплекса пародонтальных тканей, включая круговую связку, альвеолярную кость и десну [189]. Автор считает, что решающую роль в вышеописанных процессах играют металлопротеиназы внеклеточного матрикса (ММП-8).

По мнению Т. Kwon (2021), другие липополисахариды наряду с вышеназванными факторами вирулентности пародонтопатогенных микроорганизмов, принимают участие в выработке провоспалительных цитокинов, таких, как фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин (IL-1 $\beta$ ) и простагландин E2 (PGE2), причем присутствие этих провоспалительных цитокинов и факторов поддержки воспаления стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ (ММП) макрофагами, фибробластами, соединительными эпителиальными клетками и нейтрофилами [153].

По данным Е. Е. Machtei (2021) ингибирование аутоиндуктивного потенциала происходит путем ферментативного гидролиза: для грамотрицательных микроорганизмов характерно использование N-ацилгомосеринлактона, а для грамположительных – пептидов [168]. Автор так же, как и Т. Kwon (2021), ссылается на важную роль металлопротеиназ внеклеточного матрикса в повреждении пародонта.

Известно, что ММП относятся к большой группе металлозависимых эндопептидаз, синтезируемых из клеток соединительной ткани [158], причем матриксные металлопротеиназы секретируются в виде латентных проферментов и активируются во внеклеточной среде. Их активация заключается в разрыве связи между цинком и цистеином, что вызывает блокирование ферментативной реактивности [202]. ММП-8 (нейтрофильная коллагеназа; коллагеназа-2)

собирается в специфические гранулы полиморфноядерных лейкоцитов, ММП-8 отвечает за разрушение коллагена I, II и III типа [14].

По данным S. E. Baumeister (2022), матриксные металлопротеиназы выступают как регуляторы степени развития и прогрессирования воспаления тканей пародонта, что предопределяет их роль в своевременной диагностике заболевания [116].

Л. А. Казеко (2023) указывает в своем исследовании на важную роль стромальной экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе хронического пародонтита [38].

По данным F. Cavalla (2017) предположили, что матриксные металлопротеиназы (ММП-8) являются основными ферментами, присутствующим *in situ* в ткани десны и слюнной жидкости, и, скорее всего, являются главным инициатором разрушения тканей пародонта при активном воспалении [171].

Остеокласты, как единственные и уникальные клетки организма, обладающие способностью к резорбированию кости, в значительной мере участвуют в резорбции альвеолярной кости при пародонтите, провоцируя дальнейший дисбаланс в гомеостазе соединительной ткани пародонта [22].

Как обнаружил в своем исследовании Т. Kwon (2021), в формировании и функционировании остеокластов важную регуляторную роль играет уровень экспрессии ангиопоэтиноподобного белка-4 (ANGPTL4), который в значительной степени связан с экспрессией гипоксией индуцированного фактора-1 альфа (HIF-1 $\alpha$ ), имеющего важное значение для запуска адаптационных механизмов организма к условиям гипоксии [153].

Индукция ANGPTL4 в условиях гипоксии с помощью HIF-1 $\alpha$  впервые обнаружена в сердечных миоцитах, впоследствии данный эффект обнаружен в других клетках, включая адипоциты, эндотелиальные клетки, хондроциты, моноциты, остеобласты и остеокласты [83].

Именно на остеобластах и Т-хелперах упомянутые выше провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , E2, PGE2) индуцируют экспрессию рецепторного активатора лиганда ядерного фактора RANK-L, который затем

взаимодействует с предшественниками остеокластов, что в конечном итоге приводит к образованию остеокластов и их созреванию, зрелые же остеокласты и опосредуют деструкцию альвеолярной кости [66].

К. Li (2016) считает, что остеокласты играют ключевую роль в регуляции костного ремоделирования, в том числе в альвеолярной кости пародонта. По мнению автора, гипоксия тканей, сопровождающаяся пародонтитом, может воздействовать на активность остеокластов, что приводит к ряду последствий: в условиях гипоксии тканей может происходить усиленная активация остеокластов, что связано с реакцией организма на воспалительный процесс, который может усиливаться из-за гипоксии. В результате взаимодействия остеокластов с гипоксией и воспалением может развиваться хронический пародонтит: постепенное разрушение альвеолярной кости может быть одним из характерных признаков этого заболевания [160].

Кроме этого, автор предположил, что пародонтит и гипоксия тесно связаны между собой, а образование и функция остеокластов опосредуется HIF-1 $\alpha$  через ANGPTL4, что помогает пониманию роли формирования локальной гипоксической среды, возникающей в тканях пародонта при воспалении, и объясняет механизм резорбции альвеолярной кости при пародонтите.

Следует отметить, что остеокласты играют ключевую роль в резорбции костной ткани: в условиях гипоксии, которая является характерной для воспалительных процессов, активация остеокластов может усиливаться, что приводит к более интенсивной разрушительной активности в области пародонта. В условиях гипоксии активация остеокластов может способствовать образованию костных дефектов вокруг зубов, что является одним из характерных признаков развивающегося пародонтита.

Как считает Е. Кӧнӧнен (2020), этиология хронического пародонтита подразумевает тесную связь воспаления с гипоксией тканей, при которой уровни парциального давления кислорода значительно ниже в воспаленной ткани пародонта, чем в здоровой [154]. По мнению автора, гипоксия может вызвать усиление иммунных реакций, в том числе активацию остеокластов. Это связано с

увеличением выделения воспалительных медиаторов, таких как цитокины, что способствует миграции и активации остеокластов.

Известно, что при прогрессировании воспаления тканей пародонта патологические процессы фиброза и тромбоза тканей, возникающие в результате длительной воспалительной активности, приводят к снижению уровня кровоснабжения очага воспаления, что в свою очередь, ведет к уменьшению снабжения кислородом всего пародонтального комплекса тканей [23, 170]. Кроме этого, ухудшение микроциркуляции в зоне пародонтита при гипоксии может привести к недостатку кислорода и питательных веществ, что стимулирует активность остеокластов в попытке восстановления равновесия в тканях. Гипоксия также может воздействовать на регуляцию экспрессии генов, включая гены, ответственные за дифференциацию и активацию остеокластов, что может усилить процессы разрушения костной ткани [16].

Помимо этого, в воспаленных пародонтальных тканях наблюдается значительная инфильтрация плюрипотентными клетками, что увеличивает общее потребление тканями кислорода [51, 169], в результате чего формируется среда с относительно низким содержанием кислорода, которая идеально подходит для роста патогенных микроорганизмов, таких как грамотрицательные анаэробные бактерии, а рост бактерий и их метаболитов снижает концентрацию кислорода в более глубоких слоях тканей пародонта – в основном, в области альвеолярной кости [19].

Таким образом, проведенный обзор мнений ученых об этиопатогенезе воспаления пародонтальных тканей указывает на многофакторность причин возникновения и прогрессирования пародонтита, ведущими из которых признана роль сообщества патогенных микроорганизмов в зубной бляшке, располагающейся в поддесневой области зуба и высвобождение ферментов, ответственных за повреждение соединительной ткани, причём на фоне сформированной при воспалении локальной гипоксической среды, активируются металлпротеиназы внеклеточного матрикса (ММП-8), провоспалительные цитокины и остеокласты, ответственные за последующее разрушение всего

комплекса пародонтальных тканей, включая круговую связку, альвеолярную кость и десну. В целом, гипоксия тканей может усилить активность остеокластов в развитии пародонтита, способствуя разрушению костной ткани в области воспаления. Понимание этих механизмов важно для разработки эффективных стратегий лечения пародонтита в условиях гипоксии.

## **1.2 Иммунологические аспекты воспаления тканей пародонта**

Известно, что даже в здоровом пародонте в тканях пародонта постоянно присутствуют иммунные клетки, их задачей является поддержание равновесия между макроорганизмом и микробиологическими субстратами полости рта, причем обладание синергетическим и динамическим взаимодействием на макро- и микроруровнях подчеркивается взаимной поддержкой активного иммунного ответа на любое внешнее влияние [80].

Увеличение колоний микроорганизмов зубного налета в тканях пародонта неизбежно приводит к воспалению и увеличению доли протеолитических и часто облигатно анаэробных видов, что инициирует хроническую воспалительную реакцию с нарушением гомеостаза, и, как следствие, к разной степени деструкции тканей пародонта. В ответ на изменение равновесия активизируются нейтрофилы – они начинают мигрировать через соединительный эпителий в десневую борозду и способствовать активной адгезии кератиноцитов на поверхности корня зуба, а также высвобождать в ответ на инвазию патогенных микроорганизмов противомикробные пептиды [134].

Как считает N. M. Leow (2022), при пародонтите через резидентные клетки кератиноциты, фибробласты, дендритные клетки и остеобласты инициируют продуцирование медиаторов иммунного ответа, в свою очередь, выделяемые ими факторы HIF-1 $\alpha$  регулируют остеокластогенез и резорбцию альвеолярной кости [157].

Фибробласты, дендритные клетки, остеобласты и кератиноциты являющиеся резидентами клеточного пула пародонтальных тканей, инициируют иммунный ответ за счет выработки  $\beta$ -дефенсинов, кателицидинов, хемокинов, ангиогенетических белков и провоспалительных цитокинов [170].

Одним из самых значимых элементов защиты является путь комплемента, который как синхронизирует, так и усиливает врожденный иммунный ответ путем дезактивации патогенных микроорганизмов за счет гиперактивации плюрипотентных клеток защитного ряда [112].

Как считает J. T. Marchesan (2020), чрезмерное выделение резидентными клетками упомянутых выше металлопротеиназ может либо индуцировать выход хемокинов и цитокинов из внеклеточного матрикса, либо полностью прерывать передачу сигналов к началу иммунного ответа. По мнению автора, именно взаимовлияние фибробластов и нейтрофилов представляет собой один из самых наглядных примеров разнонаправленного действия резидентных и иммунных клеток десны [169].

Способность некоторых дендритных клеток самодифференцироваться в остеокласты может влиять на степень резорбции альвеолярной кости челюсти при пародонтите.

Как считает А. И. Грудянов (2020), дендритные клетки в здоровом пародонте обладают высокой фагоцитарной способностью в отношении патогенной микрофлоры, а в условиях воспаления легко перемещаются в лимфатические регионарные лимфоузлы и активируют CD4<sup>+</sup> Т-клеток и потенцируют трансформацию Т-лимфоцитов в В-клетки, а также хелперные Th1, Th2, Th17 [21].

Ранее W. D. Grimm (2015) сообщал о том, что неконтролируемая активация некоторых клеточных ассоциаций пародонтопатогенных микроорганизмов способствует потере альвеолярной кости [123], а Е. А. Тихомирова (2022) исследуя уровни  $\beta$ -дефензина-2 в десневой жидкости установила, что их снижение является своеобразным предшественником дистрофии и прогрессирующего воспаления в пародонтальных тканях [88].

Известно, что первичную защитную систему в тканях пародонта образуют нейтрофилы, непрерывно мигрируя через соединительнотканый эпителий в десневую борозду. Подобная трансканевая миграция является ярким признаком воспалительного процесса, но при самых тяжелых формах пародонтита, связанных с воспалительно-деструктивными процессами в пародонте, на первый план вступают нарушения ключевых функций нейтрофилов, таких, как дефицит адгезии лейкоцитов (LAD-1) [171].

По мнению Н.Агоа (2017), именно недооценка роли нейтрофилов в борьбе с пародонтопатогенной бактериальной инфекцией, считается причиной чрезмерной деградации тканей пародонта при дефиците функции нейтрофилов за счет нарушения процесса миграции последних через соединительный эпителий в десневую борозду [112].

Противомикробные пептиды, такие как  $\alpha$ -дефенсины, обладают способностью убивать или ингибировать размножение бактерий. Их антимикробные свойства могут играть важную роль в контроле бактериальной флоры в полости рта. Рядом авторов отмечается, что противомикробные пептиды могут снижать уровень стимулирования адгезии бактерий к поверхностям, что может быть важным фактором в предотвращении прикрепления бактерий к зубным тканям и формирования биопленок. Влияние противомикробных пептидов на распространение кератиноцитов на поверхности зуба также представляет значительный интерес, поскольку снижение этого процесса может влиять на формирование тканевой реакции и уменьшение воспалительного ответа [13,60,127,140].

Таким образом, при разработке комплекса терапии хронического воспаления в пародонте необходимо учитывать важную роль баланса между микробиотой полости рта и макроорганизмом, акцентируя направляемые усилия на активизации собственных иммунных сил, поскольку нейтрализация патогенных микроорганизмов в тканях пародонта требует согласованной работы макрофагов, тучных клеток и нейтрофилов, а активация этих клеток является частью врожденного иммунного ответа. Синхронизация их действий способствует

эффективному уничтожению патогенов и поддержанию орального здоровья. По мнению большинства исследователей, ключевым фактором возникновения и прогрессирования пародонтита является инвазия бактерий и их токсинов, но на дальнейший патогенез заболевания в наибольшей степени влияют иммунные реакции самого организма. Исследования в этих областях помогают не только понять механизмы развития пародонтита, но и предоставить основу для разработки новых методов диагностики и лечения воспалительных заболеваний пародонта.

### **1.3 Воспаление, как главный фактор прогрессирующей деструкции тканей пародонта**

Воспалительный процесс и деструкция тканей пародонта неразрывно связаны между собой. Соединительнотканый эпителий полости рта осуществляет 2 основные функции: органообразующую и защитную [35]. В органообразующую функцию соединительнотканного эпителия полости рта основной вклад вносят молекулярные индикторы. Последние обеспечивают не только продукцию антимикробных пептидов, но все межклеточные взаимодействия. Они же отвечают за эпителиальный рост, активацию провоспалительных цитокинов, процессов адгезии и хемотаксиса [3, 87].

Прочное соединение между поверхностью корня зуба и десной, обеспечиваемое соединительнотканым эпителием, формирует защитную функцию слизистой оболочки полости рта, чем обеспечивается своеобразный барьер от продуктов жизнедеятельности и токсинов патогенной микробиоты полости рта [12, 154].

По мнению S-E. Baumeister (2022), соединительнотканый эпителий мигрирует в направлении апекса параллельно поверхности корня зуба. Как показали исследования автора, на фоне разрушения коллагена и образования патологических карманов, снижаются защитные функции пародонта. Активация

микроорганизмами факторов вирулентности (например, *P. gingivalis* gingipains) провоцирует хронизацию воспаления, что проявляется в клинике изменением консистенции и цвета мягких тканей, кровоточивостью десен [116].

Следует отметить, что согласно проведенным исследованиям, далеко не все перечисленные факторы приводят к развитию воспаления в пародонте. Само по себе воспаление пародонтальных тканей является скорее дополнительным фактором прогрессирования заболевания, чем значимым предшественником пародонтита [14, 86, 119].

Как показали исследования И. В. Фирсовой (2022), образование грануляционной ткани при формировании патологического пародонтального кармана может купироваться резидентными клетками, теми клетками, которые постоянно находятся в тканях. По мнению автора, в контексте пародонтита роль резидентных клеток, таких как макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы, заключается в нейтрализации патогенов и участии в воспалительных процессах [61].

Как показали результаты исследования Е. В. Щетинина с соавторами (2018), процессы активации макрофагов, тучных клеток и нейтрофилов способствуют синхронизации врожденного иммунного ответа, что помогает эффективно бороться с патогенами в условиях воспаления и гипоксии тканей пародонта, взаимодействие этих клеток играет важную роль в иммунном ответе на пародонтит, обеспечивая защиту тканей и участвуя в их восстановлении после воспалительных повреждений [66].

По сведению М. Sanz (2020), фагоцитарные клетки отвечают за нейтрализацию патогенных микроорганизмов, постоянно воспроизводя активные формы кислорода, протоферменты и другие антимикробные агенты [190].

В исследовании А. С. Talmac (2020) показано, что тканевые субстраты и эластазы, коллагенсодержащих металлопротеиназ способствуют разрушению коллагена I типа соединительной ткани в пародонте и системе пародонтально-периостального прикрепления [195].

По данным X. Qi (2023), при пародонтите любой степени тяжести ММР-8 является основной коллагеназой в тканях пародонта [144].

Как показало исследование J. J. Barb (2022), основными клетками, реализующими провоспалительную функцию цитокинов при нео-, ангио- и остеогенезе являются цитофиламенты IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ . Указанный эффект имеет место только в условиях снижения продукции остеокальцина и увеличения содержания в тканевой жидкости рецептора лиганда. Если же к данному процессу присоединяется ингибирование дифференцировки остеобластов за счет усиления цитофиламентной группы, формирование новой кости замедляется [196].

По данным M. P. Mills (2018), подобная деградация кости особенно наглядно прогрессирует на фоне повышения скорости образования зрелых остеокластов и снижения функции клеток, продуцирующих остеопротегерин [172].

При исследовании причин, приводящих к повреждению тканей периодонтальной связки и альвеолярной кости, H. Zhao (2020) обратил внимание на то, что деструкция пародонта приобретает необратимый характер именно тогда, когда плазматические клетки воспалительного клеточного инфильтрата проникают вглубь соединительнотканного компонента пародонтальных тканей [204].

По мнению А. И. Степановой (2019) резорбция альвеолярной кости является основным патологическим признаком пародонтита [89].

По данным F. Cavalla (2017) особенно активно вовлечены в разрушение альвеолярной кости ММР-1, ММР-8 и ММР-13 за счёт деградации коллагена типа I (основной тип коллагена в пародонте), в то время как две желатиназы (ММР-2 и ММР-9) осуществляют, в основном, разрушение денатурированного коллагена [171].

Кроме того, по сведению О. А. Успенской (2021), ММР-9 способствует миграции остеокластов, а ММР-13 запускает активацию остеокластов, что способствует деградации коллагена I типа [33].

Таким образом, пародонтит, как хроническое комплексное воспалительное заболевание, характеризуется прогрессирующим воспалением тканей пародонта, сопровождающееся разрушением альвеолярной кости и периодонтальная связки, связан с накоплением в поддесневой области зубного налета, размножением патогенных микроорганизмов, их токсинов и продуцированием в ответ на инвазию пародонтопатогенов высококонцентрированных протеиназ.

Дальнейшее прогрессирование пародонтита с быстрым (быстропрогрессирующее) или медленным (хроническое) течением и со стабильными периодами варьирует в зависимости от протяженности зоны поражения пародонта (локализованный или генерализованный) и в зависимости от готовности к ответу иммунных сил организма.

#### **1.4 Современные аспекты диагностики и лечения хронического пародонтита**

Как показано выше, этиопатогенез воспаления в тканях пародонта имеет многофакторную природу, поэтому для успешной терапии пародонтита врач должен понимать его этиологию, патогенез, учитывать все факторы риска, способствующие прогрессированию заболевания и тщательно соблюдать протоколы лечения.

По мнению О. О. Янушевича (2016), для успешного лечения пародонтита первостепенное значение имеет своевременная диагностика и профилактика, направленная, прежде всего, на устранение причин и снижение вероятности провоцирования основных факторов риска [53].

Как правило, диагноз «пародонтит» основывается на клинических и рентгенологических данных о прикреплении пародонта и потере альвеолярной кости. Важное значение имеют данные, получаемые с помощью пародонтальных индексов – специфических интерактивных числовых инструментов для

объективной оценки степени воспаления и прогрессирования деструкции тканей пародонта [22, 35, 40, 54].

Например, Н. А. Полушкиной (2020) весьма высоко оценивает возможности модифицированного пародонтального индекса по Russel для объективной оценки эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий у больных с хроническим пародонтитом [72].

По сведениям И. И. Синева (2020) в современной системе классификации пародонтитов оценивают, прежде всего, тяжесть заболевания. По мнению автора, при оценке скорости прогрессирования пародонтита необходим не только учёт всех факторов риска, но принятие во внимание потенциальной глубины поражения соединительнотканного компонента пародонта, который протекает с преимущественным поражением альвеолярной кости, как основной объекта поражения в воспалительно-деструктивном процессе [82].

По данным, полученным в исследовании Н. Б. Асташиной (2021) увеличение подвижности зубов приводит не только к коллапсу прикусной функции, но и к полной потере целой группы зубов, вовлеченных в генерализованный воспалительный процесс [64].

Сбор анамнеза позволяет выявить системные и местные факторы риска пародонтита, такие как сахарный диабет [60, 75, 103], ревматоидный артрит [70], язвенная болезнь [65], атеросклероз сосудов [30, 31], курение и алкоголизм [114].

Таким образом, первичная врачебная диагностика воспаления пародонтальных тканей складывается из комплексной пародонтологической (визуальной, инструментальной, индексной), рентгенологической оценки и анализа сопутствующей патологии.

Как считает В. Г. Атрушкевич (2018), комплексная пародонтологическая оценка включает несколько клинических параметров: оценку наличия зубной бляшки (визуально и с помощью окрашивания), глубину патологических карманов при зондировании, наличие кровоточивости при зондировании, степень рецессии десны, зубочелюстные деформации, распространение воспаления в зону фуркаций корней, подвижность зубов и окклюзионную травму [4]. Кроме этого,

для уточнения диагноза используют высокоинформативные пародонтальные индексы (индексы гигиены, гингивита, толщины зубного налета, воспаления, деструкции тканей).

Комплексная рентгенологическая оценка является частью начальной оценки пародонта для определения степени потери горизонтальной и вертикальной альвеолярной кости [2, 88, 118].

По мнению J. G. Deeb (2019), определение вовлеченности комплекса тканей пародонта в патологический процесс имеет ключевое значение: диагноз складывается из оценки степени прикрепления десны, количества зубов, включенных в патологический процесс и объем утраченной костной ткани альвеолярного отростка [130].

Не менее важным, по данным Л. Ю. Ореховой (2021) данные о микроциркуляции сосудов, представляют собой важный критерий состоятельности функционального статуса тканей пародонта [3].

Однако подавляющее большинство исследователей сходятся во мнении, что решающее значение для успеха лечения и долгосрочного сохранения зубов имеет поддерживающая фармакологическая пародонтальная терапия, проводимая через регулярные промежутки времени, и долгосрочное наблюдение за ее результатами [69, 77, 86].

Как показало исследование Е. А. Тихомировой (2022), наиболее эффективной является начальная терапия пародонтита, состоящая из осмотра, скейлинга и полировки корней: для участков инфицированных тканей с активным воспалением, выявленным при повторной оценке состояния пародонта, автор рекомендует использовать современную регенеративную или традиционную хирургическую терапию [93].

Поскольку сегодня очевидно, что пародонтит является хроническим многофакторным заболеванием, связанным с прогрессирующим разрушением опорного аппарата зуба из-за деятельности дисбиотического содержимого зубной бляшки, золотым стандартом лечения хронического пародонтита является

пародонтальный скейлинг (соскабливание), поддерживаемый как общей, так и местной антибиотикотерапией [21, 99, 119].

В тоже время, есть мнение, что интенсивное механическое лечение пародонта у пациентов с сильно поврежденными тканями пародонта может вызывать острую системную воспалительную реакцию и нарушать функцию эндотелия [147, 166].

Некоторые авторы, такие, как А. Ganguly (2021) рекомендуют использование в таких клинических ситуациях природных полимеров в составе оральных гелей, позволяющие удалять содержимое пародонтального кармана с минимальной операционной травмой [111].

Как считает Л. А. Филлипова (2017) и А. С. А. Халиловой (2020), по-прежнему актуальными являются неагрессивные методы экстирпации содержимого пародонтального кармана, например, основанные на применении озонотерапии в комплексном лечении генерализованного пародонтита [95, 96].

В ходе научно-практического исследования А. А. Куниным (2018) установлена высокая антимикробная активность медицинского озона на пародонтальные ткани при его применении в различных формах: в составе ополаскивателей, эликсиров, десневых повязок [44].

А. В. Сущенко (2020) при исследовании методов вторичной профилактики пародонтита получил данные о значительной эффективности ультразвуковой обработки пародонтальных тканей и корней зубов с применением озонированной воды, что позволило автору существенно расширить границы применимости данного метода терапии [92].

А. В. Митронин (2021) указывает на эффективность использования лазерных биомедицинских технологий в комплексном лечении генерализованной формы пародонтита, автор также сообщает о положительных результатах оптимизации метода озонотерапии в лечении воспаления в пародонтальных тканях [37, 57].

Как считает А. С. Халилова (2020), озонотерапия является весьма эффективным методом лечения воспаления в пародонтальных тканях [96].

Имеются научные данные Л. Ю. Ореховой (2018, 2023), которая сообщила о преимуществе метода оценки микроциркуляции пародонтальных тканей, основанных на применении различных форм препаратов озона при терапии воспалительных заболеваний пародонта [62, 63, 87].

С. Н. Нагорнев (2018) приводит данные о существенном повышении качества жизни у больных с хроническим пародонтитом после курса использования озона в сочетании с транскраниальной магнитотерапией [12].

С. В. Макова (2020) предложила проводить озонотерапию крови при первых клинических проявлениях воспаления пародонта у ортопедических больных, причем полученные данные позволили ей рекомендовать данный способ терапии в практику [49].

По мнению R.Deepthi (2020), озонотерапия в пародонтологии имеет большие перспективы практического применения, что особенно актуально при выборе адекватных методов терапии при воспалении пародонтальных тканей [131].

Как альтернативу озону Х. О. Омарова (2020) рассматривает диагностику и оценку степени поражения пародонта после гидроорошения тканей пародонта и промывания пародонтальных карманов йодобромной минеральной водой [11].

Е. R. Herrero (2018) указывает на важную роль медикаментозной терапии хронического пародонтита, способствующей ликвидации и/или снижения вирулентности микроорганизмов, образующих дисбиотическую биопленку (зубную бляшку), провоцирующую воспалительную реакцию пародонта [142].

Важное значение авторы придают укреплению общего и местного иммунитета, сообщая о высокой эффективности использования витаминов групп В, Р, А, Д [11,140], есть сведения об успешном применении мелатонина (гормона сна) в качестве проостеогенного агента [112], препаратов, способствующих улучшению кровообращения и устранению гипоксии тканей пародонта [130].

А. И. Грудянов (2020, 2022) в ходе последовательных исследований по апробации новых методов терапии при воспалении пародонтальных тканей

обнаружил положительный эффект иммуномодулирующего препарата на основе композиции мурамилпептидов и местного иммуномодулирующего препарата «Суперлимф» [21,22].

В свою очередь, М. В. Прокопенко (2021) сообщает о положительном результате использования фитопрепарата «Пародонтоцид» при лечении пародонтита [75], Ю. И. Пинелис (2019) с этой же целью успешно использовал кортексин [71], А. А. Попов (2021) – препарат «Метрогил Дента» [73], У. А. Саматов (2021) – «Анаспгель» [81], Л. Х. Дурягина (2023) – «Траумель-С» [26].

А. В. Шахов (2023) высоко оценивает эффективность топических бактериальных лизатов при лечении хронического пародонтита [101].

М. Alshehri (2023) рекомендует при хроническом пародонтите растворы на основе смеси хлоргексидина и эфирных масел [126], ранее И. М. Быков (2013) для лечения пародонтита и профилактики патологий твердых тканей зубов использовал зубные эликсиры на основе лекарственных трав [9], позже I. Laleman (2020) также обнаружил высокую эффективность ополаскивателей и зубных эликсиров для местного применения на основе натуральных продуктов для профилактики заболеваний пародонта [155].

Неплохие результаты получены при лечении хронического пародонтита с использованием фотодинамической терапии и диодного лазера.

О положительном эффекте фотодинамического воздействия на микрофлору патологического кармана сообщают В. Г. Атрушкевич (2018), А. А. Глотова (2022), А. Э. Макоева (2023), Ф. С. Хубаева (2023) [4, 17, 50, 105].

Об успешном применении диодного лазера пишут С. Л. Блашкова (2022), А. Г. Волков (2021) [7,70]. В. В. Акимов (2021) успешно использовал лазеротерапию в комплексной терапии хронического пародонтита [1], S. W. Sirak (2015), а затем J. G. Deeb (2019) получили независимо друг от друга данные о том, что облучение лазером содержимого пародонтального кармана снижает жизнеспособность микробов, особенно при использовании диодного

лазера в сочетании с орошением гипохлоритом натрия, хлоргексидином и перекисью водорода [167].

Ряд авторов указывают на отличные результаты адресной, локальной доставки противомикробных и антисептических средств терапии при лечении пародонтита, Ю. Л. Осипова (2020) и О. О. Яшушевич (2016) дают высокую оценку такого метода лечения [74, 53].

В своем фундаментальном обзоре роли физической и фармакологической терапии пародонтита Z. Liu (2022) пришел к выводу о том, что для усиления костной регенерации альвеолярной кости и предотвращения частых рецидивов заболевания необходим комплексный подход, сочетающий воздействие на все патогенетические звенья воспаления в пародонте [162].

Данное утверждение подтверждают многочисленные исследования отечественных [11, 21, 30, 37, 45, 56, 70, 81, 85, 93, 100] и зарубежных авторов [162, 169, 171, 180, 182, 194, 204]: любое противомикробное лечение снижает общее количество бактерий, долю пародонтальных патогенов, а также количество участков пародонтального комплекса, колонизированных патогенами, однако многие виды пародонтопатогенов при снижении уровня гигиены полости рта или ослабления иммунитета со временем возвращаются, провоцируя новые рецидивы воспалительных заболеваний тканей пародонта.

### **Резюме**

Как показал проведенный обзор литературы, этиопатогенез воспаления в тканях пародонта имеет многофакторную природу, пародонтит, как хроническое комплексное воспалительное заболевание, характеризуется прогрессирующим воспалением тканей пародонта, сопровождающееся разрушением альвеолярной кости и периодонтальная связки, связан с накоплением в поддесневой области зубного налета, размножением патогенных микроорганизмов, их токсинов и продуцированием в ответ на инвазию пародонтопатогенов высококонцентрированных протеиназ.

Для успешной терапии пародонтита врач должен понимать его этиологию, патогенез, учитывать все факторы риска, способствующие прогрессированию заболевания и тщательно соблюдать протоколы лечения.

Диагностические признаки пародонтита включают выявление воспаления десен, потери клинического прикрепления, рентгенологические признаки утраты объема и высоты альвеолярной кости, выявление участков пародонта с большой глубиной зондирования, подвижностью зубов, а также кровоточивостью при зондировании.

Возникающая в процессе проведения противовоспалительной терапии разница между степенью индукции и резорбции костной ткани имеет различную природу. Особое значение на фоне хронического воспаления в пародонте приобретает степень агрессии инфекции на фоне нарушения процессов репарации альвеолярной кости.

Основная цель пародонтологического лечения состоит в уменьшении количества зубного налета и снижения вирулентности микроорганизмов, его составляющих, с последующим системным контролем бактериальной нагрузки для остановки воспаления и предотвращения рецидива заболевания.

Таким образом, эффективная терапия хронического воспаления в пародонте невозможна без учета всех этиопатогенетических факторов возникновения и развития заболевания на индивидуальном уровне и внедрения персонализированных методов лечения. В этой связи разработка новых методов и средств терапии хронического воспаления в пародонтальных тканях, способствующих решению вышеназванных задач, является актуальным и необходимым научным изысканием.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая характеристика проведенных исследований

Подготовка и планирование клинико-экспериментального исследования, включая определение предмета, объема и объектов научно-исследовательских изысканий произведены в соответствии с планом, утвержденным на заседании коллектива кафедры стоматологии, проблемной комиссии и научно-координационного совета при ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава Российской Федерации.

План исследования:

##### 1. Подготовка и планирование:

- определение целей и гипотез исследования;
- разработка протокола исследования, включая выбор методов лечения и контрольных групп;
- получение необходимых разрешений и этических одобрений.

##### 2. Рекрутинг исследуемых:

- подбор пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом;
- обеспечение информированного согласия участников исследования.

##### 3. Базовая оценка:

- проведение клинического осмотра и оценка базовых показателей состояния пародонта (глубина карманов, индекс кровоточивости и др.);
- установление исходного уровня воспаления и поражения тканей.

##### 4. Рандомизированное распределение:

- разделение участников на группы случайным образом для обеспечения объективности результатов.

5. Лечение:

- применение выбранных методов лечения, включая протоколы с использованием озонотерапии, противомикробных пептидов, и других терапевтических подходов.

6. Динамическое наблюдение:

- регулярное мониторингирование изменений в состоянии пародонта на протяжении лечения;
- фиксация данных о реакции пациентов на проводимые методы.

7. Измерение результатов:

- клиническая оценка эффективности лечения (уменьшение воспаления, улучшение состояния тканей);
- измерение уровня бактериальной нагрузки и других микробиологических параметров.

8. Анализ данных:

- статистический анализ результатов, включая сравнение между группами;
- оценка статистической значимости изменений и эффективности примененных методов.

9. Интеграция экспериментальных данных:

- сопоставление клинических результатов с экспериментальными данными, такими как изменения в активации макрофагов, тучных клеток, и др.

10. Формирование выводов и публикация результатов:

- формулирование обобщенных выводов на основе данных исследования;
- подготовка и публикация научных статей с описанием методов и результатов.

11. Реализация практических рекомендаций:

- разработка практических рекомендаций для внедрения успешных методов лечения в клиническую практику.

## 12. Обсуждение исследования:

- обсуждение ограничений исследования, возможных направлений для будущих исследований, и практической значимости полученных результатов.

Научное исследование выполнено в рамках формулы и паспорта специальности 3.1.7 Стоматология, описание результатов включает опытно-конструкторские и экспериментальные изыскания, результаты которых явились обоснованием для клинического использования разработанного способа терапии хронического генерализованного пародонтита.

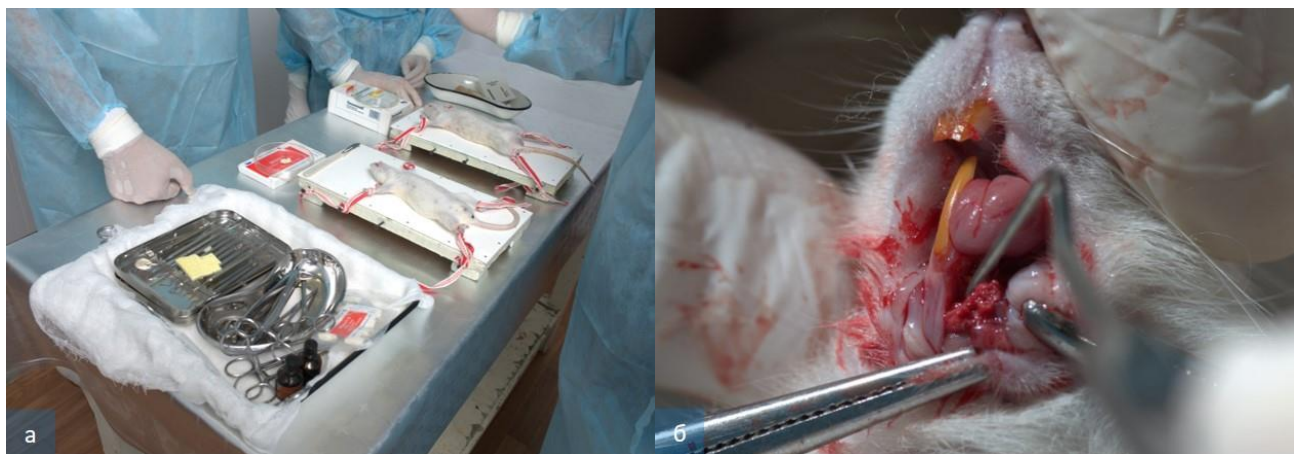
Объект исследования – ткани пародонта, костная ткань челюстей.

Предмет исследования – «гиподинамическая» и «углеводная» модели хронического пародонтита в эксперименте на животных (крысы), показатели пародонтальных индексов, уровень активности матриксной металлопротеиназы в слюне у больных в различные сроки после начала лечения разработанным фармакотерапевтическим комплексом.

Область исследования – фармакотерапевтические и хирургические методы обеспечения репаративной регенерации пародонтальных тканей и альвеолярной кости при лечении хронического генерализованного пародонтита (ХГП) в эксперименте и клинике.

Изучаемые явления: деструкция и атрофия связочного аппарата пародонта и альвеолярной кости крыс в эксперименте, индексные и биохимические показатели пародонтологического статуса у больных в клинике.

Экспериментальные исследования выполнены на базе вивариев федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» (ФГБОУ ВО СтГАУ) и ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. Клинические исследования выполнены на кафедре стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (рисунок 1).



Примечание – а – подготовка к проведению эксперимента; б – выполнение эксперимента

Рисунок 1 – Планирование и выполнение экспериментальной части исследования на лечебно-лабораторной базе вивария ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России

Структура экспериментальных, клинических и лабораторных исследований определялась последовательностью их проведения и общим дизайном исследования (таблица 1).

Таблица 1 – Дизайн исследования (экспериментальные, клинические и лабораторные этапы)

| Субъекты и объекты исследования                    | Перечень проведенных исследований                                                             | Кол-во |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Экспериментальные исследования                     |                                                                                               |        |
| Формирование «гиподинамической» модели пародонтита |                                                                                               |        |
| Крысы – интактная группа                           | Без вмешательства, без терапии                                                                | 15     |
| Крысы – контрольная, основная и группа сравнения   | Формирование хронического пародонтита на модели «гиподинамического» стресса                   | 45     |
| Крысы – контрольная группа                         | Без фармакотерапии                                                                            | 15     |
| Крысы – группа сравнения                           | Фармакотерапия витамином D                                                                    | 15     |
| Крысы – основная группа                            | Фармакотерапия разработанным фармакотерапевтическим комплексом из мелатонина, витаминов D и A | 15     |

Продолжение таблицы 1

| Субъекты и объекты исследования                                           | Перечень проведенных исследований                                                                                                                                                            | Кол-во |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Экспериментальные исследования                                            |                                                                                                                                                                                              |        |
| Формирование «углеводной» модели пародонтита                              |                                                                                                                                                                                              |        |
| Крысы – интактная группа                                                  | Без вмешательства, без терапии                                                                                                                                                               | 10     |
| Крысы – контрольная и основная группа                                     | Формирование «углеводной» модели хронического пародонтита                                                                                                                                    | 60     |
| Крысы – контрольная группа                                                | Хирургическое лечение (кюретаж) с ведением раны под кровяным сгустком                                                                                                                        | 30     |
| Крысы – основная группа                                                   | Хирургическое лечение (кюретаж) с заполнением раны гранулами двухфазной кальцийфосфатной керамики, состоящей из $\beta$ -трикальцийфосфата (ТКФ) и гидроксиапатита кальция в соотношении 1:3 | 30     |
| Всего:                                                                    |                                                                                                                                                                                              | 130    |
| Гистологические и иммуногистохимические исследования                      |                                                                                                                                                                                              |        |
| Препараты тканей пародонта, костной ткани, полученные в ходе эксперимента | Гистологические, морфологические и иммуногистохимические исследования                                                                                                                        | 1298   |
| Всего:                                                                    |                                                                                                                                                                                              | 1298   |
| Рентгенологические исследования                                           |                                                                                                                                                                                              |        |
| Экспериментальные животные                                                | Рентгенологический контроль на этапах экспериментального исследования                                                                                                                        | 116    |
| Больные с хроническим пародонтитом                                        | Рентгенологический контроль на этапах клинического исследования                                                                                                                              | 322    |
| Всего:                                                                    |                                                                                                                                                                                              | 438    |
| Клинические исследования                                                  |                                                                                                                                                                                              |        |
| Контрольная группа                                                        | Больные с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, у которых проводили терапию традиционными средствами                                                            | 36     |
| Основная группа                                                           | Больные с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, у которых проводили терапию разработанным фармакотерапевтическим комплексом                                     | 78     |
| Интактная группа                                                          | Пациенты с интактным пародонтом                                                                                                                                                              | 18     |
| Всего:                                                                    |                                                                                                                                                                                              | 132    |

## Продолжение таблицы 1

| Субъекты и объекты исследования                                                | Перечень проведенных исследований                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Кол-во |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Лабораторные исследования                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Больные хроническим генерализованным пародонтитом контрольной и основной групп | Биохимические исследования показателей содержания металлопротеиназы в зависимости от проводимой терапии в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 128    |
| Больные хроническим генерализованным пародонтитом контрольной и основной групп | Микробиологические исследования содержимого пародонтальных карманов с определением пародонтопатогенной микрофлоры, включая <i>Treponema denticola</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , представителей <i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., а также дрожжеподобных грибов ( <i>Candida albicans</i> ). | 1098   |
| Всего:                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 128    |
| Статистические исследования                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Результаты исследований в эксперименте и клинике                               | Компьютерная программа BIOSTAT v 3.03, критерий $\chi^2$ Колмогорова-Смирнова, обычного двухсторонний t-критерий Стьюдента (с поправкой Бонферрони), критерия Ньюмена-Кейлса (при числе сравнений больше 8) и критерий Крускала-Уоллиса (при равном числе наблюдений в группах), однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки-Крамера, метод ранговой корреляции Пирсона для сопоставления с показателями шкалы Чеддока, при значимом результате коэффициентов <0,8                                       | 1445   |
| Всего:                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1445   |

## 2.2 Краткая характеристика объема экспериментального исследования

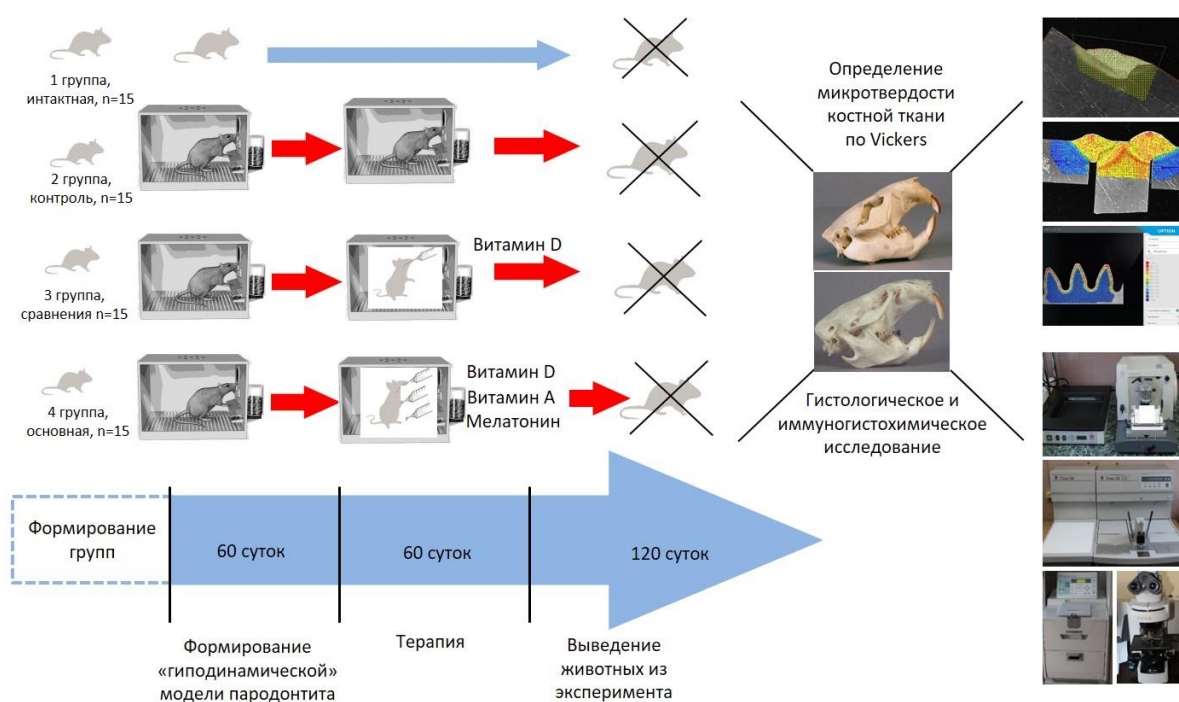
При выборе лабораторных крыс для формирования «гиподинамической» и «углеводной» моделей хронического пародонтита руководствовались требованиями, изложенными в соответствующих нормативных документах,

включая международно-правовые акты в сфере защиты лабораторных животных (приложение В).

## 2.3 Материалы и методы экспериментальной части исследования

### 2.3.1 «Гиподинамическая» модель пародонтита

В 1-ой серии эксперимента продолжительностью 120 суток использовались 60 белых лабораторных крыс, разделенных на 4 группы: 1-я – интактная, 2-я – контрольная (гиподинамический стресс без фармакотерапии), 3-я – группа сравнения (гиподинамический стресс + фармакотерапия витамином D), 4-я – основная (гиподинамический стресс + фармакотерапия мелатонином, витаминами D и A). Дизайн 1-ой серии проведенного экспериментального доклинического рандомизированного исследования приводится на рисунке 2.



Примечание – согласно рекомендациям ARRIVE

Рисунок 2 – Схема-дизайн первой серии эксперимента с формированием «гиподинамической» модели хронического пародонтита

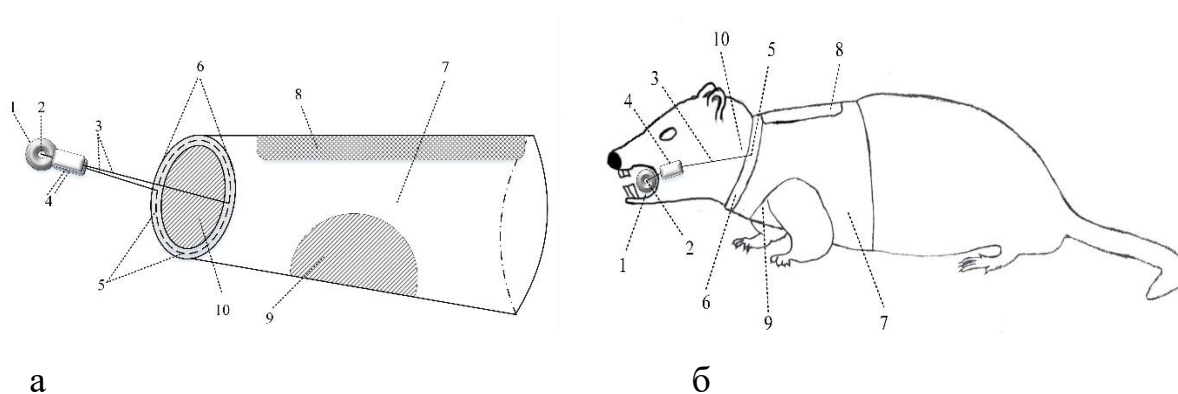
Критерии включения в опыт: самцы крыс без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений скелета, прошедшие антигельминтные мероприятия и 30-и дневный карантин в специализированной лаборатории вивария ФГБОУ ВО СтГАУ. В исследование включены экспериментальные животные с полностью сформированным хроническим пародонтитом.

Критерии не включения – в эксперимент не включали самок, а также лабораторные животные, вес которых отличался более, чем на 70 г.

Критерии исключения – из эксперимента исключались животные, которые травмировали орофациальную зону.

При получении результатов из специализированной лаборатории вивария ФГБОУ ВО СтГАУ производилось случайное распределение животных по группам методом «конвертов».

«Гиподинамическую» модель пародонтита у крыс моделировали по авторской методике, позволяющей радикально ограничивать двигательную и жевательную нагрузку на организм животного [68]. Моделирование патологии осуществляли путем использования стресс-индуцирующего устройства (рисунок 3).



Примечание – описание в тексте

Рисунок 3 – Схематичное изображение стресс-индуцирующего устройства

Каждую крысу помещали в клетку, площадью 0,018 м<sup>2</sup> на особь. Животные контрольной группы (2-я группа) находились в условиях гиподинамического стресса без терапии, крысы группы сравнения (3-я группа) в условиях

гиподинамического стресса получали на протяжении всего эксперимента витамин D из расчета 200 МЕ/кг массы тела животного. Для этих целей использовали препарат «Аквадетрим<sup>®</sup>», капли для приема внутрь, содержащие в 1 мл 15000 МЕ (международные единицы) колекальциферола, а 1 капля – 500 МЕ витамина D.

Предварительно 1 каплю препарата разводили в 5 мл физиологического раствора хлорида натрия. Полученный раствор по 0,5 мл вводили через гастральный зонд животному ежедневно на протяжении 60 суток. У животных опытной (4-ой) группы использовали фармакотерапевтический комплекс, содержащий мелатонин, витамины D и A.

Мелатонин (в виде препарата «Мелаксен<sup>®</sup>») использовали в виде парентеральных инъекций в вечерние часы из расчета 10 мг/кг массы тела животного, предварительно растворив таблетку в физиологическом растворе хлорида натрия. Витамин D применяли внутрь из расчета 200 МЕ/кг массы тела животного. Использовали капли для приема внутрь препарата «Аквадетрим<sup>®</sup>», содержащие в 1 мл 15000 МЕ колекальциферола, а 1 капля – 500 МЕ витамина D. Предварительно 1 каплю препарата разводили в 5 мл физиологического раствора хлорида натрия. Полученный раствор по 0,5 мл вводили через гастральный зонд животному ежедневно.

Витамин A применяли внутрь из расчета 500 МЕ на крысу. Для этих целей использовали препарат ретинола ацетата раствор в масле 3,44 % – 50 мл, содержащий в 1 капле 5000 МЕ витамина A. Предварительно 1 каплю препарата разводили в 5 мл физиологического раствора хлорида натрия. Полученный раствор по 0,5 мл вводили через гастральный зонд животному ежедневно. Перед введением внутрь растворы витаминов A и D смешивали и общее количество 1 мл вводили через зонд каждой крысе.

Из эксперимента животных выводили передозировкой эфира, выделяли верхнюю и нижнюю челюсти, которые освобождали от мягких тканей и фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина.

Степень атрофии альвеолярного отростка у всех крыс на верхней и нижней челюстях оценивали по 5-и балльной системе в области каждого из 3 моляров: 1-я степень – 1-2 балла, 2-я степень – 3 балла, 3-я степень – 4 балла, 4-я степень – 5 баллов, горизонтальную потерю альвеолярной кости оценивали путем измерения расстояния между цементно-эмалевой границей и гребнем альвеолярной кости, при оценке вертикальной атрофии дополнительно рентгенологически определяли степень потери костной ткани в смежных участках альвеолярного отростка, в области фуркации корней зубов и вершин межзубных костных перегородок (рисунок 4).



Примечание – а – подготовка к проведению эксперимента; б – после формирования гиподинамической модели пародонтита

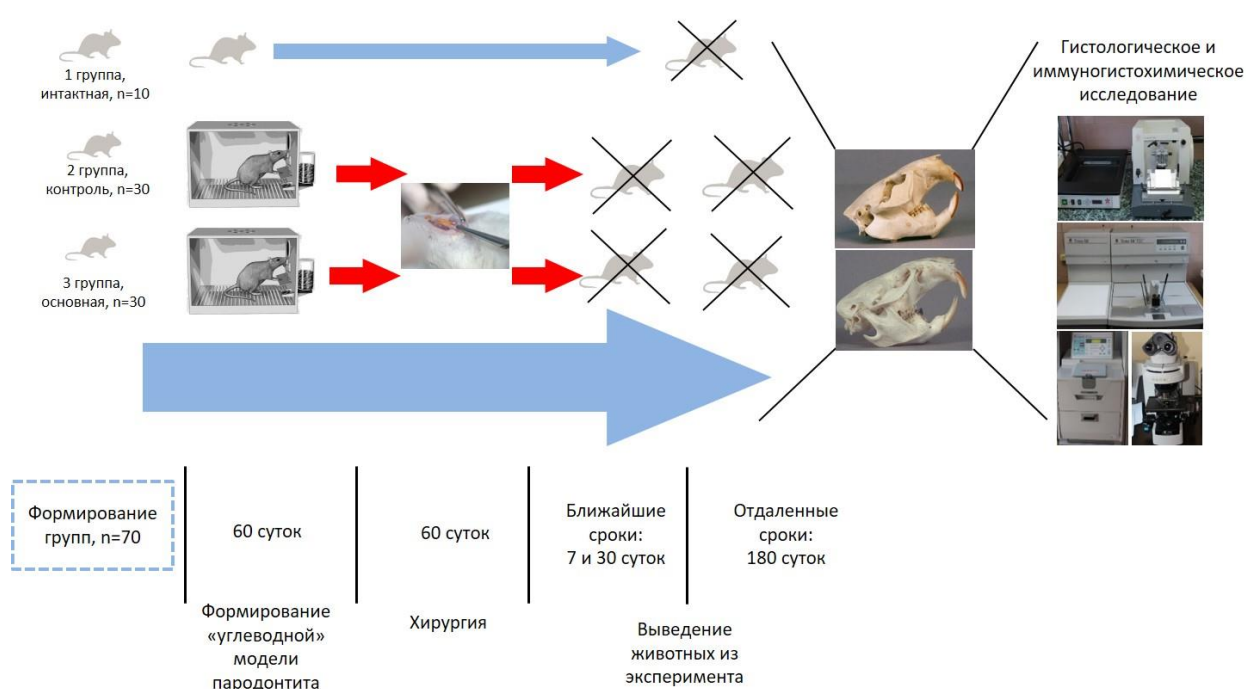
Рисунок 4 – Этапы экспериментального исследования гиподинамической модели пародонтита в первой серии эксперимента

Наблюдение за лабораторными животными после завершения моделирования гиподинамического стресса велось в течение 60 суток. Чистота клеток, комфортные условия животным обеспечивались ежедневно, без ограничений в корме и воде. Выведение животных из опыта производили согласно схеме-дизайну для каждой из 2-х серий эксперимента.

Все использованные животные никогда не подвергались воздействию иных тестов и лекарственных препаратов, кроме предусмотренных дизайном эксперимента.

### 2.3.2 «Углеводная» модель пародонтита

Во 2-ой серии эксперимента использовано 70 взрослых белых лабораторных крыс-самцов, весом 150–200 г, распределенных рандомизированным способом по 3 исследовательским группам: основной, контрольной и интактной. Дизайн 2-ой серии проведенного экспериментального доклинического рандомизированного исследования представлен на рисунке 5.



Примечание – согласно рекомендациям ARRIVE

Рисунок 5 – Схема-дизайн второй серии эксперимента с формированием «углеводной» модели хронического пародонтита

Критерии включения в опыт: самцы крыс без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений скелета, прошедшие антигельминтные мероприятия и 30-и дневный карантин.

Критерии не включения – в эксперимент не включали самок, а также лабораторные животные, вес которых отличался более, чем на 70 г.

Критерии исключения – из эксперимента исключались животные, которые травмировали орофациальную зону.

При получении результатов из специализированной лаборатории вивария ФГБОУ ВО СтГАУ производилось рандомное распределение животных по группам методом «конвертов».

Основную и контрольную группы составили 60 животных (по 30 особей соответственно), у которых формировали хронический пародонтит по авторской методике [69].

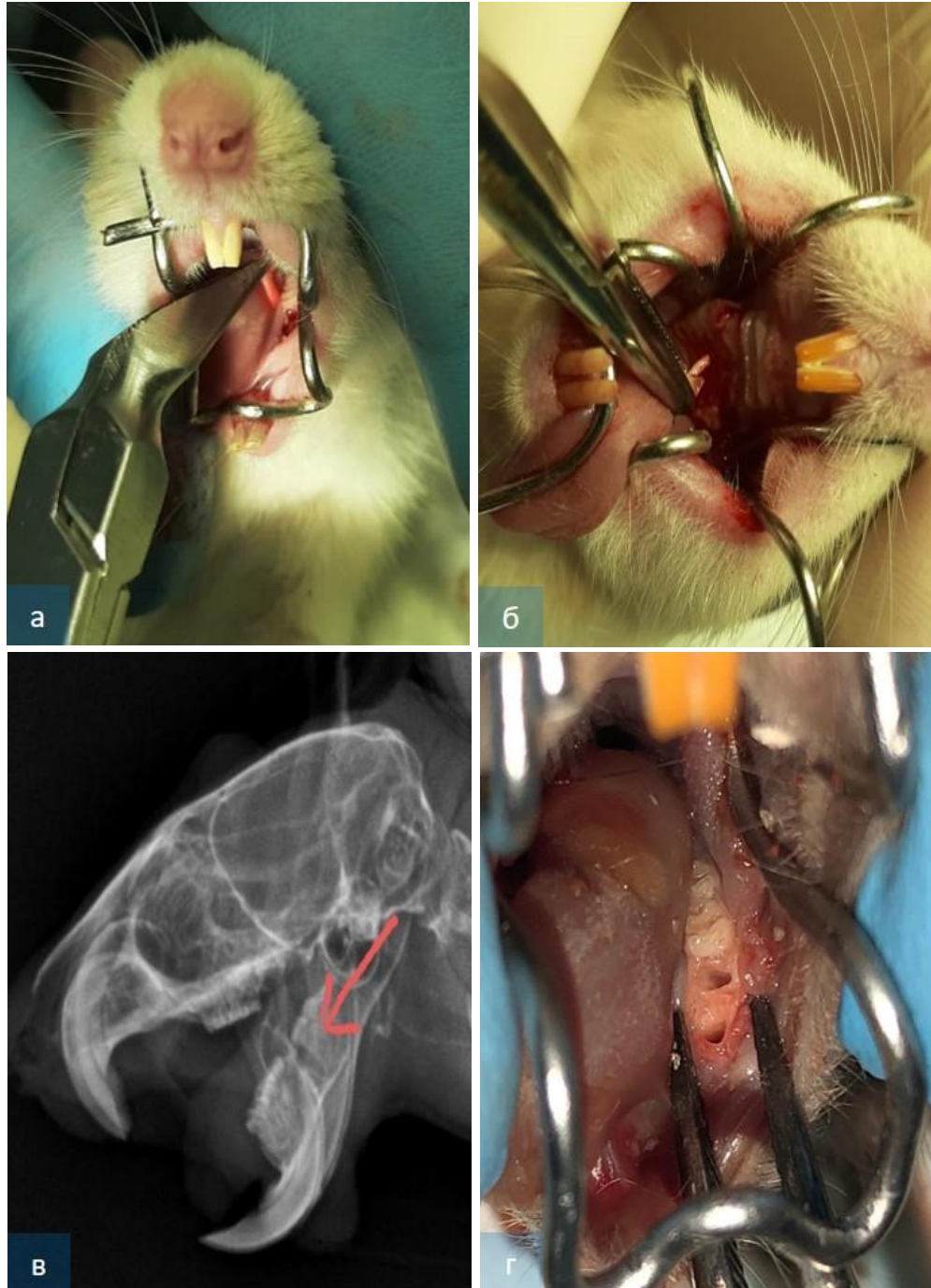
Суть метода: «углеводная» модель пародонтита предполагает создание дисбактериоза в полости рта за счет внутримышечного введения линкомицина гидрохлорида дозой 30 мг 100 грамм веса животного и локального поражения десен и тканей преддверия рта аппликацией суспензии пчелиного яда в дозе 2 мг на 100 грамм веса животного. Обязательным элементом модели является добавление к стандартному рациону питания перекисленного (прогорклого) нерафинированного подсолнечного масла, которое для этих целей медленно нагревали в присутствии 2% сульфата меди до достижения перекисного числа выше 42 ед. Длительность формирования «углеводной» модели – 60 суток.

Через 60 суток у животных основной и контрольной групп проводили кюретаж для удаления грануляций и патологически измененных тканей пародонта с помощью специальных инструментов – пародонтальных кюрет и миниэкстракторов (рисунок 6а), с использованием роторасширителя авторской разработки (рисунок 6б). В основной группе (30 животных) рану заполняли гранулами двухфазной кальцийфосфатной керамики, состоящей из  $\beta$ -трикальцийфосфата и гидроксиапатита кальция в соотношении 1:3. В контрольной группе животных (30 крыс) после формирования пародонтита проводили кюретаж и вели рану под кровяным сгустком без использования остеорепаративных средств.

Модель хронического пародонтита (одинаково для «гиподинамической» и «углеводной» моделей) считали сформированной при наличии патологических пародонтальных карманов глубиной 5 мм, резорбции межзубных костных

перегородок, зарегистрированных при рентгенологическом исследовании (рисунок 6в) и подвижности зубов 2-3 степени (рисунок 6г).

Интakтную группу составили 10 животных.



Примечание – а – использование пародонтального минизекстрактора (а), б – роторасширитель авторской разработки, в – резорбция межзубных костных перегородок, регистрируемая при рентгенологическом исследовании (отмечено стрелкой); г – лунки зубов, удаленных из-за подвижности 2-3 степени

Рисунок 6 – Этапы хирургического вмешательства во второй серии эксперимента

Сроки выведения животных из эксперимента после формирования «углеводной» модели пародонтита и хирургического его лечения – ближайшие (7 и 30 суток) и отдаленные (180 суток). Все животные содержались в индивидуальных проветриваемых клетках под искусственным освещением с 12-и часовым циклом день/ночь, без ограничения пищи и воды. Все использованные животные никогда не подвергались воздействию иных тестов и лекарственных препаратов, кроме предусмотренных дизайном эксперимента.

### **2.3.3 Методы гистологического и иммуногистохимического анализа экспериментального материала**

Проведение патогистоморфологических исследований для изучения изменений в тканях, включая оценку структурных и клеточных характеристик, проводили после отбора образцов тканей пародонта и костной ткани для последующего анализа, включающего гистологическую, иммуногистохимическую и морфологическую оценку.

После декальцинации образцов биоптатов тканей пародонта и альвеолярной кости в растворе Боуэна в течение 10 суток, их проводили по банкам спиртов восходящей плотности и помещали в ксилол (на 24 часа). Затем образцы заливали в среду «Гистомикс» (ф. Биовитрум, Россия) и изготавливали гистологические срезы толщиной 2-5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, Массону.

Для выявления антигенов проводили серию иммуногистохимических реакций с использованием специфических мышинных моноклональных антител к синаптофизину (на нейросекреторные везикулы в синапсах нейронов), виментину (на эктомезенхимные клетки и фибробласты), CD34 и CD45 (на эндотелиальные и гемопоэтические стволовые клетки) и Ki-67 (на пролиферирующие клетки на стадии интерфазы).

Иммуногистохимические реакции проводили на парафиновых срезах с применением высокочувствительной системы визуализации Reveal biotin-free polyvalent DAB (SpringBioScience, США), их интенсивность в каждом препарате контролировали под микроскопом Olympus BX45 со встроенным фотоаппаратом С 300 (Япония). Для микроскопии были использованы окуляры  $\times 10$ , объективы  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ . Морфометрические исследования проводили с использованием программы ВТМ (видео-тест-мастер) Морфология 4.0 для Windows (Россия).

## **2.4 Материалы и методы клинического исследования**

### **2.4.1 Общая характеристика исследуемых групп больных**

Для определения эффективности проводимой терапии обследовано 114 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, среди которых 67 женщин (59 %) и 47 мужчин (41 %). Для уточнения полученных данных дополнительно обследовали 18 пациентов с интактным пародонтом ( $n=18$ ).

В зависимости от проводимого лечения все 114 пациентов ХГПССТ разделены на 2 группы: основную и контрольную.

Основную группу составили 78 пациента (68 %), среди которых женщин оказалось 45 (57,7 %), мужчин – 33 (42,3 %). Контрольную группу составили 36 пациентов (32 %), среди которых 22 женщины (61 %) и 14 мужчин (39 %).

Критериями включения пациентов в группы исследования:

- хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести;
- возраст от 20 до 65 лет;
- добровольное информированное согласие на обследование и лечение.

Критерии исключения пациентов из клинических групп исследования:

- хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени;

– острые или обострение хронических инфекционных заболеваний, острые аллергические реакции, психические заболевания, предшествующая лучевая терапия костей скелета.

#### 2.4.2 Обследование больных

Обследование больных с ХГПССТ проводилось традиционными методами (инструментальный, рентгенологический, микробиологический, биохимический), среди которых основное место занимало определение степени вовлеченности пародонтальных структур в патологический процесс путем оценки воспаления с помощью пародонтальных индексов.

Для объективной клинической оценки состояния тканей пародонта определяли распространенность поражения твердых тканей зубов, рассчитывая индекс интенсивности кариеса по Клингману-Порту (КПУ), вычисляли суммарный гигиенический индекс Грина-Вермильона (ОHI-S) (Green, Vermillion, 1960) с учетом 2 компонентов – зубного налета и зубного камня (в баллах – от 0 до 3, в сумме – от 0 до 6); папиллярно-маргинально-альвеолярный (РМА) индекс средний (Shour I., Massler M., 1947) и РМА по Parma (Parma С., 1960), первый из которых характеризует интенсивность воспалительного процесса, а второй – его распространенность (РМА по Parma), в баллах – от 0 до 3 и в процентах – от 0 до 100 % соответственно; определяли степень подвижности зубов по шкале Миллера в модификации Флезара (Fleszar A., 1980), в баллах – от 0 до 3, а также осуществляли рентгенологический контроль с измерением средних показателей высоты межзубных костно-альвеолярных перегородок ( $R_{cp}$ ).

Для определения локального пародонтального статуса выбраны индексы PI – индекс зубной бляшки по Silness (1964) и Н. Loe (1967), PBI (papilla bleeding index) – индекс кровоточивости по Muhlleman-Sukser (1975), дополнительно оценивали глубину пародонтальных карманов при зондировании с помощью

градуированного пуговчатого пародонтального зонда (ф. Williams) и фуркационного зонда (зонд Nabers) (рисунок 7). Осмотр полости рта производили в определенной последовательности, начиная с визуального осмотра тканей десен для оценки (субъективно) наличия или отсутствия воспаления десен (с оценкой цвета и степени отека тканей), а также первичной оценки уровня гигиены полости рта (с оценкой наличия мягкого зубного налета и твердых конкрементов).



Примечание – а – «Williams»; б – «Nabers» зонд

Рисунок 7 – Пародонтальные зонды

При осмотре и зондировании последовательно оценивали каждый секстант, придерживаясь системного подхода: сначала осматривали и зондировали щечные поверхности зубов верхней челюсти (справа налево), затем небные поверхности (слева направо), затем щечные поверхности зубов нижней челюсти (справа налево), затем язычные поверхности (слева направо).

Измерение глубины зондирования регистрировали в 6 точках на каждый зуб (мезиально-щечная, средне-щечная, дистально-щечная, мезиально-небная, средне-небная, дистально-небная), причем кровотечение при зондировании регистрировали как «есть» и «нет» на каждом участке после зондирования.

При обнаружении потери эпителиального прикрепления (с помощью зондирования) оценивали подвижность зубов (методом качения инструментом или пальцем): 1-я степень – подвижность зуба менее 1 мм в горизонтальном направлении, 2-я степень – горизонтальная подвижность более 1 мм, 3-я степень – подвижность зуба в вертикальном направлении.

Диагноз «хронический пародонтит» ставили при наличии триады симптомов: обнаружении пародонтальных карманов с потерей эпителиального прикрепления, глубиной 4-5 мм с гнойным и/или экссудативным отделяемым, зубного камня (твердых и мягких зубных отложений), подвижности зубов 1-2 степени в сочетании с рентгенологическими признаками резорбции и атрофии альвеолярной части челюсти и межзубных костных перегородок.

Кроме этого, большое внимание уделяли сбору анамнеза, включая фиксацию наличие вредных привычек – табакокурения, употребления снаффов, снюсов, шпака и насвая (разновидности жевательного табака), а также наличия системных заболеваний, таких, как диабет.

Все полученные сведения субъективного и объективного характера заносили в специальную «пародонтологическую карту» больного, включающую зубную формулу и паспортные данные.

#### **2.4.3 Методы комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита в контрольной и основной группах**

Перед началом комплексной терапии проводилась предварительная подготовка пациентов ХГПССТ в контрольной (n=36) и основной (n=78) группах (всего 114), предусмотренная клиническими рекомендациями при диагнозе хронический генерализованный пародонтит в 4 посещения:

1 посещение – а) полное клиническое обследование пациента, включая зондирование пародонтальных карманов, рентгенологическое исследование для оценки состояния костной ткани, исследование слюны, а также измерение показателей воспаления и микробиологическое обследование; б) разработка на основе результатов диагностики и анализа состояния пациента индивидуального плана лечения, включающего механическую чистку зубов, хирургические вмешательства, применение антисептических растворов, антибиотиков; в) информирование пациента о предстоящем лечении, его этапах и ожидаемых

результатах; г) инструктирование пациента по правилам ухода за полостью рта в домашних условиях, включая правильную чистку зубов, использование межзубных щеток, зубных эликсиров, ополаскивателей и других средства гигиенического ухода.

2 посещение – а) контроль соблюдения пациентом гигиены полости рта, б) функциональное избирательное пришлифовывание для устранения преждевременных контактов;

3 посещение – а) проведение закрытого, открытого кюретажа, лоскутной операции в зависимости от показаний;

4 посещение – а) шинирование подвижных зубов с использованием стекловолоконной ленты при необходимости. Учитывая индивидуальные особенности состояния твердых тканей зубов, врачебные манипуляции по коррекции и устранению факторов, способствующих поддержанию воспалительных процессов в пародонте (нависающие края пломб, кариозные полости, клиновидные дефекты) – проводились параллельно с пародонтологическими процедурами.

Всего на предварительную подготовку пациентов отводилось от 2 до 4 недель в зависимости от тяжести заболевания.

После окончания подготовительных мероприятий в контрольной группе начиналась стандартная терапия в виде введения в пародонтальные карманы глубиной свыше 4 мм антисептического геля с 10 % метронидазолом и 2 % хлоргексидином биглюконатом после предварительного скейлинга и рутплейнинга. Срок проведения стандартной терапии и количество манипуляций определялись индивидуально, в зависимости от тяжести ХГП и достигаемого эффекта терапии.

Дополнительно пациентам контрольной группы в связи с необходимостью устранения агрессивного воздействия пародонтопатогенных микроорганизмов при хроническом генерализованном пародонтите назначали аппликации адгезивных стоматологических пленок «Диплен Дента Л» (с линкомицином) и «Диплен Дента М» (с метронидазолом) в домашних условиях.

Больным основной группы назначали разработанный фармакотерапевтический комплекс, включающий общую и местную (локальную) терапию.

Общая фармакотерапия у всех больных основной группы включала комплекс препаратов, который назначался в следующей технологии:

1. Мелатонин (Мелаксен) – 3 мг внутрь вечером с 18.00 до 19.00.
2. Эргокальциферол: начальная доза для всех пациентов – 5000 МЕ утром. Через 4 дня проводился контроль уровня витамина (25ОН витамин D) в крови. При достижении целевых показателей (60–100 нг/мл) терапию продолжали той же дозой. При выявлении уровня 25ОН витамин D 50 нг/мл и ниже дозу увеличивали до 7000 МЕ с еженедельным контролем и индивидуальным подходом к подбору доз. У пациентов с уровнем витамина в крови 100 и более нг/мл – переход на 3000 МЕ утром с последующим еженедельным контролем и индивидуальным подходом к подбору доз.
3. Ретинола ацетат в масле раствор 3,44% – по 10 капель (50000 МЕ) – 2 р/д утром и вечером.

Местная терапия проводилась по 2 схемам в зависимости от степени вовлечения в атрофический процесс альвеолярной кости челюсти (по данным рентгенологического исследования).

1-я схема (у больных ХГПССТ в условиях воспаления без выраженных явлений резорбции альвеолярной кости): после предварительного скейлинга и рутплеининга в пародонтальный карман вводили саморассасывающуюся нить, пропитанную лечебным раствором. Для получения раствора в стерильной чашке Петри смешивали 50 частей раствора коллоидного серебра, 30 частей  $\beta$ -трикальцийфосфата и 15 частей полифосфата натрия, затем к полученному раствору добавляли жидкий озон (от 1 до 5 частей).

Для получения жидкого озона использовали озонатор с капиллярной разрядной камерой для озонирования, типа «Озонатор GL-3189А 3 в 1 бактерицидный» или «Озонатор воды и воздуха Rottinger R2047», обеспечивающие дозированную подачу озона путем создания озоно-кислородной

смеси с концентрацией жидкого озона, регулируемой в различных пределах. Концентрацию озона в растворе коллоидного серебра определяли с помощью детектора «Медозон-254/5» (Россия), позволяющего определять концентрацию озона в широком диапазоне.

Все компоненты готового лечебного раствора для пропитывания рассасывающейся нити имели мелкодисперсный характер, что позволяло добиться однородной консистенции.

Приготовление готового раствора производили при комнатной температуре (19-24 °C), непрерывно помешивая пластмассовым шпателем до полного растворения компонентов и получения однородной консистенции в течение 2-3 минут, после чего погружали предварительно отмерянную по длине рассасывающуюся нить, соответствующую диаметру пародонтального кармана. Нить выдерживали в чашке Петри с готовым раствором 30 минут до ее полного пропитывания.

2-я схема (у больных ХГПССТ в условиях воспаления с выраженными явлениями резорбции альвеолярной кости): после предварительного скейлинга и рутплеининга в пародонтальный карман вводили саморассасывающуюся нить, пропитанную лечебным раствором. Для получения раствора в стерильной чашке Петри смешивали 50 частей раствора коллоидного серебра, 15 частей гидроксиапатита кальция, 15 частей энтеросорбента «Полисорб МП», 10 частей 1 % гиалуроновой кислоты и 10 частей йодоформа.

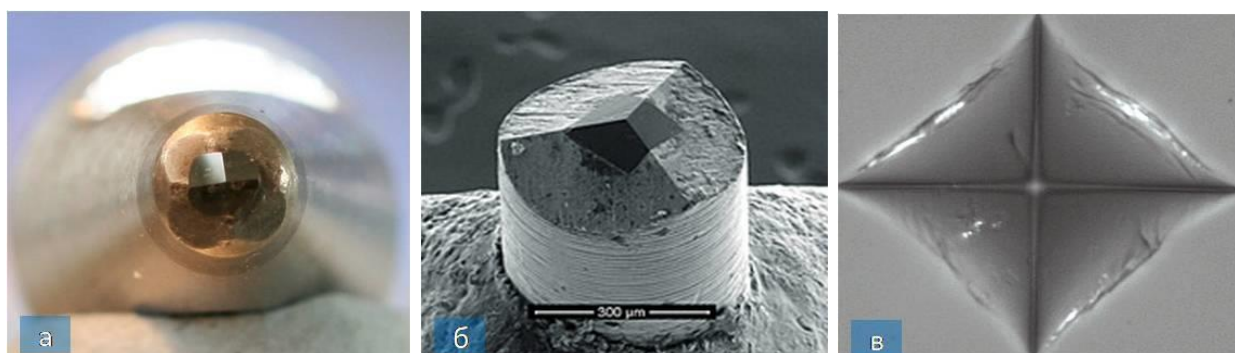
Приготовление комплекса производили при комнатной температуре (19-24 °C), непрерывно помешивая пластмассовым шпателем до полного растворения компонентов и получения однородной консистенции в течение 2-3 минут, после чего погружали предварительно отмерянную по длине рассасывающуюся нить, соответствующую диаметру пародонтального кармана. Нить выдерживали в чашке Петри с подготовленным комплексом 30 минут до ее полного пропитывания.

Всем пациентам основной и контрольной групп проводилась стандартная системная противовоспалительная и антибактериальная терапия (азитромицин, макролиды, нестероидные противовоспалительные средства).

Клиническая и индексная оценка эффективности проведенной терапии осуществлялась через 1 и 6 месяцев после начала терапии, в дальнейшем определялась клинической картиной и потребностью в медицинской помощи. Общее время наблюдения за пациентами от 1 до 3 лет.

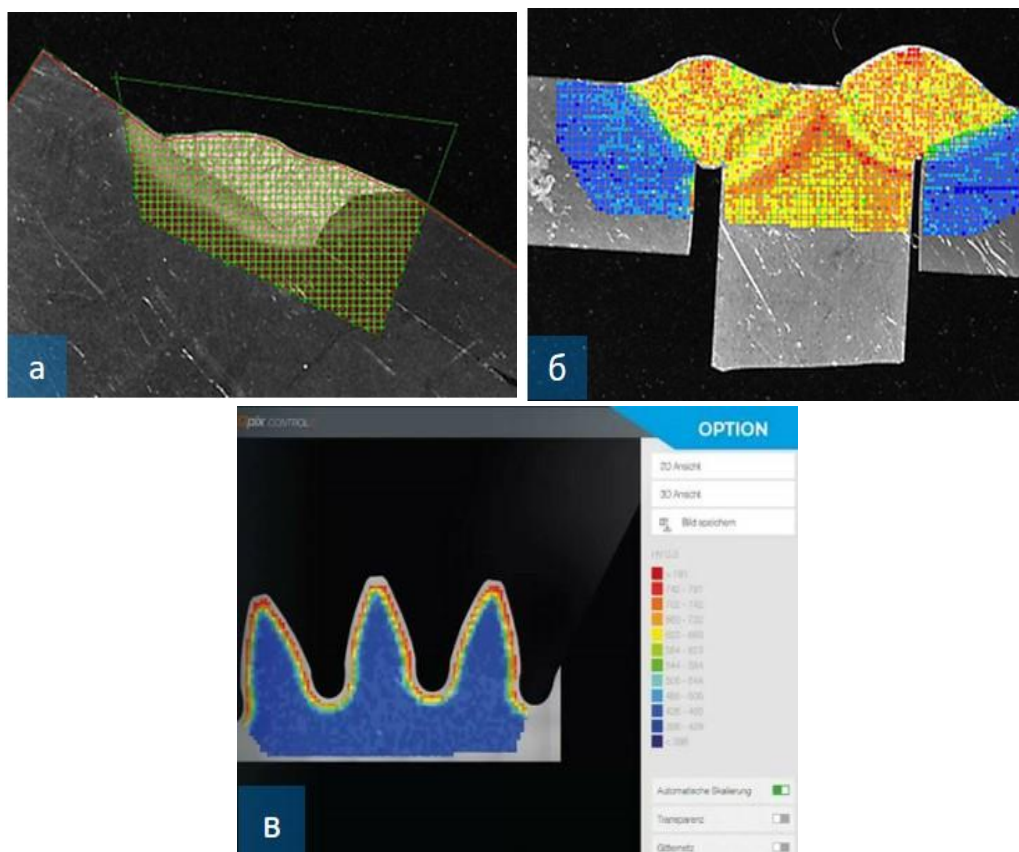
## 2.5 Материалы и методы лабораторной части исследования – определение микротвердости костной ткани

Микротвердость костной ткани определяли на отполированных сагиттальных шлифах челюстей, залитых в акриловые блоки. Исследование проводили в 5 зонах: в области межзубных костных перегородок, альвеолярной части челюсти, в теле челюсти, в угле челюсти и головке мышечкового отростка (для нижней челюсти), а также в клыковой и суставной ямках (для верхней челюсти). Микротвердость оценивали по методу Vickers с помощью микротвердометра QATM Qness 60 EVO (Австрия) с пирамидальным индентором (рисунок 8) в диапазоне тестовых нагрузок 0,00245-613,1 Н с картированием поверхности исследуемых образцов в 2D/3D формате (рисунок 9).



Примечание – а, б – по Vickers; в – отпечаток отиска индентора при увеличении x300

Рисунок 8 – Пирамидальный индентор для измерения микротвердости костной ткани по Vickers



Примечание – а – определением шага сетки зоны измерения; б – перевод в формат 2D; в – автоматическая цветовая идентификация зоны измерения

Рисунок 9 – Картирование поверхности образца костной ткани челюсти при оценке микротвердости по Vickers

## 2.6 Материалы и методы рентгенологического исследования

Рентгенологическое исследование проводили с использованием методов обзорной и прицельной близкофокусной рентгенографии. На рентгенограммах оценивали характер потери костной ткани (горизонтальный, вертикальный, регулярный, неравномерный), ее степень (в процентах) и оптической плотности (в единицах Хаунсфилда по специальной градуированной сетке), рассчитывали высоту межзубных костных перегородок. Кроме этого, оценке подлежали все виды апикальной патологии (разрежение, новообразование, дентикль), кариес и истончение эмали, свесы (выступы) эстетических реставраций, несъемные

ортопедические конструкции (культевые вкладки, мостовидные протезы и одиночные коронки) и дентальные имплантаты.

## 2.7 Материал и методы биохимического исследования

Оценку уровня активности матриксной металлопротеиназы (ММР-8) в ротовой жидкости (слюне) и десневой жидкости анализировали с помощью «PerioSafe<sup>®</sup>» (Dentagnostics, Jena, Germany) – диагностического теста для предотвращения пародонтальных заболеваний, который указывает на риск прогрессирующей дегенерации тканей пародонта.

Ротовую жидкость (слюну) собирали утром натощак путем сплевывания в мерные центрифужные пробирки в объеме 5 мл.

Забор десневой жидкости производили стандартными бумажными штифтами путем погружения их в десневую борозду (без усилия), десневой или пародонтальный карман, после чего штифты помещали в стерильные пробирки объемом 2,0 мл с 1,0 мл физраствора. Полученные образцы замораживали и отправляли в специализированную сертифицированную лабораторию сети «IN VITRO» (Ставрополь).

## 2.8 Материал и методы микробиологического исследования

Для идентификации пародонтопатогенной микрофлоры (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas* spp., представителей *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp.) использовали кровяной агар (для определения гемолитических особенностей возбудителей), соленый маннитоловый агар (специфичный для видов *Staphylococcus aureus*), ДНКазный агар (селективен к штаммам *S. aureus*, *S.*

intermedius и *S. hyicus*), для дрожеподобных грибов, таких, как *Candida albicans* – агар Сабуро.

Образцы экссудата из пародонтальных карманов инокулировали на комбинацию чашек с агаром для аэробных и анаэробных микроорганизмов. После инкубации в течение 24 часов колонии микроорганизмов тестировали с помощью пробирочных тестов на коагулазу с 0,5 мл кроличьей плазмы с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) (Becton Dickinson Biosciences, Sparks, MD, США) и ДНКазных тестов (Oxoid, Харлем, Нидерланды).

Идентификацию микроорганизмов, полученных в ходе исследования, проводили по их морфологическим и биохимическим признакам согласно общепринятым методикам (непрямой метод), а также с помощью идентификационных тест-полосок API bioMerieux: API Candida, API Staph., API 20 Strep., API 20 E, API 20 A, API 20 C AUX (прямой метод).

Количественное исследование микрофлоры: уровень обсемененности микроорганизмами оценивали в колониеобразующих единицах на 1 мл (КОЕ/мл), что позволило определить плотность населения патогенных микроорганизмов в образцах.

Всего прямым и стандартным методами проведено 1098 определений. В целом, 98,4 % результатов совпали для изолятов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, расхождения составили 1,6 %.

Обнаружение концентрации представителей *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, неферментирующих бактерий, анаэробной флоры, а также дрожеподобных грибов, таких, как *Candida albicans* в пародонтальных карманах ниже  $10^3$  КОЕ/мл считалось положительным результатом терапии.

Все перечисленные этапы позволили получить исчерпывающую информацию о состоянии тканей пародонта, выявить патологические изменения, определить виды микроорганизмов и оценить их количественное содержание.

## 2.9 Материалы и методы электронно-микроскопического исследования

Электронно-микроскопическое исследование проводили на сканирующем (растровом) электронном микроскопе (СЭМ) с получением изображения в оттенках серого (в автоэмиссионном режиме) и в спектре электронно-стимулированной люминисценции (в термоэмиссионном режиме) с использованием метода энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии на аппарате Magellan XHR 400L FE-SEM-21 с дисперсией призмы в режимах при оптимальной рабочей дистанции от 0,8 нм при 15 кВ до 1,5 нм при 200 В и при разрешении в точке схождения от 0,8 нм при 15 кВ до 1,2 нм при 1 кВ (рисунок 10).



Рисунок 10 – Сканирующий электронный микроскоп  
Magellan XHR 400L FE-SEM-21

## 2.10 Материалы и методы статической обработки данных

Статистическую обработку данных проводили в компьютерной программе BIOSTAT v 3.03, с использованием критерия  $\chi^2$  Колмогорова-Смирнова, обычного двухстороннего t-критерия Стьюдента (с поправкой Бонферрони), критерий

Ньюмена-Кейлса (при числе сравнений больше 8) и критерия Крускала-Уоллиса (при равном числе наблюдений в группах).

Использование методики расчета однофакторного дисперсионного анализа для определения статистической значимости различий средних значений микротвердости в различных зонах нижней и верхней челюсти до и после терапии при моделировании пародонтита для выявления статистически значимых различий между средними значениями в нескольких группах вследствие того, что количество исследуемых групп оказалось больше 2 ( $n=4$ ). Порядок работы с методикой ANOVA:

1. Формулировка гипотез: нулевая гипотеза ( $H_0$ ): средние значения микротвердости в разных зонах нижней и верхней челюсти до и после терапии одинаковы; альтернативная гипотеза ( $H_1$ ): средние значения микротвердости в разных зонах нижней и верхней челюсти до и после терапии различаются.

2. Проведение ANOVA: расчет суммы квадратов между группами и внутри групп, определение степеней свободы, расчет значения F-статистики, которое позволяет определить, есть ли статистически значимые различия между группами.

3. Оценка статистической значимости: анализ значимости F-статистики с использованием критического значения и уровня значимости (0.05). Пост-хок анализ (при необходимости): если ANOVA выявляет статистически значимые различия, можно использовать пост-хок анализы (тест Тьюки) для определения конкретных пар групп, в которых есть различия.

4. Интерпретация результатов: определение наличия статистически значимых различий между группами зон нижней и верхней челюсти до и после терапии.

5. Представление результатов: результаты ANOVA и при необходимости, пост-хок анализов представлялись в виде графиков и/или таблиц.

Для последующего одновременного попарного сравнения значений всех групп использовали апостериорный тест Тьюки-Крамера. Для оценки влияния проведения терапии или ее отсутствия на изменение микротвердости в различных

зонах нижней и верхней челюсти, проведен корреляционный анализ средних показателей интактной, контрольной и опытных групп. Оценка проводилась по методике ранговой корреляции Пирсона, полученные коэффициенты ( $r_{xy}$ ) сопоставлялись с показателями шкалы Чеддока, значимым результатом считали значения коэффициентов  $<0,8$ .

### ГЛАВА 3

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ АТРОФИИ ПАРОДОНТА И АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ И СПОСОБОВ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ**

Для углубленного исследования механизмов прогрессирующей резорбции альвеолярной кости при пародонтите, а также для понимания возникающих закономерностей и факторов, влияющих на степень репаративной регенерации утраченных тканей у пациентов, исследователю необходимо разобраться с различными аспектами патологического процесса в пародонте у животных, для чего наилучшим образом подходят экспериментальные модели.

Среди множества существующих и известных современной науке экспериментальных способов воспроизведения пародонтита, наиболее точно копирующими воспалительно-дистрофические изменения в пародонте и альвеолярной кости челюсти, являются «гиподинамическая» и углеводная» модели [40, 107].

Современная наука считает стресс одним из важнейших факторов риска возникновения многочисленных заболеваний [35, 107]. Длительное ограничение физической (двигательной) активности, также известное как «гиподинамический стресс», неблагоприятно влияет на зубочелюстную систему, что выражается в развитии патологии пародонта, изменении обмена веществ и перестройке в минерализованных тканях [109, 126, 131].

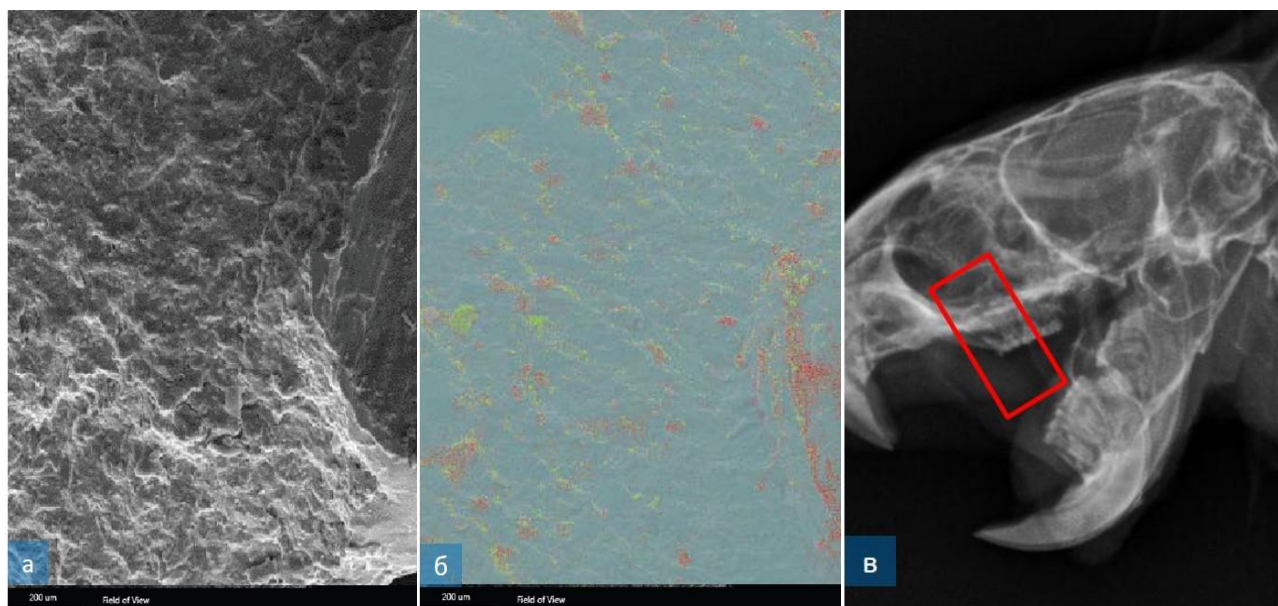
Для профилактики изменений скелета в условиях гиподинамии используют такие препараты, как кальцитонин, соматотропный гормон гипофиза и ретаболил, которые оказывают непродолжительный эффект [5]. Кроме того, к недостаткам этих препаратов относятся возникновение иммунного ответа, развитие привыкания или явлений непереносимости. Поэтому необходимы дальнейшие поиски препаратов, лишенных этих недостатков. В этом отношении заслуживают внимания метаболиты витаминов А и D, которые используются в эксперименте

для уменьшения неблагоприятного влияния длительного ограничения двигательной активности на скелет [63, 104]. Данные о возможности применения различных фармакотерапевтических комплексов для профилактики изменений в тканях пародонта в этих условиях отрывочны и, хотя имеются доказательства того, что любой хронический стресс отрицательно влияет на заживление ран и регенерацию тканей, влияние гиподинамического стресса на степень атрофии челюстных костей еще не полностью изучено в литературе и, следовательно, остается спорным.

### **3.1 Применение фармакотерапевтического комплекса при атрофии пародонта и альвеолярной кости челюсти крыс на «гиподинамической» модели хронического пародонтита**

Задачей первой серии эксперимента стало исследование механизмов развития атрофии пародонта и альвеолярной кости челюсти на «гиподинамической» модели пародонтита и способов ее профилактики.

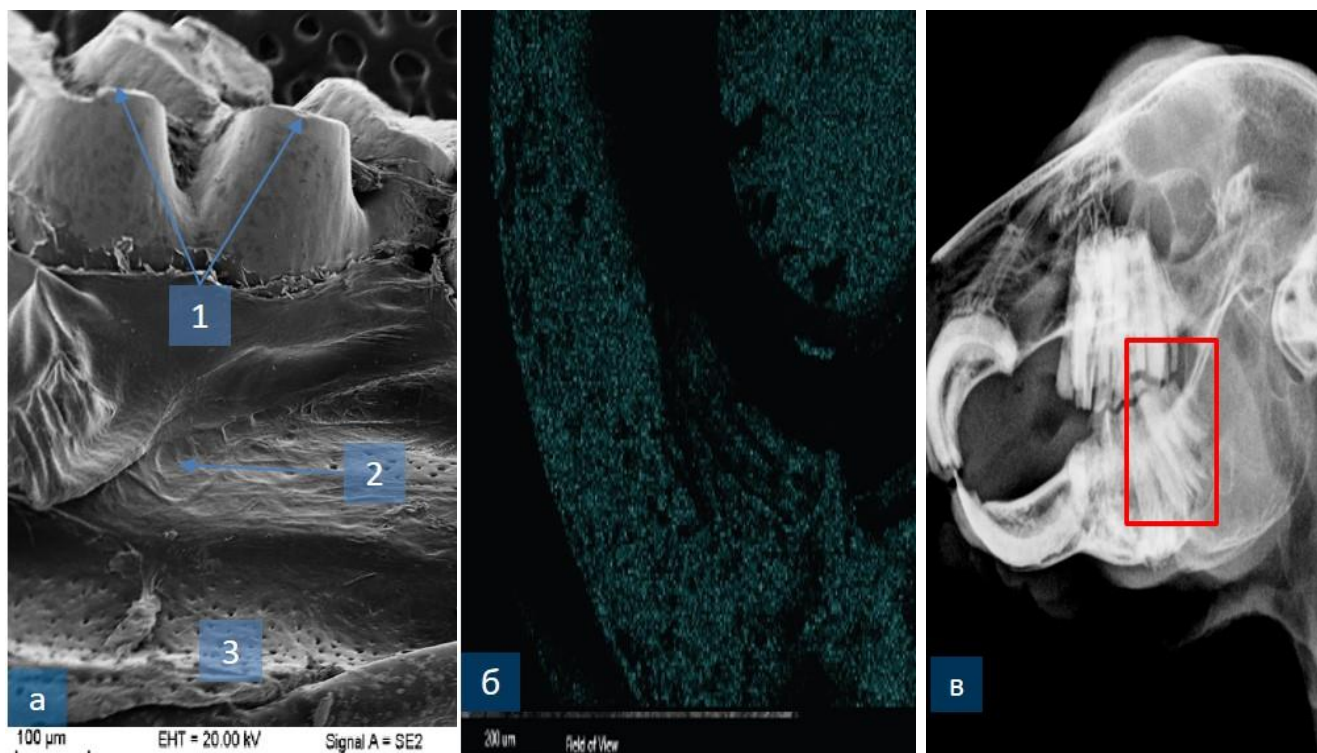
Через 120 суток эксперимента у крыс интактной группы наблюдалась физиологическая атрофия альвеолярного отростка (возрастная инволюция). Этот процесс оказался неодинаково выражен в области разных зубов: у 1-го зуба нижней челюсти контрольных крыс атрофия отмечена в 15,2 % случаев, у 2-го – в 23,4 %, у 3-го – в 12,9 %. Атрофия 1-ой степени в области 1-го моляра наблюдалась у 18,4 % животных, в области 2-го – у 12,6 %, а в области 3-го – у 3,9 % (рисунок 11). Наиболее часто отмечалась атрофия 2-ой степени, особенно в области 3-го зуба (у половины животных). Характерно, что в интактной группе не зарегистрировано животных с атрофией альвеолярного отростка, достигающей 4-ой степени. У 13,6 % животных атрофии альвеолярного отростка не зарегистрировано.



Примечание – а – автоэмиссионный режим; б – термоэмиссионной режим; в – зона 1 моляра верхней челюсти. Результаты электронно-микроскопического исследования. Сканирующая электронная микроскопия с дисперсией призмы 2 мкм/эВ и разрешением в точке схождения 0,8 нм при 15 кВ

Рисунок 11 – Микрофотограмма равномерной (физиологической) атрофии альвеолярного отростка в группе интактных животных

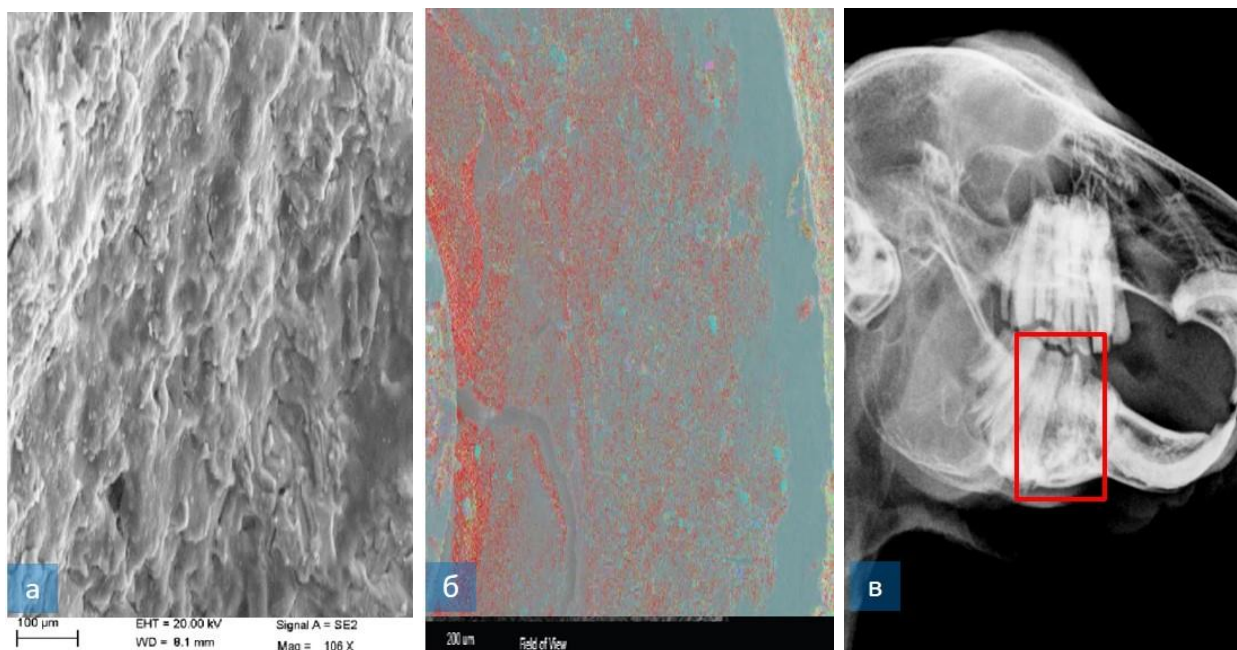
Под влиянием гиподинамического стресса (2-я группа) в контрольной группе животных с интактным пародонтом не выявлено. Резко увеличилось число животных со 2-ой степенью атрофии: в области 1-го зуба она выявлена у 34,4 % крыс, в области 2-го и 3-го – у 25,6 %. В 13,8 % и 12,6 % случаев наблюдались животные с атрофией 4-ой степени в области 2-го и 3-го зубов соответственно (рисунок 12). Атрофия 4-ой степени встречалась в области альвеолярного отростка, соответствующего 1-му зубу в 13,6 % случаев. Таким образом, в условиях 60-суточной гиподинамии наблюдалось увеличение частоты и степени атрофии альвеолярного отростка у всех животных.



Примечание – а – автоэмиссионный режим; б – термоэмиссионной режим; в – зона 3 моляра нижней челюсти; 1 – выраженная патологическая стираемость бугров 3 моляра нижней челюсти; 2 – изъеденный край маргинальной части прикрепленной десны; 3 – альвеолярная кость. Результаты электронно-микроскопического исследования. Сканирующая электронная микроскопия с дисперсией призмы 0,8 мкм/эВ (а) и 2 мкм/эВ (б) и разрешением в точке схождения 0,8 нм при 15 кВ

Рисунок 12 – Микрофотограмма патологической атрофии альвеолярного отростка в контрольной группе животных

Введение витамина D животным, находившимся в условиях гиподинамического стресса (3-я группа), оказало умеренный профилактический эффект. В зависимости от степени атрофии у каждого из 3-х больших моляров получены следующие результаты: в области 1-го зуба атрофия выявлена у 29,6 % крыс, в области 2-го и 3-го – у 17,9 %. В 11,2 % и 9,3 % случаев наблюдались животные с атрофией 4-ой степени в области 2-го и 3-го зубов соответственно (рисунок 13).

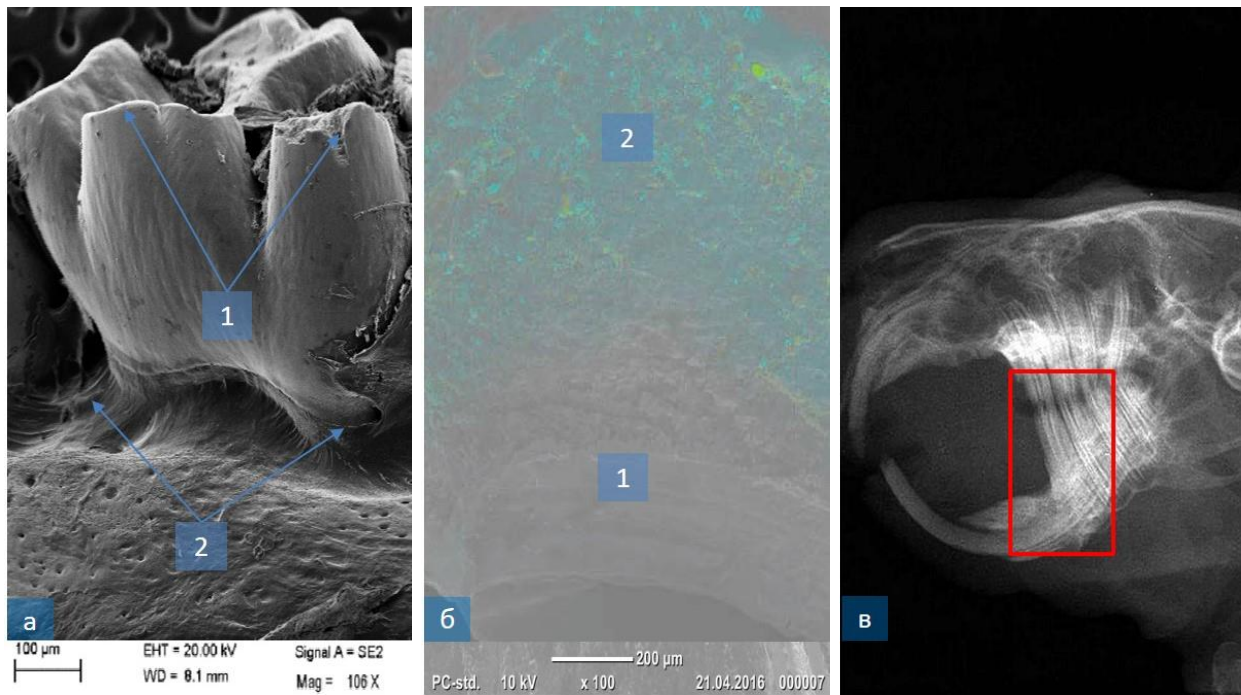


Примечание – а – автоэмиссионный режим; б – термоэмиссионной режим; в – зона 3 моляра нижней челюсти; 1 – выраженная патологическая стираемость бугров 3 моляра нижней челюсти; 2 – изъеденный край маргинальной части прикрепленной десны; 3 – альвеолярная кость. Результаты электронно-микроскопического исследования. Сканирующая электронная микроскопия с дисперсией призмы 0,8 мкм/эВ (а) и 1 мкм/эВ (б) и разрешением в точке схождения 0,8 нм при 15 кВ

Рисунок 13 – Микрофотограмма патологической атрофии альвеолярного отростка в группе сравнения животных

Атрофия 4-ой степени встречалась в области альвеолярного отростка, соответствующего 1-му зубу в 9,6 % случаев. В 22,7 % случаев атрофии альвеолярного отростка не зарегистрировано.

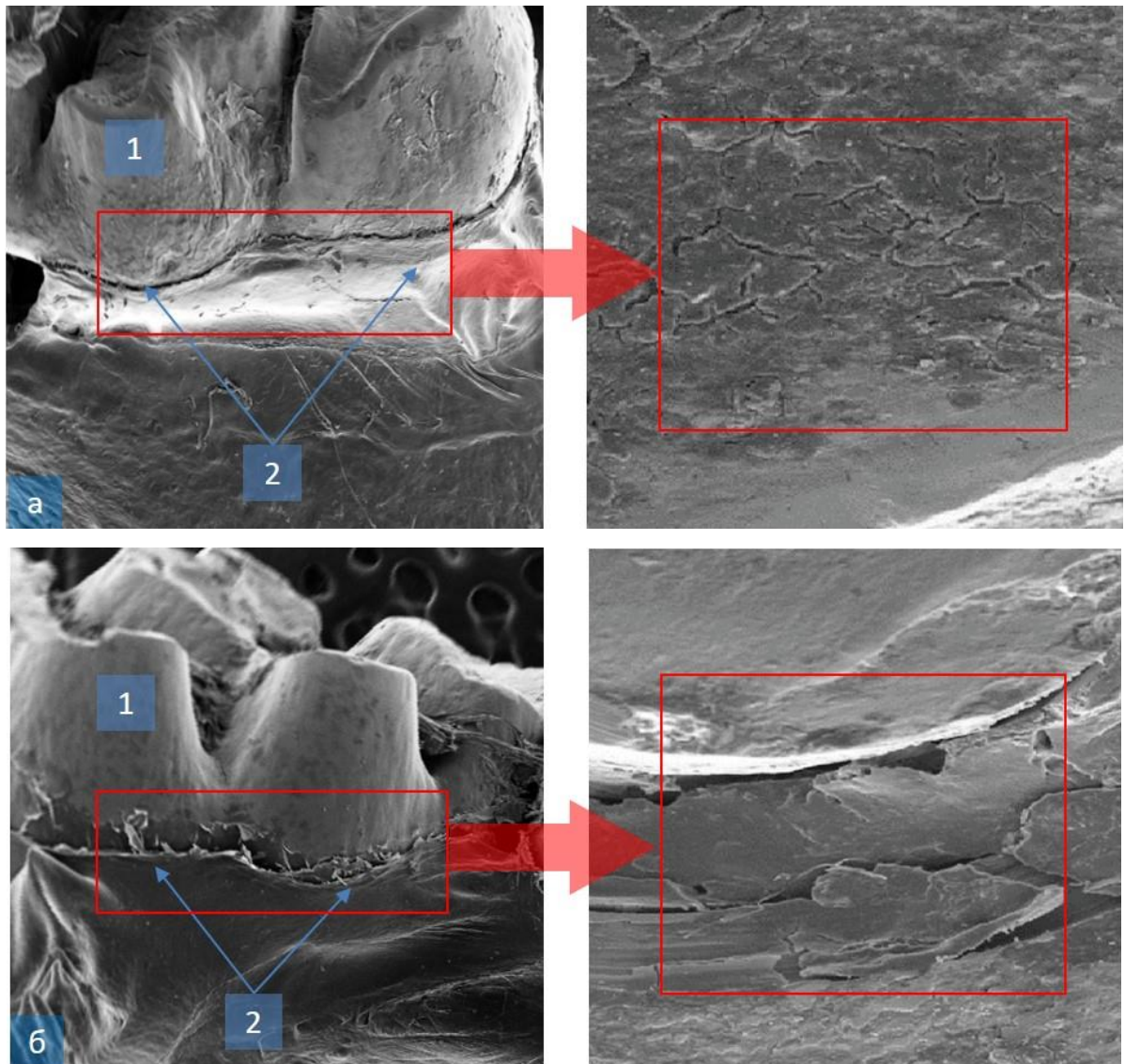
Введение фармакотерапевтического комплекса, содержащего мелатонин, витамины D и A животным, находившимся в условиях гиподинамического стресса (4-я группа), оказало выраженный профилактический эффект. Об этом свидетельствует тот факт, что частота распределения животных 4-ой группы в зависимости от степени атрофии у каждого зуба приближается к результатам, полученным у контрольных животных и даже превосходит их: у 1-го зуба нижней челюсти атрофия отмечена в 10,2 % случаев, у 2-го – в 12,2 %, у 3-го – в 5,4 % (рисунок 14).



Примечание – а – автоэмиссионный режим; б – термоэмиссионной режим; в – зона 1 моляра нижней челюсти; На рисунке а: 1 – умеренная патологическая стираемость бугров 1 моляра нижней челюсти; 2 – интактный край маргинальной части прикрепленной десны. На рисунке б: 1 – альвеолярная кость; 2 – ткани пародонта. Результаты электронно-микроскопического исследования. Сканирующая электронная микроскопия с дисперсией призмы 0,8 мкм/эВ (а) и 1 мкм/эВ (б) и разрешением в точке схождения 0,8 нм при 15 кВ

Рисунок 14 – Микрофотограмма патологической атрофии альвеолярного отростка в основной группе животных

Атрофия 1-ой степени в области 1-го моляра наблюдалась у 8,6 % животных, в области 2-го – у 6,4 %, а в области 3-го – у 2,9 %. В четвертой группе к 60-м суткам после начала терапии не выявлено ни одного животного с атрофией альвеолярного отростка, достигающей 2, 3, или 4-ой степени. Кроме этого, при сравнительном анализе степени атрофии тканей пародонта на фоне проводимой терапии разработанным фармакотерапевтическим комплексом установлено, что к 120 суткам после начала эксперимента у животных основной группы наблюдается значительно менее выраженные явления атрофии и деструкции тканей пародонта (по данным электронно-микроскопического исследования) по сравнению с животными группы контроля (рисунок 15).

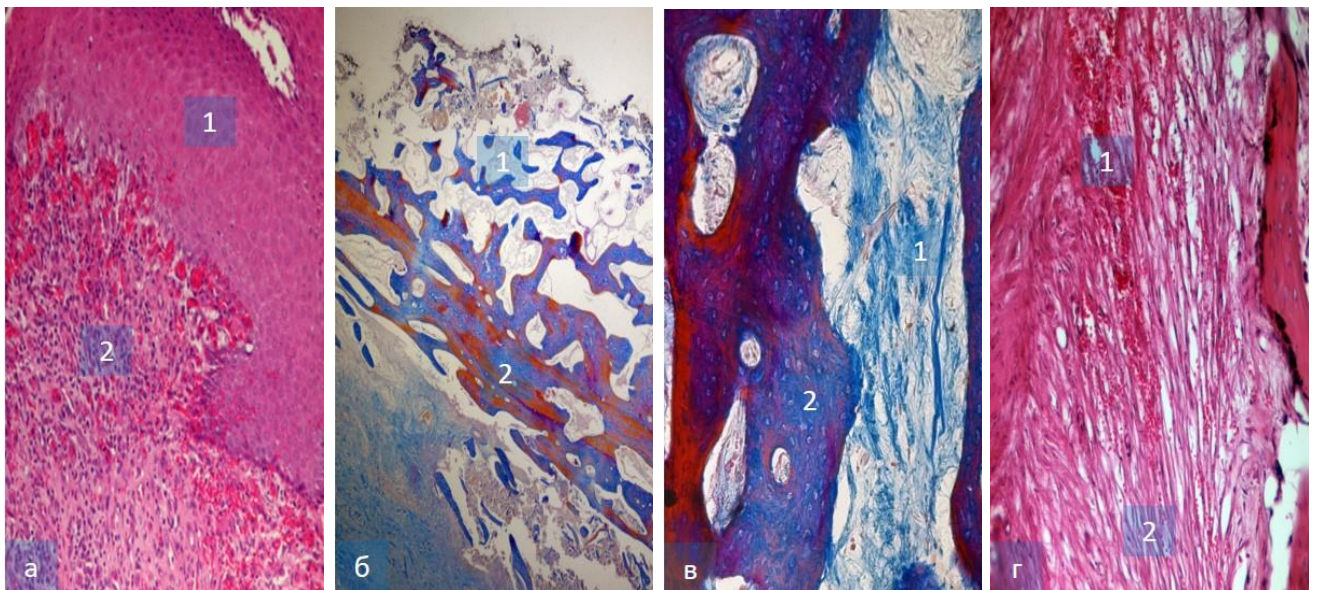


Примечание – а – основная группа; б – контрольная группа. На рисунке а и б: 1 – 1 моляр нижней челюсти; 2 – зона эпителиального прикрепления тканей пародонта. Сканирующая электронная микроскопия с дисперсией призмы 0,6 мкм/эВ (а) и разрешением в точке схождения 0,8 нм при 12 кВ

Рисунок 15 – Микрофотограмма тканей пародонта крысы основной и контрольной группы через 120 суток после начала эксперимента

Данные патогистоморфологических исследований показали, что под влиянием 60-суточной гиподинамии у крыс произошли существенные патологические изменения в тканях пародонта. В области моляров нижней челюсти у животных основных групп отмечалось увеличение десневого кармана на 1-3 мм, покровный эпителий оказался утолщен на 0,5-2 мм, определялись явления вегетации в подлежащую соединительную ткань (рисунок 16а). В

собственно соединительной ткани десны заметно огрубение волокон с признаками гиалиноза и палилломатоза покровного эпителия. Периодонтальная щель, как правило, оказывалась расширена. Межзубные и межкорневые перегородки костной альвеолы сглажены, с многочисленными линиями склеивания. Поверхность костной альвеолы неровная, фестончатого вида за счет лакун рассасывания, наиболее выраженных у вершечек корней зубов, где костные пластинки резко истончены (рисунок 166).



Примечание – а, б – 2-я группа после формирования «гиподинамической» модели пародонтита; в – 3-я группа через 60 суток после начала терапии; г – 4-я группа через 60 суток после начала терапии. На рисунке а: 1 – многослойный плоский неороговевающий эпителий, 2 – диапедезные кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 10. На рисунке б: 1 – резорбция; 2 – нарушение структурного строения трабекул. Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 4.

На рисунке в: 1 – формирование толстых трабекул полигональной формы; 2 – периапикальная область. Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 20. На рисунке г: 1 – сформированные трабекулы; 2 – формирующиеся трабекулы из ретикулофиброзной костной ткани в области периодонтальной щели. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20

Рисунок 16 – Микропрепараты биоптатов челюстей крыс у групп после формирования «гиподинамической» модели пародонтита и через 60 суток после начала терапии

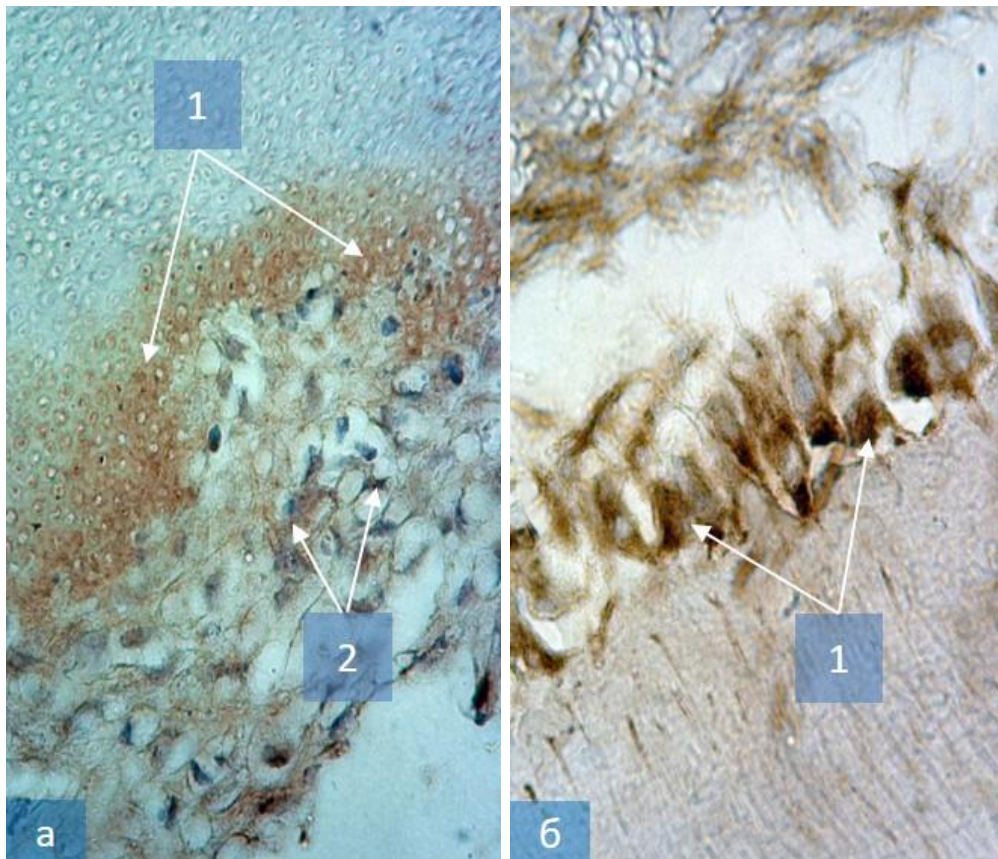
В костной ткани определялось значительное расширение гаверсовых каналов. Характерным для челюстей подопытных животных оказалось снижение

числа остеобластов, что свидетельствовало об угнетении формирования костных структур. Изучение гистологических препаратов челюстей крыс показало, что возрастание частоты и степени атрофии альвеолярного отростка под влиянием гиподинамического стресса происходит в результате угнетения построения костной ткани и, возможно, усиления резорбции.

Применение витамина D у крыс в условиях гиподинамического стресса (3-я группа) способствовало уменьшению воздействия длительного ограничения двигательной активности на ткани пародонта, что проявилось в менее выраженном расширении периодонтальной щели, отсутствии выраженной резорбции межальвеолярной и межкорневой перегородок костной альвеолы, формировании толстых трабекул полигональной формы в периапикальной области (рисунок 16в).

Применение фармакотерапевтического комплекса, содержащего мелатонин, витамины D и A животным, находившимся в условиях гиподинамического стресса (4-я группа) способствовало полному купированию негативного воздействия длительного ограничения двигательной и жевательной активности на ткани пародонта, что проявилось в отсутствии резорбции межальвеолярной и межкорневой перегородок костной альвеолы, сужении периодонтальной щели до показателей, полученных у животных интактной группы (рисунок 16г).

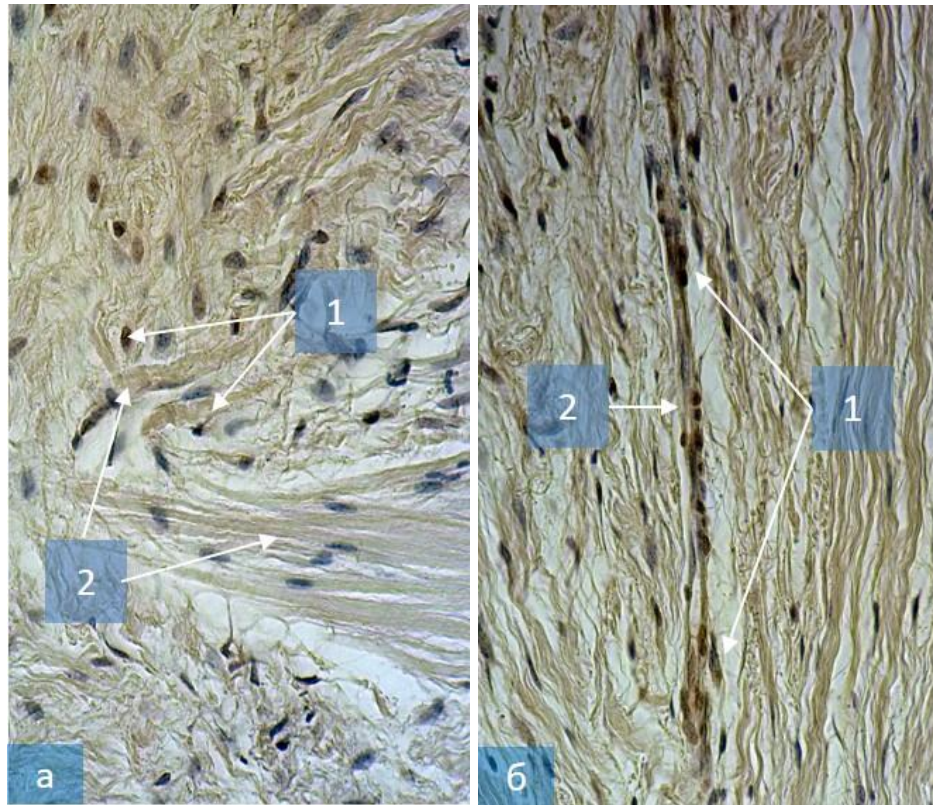
Иммуногистохимическое исследование биоптатов тканей пародонта у животных подтвердило наличие важных элементов мезенхимального компартамента, находящихся в процессе репрограммирования (особенно популяций нейроэктодермального происхождения или клеток, претерпевших мезенхимально–эпителиальный переход), активированного под действием разработанного фармакотерапевтического комплекса, о чем свидетельствует обнаружение в биоптатах зубочелюстных блоков крыс основной группы трипотенциальных адипоцитарных, остеобластных и хондроцитарных клеток–предшественников, круглых клеток CD45<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> и удлиненных клеток виментин<sup>+</sup>/SM-актин<sup>+</sup> уже к 60-м суткам после начала эксперимента (рисунок 17а,б).



Примечание – а – 3-я группа: 1 – круглые эндотелиальные клетки, экспрессирующие CD45<sup>+</sup>; 2 – гемопоэтические стволовые клетки, экспрессирующие CD34<sup>+</sup>; б – 4-я группа: 1 – удлиненные клетки, экспрессирующие виментин<sup>+</sup>. Иммуногистохимическое исследование – реакция на CD45<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup> и виментин. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20

Рисунок 17 – Микропрепараты биоптатов челюстей крыс 3-ей и 4-ой групп после формирования «гиподинамической» модели пародонтита через 60 суток после начала терапии

Важным сигналом о начале процесса репаративной регенерации служит визуализация Ki67<sup>+</sup> клеток вдоль костных трабекл и формирующихся кровеносных сосудов (рисунок 18). Эти клетки в большинстве случаев имеют мезодермальное происхождение, что позволяет им поддерживать постоянство популяции гетерогенных, самообновляющихся клеток, способных регенерировать после повреждения исходную ткань мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками.



Примечание – Рисунок а: 1 –  $Ki67^{+}$  клетки; 2 – визуализируемые вдоль новообразованных костных трабекул. Рисунок б: 1 –  $Ki67^{+}$  клетки; 2 – визуализируемые в стенке формирующегося кровеносного сосуда. Иммуногистохимическое исследование – реакция на  $Ki67$ . Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40

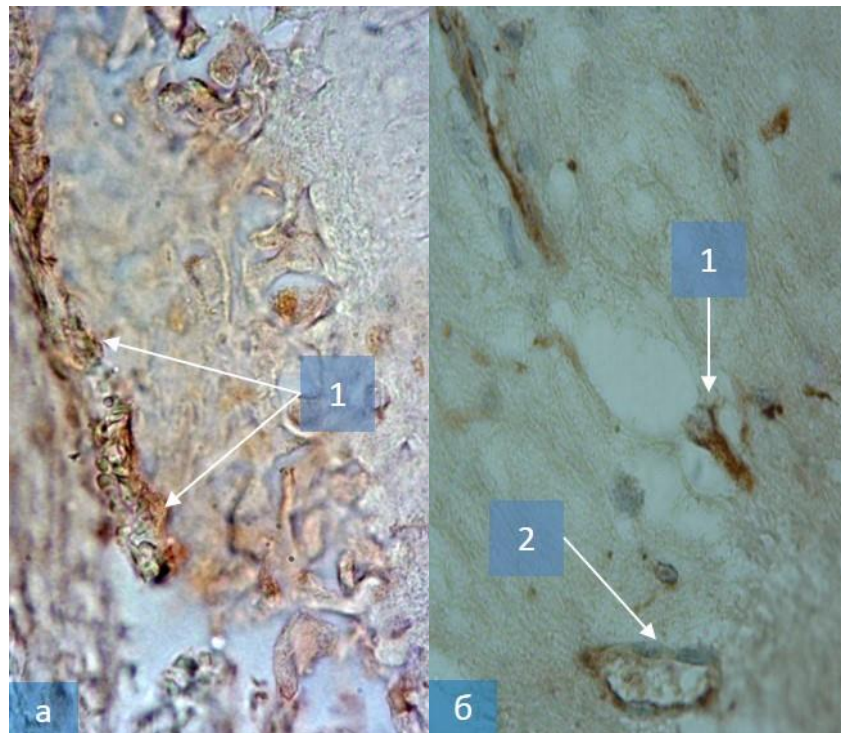
Рисунок 18 – Микропрепараты биоптатов челюстей крыс 4-ой группы после формирования «гиподинамической» модели пародонтита через 120 суток после начала терапии

В ходе исследования выделены эндотелиальные и гемопоэтические стволовые клетки на аблюминальной (базальной) поверхности, оба вида представлены на рисунке 19. Эти клетки экспрессировали  $CD34^{+}$  с двумя различными типами экспрессии, согласно методике Л.Е.Гуревич (2003):

1. Мембранно-редуцированный тип экспрессии – характеризуется распределением иммунореактивности только на отдельных участках мембраны клеток, что может указывать на специфические области взаимодействия с окружающими структурами.

2. Мелко- и крупно-гранулярный цитоплазматический тип экспрессии – экспрессия в виде гранул, рассеянных в цитоплазме клеток, что может

свидетельствовать о внутриклеточных процессах, связанных с регуляцией функций эндотелиальных и гемопоэтических стволовых клеток.



Примечание – а – 3-я группа: 1 – скопление эндотелиальных клеток, экспрессирующих CD34<sup>+</sup> на аблюминальной поверхности по мембранно-редуцированному типу экспрессии; б – 4-я группа: 1 – крупные моноциты; 2 – экспрессирующие CD45<sup>+</sup>, при анализе гранулярности цитоплазмы, особенно крупно-гранулярного типа, вокруг формирующихся кровеносных сосудов. Иммуногистохимическая реакция на CD34<sup>+</sup> и CD45<sup>+</sup> для идентификации клеточных маркеров в окружении формирующихся кровеносных сосудов.

Продукт реакции окрашен в коричневый цвет. Ок. 10. Об. 20

Рисунок 19 – Микропрепараты биоптатов челюстей крыс 3-ей и 4-ой групп после формирования «гиподинамической» модели пародонтита через 60 суток после начала терапии

Эти результаты представляют особый интерес, поскольку раскрыты различные аспекты взаимодействия указанных клеток с окружающими тканями. Экспрессия CD34<sup>+</sup> на различных участках клеток может иметь функциональное значение в контексте регуляции клеточных процессов и их ответа на окружающую среду.

Одновременное обнаружение CD45<sup>+</sup> клеток, экспрессирующих тирозинфосфатазу, является верным признаком отладки трансрегуляторных

клеточных сигнальных путей, имеющих ключевое значение для дальнейшей дифференцировки плюрипотентных клеток (например, из моноцитов в остеокласты и остобласты), обнаруженных вдоль внутрикостных сосудов, что подчеркивает роль моноцитов в репаративной регенерации альвеолярной кости и пародонта.

Изменение биомеханических свойств костной ткани у экспериментальных животных наглядно демонстрирует показатель микротвердости, определенный по шлифам верхней и нижней челюсти. У контрольных животных он варьировал как у отдельных особей, так и в различных зонах альвеолярного отростка.

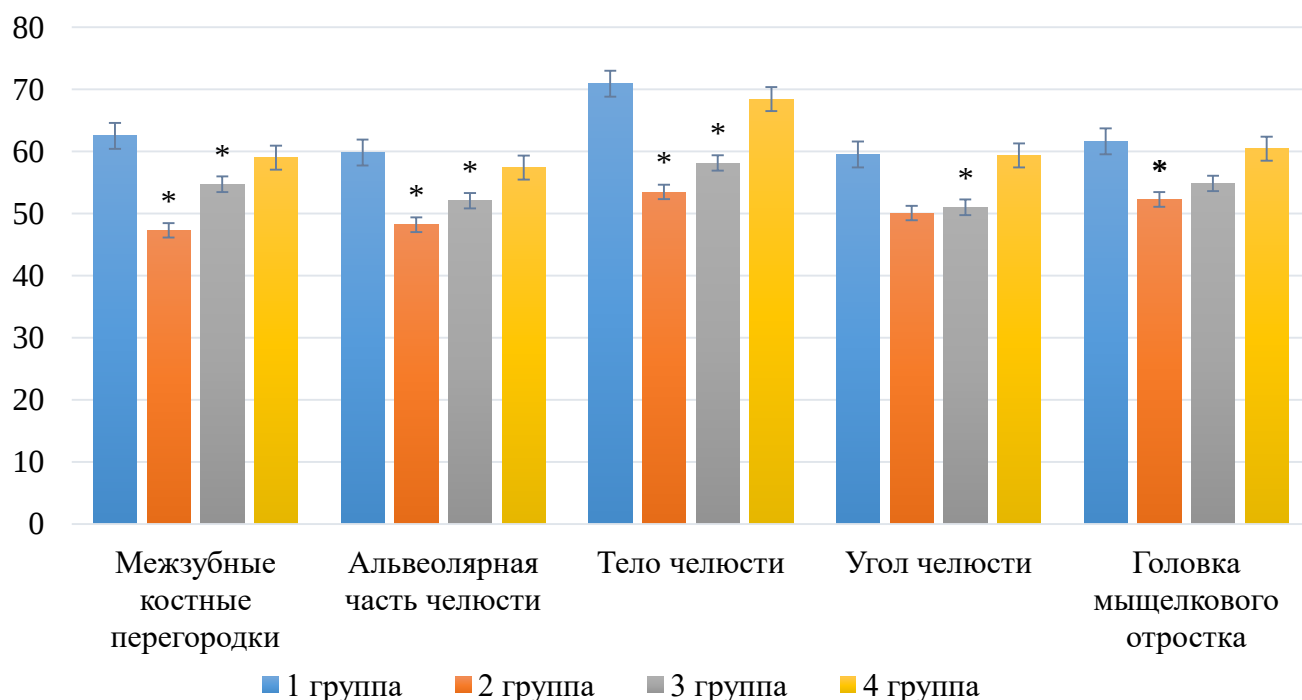
В интактной группе микротвердость вершины альвеолярного отростка составляла от 54 до 64,5 кгс/мм<sup>2</sup>. Примерно так же менялся этот показатель в области тела альвеолярного отростка. Значительно более высокой оказалась микротвердость в теле челюсти, представленной компактной костью. В среднем она была на 10-12 кгс/мм<sup>2</sup> больше, чем в губчатой кости. Также отмечено, что низкая микротвердость губчатой костной ткани соответствует низкой же микротвердости компактного вещества верхней челюсти.

Моделирование хронического пародонтита по типу «гиподинамического стресса» привело к снижению микротвердости по сравнению с интактными животными во всех 5 исследуемых зонах. В большей степени, чем на вершине альвеолярного отростка, снизилась микротвердость в его толще и теле челюсти.

Результаты статистического анализа показали наличие достоверных различий средних значений микротвердости у животных 1 и 2 групп в межзубных костных перегородках нижней челюсти, альвеолярной части и теле челюсти, а также в головке мышечкового отростка – в группе животных, подвергнутых гиподинамическому стрессу, данные значения оказались значительно ниже, чем в интактной группе. Кроме того, обнаружилось, что средние значения микротвердости кости в межзубных костных перегородках, альвеолярной части, теле и угле челюсти в 3 опытной группе, где животным на фоне гиподинамического стресса вводили витамин D, также оказались ниже аналогичных показателей в интактной группе (таблица 2, рисунок 20, 21).

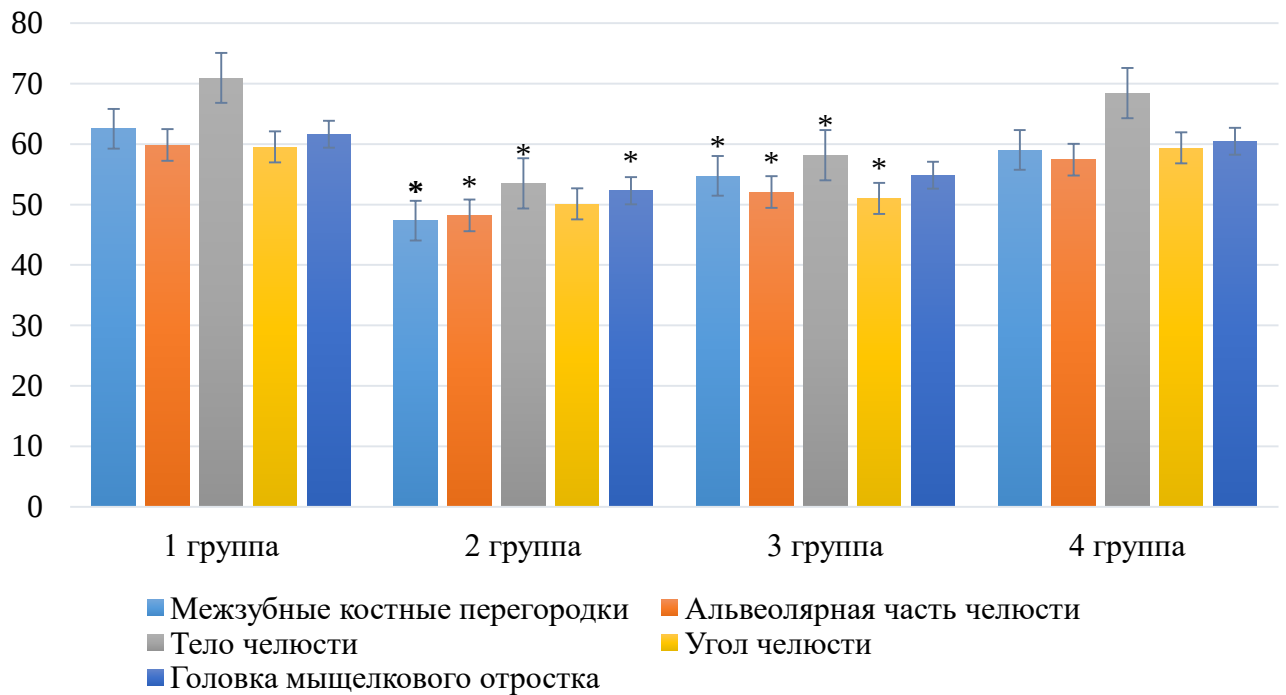
Таблица 2– Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) в различных зонах нижней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии

| Зона исследования /<br>Группа животных                                                                                                                                                                                                                                                          | 1-я группа<br>(n=15) | 2-я группа<br>(n=15) | 3-я группа<br>(n=15) | 4-я группа<br>(n=15) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Межзубные костные<br>перегородки                                                                                                                                                                                                                                                                | 62,53±2,27           | 47,32*±2,28          | 54,73*±1,44          | 59,02±1,81           |
| Альвеолярная часть<br>челюсти                                                                                                                                                                                                                                                                   | 59,85±2,78           | 48,21*±2,09          | 52,07*±2,13          | 57,41±2,98           |
| Тело челюсти                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 70,94±2,38           | 53,49*±1,25          | 58,17*±1,22          | 68,43±0,92           |
| Угол челюсти                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 59,52±1,85           | 50,11±0,84           | 51,03*±0,15          | 59,36±0,18           |
| Головка мыщелкового<br>отростка                                                                                                                                                                                                                                                                 | 61,64±2,97           | 52,29*±1,19          | 54,86±1,72           | 60,47±1,24           |
| Примечание – группы животных, 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; * – различия статистически достоверны по сравнению с 1 группой (p≤0,05) |                      |                      |                      |                      |



Примечание – группы животных, 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; \* – различия статистически достоверны по сравнению с 1 группой (p≤0,05)

Рисунок 20 – Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) в различных зонах нижней челюсти при гиподинамическом стрессе до терапии



Примечание – группы животных, 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; \* – различия статистически достоверны по сравнению с 1 группой ( $p \leq 0,05$ )

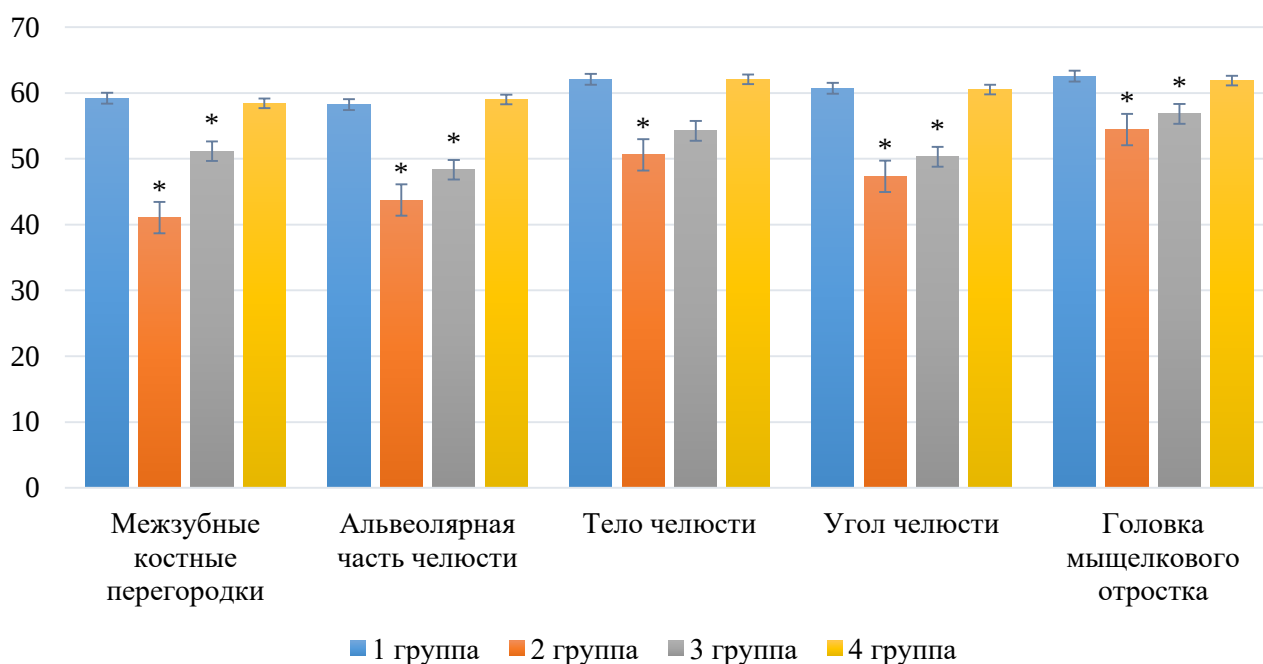
Рисунок 21 – Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) в различных зонах нижней челюсти при гиподинамическом стрессе после терапии

При изучении средних значений микротвердости в различных зонах верхней челюсти, установлено, что все сравниваемые показатели микротвердости кости во 2 группе (животные с гиподинамическим стрессом без лечения) оказались достоверно ниже аналогичных показателей интактной группы.

Попарное сравнение средних значений микротвердости различных зон верхней челюсти также выявило достоверную разницу между такими показателями, как средние значения микротвердости межзубных костных перегородок, альвеолярной части челюсти и клыковой ямкой в 1 (контрольной) и 3 (животные, которым проводилась терапия витамином D на фоне гиподинамического стресса) группах животных (таблица 3, рисунок 22, 23).

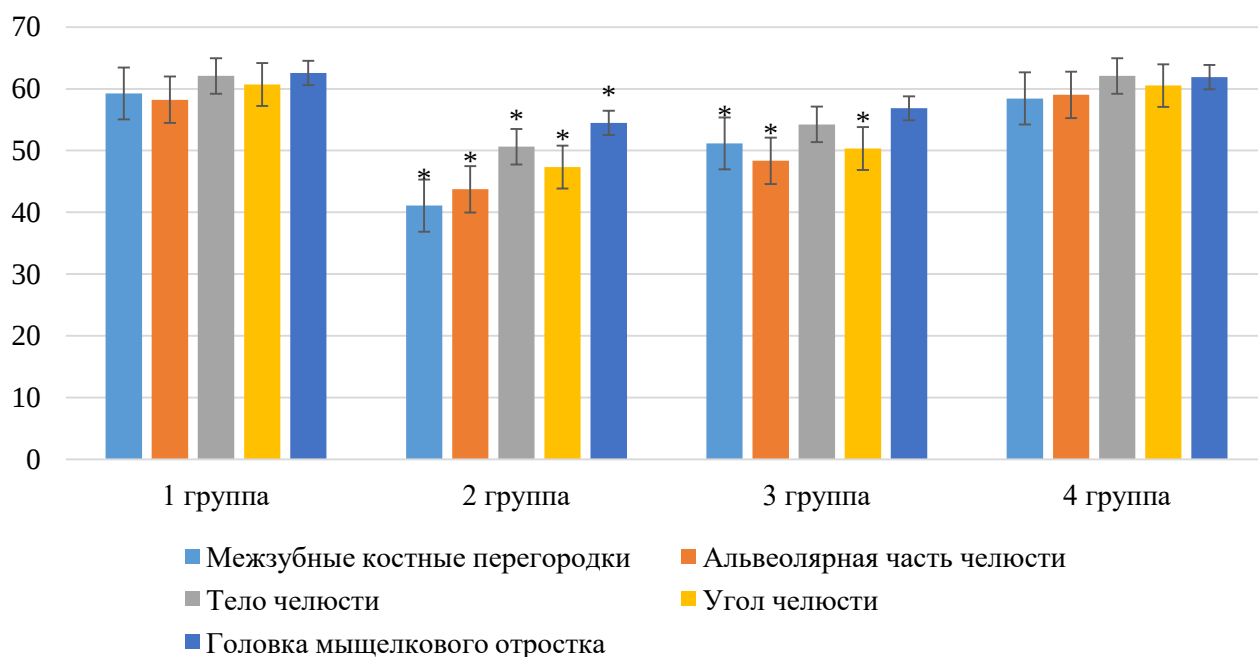
Таблица 3 – Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) в различных зонах верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии

| Зона исследования /<br>Группа животных                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1-я группа<br>(n=15) | 2-я группа<br>(n=15) | 3-я группа<br>(n=15) | 4-я группа<br>(n=15) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Межзубные костные<br>перегородки                                                                                                                                                                                                                                                                         | 59,24±1,74           | 41,08*±3,44          | 51,16*±2,04          | 58,44±0,77           |
| Альвеолярная<br>часть челюсти                                                                                                                                                                                                                                                                            | 58,23±1,91           | 43,74*±2,15          | 48,35*±1,72          | 59,02±1,54           |
| Тело челюсти                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 62,09±2,55           | 50,62*±2,59          | 54,24±2,68           | 62,09±1,65           |
| Клыковая ямка                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 60,71±0,63           | 47,33*±0,73          | 50,33*±1,27          | 60,52±1,27           |
| Суставная ямка                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 62,58±1,89           | 54,47*±2,03          | 56,84±2,16           | 61,91±0,59           |
| Примечание – группы животных, 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; * – различия статистически достоверны по сравнению с 1 группой ( $p \leq 0,05$ ) |                      |                      |                      |                      |



Примечание – группы животных, 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; \* – различия статистически достоверны по сравнению с 1 группой ( $p \leq 0,05$ )

Рисунок 22 – Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) в различных зонах верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до терапии

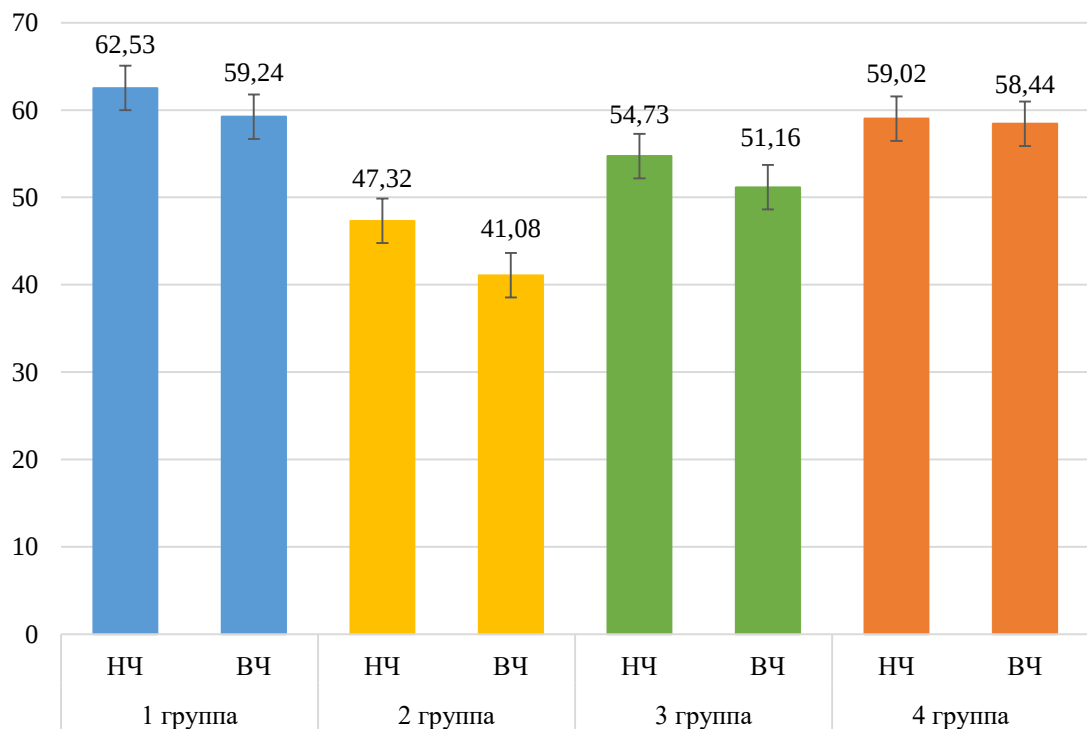


Примечание – группы животных, 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; \* – различия статистически достоверны по сравнению с 1 группой ( $p \leq 0,05$ )

Рисунок 23 – Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) в различных зонах верхней челюсти при гиподинамическом стрессе после терапии

Сравнение средних значений микротвердости межзубных костных перегородок нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии выявило незначительное их превышение в нижней челюсти по сравнению с верхней челюстью во всех исследованных группах. В интактной группе показатель микротвердости межзубных костных перегородок нижней челюсти составил 62,53 кгс/мм<sup>2</sup>, а верхней – 59,24 кгс/мм<sup>2</sup>. В группе животных с гиподинамическим стрессом, не получавших терапию, значения микротвердости межзубных костных перегородок нижней челюсти оказалось равным 47,32 кгс/мм<sup>2</sup>, составив 75,68 % от значений контроля, верхней – 41,08 кгс/мм<sup>2</sup> (69,35 %). Значения микротвердости межзубных костных перегородок нижней челюсти в группе животных с гиподинамическим стрессом, получавших терапию витамином D, составило 54,73 кгс/мм<sup>2</sup> (87,53 % от значений контрольной группы), а аналогичный показатель верхней челюсти оказался равен

51,16 кгс/мм<sup>2</sup> (86,53 %). Показатель микротвердости межзубных костных перегородок нижней и верхней челюсти животных, получавших терапию гиподинамического стресса фармакотерапевтическим комплексом в области нижней челюсти, оказался незначительно ниже, чем в интактной группе, составив 59,02 кгс/мм<sup>2</sup> (94,39%), а в верхней челюсти практически соответствовал данному показателю в интактной группе – 58,44 кгс/мм<sup>2</sup> (98,65%) (рисунок 24).

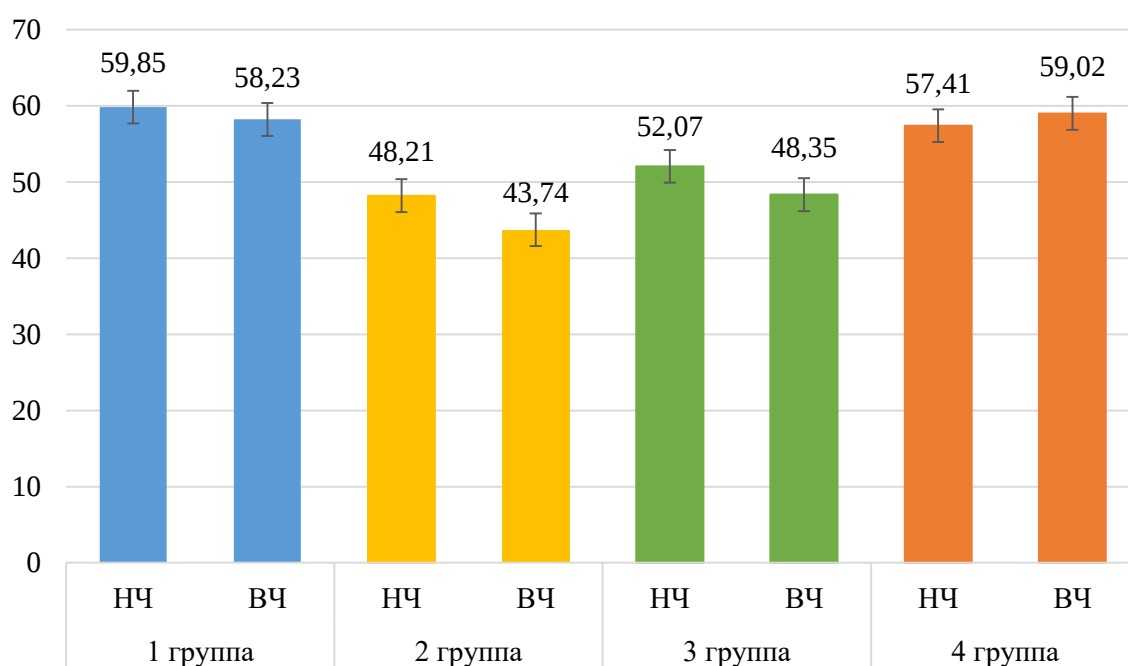


Примечание – группы животных: 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; НЧ – нижняя челюсть, ВЧ – верхняя челюсть

Рисунок 24 – Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) межзубных костных перегородок нижней и верхней челюсти, измеренные до и после терапии при гиподинамическом стрессе

Сравнение средних значений микротвердости альвеолярной части нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии показало наиболее низкие результаты у животных 2 и 3 групп (с гиподинамическим стрессом на фоне отсутствия терапии и терапии витамином D), особенно в

верхней челюсти. В интактной группе микротвердость альвеолярной части нижней челюсти в среднем составила 59,85 кгс/мм<sup>2</sup>, а верхней – 58,23 кгс/мм<sup>2</sup>. В группе животных, не получавших лечения по поводу гиподинамического стресса (контроль), данные показатели оказались равны 48,21 кгс/мм<sup>2</sup> (80,55 %) и 43,74 кгс/мм<sup>2</sup> (75,12 %), а в группе животных, которым проводилась терапия витамином D – 52,07 кгс/мм<sup>2</sup> (87,0 %) и 48,35 кгс/мм<sup>2</sup> (83,03 %) соответственно. Среднее значение микротвердости альвеолярной части нижней челюсти у животных, получавших терапию фармакотерапевтическим комплексом оказалось незначительно ниже, чем в интактной группе, составив 57,41 кгс/мм<sup>2</sup> (95,92 %), в то время, как в верхней челюсти незначительно превысило аналогичный средний показатель и оказалось равным 59,02 кгс/мм<sup>2</sup> (101,36 %) (рисунок 25).

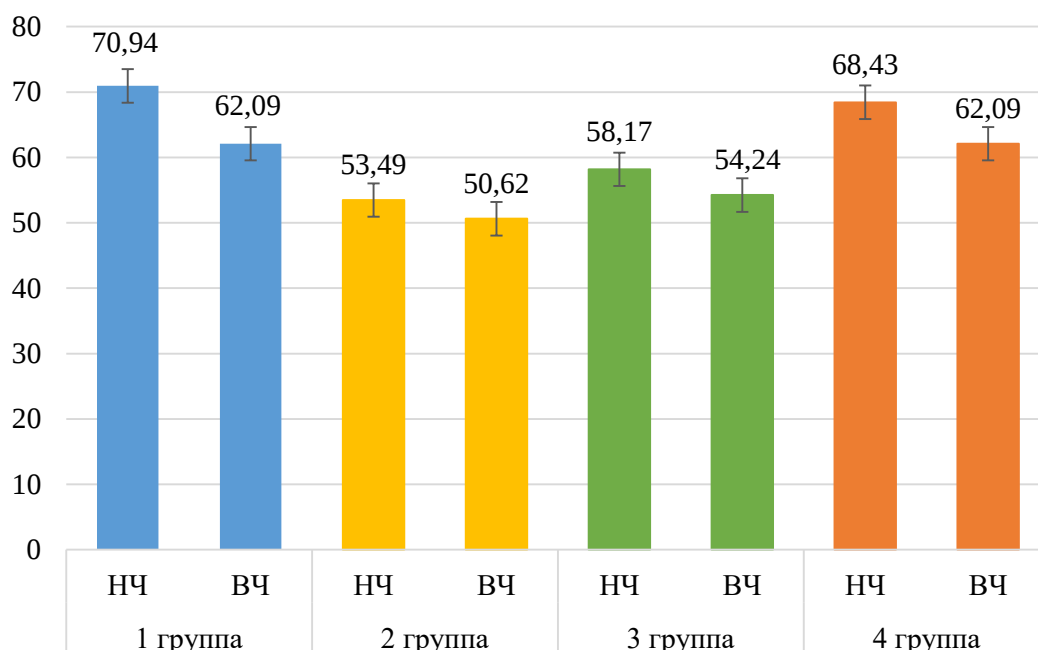


Примечание – группы животных: 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; НЧ – нижняя челюсть, ВЧ – верхняя челюсть

Рисунок 25 – Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) альвеолярной части нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии

Наиболее низкие результаты в сравнении со значениями, полученными в интактной группе, составившими 70,94 кгс/мм<sup>2</sup> для нижней и 62,09 кгс/мм<sup>2</sup> – для

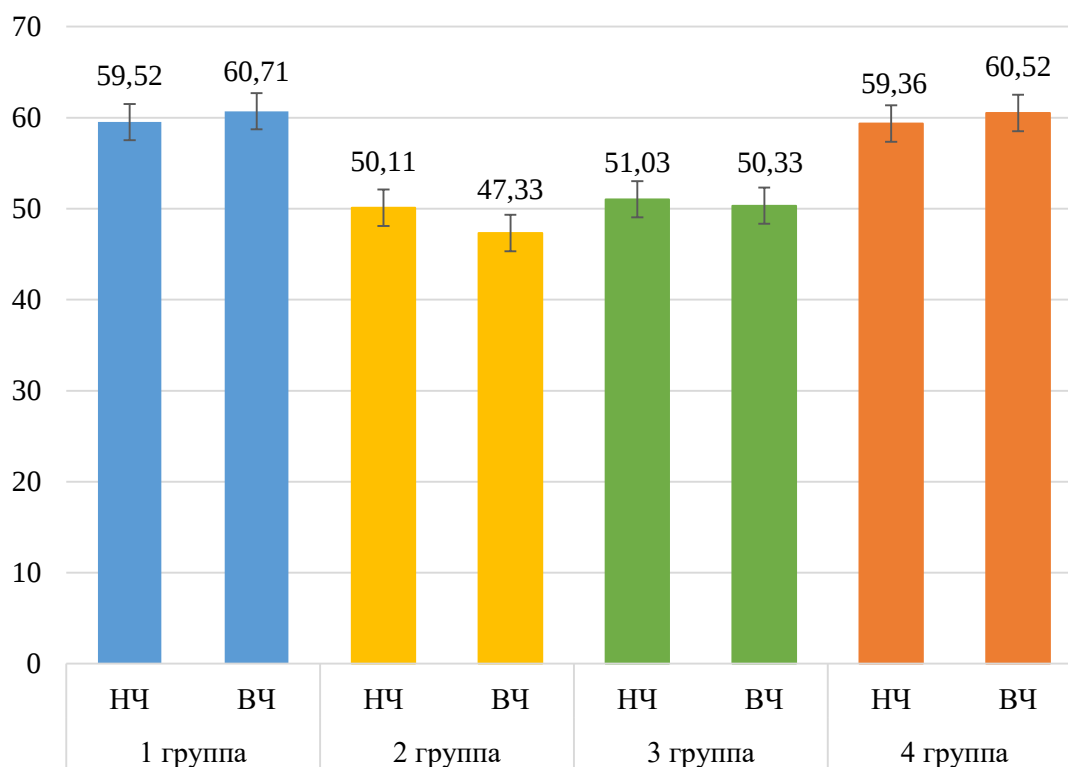




Примечание – группы животных: 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; НЧ – нижняя челюсть, ВЧ – верхняя челюсть

Рисунок 26 – Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) тела нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии

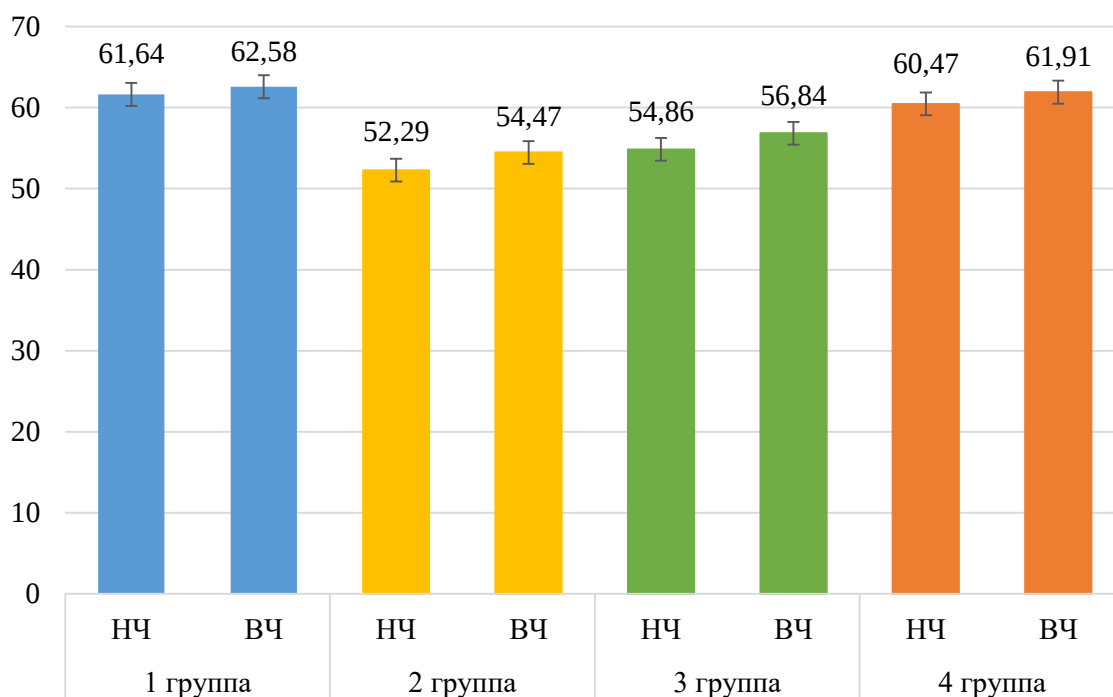
Сравнение средних значений микротвердости угла нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии показало, что данные показатели нижней челюсти в 1 и 2 группе также отличались, составив 59,52 кгс/мм<sup>2</sup> и 50,11 кгс/мм<sup>2</sup> (84,19 % от значения в интактной группе), а верхней – 60,71 кгс/мм<sup>2</sup> и 47,33 кгс/мм<sup>2</sup> (77,96 %) соответственно. Незначительно более высокими по сравнению со средними значениями 2 группы оказались показатели микротвердости в 3-ей группе животных – в углах нижней челюсти составив 51,03 кгс/мм<sup>2</sup>, а верхних – 50,33 кгс/мм<sup>2</sup>, что соответствовало 85,74 % и 82,90 % от средних значений интактных животных. Как в остальных вышеприведенных результатах сравнения микротвердости разных зон челюсти, у животных 4 группы показатели микротвердости угла нижней и верхней челюсти имело практически аналогичные интактным животным значения, составив 59,36 кгс/мм<sup>2</sup> (99,73 %) и 60,52 кгс/мм<sup>2</sup> (99,96 %) соответственно (рисунок 27).



Примечание – группы животных: 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; НЧ – нижняя челюсть, ВЧ – верхняя челюсть

Рисунок 27 – Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) угла нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии

Анализ средних значений микротвердости головки мышечкового отростка нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии показал, что в группе животных 1 группы данный показатель составил 61,64 кгс/мм<sup>2</sup> и 62,58 кгс/мм<sup>2</sup>. Соответствующие значения в группах 2 и 3 оказались ниже, чем в интактной группе, в группе животных с гиподинамическим стрессом, не получавших терапию – 52,29 кгс/мм<sup>2</sup> (84,83 % от контроля) и 54,47 кгс/мм<sup>2</sup> (87,04%), а в группе после витаминотерапии – 54,86 кгс/мм<sup>2</sup> (89,0 % от значений интактной группы) и 56,84 кгс/мм<sup>2</sup> (90,83 %) соответственно. В 4 группе средние значения микротвердости головки мышечкового отростка нижней и верхней челюсти – 60,47 кгс/мм<sup>2</sup> (98,10 %) и 61,91 кгс/мм<sup>2</sup> (98,93 %) (рисунок 28).



Примечание – группы животных: 1-я – интактная, 2-я – гиподинамический стресс (контроль), 3-я – гиподинамический стресс + витамин D (группа сравнения), 4-я – гиподинамический стресс + фармакотерапевтический комплекс; НЧ – нижняя челюсть, ВЧ – верхняя челюсть

Рисунок 28 – Средние значения микротвердости (в кгс/мм<sup>2</sup>) головки мышечкового отростка нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии

Таким образом, исследование попарного долевого соотношения средних значений микротвердости в различных зонах нижней и верхней челюстей при гиподинамическом стрессе до и после терапии в сравнении с показателями 1 (интактной) группы показало, что использование фармакотерапевтического комплекса при гиподинамическом стрессе способствует более активному улучшению показателей микротвердости кости в различных отделах челюсти по сравнению с отсутствием лечения гиподинамического стресса или терапии его витамином D. При этом обращает на себя внимание, что на верхней челюсти, а в особенности, в ее альвеолярной части и теле, регенерация кости и увеличение ее микротвердости ее под влиянием фармакологического комплекса протекает более активно, чем на нижней челюсти, и в сравнении с показателями 1 (интактной) группы.



### Резюме

При моделировании хронического пародонтита у крыс по типу «гиподинамического стресса» установлено:

– по данным электронно-микроскопического исследования установлено, что к 120 суткам после начала эксперимента у животных основной группы наблюдается значительно менее выраженные явления атрофии и деструкции тканей пародонта по сравнению с контрольной группой;

– при патогистологическом исследовании установлено, что применение фармакотерапевтического комплекса, содержащего мелатонин, витамины D и A животным, находившимся в условиях гиподинамического стресса способствовало полному купированию негативного воздействия длительного ограничения двигательной и жевательной активности на ткани пародонта, что проявилось в отсутствии резорбции межальвеолярной и межкорневой перегородок костной альвеолы, сужении периодонтальной щели до показателей, полученных у животных интактной группы;

– при иммуногистологическом исследовании биоптатов тканей пародонта подтвердило наличие важных элементов мезенхимального компартамента, находящихся в процессе репрограммирования, активированного под действием разработанного фармакотерапевтического комплекса, о чем свидетельствует обнаружение в биоптатах зубочелюстных блоков крыс основной группы трипотенциальных адипоцитарных, остеобластных и хондроцитарных клеток-предшественников, круглых клеток CD45+/CD34+ и удлиненных клеток виментин+/SM-актин+ уже к 60-м суткам после начала эксперимента. Особый интерес представляет обнаружение на аблюминальной (базальной) поверхности эндотелиальных и гемопоэтических стволовых клеток, экспрессирующих CD34+ двух различных типов экспрессии: мембранно-редуцированный и мелко- и крупно-гранулярный цитоплазматический. Одновременное обнаружение CD45+ клеток, экспрессирующих тирозинфосфатазу, что является признаком отладки трансрегуляторных клеточных сигнальных путей, имеющих ключевое значение

для дальнейшей дифференцировки плюрипотентных клеток, обнаруженных вдоль формирующихся внутрикостных кровеносных сосудов.

– при биомеханическом исследовании микротвердости костной ткани при применении фармакотерапевтического комплекса, содержащего мелатонин, витамины D и A в условиях ограничения двигательной и жевательной активности, обнаружено увеличение микротвердости в области вершины альвеолярного отростка и в его толще по сравнению не только с данными, полученными при гиподинамическом стрессе, но и с интактными животными.

### **3.2 Применение фармакотерапевтического комплекса после хирургического лечения хронического пародонтита (на «углеводной» модели пародонтита)**

Основная цель при хирургическом вмешательстве в области воспаленного пародонта состоит в удалении инфицированных тканей и обеспечении вторичного заживления с восстановлением разрушенного соединительнотканного пародонтального прикрепления с корнем зуба. Известно, что оперативные методы лечения пародонтита при воспалительно-деструктивных его формах проводят по показаниям, среди которых ведущими являются глубина пародонтальных карманов и степень вовлеченности костной составляющей пародонтального комплекса [24, 69]. Такие методы особенно эффективны в сочетании с фармакотерапевтическим воздействием, направленными на повышение защитных сил организма и улучшению местного тканевого обмена. При глубине патологического пародонтального кармана до 5 мм проводят закрытый кюретаж, при глубине более 5 мм – открытый. Главной задачей любого из названных видов кюретажа является удаление соединительнотканых грануляций и патологически измененной межзубной костной перегородки, что предопределяет не только купирование воспаления, но и способствует воссозданию пародонтального

прикрепления в апикальной и пришеечной части корня зуба, чем обеспечиваются оптимальные условия для физиологической репаративной регенерации.

Среди специалистов распространено мнение, что такое интенсивное воздействие, как кюретаж пародонтальных карманов, зачастую сопровождается посттравматическими изменениями соседних с оперируемыми тканей пародонта и пульпы зубов.

Динамика морфологических изменений в пародонтальных тканях в различные периоды после хирургических вмешательств описана в работах отечественных и зарубежных авторов, выводы их весьма разноречивы, нет единодушия и в оценке степени реактивных изменений, наблюдаемых в твердых тканях зуба и пародонта [37, 78, 84, 156, 160, 170].

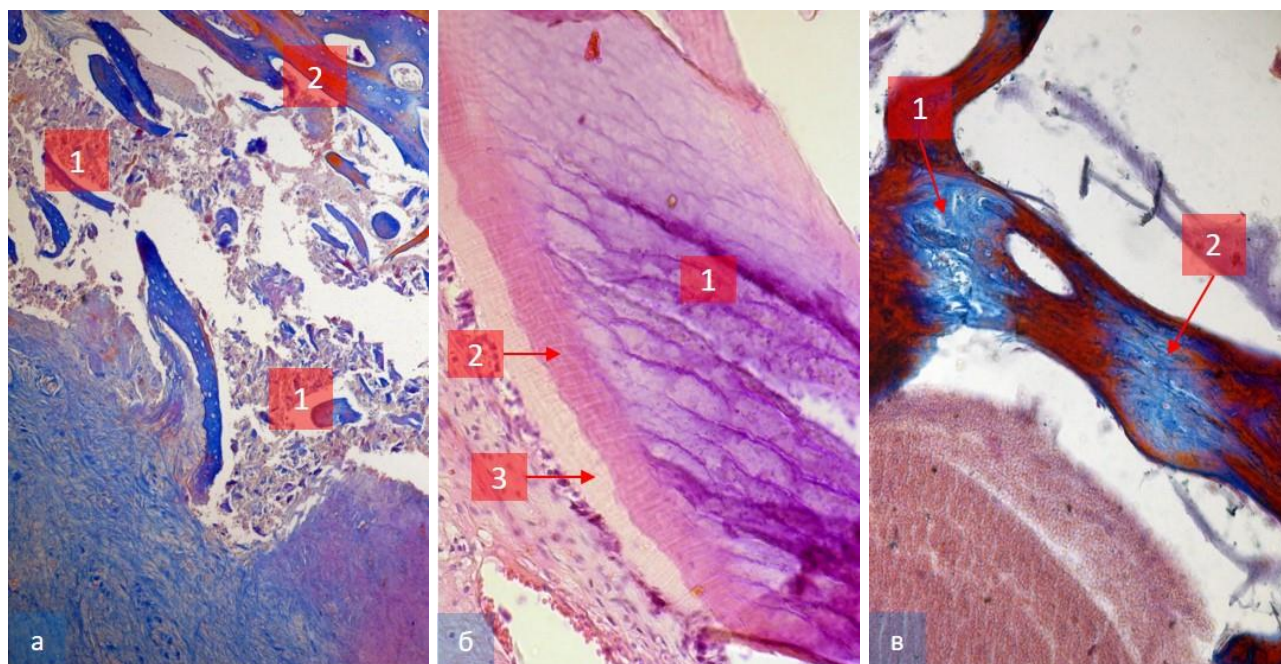
В специальной литературе недостаточно научных исследований, содержащих сведения о морфологических изменениях пародонта, возникающих после проведенного хирургического лечения, а также имеющих сравнительные данные об изменениях пародонта в отделенном периоде (через 12 месяцев после операции), объективная оценка результатов лечения проводится с использованием только рентгенологических методов.

Задачей второй серии эксперимента стала установка сроков вторичной перестройки тканей пародонта после проведенного хирургического лечения пародонтита, сформированного у экспериментальных животных на «углеводной» модели.

При гистологическом исследовании многосерийных срезов через 7 суток в контрольной группе установлено, что кюретаж патологических карманов приводит к образованию дефектов в компактном слое кости и множественных очагов некроза, которые крайне медленно замещаются новообразованной костью (рисунок 29а). Процесс ее перестройки продолжителен и к максимальному сроку наблюдения – 6 месяцев не завершается.

Выявление этой закономерности имеет важное значение для практики, поскольку незавершенность перестройки кости не позволяет проводить пародонтологическое, одноэтапное имплантологическое лечение или продолжать

начатое двухэтапное имплантологическое лечение при вынужденном длительном его перерыве. Кроме этого установлено, что при кюретаже возможны краевые повреждения твердых тканей корней соседних зубов. Они наблюдались только на вестибулярной поверхности корня и в некоторой степени связаны с тонкостью стенки альвеолы. Впоследствии такие краевые изъяны в цементе корня зуба выстилаются цементоподобным веществом (рисунок 29б).

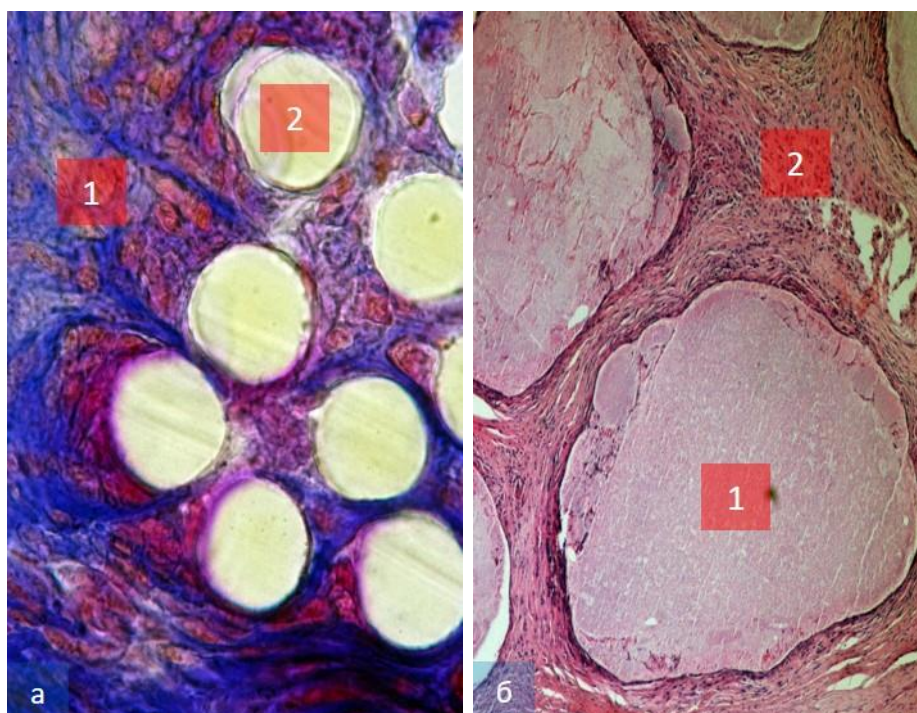


Примечание – а – контрольная группа через 7 суток после хирургического вмешательства: 1 – очаги некроза, 2 – очаги некроза в компактном слое кости. Окраска по Маллори. Об. 40, ок. 10; б – контрольная группа через 1 месяц после хирургического вмешательства: 1 – отложение цементоподобного вещества в зоне декальцификации дентина; 2 – зона декальцификации дентина; 3 – дентин. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 20; в – основная группа через 2 месяца после хирургического вмешательства: 1 – с резорбция внутренней стенки альвеолы на стороне давления; 2 – новообразование кости со стороны растяжения. Окраска по Маллори. Об. 20, ок. 20

Рисунок 29 – Микропрепараты тканей пародонта крысы в области второго моляра нижней челюсти в контрольной и основной группах через 7 суток, 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства

В основной серии опытов после кюретажа в тканях пародонта отмечалось типичное расположение зон давления и растяжения, с резорбцией внутренней стенки альвеолы на стороне давления и новообразования кости со стороны

растяжения, что проявлялось на гистологических срезах в форме активации остеобластов с новообразованием остеоида (рисунок 29в).



Примечание – а – через 2 месяца: 1 – новообразованные коллагеновые волокна, 2 – гранулы имплантированной двухфазной кальцийфосфатной керамики. Окраска по Маллори. Об. 20, ок. 20; б – через 6 месяцев: 1 – интеграция гранул двухфазной кальцийфосфатной керамики, 2 – костная ткань. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40, ок. 10

Рисунок 30 – Микропрепараты тканей пародонта крысы в области второго моляра нижней челюсти в основной группе через 2 и 6 месяцев после хирургического вмешательства

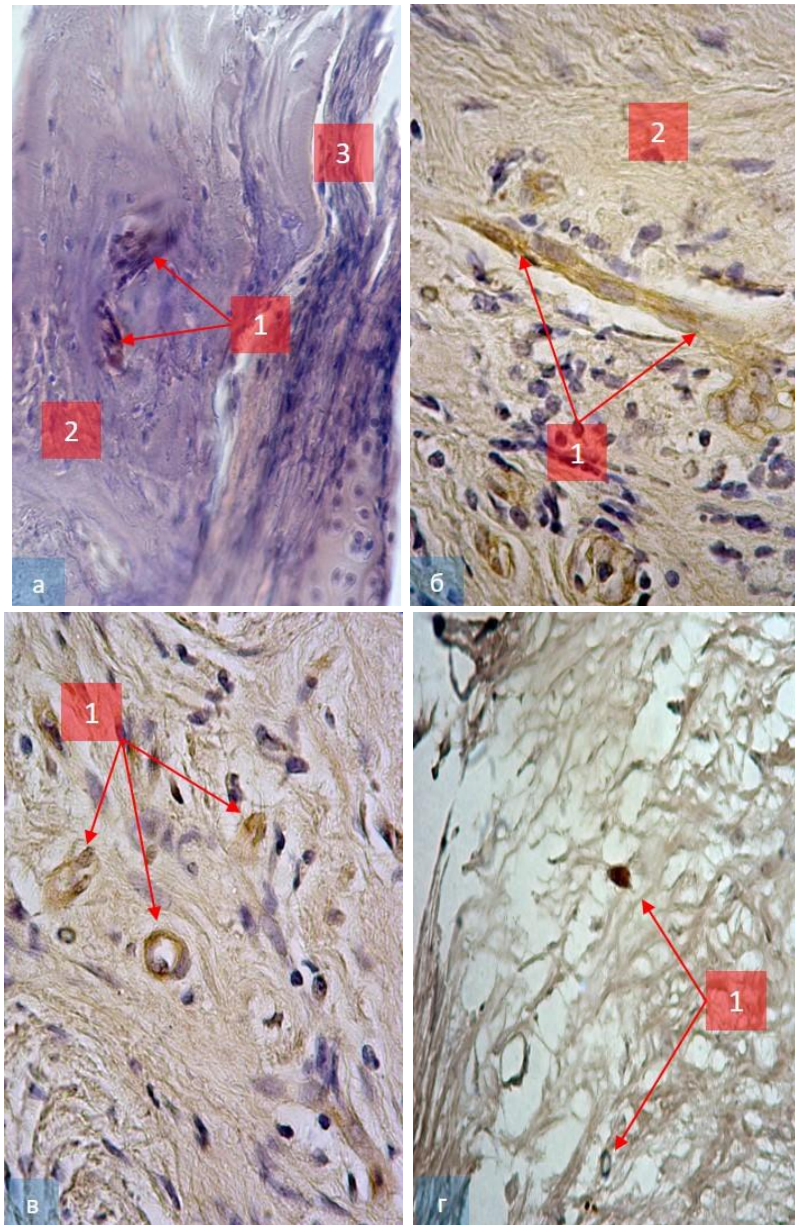
На ранних сроках опыта (7 суток – 1 месяц) отчетливо видно, что резорбция в зонах давления и напластование новообразованной кости в зонах растяжения происходит значительно интенсивнее на оперированной челюсти по сравнению с неоперированной (в интактной группе), что свидетельствует об интенсификации репаративных процессов (рисунок 30а). Кроме того, позже обнаружены и другие реактивные сдвиги, которые принято считать признаками передозировки жевательных сил: резорбция цемента корня зуба, очаги соединения лунки с цементом корня и беспорядочное расположение периодонтальных волокон. Такие изменения найдены в некоторых из серийных срезов в зонах давления и чаще на

неоперированной челюсти у интактных животных. Все эти изменения, происходящие при полнокровных сосудах пульпы и периодонта, хорошо прослеживались только в ранние послеоперационные сроки (7 суток – 1 месяц). В более поздние сроки, спустя 2 и 6 месяцев, на первое место выдвигались процессы восстановления гистологических структур этих тканей, которые вместе с гранулами имплантированной двухфазной кальцийфосфатной керамики образуют прочный каркас (рисунок 30б).

Состояние костной ткани вокруг корней зубов и окружающих тканей пародонта в основной группе к данному сроку становятся наиболее близкими к интактным животным: восстанавливается непрерывность костных стенок лунки, которые местами имеют компактное строение, неотличимое от интактных животных челюсти. В контрольной группе к 6 месяцам наблюдения периодонтальная щель расширена, корни зубов неравномерно покрыты слоем цемента, волокна периодонта ориентированы хаотично, среди них много сосудов, заполненных кровью.

При иммуногистохимическом исследовании были выявлены маркеры – CD34<sup>+</sup> и синаптофизин<sup>+</sup>. В основной группе интенсивность экспрессии иммунореактивного материала CD34<sup>+</sup> к сроку наблюдения 7 суток и 1 месяц – интенсивная (3 балла), к 2 месяцам – умеренно-интенсивная (от 2 до 3 баллов). Тип экспрессии – мембранный, равномерное распределение иммунореактивности по всей клеточной мембране, CD34<sup>+</sup> клетки регистрируются в стенках сосудов микроциркуляторного русла, которые находятся в состоянии аутогенного неоангиогенеза, а также в сосудах, расположенных в гемопозитической соединительной ткани формирующихся межтрабекулярных пространств (рисунок 31а).

Такое расположение подтверждает наличие в тканях групп пролиферативных стволовых клеток гемопозитического происхождения – недифференцированных эндотелиальных клеток, которые формируют щели, дающие начало стенке сосуда.



Примечание – а – контрольная группа: 1 –  $CD34^+$  клетки в стенках сосудов микроциркуляторного русла; 2 – гемопоэтическая соединительная ткань; 3 – формирование межтрабекулярных пространств. Иммуногистохимическая реакция на  $CD34^+$ . Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 100; б – основная группа: 1 – локализация  $CD34^+$  клеток) в виде цепочки клеток; 2 – пласты ретикулофиброзной костной ткани. Иммуногистохимическая реакция на  $CD34^+$ . Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40; в – основная группа: 1 – экспрессия синаптофизин<sup>+</sup> в собственной пластинке в нервных терминалях, окружающих кровеносные сосуды. Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40; г – контрольная группа: 1 – единичные иммуноположительные клетки, расположенные вокруг крупного кровеносного сосуда. Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40

Рисунок 31 – Микропрепараты тканей пародонта крысы в области первого моляра в контрольной и основной группах через 7 суток, 1, 2 и 6 месяцев после начала эксперимента

В отдаленные сроки наблюдения (6 месяцев) в некоторых зонах CD34+ клетки локализованы вдоль пластов ретикулофиброзной костной ткани в виде цепочки клеток, что является важным морфологическим признаком увеличения популяции прогениторных клеток, участвующих в формировании тканей пародонта (рисунок 31б).

В основной группе интенсивность экспрессии иммунореактивного материала синаптофизин<sup>+</sup> интенсивная (3 балла), материал мелко-гранулярный цитоплазматический. Экспрессия синаптофизин<sup>+</sup> регистрируется повсеместно в собственной пластинке в нервных терминалях окружающих кровеносные сосуды и формирующих инкапсулированные пластинчатые нервные окончания (рисунок 31в).

В контрольной группе синаптофизин<sup>+</sup> нервные терминали длинные и имеют слабо-извитой вид, между ними локализованы единичные с длинным ветвистым или коротким отростком и крупным овальным ядром синаптофизин<sup>+</sup> клетки (рисунок 31г). Клетки расположены только одиночно, что указывает, по нашему мнению, на крайне слабую дифференцировку синаптической связи (формирование синапсов) нейронов в контрольной группе.

### Резюме

При гистологическом исследовании серийных срезов и анализе тканевой реакции на кюретаж пародонтальных карманов на ранних сроках (7 суток – 1 месяц) и на жевательную нагрузку в отдаленном периоде (2-6 месяцев), необходимо отметить следующее.

При механическом повреждении компактного слоя челюсти в кости возникают деструктивные и регенераторные процессы, приводящие к длительно протекающей перестройке кости. В основной группе после проведенного кюретажа в ходе хирургического лечения пародонтита, сформированного по «углеводной» модели, реактивные процессы в лунке зуба протекают более интенсивно по сравнению с реактивными процессами в контрольной группе, что согласуется с уже известными данными о сокращении сроков активного периода перестройки костно-пародонтального комплекса в костных дефектах,

замещаемых двухфазной кальцийфосфатной керамикой [14, 40, 107, 132]. В контрольной группе при ведении раны после кюретажа под кровяным сгустком, компактизация стенки лунки зуба не заканчивается даже к 6 месяцам, у животных основной группы все реактивно–деструктивные изменения твердых тканей зуба и стенок лунки, наблюдаемые в ранние сроки (7 суток – 1 месяц), носят обратимый характер и завершаются полным восстановлением гистоструктур пародонтального комплекса к 6 месяцам после операции.

## ГЛАВА 4

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Опытно-конструкторские и экспериментальные исследования, результаты которых приведены ранее, показали высокую эффективность предлагаемых фармакотерапевтических и хирургических подходов к лечению хронического пародонтита.

Вместе с этим, они не учитывают многофакторность этиологии исследуемой патологии, в частности, огромную роль пародонтопатогенной микрофлоры, что является важной предпосылкой для дальнейших исследований по оценке терапевтического потенциала уже существующих и разработке новых, перспективных средств и методов для лечения хронического пародонтита.

Возбудителями воспаления в пародонтальных и периимплантатных тканях являются патогенные микроорганизмы типа *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, представителей *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp., а также дрожеподобных грибов, таких, как *Candida albicans* [8, 26, 61, 141].

Для профилактики и лечения воспаления в пародонтальных тканях используют антисептические растворы, антибактериальные препараты, антибиотики и противогрибковые препараты. Главным недостатком этих средств является выработка пародонтопатогенными микроорганизмами устойчивости, что снижает общую эффективность проводимой терапии.

Своими антисептическими и протеолитическими свойствами известны средства местного антисептического действия, способные существенно снизить концентрацию патогенных микроорганизмов в пародонтальных и/или периимплантатных карманах, например, хлоргексидина биглюконат, гипохлорит натрия, фурацилин, йодиол.

Их недостатком является низкая эффективность в отношении ряда представителей агрессивной пародонтопатогенной микрофлоры, повышенная

индивидуальная чувствительность организма к йоду и фурацилину с риском развития аллергической реакции.

В качестве альтернативы традиционно используемым антисептикам для полости рта в последнее время используют коллоидное серебро – мелкие частицы размером от 1 нм до нескольких микрометров обычного металлического серебра, диспергированные в жидкой среде. Известно, что коллоидное серебро блокирует размножение бактерий, вирусов и грибов, повышает защитные силы организма. Его часто используют при бактериальной, вирусной и грибковой инфекциях полости рта [20].

Применение серебра в виде наночастиц позволяет в сотни раз снизить концентрацию серебра с сохранением всех бактерицидных свойств: коллоидное серебро является безопасным и мощным натуральным антисептиком, подавляющим большинство известных болезнетворных микроорганизмов, среди которых пародонтопатогенные стафилококки и стрептококки.

В свою очередь, известно антимикробное влияние медицинского озона на воспаленные ткани пародонта [39, 48, 53, 58, 59, 66].

Озонирование коллоидного раствора серебра позволяет потенцировать действие каждого из элементов – озона и серебра, однако определенную проблему представляет собой их взаимодействие в растворе, поскольку наночастицы серебра могут окисляться озоном и/или инициировать цепной процесс его разложения.

Недостатком существующих способов использования озона является низкая антибактериальная активность в отношении основных представителей пародонтопатогенной микрофлоры пародонтального и/или периимплантатного кармана, ограниченность местного антисептического воздействия способа-прототипа зоной десневого края без обеспечения проникновения лекарственных препаратов глубоко в пародонтальный и/или периимплантатный карман, отсутствие стимулирующего эффекта на остеогенез костной ткани альвеолярной кости.

#### **4.1 Разработка способа лечения пародонтита (патент № 2830653 от 25.11.2024 г.)**

Подготовка пациентов с хроническим пародонтитом перед началом терапии включала в себя несколько этапов:

1. Диагностика и оценка состояния: проведение комплексной диагностики для определения степени тяжести пародонтита, областей поражения и общего состояния орошаемых тканей;

2. Гигиеническая подготовка: обучение пациента правильной устной гигиене, включая тщательное чистение зубов, использование зубной нити, и, при необходимости, применение дополнительных гигиенических средств;

3. Скейлинг и рутпланирование: удаление зубных отложений и зубного камня при помощи скейлинга, а также рутпланирование для выравнивания корневых поверхностей зубов;

4. Санация пародонтальных карманов: очищение и обработка пародонтальных карманов с использованием антисептических средств для уничтожения патогенной микрофлоры;

5. Применение озонированного коллоидного серебра: озонированное коллоидное серебро может использоваться для купирования воспаления в пародонтальных тканях благодаря антисептическим свойствам озона и антимикробным свойствам серебра;

6. Стимуляция остеогенеза: для усиления замещения утраченной костной ткани в альвеолярной кости должен быть применен стимулятор остеогенеза, включающий в себя применение биологических материалов, факторов роста или других средств, способствующих образованию новой костной ткани;

7. Контроль и регулярные визиты: после начала терапии важно проводить регулярные контрольные визиты для оценки эффективности лечения, коррекции плана терапии и поддержания оптимального состояния орошаемых тканей.

Эффективность такой комплексной подготовки пациентов может быть оценена с использованием различных клинических и лабораторных параметров,

включая пародонтальные индексы, биомаркеры воспаления и рентгенологические данные.

Поставлена задача: обеспечить купирование воспаления в пародонтальных тканях за счет сочетанного воздействия на патогенную микрофлору пародонтального и/или периимплантатного кармана озонированным коллоидным серебром с обеспечением усиления замещения утраченной костной ткани альвеолярной кости стимулятором остеогенеза.

Поставленная задача решена за счет использования коллоидного серебра, отличающегося добавлением  $\beta$ -трикальцийфосфата, полифосфата натрия и озона, предназначенных для пропитывания рассасывающейся нити при следующем соотношении компонентов, мас. %

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Раствор коллоидного серебра | 50 |
| $\beta$ -трикальцийфосфат   | 30 |
| Полифосфат натрия           | 15 |
| Озон                        | 5  |

Предложенное соотношение компонентов, подобранное опытным путем, является оптимальным и удобным для пропитывания нити. Все составляющие совместимы друг с другом по химическому составу и не вызывают выпадения в осадок какого-либо из компонентов.

Техническим результатом изобретения является повышение эффективности лечения пародонтита и периимплантита за счет уменьшения количества пародонтопатогенных видов микроорганизмов в пародонтальном и/или периимплантатном кармане, обеспечение усиления остеогенеза костной ткани альвеолярной кости, снижения частоты рецидивов, сокращения сроков лечения и повышения качества жизни больных с пародонтитом и периимплантитом.

Сущность изобретения заключается в том, что в каждый пародонтальный и/или периимплантатный карман вводят рассасывающуюся нить, предварительно замоченную в течении 30 минут в растворе из 50 частей раствора коллоидного серебра, 30 частей  $\beta$ -трикальцийфосфата, 15 частей полифосфата натрия и 5 частей озона.

### Краткая характеристика использованных компонентов.

Наиболее известная рассасывающаяся нить – кетгут, изготовленная из биоматериала животного происхождения, она способна в течение определенного времени полностью рассасываться в тканях человека. Биологическая прочность обычной нити составляет 7-10 суток. Срок полного рассасывания обычной нити – 60-90 суток. Расщепление этой нити в организме происходит клеточными протеолитическими ферментами.

Рассасывающаяся натуральная нить использована как носитель для пролонгированного действия основных компонентов разработанного комплекса в пародонтальном и/или периимплантатной кармане. Это обусловлено адсорбционной способностью натурального материала.

Одним из представителей натурального шовного материала является хирургический шовный материал отечественного производителя «Кетгут простой», ООО «Линтэкс» (Россия) – натуральный коллагеновый материал из очищенной соединительной ткани подслизистого слоя тонкого кишечника овец. Сроки рассасывания: – потеря 50 % прочности – через 14 суток – полное рассасывание – через 60-90 суток.

Основным компонентом жидкости для пропитывания нити является коллоидный раствор серебра, который содержит свободные ионы серебра и формируется при растворении протеината серебра в воде. Наиболее известны препараты «Колларгол» (коллоидное серебро с альбумином), «Протаргол» (протеинат серебра), «Аммарген» (комплексное соединение серебра с аммиаком), комплекс «Коллоидное серебро плюс» (жидкий раствор, состоящий из натуральной деионизированной воды и микроскопических наночастиц минерального серебра).

Противомикробные эффекты коллоидного серебра связаны с его способностью блокировать специфический фермент, необходимый для жизнедеятельности многих патогенных бактерий, вирусов и грибов. Микроскопические частицы серебра могут подавлять процессы размножения болезнетворных бактерий (бактериостатический эффект) и вызывать их гибель,

блокируя процессы клеточного дыхания (бактерицидный эффект), влияет на анаэробные и аэробные формы бактерий.

В качестве раствора коллоидного серебра наиболее доступным является комплекс «Коллоидное серебро плюс», в котором используется нульвалентное металлическое серебро в наноформе. Микроскопические частицы серебра не накапливаются в организме человека и не обладают кумулятивным (накопительным) эффектом, 30 капель (1,5 мл) содержит 45,00 мкг (20 ppm) серебра.

«Коллоидное серебро Плюс» способно подавлять активность и размножение более 600 видов болезнетворных микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов), причем при использовании «Коллоидного серебра Плюс» у пародонтопатогенных микробов не формируется устойчивость к его воздействию.

«Коллоидное серебро Плюс» оказывает противовоспалительное действие, не уступая действию противовоспалительных препаратов. Проявляет активность в отношении вирусов, аденовирусов, бактерий, грибов рода *Candida albicans*. Наномолекулы серебра обладают способностью связываться с определенными бактериальными белками, вызывая их денатурацию и приводя к потере этими белками способности выполнять свои функции, обеспечивая антибактериальный, противовирусный и противогрибковый эффект за счет подавления активности ферментной системы вирусов, грибов и паразитов.

$\beta$ -трикальцийфосфат ( $\beta$ -ТКФ) – наравне с гидроксиапатитом кальция (ГАП), один из основных компонентов неорганической составляющей костей, зубной эмали, дентина. Его включение в комплекс для пропитывания рассасывающейся нити обосновано необходимостью стимуляции остеогенеза, поскольку при пародонтите и периимплантите имеется убыль костной ткани альвеолярной кости.

На сегодняшний день  $\beta$ -ТКФ наравне с гидроксиапатитом кальция занимает лидирующие позиции среди материалов, используемых для создания биоимплантов для костей, причем наиболее известен синтетический  $\beta$ -трикальцийфосфат, который обладает растворимостью в 2 раза большей, чем у гидроксиапатита кальция, но в отличие от ГАП,  $\beta$ -ТКФ имеет более высокую

абсорбцию организмом, что позволяет новой костной ткани образовываться естественным образом, таким образом процесс заживления является более сбалансированным [63].

«Клипдент» – синтетический  $\beta$ -трикальцийфосфат, производимый компанией «ВладМиВа» (Россия) исключает примеси. В составе порошка «Клипдент» присутствует только чистый  $\beta$ -трикальцийфосфат. Порошок имеет высокую дисперсность, белый цвет без каких-либо механических и других включений, размер частиц от 500 до 1000 мкм.  $\beta$ -трикальцийфосфат обладает высокими сорбционными свойствами, а также подвергается умеренно-медленной резорбции в ране, что является необходимым условием обеспечения остеогенеза альвеолярной кости в пародонтальном и/или периимплантатном кармане.

Полифосфат натрия – химическое соединение, являющееся полимером фосфорной кислоты, относящееся к группе пищевых добавок – стабилизаторов, загустителей и эмульгаторов под названием пищевой добавки E452, использование которой разрешено на территории Российской Федерации.

Полифосфат натрия использовали в качестве ингибитора процессов окисления, наиболее эффективно замедляющего химические реакции озона с коллоидным серебром, предотвращающем окисление последнего.

Озон использовали в качестве мощного антисептика, поскольку озон действует очень эффективно в отношении вирусов и бактерий на клеточном уровне, разрушая их молекулы ДНК.

Кроме этого, благодаря использованию озона в определенной дозе (5 частей на 100 частей раствора), удалось добиться поддержания постоянного размера и числа наночастиц серебра в готовом растворе коллоидного серебра, что обеспечило его продолжительное лечебное и антисептическое действие.

Для получения озона использовали озонатор с капиллярной разрядной камерой для озонирования, типа «Озонатор GL-3189A 3 в 1 бактерицидный» или «Озонатор воды и воздуха Rottinger R2047», обеспечивающие дозированную подачу озона путем создания озоно-кислородной смеси с концентрацией озона, регулируемой в различных пределах. Концентрацию озона в растворе

коллоидного серебра определяли с помощью детектора «Медозон-254/5» (Россия), позволяющего определять концентрацию озона в большом диапазоне [67].

Подбор оптимальной дозы озона осуществляли опытным путем. Ранее было установлено, что при наличии озона от 1 до 2 частей на 100 частей готового раствора общее число взвешенных частиц серебра уменьшалось в 3 раза, что связано со слипанием (флокуляцией) частиц малых размеров, образующих макромолекулы. При наличии озона в 7 частей на 100 частей раствора наблюдался обратный процесс: после озонирования число взвешенных частиц серебра увеличивалось в 2 раза, что существенно ухудшало условия их осаждения.

Поэтому в качестве оптимальной дозы использовали 5 частей озона на 100 частей готового раствора коллоидного серебра, что обеспечивало поддержание постоянного размера наночастиц серебра в растворе. Установлено, что озонирование коллоидного раствора серебра с использованием 5 частей озона на 100 частей готового раствора приводит к образованию наночастиц серебра диаметром 20 нм, что обеспечивает высокую антибактериальную активность раствора.

Благодаря правильно подобранному соотношению озона и полифосфата натрия в растворе коллоидного серебра удалось добиться не только образования однородных по размеру наночастиц серебра, но и предотвратить их окисление, что позволяет использовать раствор в полости рта без риска окраски или почернения слизистой оболочки полости рта.

***Техника приготовления озонированного раствора коллоидного серебра для пропитывания рассасывающейся нити и ее подготовка перед введением в пародонтальный и/или периимплантатный карман***

В стерильной чашке Петри смешивают 50 частей раствора коллоидного серебра, 30 частей  $\beta$ -трикальцийфосфата и 15 частей полифосфата натрия, затем к полученному раствору добавляют 5 частей озона.

Все компоненты готового раствора для пропитывания рассасывающейся нити имеют мелкодисперсный характер, что позволяет добиться однородной консистенции.

Приготовление готового раствора производят при комнатной температуре (19-24 °C), непрерывно помешивая пластмассовым шпателем до полного растворения компонентов и получения однородной консистенции в течение 2-3 минут, после чего погружают предварительно отмерянную по длине рассасывающуюся нить, соответствующую диаметру пародонтального и/или периимплантатного кармана. Нить выдерживают в чашке Петри с готовым раствором 30 минут до ее полного пропитывания.

Опытным путем установлено, что при погружении рассасывающейся нити в готовый раствор на 30 минут ее насыщение (пропитывание) компонентами раствора достигает максимальных значений.

Примеры клинического применения разработанного озонированного раствора коллоидного серебра для лечения пародонтита.

### ***Клинический пример 1***

Пациенту С., 57 лет (рисунок 32а), после проведенного комплексного обследования и подтверждения генерализации (поскольку затрагивает несколько зубов и их окружающих тканей) и хронизации (поскольку по данным собранного анамнеза заболевание протекает длительное время, часто с периодами обострений и ремиссий) воспалительного процесса, а также уточнении средней степени тяжести (умеренные клинические проявления, включающие воспаление, кровоточивость десен, некоторую потерю костной ткани), проведено местное обезболивание в области 31,32,33,41,42,43 зубов для закрытого кюретажа пародонтальных карманов глубиной 5 мм с последующей ультразвуковой и медикаментозной обработкой.

Затем в пародонтальные карманы ввели рассасывающуюся нить натурального происхождения «Кетгут простой» («Линтекс», Россия, размер USP: 3-0), предварительно пропитанную в чашке Петри в течение 30 минут в подготовленном озонированном растворе коллоидного серебра, который включал

следующие компоненты: раствор коллоидного серебра «Коллоидное серебро плюс» – 50 частей,  $\beta$ -трикальцийфосфат «Клипдент» – 30 частей, полифосфат натрия «Пищевая добавка E452» – 15 частей и озон – 5 частей.



Примечание – а – до начала лечения; б – через 14 суток после начала лечения

Рисунок 32 – Результаты клинического обследования больного С. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 14 суток после начала лечения

Через 14 суток проведен контрольный осмотр и посев биологического материала, полученного из пародонтальных карманов с последующим выделением чистой культуры.

Объективно: слизистая оболочка десневого края в области 31, 32, 33, 41, 42, 43 зубов бледно-розового цвета, не кровоточит при зондировании, плотно прилегает к корням, отсутствует экссудат при пальпации (рисунок 32б).

При микробиологическом исследовании концентрация представителей *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp., неферментирующих бактерий, анаэробной флоры, а также дрожеподобных грибов, таких, как *Candida albicans* в пародонтальном кармане оказалась ниже  $10^3$  КОЕ/мл (рисунок 33а).

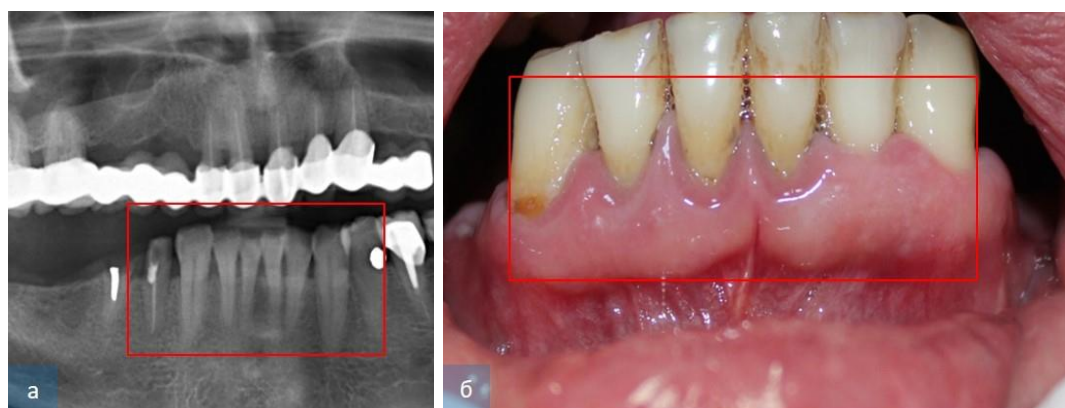
После инкубации засеянного материала в течение 24 часов на специализированном агаре обнаружено менее 3 изолированных колоний гемофильной палочки и стрептококков (рисунок 33б).



Примечание – а – до начала лечения; б – через 14 суток после начала лечения

Рисунок 33 – Результаты микробиологического обследования больного С. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 14 суток после начала лечения

При рентгенологическом исследовании через 4 месяца после проведенного лечения установлено восстановление архитектоники костной ткани в области межзубных костных перегородок с апроксимальных поверхностей корней 31, 32, 33, 41, 42, 43 зубов, на контрольном посещении через 8 месяцев после проведенного лечения глубина пародонтальных карманов при зондировании составила 2 мм (рисунок 34).



Примечание – а – рентгенологического обследования через 4 месяцев после начала лечения;  
б – клиническое обследование через 8 месяцев после начала лечения

Рисунок 34 – Результаты рентгенологического (а) и клинического обследования больного С. через 4 и 8 месяцев после начала лечения

### ***Клинический пример 2***

Пациенту К., 37 лет, после проведенного обследования и подтверждения диагноза «хронический локализованный пародонтит средней степени тяжести» проведено местное обезболивание для закрытого кюретажа пародонтального кармана глубиной 5 мм в области 36 зуба с последующей ультразвуковой и медикаментозной обработкой. Затем в пародонтальный карман ввели рассасывающуюся нить натурального происхождения «Кетгут простой» («Линтекс», Россия, размер USP: 3-0), предварительно пропитанную в чашке Петри в течение 30 минут в подготовленном озонированном растворе коллоидного серебра, который включал следующие компоненты: раствор коллоидного серебра «Коллоидное серебро плюс» – 50 частей,  $\beta$ -трикальцийфосфат «Клипдент» – 30 частей, полифосфат натрия «Пищевая добавка Е452» – 15 частей и озон – 5 частей.

Через 30 суток проведен контрольный осмотр и посев биологического материала, полученного из пародонтального кармана с последующим выделением чистой культуры (рисунок 35).



Примечание – а – до начала лечения; б – через 30 суток после начала лечения

Рисунок 35 – Результаты микробиологического обследования больного К. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 30 суток после начала лечения

Объективно при осмотре полости рта установлено: слизистая оболочка десневого края в области 36 зуба бледно-розового цвета, глубина пародонтального кармана при зондировании – 2 мм, кровотечение отсутствует, маргинальная десна плотно прилегает к шейке зуба без видимых патологических грануляций и экссудата.

При микробиологическом исследовании концентрация представителей *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp., неферментирующих бактерий, анаэробной флоры, а также дрожеподобных грибов, таких, как *Candida albicans* в периимплантатном кармане оказалась ниже  $10^3$  КОЕ/мл. После инкубации засеянного материала в течение 24 часов на специализированном агаре обнаружено менее 5 изолированных колоний гемофильной палочки и стрептококков.

При рентгенологическом исследовании через 6 месяцев после проведенного лечения установлено восстановление фестончатого рисунка костной ткани в области 36 зуба, на контрольном посещении через 12 месяцев после проведенного лечения глубина при зондировании составила 2 мм (рисунок 36).



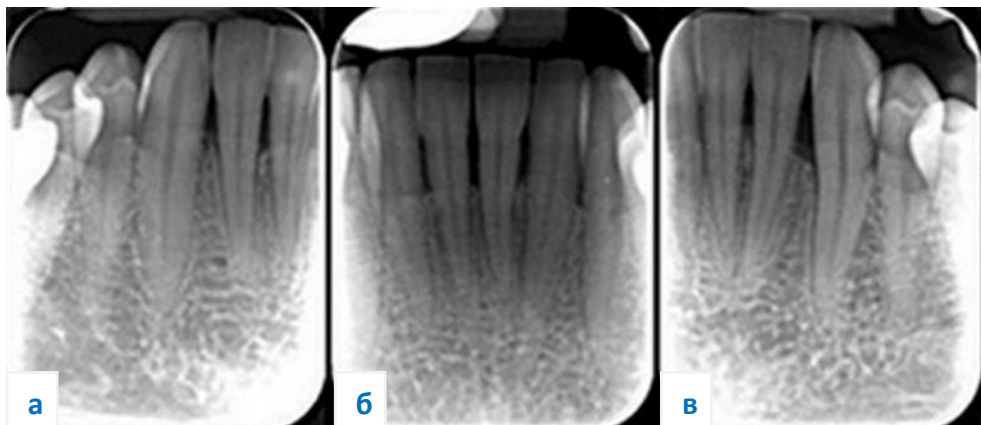
Примечание – а – до начала лечения; б – через 12 месяцев после начала лечения

Рисунок 36 – Результаты рентгенологического обследования больного К. до начала лечения и 12 месяцев после начала лечения

### ***Клинический пример 3***

Больной Ж., 55 лет. Предварительный диагноз «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести» поставлен после микробиологического, клинического и рентгенологического обследования в области 43, 42, 41, 31, 32, 33 зубов нижней челюсти.

При рентгенологическом исследовании у больной Ж. в области группы фронтальных зубов нижней челюсти четко определялась потеря части костной ткани в области межзубных перегородок у 43, 42, 41, 31, 32, 33 зубов (рисунок 37).



Примечание – б – до начала лечения; а, в – через 12 месяцев после начала лечения

Рисунок 37 – Результаты рентгенологического обследования больного К. до начала лечения и через 12 месяцев после начала лечения

На рентгенограмме обнаружены очаги остеопороза, рисунок кортикальной кости мелкопетлистый, рисунок губчатой кости – склеротизированный, с уменьшением межбалочного костномозгового пространства, утолщением и увеличением костных балок.

Назначено пародонтологическое и хирургическое лечение, рациональное шинирование 43, 42, 41, 31, 32, 33 зубов.

В комплексном лечении использовали разработанный озонированный раствор коллоидного серебра.

Для определения пародонтального статуса выбраны: индекс гигиены, PI – индекс зубной бляшки по Silness (1964) и Н. Loe (1967), PBI (papilla bleeding index) – индекс кровоточивости по Muhlleman-Sukser (1975), дополнительно оценивали глубину пародонтальных карманов при зондировании.

По данным до лечения показатели индекса гигиены неудовлетворительные и составили 2,8 балла, индекс зубной бляшки неудовлетворительный и составил – 3,6 усл. ед., индекс кровоточивости по Muhlleman-Sukser также неудовлетворительный и составил – 53,29 усл. ед., глубина пародонтальных карманов при зондировании – от 4 до 5 мм.

Лечение пародонтита средней степени тяжести проводили по следующей методике. Проведено удаление всех над- и поддесневых зубных отложений с использованием ультразвука, антисептическая обработка и промывание пародонтальных карманов раствором хлоргексидина (рисунок 38).

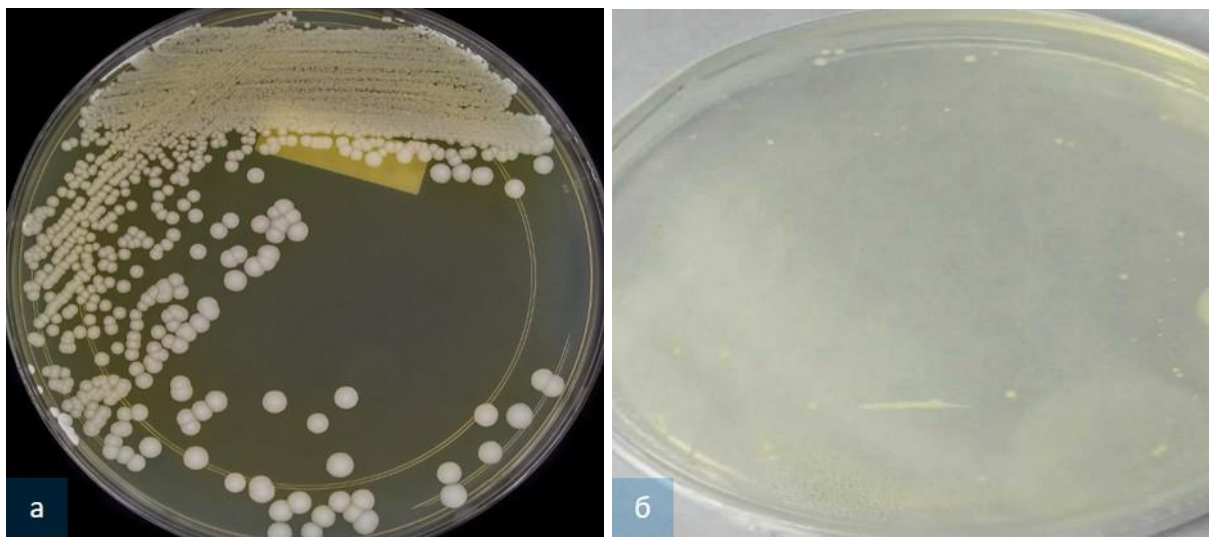


Примечание – а – вид до начала лечения; б – вид после снятия зубных отложений

Рисунок 38 – Результаты клинического обследования больной Ж. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и после снятия зубных отложений

В пародонтальные карманы в области 43, 42, 41, 31, 32, 33 ввели рассасывающиеся нити натурального происхождения «Кетгут простой» («Линтекс», Россия, размер USP: 3-0), предварительно пропитанные в чашке Петри в течение 30 минут в подготовленном озонированном растворе коллоидного серебра для лечения пародонтита и периимплантита, который включал следующие компоненты: раствор коллоидного серебра «Коллоидное серебро плюс» – 50 частей,  $\beta$ -трикальцийфосфат «Клипдент» – 30 частей, полифосфат натрия «Пищевая добавка E452» – 15 частей и озон – 5 частей.

Через 10 суток при повторном осмотре показатели гигиены значительно улучшились и составили 1,2 балла, индекс PI – 1,8 усл. ед., индекс PBI составил – 31,54 усл. ед., глубина пародонтальных карманов при зондировании в области 43, 42, 41, 31, 32, 33 – 3 мм.



Примечание – а – до лечения; б – через 30 суток после начала лечения

Рисунок 39 – Результаты микробиологического обследования больной Ж. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 30 суток после начала лечения

При микробиологическом исследовании концентрация представителей *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp., неферментирующих бактерий, анаэробной флоры, а также дрожеподобных грибов, таких, как *Candida albicans* в пародонтальных карманах оказалась ниже  $10^3$  КОЕ/мл. После

инкубации засеянного материала в течение 24 часов на специализированном агаре обнаружено менее 3 изолированных колоний гемофильной палочки и стрептококков (рисунок 39).

При рентгенологическом исследовании через 6 месяцев после начала терапии установлено восстановление фестончатого рисунка костной ткани в области 43, 42, 41, 31, 32, 33 зубов, на контрольном посещении через 12 месяцев после начала терапии глубина пародонтальных карманов при зондировании составила 1,5-2,0 мм, рентгенологический рисунок кортикальной кости – без участков деминерализации, крупнопетлистый, рисунок губчатой кости – без очагов оссификации с четки губчатым строением костномозгового пространства.

Таким образом, разработанный озонированный раствор коллоидного серебра для лечения пародонтита является новым техническим результатом, при использовании которого повышается эффективность лечения пародонтита в условиях воспаления, т.е. ацидоза тканей, окружающих зуб (пародонтит). Достижимый технический результат обеспечивается синергизмом действия компонентов комплекса, состоящего из раствора коллоидного серебра,  $\beta$ -трикальцийфосфата, полифосфата натрия и озона, взятых в определенной пропорции, предназначенных для пропитывания рассасывающейся нити, что позволяет обеспечить пролонгированное антибактериальное, антисептическое, противовоспалительное и остеотропное действие.

Озонированный раствор коллоидного серебра для лечения пародонтита и периимплантита, отличающийся добавлением  $\beta$ -трикальцийфосфата, полифосфата натрия и озона, взятых в определенной пропорции, предназначенный для пропитывания рассасывающейся нити, удобен для врача и пациента, так как позволяет сократить количество посещений и исключить домашние процедуры за счет своего пролонгированного действия.

Таким образом, практическое применение озонированного раствора коллоидного серебра для лечения пародонтита и периимплантита способствует снижению частоты рецидивов и повышению качества жизни больных пародонтитом и периимплантитом.

## **4.2 Разработка способа лечения пародонтита**

**(патент № 2830655 от 25.11.2024 г.)**

Разработанный озонированный раствор коллоидного серебра для лечения пародонтита оказался эффективным при использовании у больных с ХГПССТ в условиях воспаления. Вместе с этим, в ходе исследования у него выявлен недостаточный стимулирующий эффект на остеогенез костной ткани альвеолярной кости при пародонтите.

Купирования воспаления в пародонтальных тканях при хроническом пародонтите, а также усиление остеогенеза костной ткани альвеолярной кости, могут быть достигнуты с использованием различных методов и средств. Исследователю необходимо учитывать два основных аспекта:

1. Пролонгированное воздействие на патогенную микрофлору пародонтального и/или периимплантатного кармана:

- озонированный коллоидный серебро: озонирование может использоваться для уничтожения бактерий и микроорганизмов в пародонтальных карманах. Коллоидное серебро также обладает антимикробными свойствами, что способствует снижению воспаления.

2. Усиление остеогенеза костной ткани альвеолярной кости:

- стимулятор остеогенеза: для усиления образования новой костной ткани может применяться стимулятор остеогенеза. Это может быть различные биологические агенты, такие как ростовые факторы или биоматериалы, способствующие регенерации костной ткани.

Процедура лечения должна включать в себя следующие шаги:

1. Диагностика и оценка степени поражения: определение степени хронического пародонтита и уровня потери костной ткани.

2. Озонирование коллоидным серебром: применение озонированного коллоидного серебра для уничтожения микроорганизмов в пародонтальных карманах.

3. Пролонгированное воздействие: обеспечение продолжительного воздействия на патогенную микрофлору для поддержания антимикробного эффекта.

4. Процедуры по усилению остеогенеза: введение стимулятора остеогенеза для поддержки образования новой костной ткани.

5. Контроль и оценка результатов: регулярный мониторинг состояния тканей, оценка эффективности лечения и коррекция терапии при необходимости.

Важно отметить, что конкретные методы и средства могут зависеть от индивидуальных особенностей пациента, степени заболевания и медицинских решений врача-стоматолога.

Поставлена задача: обеспечить купирование воспаления в пародонтальных тканях за счет прямого пролонгированного воздействия на патогенную микрофлору пародонтального и/или периимплантатного кармана и обеспечение усиления остеогенеза костной ткани альвеолярной кости.

Поставленная задача решена за счет использования комплекса из коллоидного серебра и гидроксиапатита кальция с введением в формулу состава 1% гиалуроновой кислоты, энтеросорбента «Полисорб МП» и йодоформа для пропитывания рассасывающейся нити при следующем соотношении компонентов, мас. %:

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Раствор коллоидного серебра | 50 |
| Гидроксиапатит кальция      | 15 |
| Энтеросорбент «Полисорб МП» | 15 |
| Гиалуроновая кислота 1%     | 10 |
| Йодоформ                    | 10 |

Предложенное соотношение компонентов, подобранное опытным путем, является оптимальным и удобным для пропитывания нити. Все составляющие совместимы друг с другом по химическому составу и не вызывают выпадения в осадок какого-либо из компонентов.

Техническим результатом изобретения является повышение эффективности лечения пародонтита и периимплантита за счет уменьшения количества

пародонтопатогенных видов микроорганизмов в пародонтальном и/или периимплантатном кармане, обеспечение усиления остеогенеза костной ткани альвеолярной кости, снижения частоты рецидивов, сокращения сроков клинического лечения и повышения качества жизни больных с пародонтитом и периимплантитом.

Дополнительно к компонентам, использованным ранее (раствор коллоидного серебра), в раствор введены следующие ингредиенты.

Гидроксиапатит кальция – один из основных компонентов неорганической составляющей костей, зубной эмали, дентина. Его включение в комплекс для пропитывания рассасывающейся нити обосновано необходимостью стимуляции остеогенеза, поскольку и при пародонтите и при периимплантите имеется убыль костной ткани альвеолярной кости.

«Гидроксиапатит 100», производимый компанией «ГАПЛАБ» (Россия) исключает примеси. В составе порошка «Гидроксипатит 100» присутствует только чистый гидроксиапатит кальция. Порошок имеет высокую дисперсность, белый цвет без каких-либо механических и других включений, размер частиц от 0,7 до 2 мкм. ГАП обладает высокими сорбционными свойствами, а также подвергается быстрой резорбции, что является необходимым условием в пародонтальном и/или периимплантатном кармане.

Неорганический неселективный полифункциональный энтеросорбент на основе высокодисперсного кремнезема («Полисорб МП»), который выполняет также роль дополнительного регулятора вязкости. Опытным путем установлено, что включение «Полисорба МП» в комплекс для пропитывания рассасывающейся нити обеспечивает необходимый оптимальный предел pH разработанного состава в диапазоне от 6,8 до 7,3, поскольку значения pH комплекса ниже 6,8 в пародонтальном и/или периимплантатном кармане возможен кислотный ожог, а pH КЛК выше 7,3 – щелочной ожог.

Использованием «Полисорба МП» решается ряд задач, среди которых главной является обеспечение длительного депонирования лекарственных добавок (фармацевтически активных агентов) в соединительнотканых

образованиях типа пародонтальных и/или периимплантатных карманов, он обеспечивает высокий сорбционный потенциал всего комплекса.

Включение «Полисорба МП» в состав комплекса для пропитывания рассасывающейся нити обеспечивает ее стабильность и лечебную эффективность даже при кислом pH, например, при внесении нити, пропитанной разработанным составом, в патологический карман при пародонтите или периимплантите в условиях воспаления, сопровождающегося, как известно, ацидозом (с  $\text{pH} < 5,5-6$ ).

Гиалуроновая кислота является активным хондропротектором, стимулирующим репарацию за счет ускорения синтеза гликозаминогликанов и коллагена, необходимых для восстановления плотного соединительнотканного прикрепления маргинальной части десны.

В состав жидкости для пропитывания рассасывающейся нити включена низкомолекулярная 1 %-ая гиалуроновая кислота «**HALURONICACID 1 %**» (Испания).

Йодоформ (Iodoform) – антисептическое средство, оказывающее широкий спектр противомикробного воздействия. Активное вещество медленно разлагается с образованием йода под воздействием тканевых выделений, воздуха и света. Для йода характерны дезодорирующее, антимикробное, рассасывающее и противовоспалительное воздействия. Выделяемый йод способствует скорейшему очищению раневой поверхности и усиливает образование молодой грануляционной ткани. Важной особенностью йодоформа является его препятствие образованию патологической грануляционной ткани, которая присутствует в пародонтальном и/или периимплантатном кармане.

Анестезирующее и вяжущее воздействие йодоформа проявляется при образовании альбуминатов йода на раневой поверхности, которые способны блокировать рецепторное раздражение. Для лекарственного средства нехарактерно резорбтивно-токсическое и местнораздражающее влияние.

В состав жидкости для пропитывания рассасывающейся нити включен йодоформ Троицкого йодного завода. Медикамент содержит 98 % активного вещества трийодметана (йодоформ  $\text{CHI}_3$ ).

***Техника приготовления комплекса для пропитывания рассасывающейся нити и ее подготовка перед введением в пародонтальный карман***

В стерильной чашке Петри смешивают 50 частей раствора коллоидного серебра, 15 частей гидроксиапатита кальция, 15 частей энтеросорбента «Полисорб МП», 10 частей 1 % гиалуроновой кислоты и 10 частей йодоформа.

Все твердые (порошкообразные) компоненты комплекса для пропитывания рассасывающейся нити имеют мелкодисперсный характер, что позволяет добиться однородной консистенции разработанного комплекса.

Приготовление комплекса производят при комнатной температуре (19-24 °C), непрерывно помешивая пластмассовым шпателем до полного растворения компонентов и получения однородной консистенции в течение 2-3 минут, после чего погружают предварительно отмерянную по длине рассасывающуюся нить, соответствующую диаметру пародонтального и/или периимплантатного кармана. Нить выдерживают в чашке Петри с подготовленным комплексом 30 минут до ее полного пропитывания.

Опытным путем установлено, что при погружении рассасывающейся нити в полученный комплекс на 30 минут ее насыщение (пропитывание) лечебными компонентами достигает максимальных значений.

Примеры клинического применения разработанного способа лечения хронического пародонтита.

***Клинический пример 1***

Пациенту У., 36 лет, после проведенного комплексного обследования и подтверждения диагноза «хронический генерализованный пародонтит» проведено местное обезболивание в области 24, 25, 26 зуба для закрытого кюретажа пародонтального кармана глубиной 5 мм с последующей ультразвуковой и медикаментозной обработкой. Затем в пародонтальный карман ввели рассасывающуюся нить натурального происхождения «Кетгут простой» («Линтекс», Россия, размер USP: 3-0), предварительно пропитанную в чашке Петри в течение 30 минут в подготовленном комплексе, который включал следующие компоненты: раствор коллоидного серебра «Коллоидное серебро

плюс» – 50 частей, гидроксипатит кальция «Гидроксипатит 100» – 15 частей, энтеросорбент «Полисорб МП» – 15 частей, 1 % гиалуроновая кислота – 10 частей и йодоформ – 10 частей.

Через 14 суток проведен контрольный осмотр и посев биологического материала, полученного из пародонтального кармана с последующим выделением чистой культуры.

Объективно: слизистая оболочка десневого края в области 24, 25, 26 зубов бледно-розового цвета, не кровоточит при зондировании, плотно прилегает к корню зуба, отсутствует экссудат при пальпации (рисунок 40).

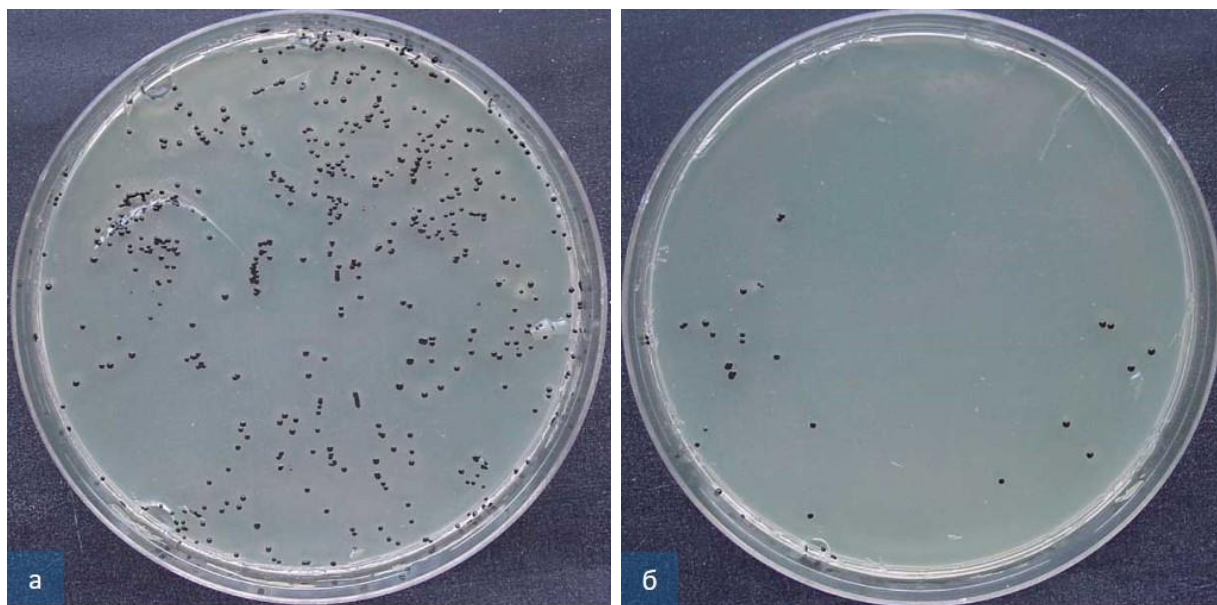


Примечание – а – до лечения; б – через 14 суток после начала лечения

Рисунок 40 – Результаты клинического обследования больного У. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 14 суток после начала лечения

При микробиологическом исследовании до начала лечения концентрация представителей *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp., неферментирующих бактерий, анаэробной флоры, а также дрожеподобных грибов, таких, как *Candida albicans* в пародонтальном кармане оказалась выше

$10^5$  КОЕ/мл. Через 30 суток после инкубации засеянного материала в течение 24 часов на специализированном агаре обнаружено менее 5 изолированных колоний гемофильной палочки и стафилококков, в частности, *Staphylococcus aureus* (рисунок 41).



Примечание – *Staphylococcus aureus*: а – до лечения; б – через 30 суток после начала лечения

Рисунок 41 – Результаты микробиологического обследования больного У. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 30 суток после начала лечения



Примечание – а – до лечения; б – через 6 месяцев после начала лечения

Рисунок 42 – Результаты рентгенологического обследования больного У. до начала лечения и через 6 месяцев после начала лечения

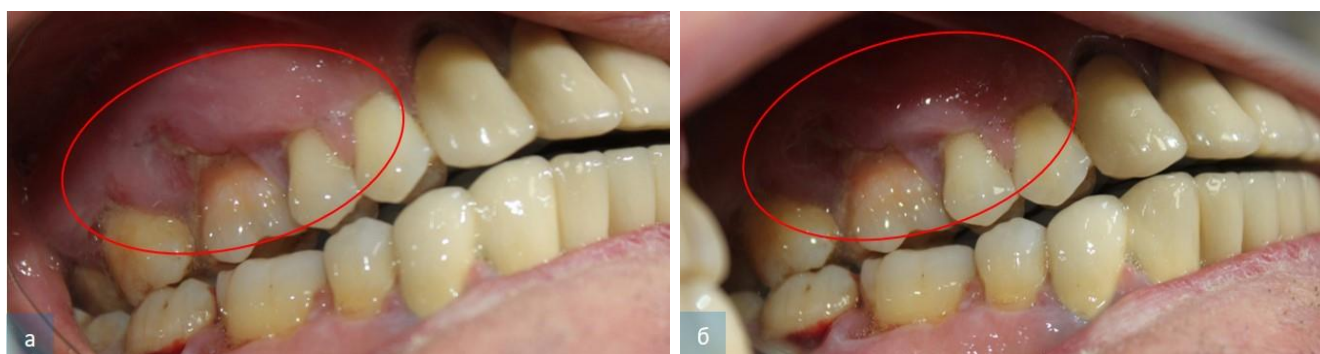
При рентгенологическом исследовании через 3 месяца после проведенного лечения установлено восстановление архитектоники костной ткани в области межзубных костных перегородок в области 24, 25 и 26 зуба, на контрольном посещении через 6 месяцев после проведенного лечения глубина пародонтального кармана при зондировании составила 3 мм (рисунок 42).

### ***Клинический пример 2***

Больной Д., 42 года, после проведенного обследования и подтверждения диагноза «хронический генерализованный пародонтит» в области 17, 16, 15, 14 зубов проведено местное обезболивание, кюретаж пародонтальных карманов глубиной 5 мм с последующей ультразвуковой и медикаментозной обработкой. Затем в карманы ввели рассасывающуюся нить натурального происхождения «Кетгут простой» («Линтекс», Россия, размер USP: 3-0), предварительно пропитанную в чашке Петри в течение 30 минут в подготовленном комплексе, который включал следующие компоненты: раствор коллоидного серебра «Коллоидное серебро плюс» – 50 частей, гидроксиапатит кальция «Гидроксиапатит 100» – 15 частей, энтеросорбент «Полисорб МП» – 15 частей, 1 % гиалуроновая кислота – 10 частей и йодоформ – 10 частей. Через 14 суток проведен контрольный осмотр и посев биологического материала, полученного из пародонтальных карманов с последующим выделением чистой культуры. При инструментальном обследовании полости рта установлено, что кровотечение в карманах глубиной 3 мм при зондировании пуговчатым пародонтологическим зондом отсутствует, краевая десна прилегает к шейкам зубов плотно, без видимых грануляций и выделений, собственно слизистая оболочка десны в области 17, 16, 15, 14 зубов розового цвета (рисунок 43).

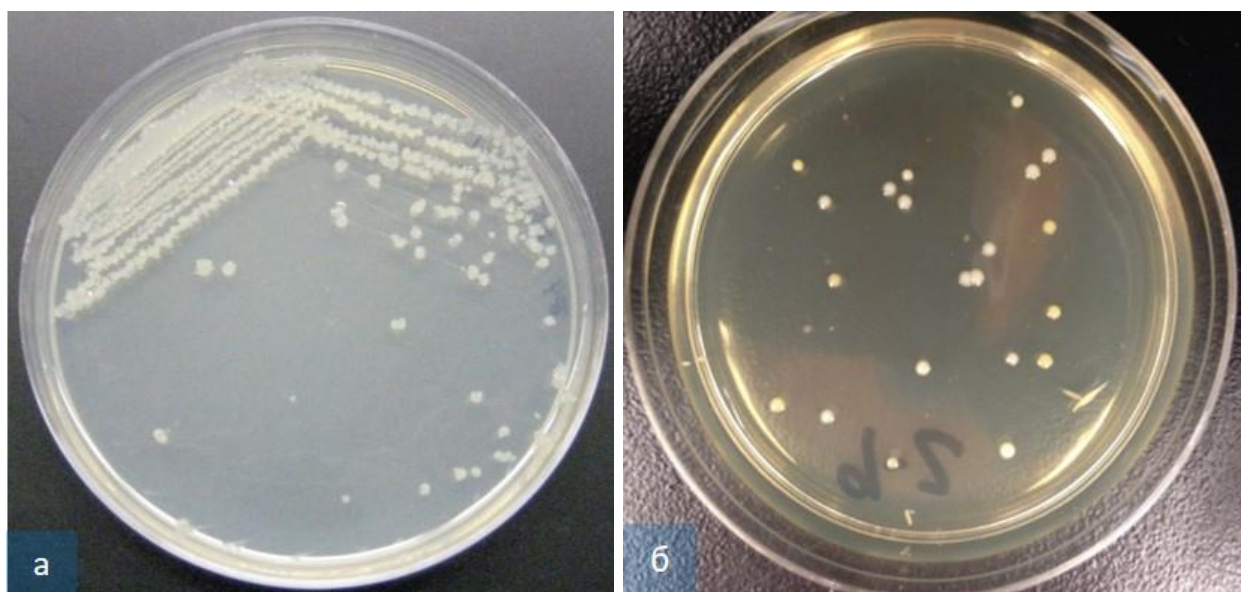
При микробиологическом исследовании концентрация представителей *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp., неферментирующих бактерий, анаэробной флоры, а также дрожеподобных грибов, таких, как *Candida albicans* в пародонтальных карманах оказалась ниже  $10^3$  КОЕ/мл. Однако после инкубации засеянного материала в течение 24 часов на специализированном агаре обнаружено более 15 колоний гемофильной палочки и стафилококков, в

частности, *Staphylococcus aureus*, что стало основанием для повторного курса терапии (рисунок 44).



Примечание – а – до лечения; б – через 14 суток после начала лечения

Рисунок 43 – Результаты клинического обследования больной Д. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 14 суток после начала лечения



Примечание – *Staphylococcus aureus*: а – до лечения; б – через 14 суток после начала лечения

Рисунок 44 – Результаты микробиологического обследования больной Д. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 14 суток после начала лечения

При рентгенологическом исследовании через 3 месяца установлено восстановление трабекулярного рисунка костной ткани в области межзубных

костных перегородок, на контрольном посещении через 6 месяцев глубина пародонтальных карманов при зондировании составила 2 мм (рисунок 45). Таким образом, разработанный способ лечения пародонтита является новым техническим результатом, при использовании которого повышается эффективность лечения пародонтита и периимплантита в условиях воспаления, т.е. ацидоза тканей, окружающих зуб. Достигаемый технический результат обеспечивается синергизмом действия компонентов комплекса, состоящего из раствора коллоидного серебра, гидроксиапатита кальция, энтеросорбента «Полисорб МП», 1 % гиалуроновой кислоты и йодоформа, предназначенных для пропитывания рассасывающейся нити, что позволяет обеспечить пролонгированное антибактериальное, противовоспалительное, сорбционное, регенерирующее и остеотропное действие.



Примечание – а – до лечения; б – через 6 месяцев после начала лечения

Рисунок 45 – Результаты рентгенологического обследования больной Д. до начала лечения и через 6 месяцев после начала лечения

Способ лечения пародонтита и периимплантита с использованием комплекса из коллоидного серебра и гидроксиапатита кальция, отличающийся добавлением энтеросорбента «Полисорб МП», 1 % гиалуроновой кислоты и йодоформа, предназначенный для пропитывания рассасывающейся нити, удобен

для врача и пациента, так как позволяет сократить количество посещений и исключить домашние процедуры за счет пролонгированного действия.

### **4.3 Оценка эффективности лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести по данным пародонтальных индексов до и после лечения**

#### **4.3.1 Клиническая оценка пародонтологического статуса больных контрольной и основной групп до начала лечения**

В ходе проведения клинической части исследования установлено, что в контрольной группе распространенность поражения твердых тканей зубов – 100 %. Интенсивность патологии по индексу КПУ (кариес, пломбированные, удаленные) –  $13,97 \pm 0,44$ . Анализ константы «У» (которая указывает на качество оказываемой стоматологической помощи) в структуре индекса КПУ показал, что у 84,2 % больных имеются зубы, удаленные по поводу пародонтита или его обострения, составляя, в среднем  $5,82 \pm 0,64$  удаленных зубов на одного больного в группе.

У всех больных (100 %) контрольной группы выявлено, в среднем,  $18,55 \pm 0,92$  зубов на одного больного зубов с потерей эпителиального прикрепления, что свидетельствует о значительных нарушениях функции зубочелюстной системы и генерализации патологического процесса в пародонтальных тканях.

Мелкое преддверие полости рта выявлено у 20,4 % обследованных, у 5,8 % – аномалии прикрепления уздечек верхней (2,3 %) и нижней (3,5 %) губы, у 68,4 % обследованных больных выявлены зубочелюстные аномалии, из которых у 15,7 % отмечалась скученность зубов, оставшиеся 52,7 % больных имели деформации зубного ряда и нарушения положения отдельных зубов, развившиеся вследствие хронизации воспалительного процесса в пародонте.

Удаление подвижных зубов с утраченной опорной функцией пародонта стало причиной образования дефектов зубных рядов у подавляющего количества больных, причем у 58,5 % больных определены включенные, а у 41,5 % – концевые дефекты зубного ряда и сочетание включенных и концевых дефектов. Следует отметить, что подобная тенденция существенно усугубляет течение хронического генерализованного пародонтита, а оставшиеся в неполных зубных рядах моляры, премоляры и резцы, находящиеся в состоянии хронической окклюзионной травмы, подвержены избыточным жевательным перегрузкам.

В ходе проведения клинической части исследования в основной группе установлено, что распространенность кариеса зубов составила 100 % при интенсивности патологии твердых тканей зубов по индексу КПУ –  $14,02 \pm 0,28$ . Анализ константы «У» (которая указывает на качество оказываемой стоматологической помощи) в структуре индекса КПУ показал, что у 82,9 % больных имеются зубы, удаленные по поводу пародонтита (или его обострения), составляя, в среднем  $5,06 \pm 0,91$  удаленных зубов на одного больного в группе.

У всех больных (100 %) основной группы выявлено, в среднем,  $17,96 \pm 0,54$  зубов на одного больного зубов с потерей эпителиального прикрепления, что так же, как и в контрольной группе свидетельствует о значительных нарушениях функции зубочелюстной системы и генерализации патологического процесса в тканях пародонта.

Мелкое преддверие полости рта выявлено у 18,6 % обследованных лиц, у 9,2 % – аномалии прикрепления уздечек верхней (6,4 %) и нижней (2,8 %) губы, у 63,8 % обследованных больных выявлены зубочелюстные аномалии, из которых у 11,4 % отмечалась скученность зубов, оставшиеся 42,4 % больных имели деформации зубного ряда и нарушения положения отдельных зубов, развившиеся вследствие хронизации воспалительного процесса в пародонте.

Удаление подвижных зубов с утраченной опорной функцией пародонта стало причиной образования дефектов зубных рядов у подавляющего количества больных основной группы, причем у 44,7% больных определены включенные, а у

45,3 % – концевые дефекты зубного ряда и сочетание включенных и концевых дефектов.

Результаты объективных пародонтальных индексов и проб у больных контрольной и основной групп показали, что у всех больных до начала лечения установлен неудовлетворительная гигиена полости рта, о чем свидетельствует высокие значения индекса ОНI-S по Грину-Вермильону причем, в основном за счет высокого уровня индекса зубного налета (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты определения пародонтологического статуса больных контрольной и основной групп до начала лечения (n=114)

| Исследуемый показатель                                               | Контрольная группа (n=36) | Основная группа (n=78) | p       |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|---------|
| Суммарный гигиенический индекс по Грину-Вермильону                   | 4,08±0,19                 | 4,12±0,33              | p<0,05  |
| Индекс зубного налета в структуре ОНI-S (0-3)                        | 2,27±0,04                 | 1,98±0,06              | p>0,05  |
| Индекс зубного камня в структуре ОНI-S (0-3)                         | 1,81±0,05                 | 2,14±0,09              | p>0,05  |
| Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс Parma, %                  | 74,3±2,7                  | 69,4±4,3               | p>0,05  |
| Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс средний (0-3)             | 2,39±0,08                 | 2,41±0,04              | p>0,05  |
| Индекс кровоточивости по Muhlemann-Sukser, PBI (0-3)                 | 2,55±0,11                 | 2,49±0,17              | p>0,05  |
| Глубина пародонтального кармана, мм                                  | 4,309±0,007               | 4,296±0,012            | p>0,001 |
| Потеря эпителиального прикрепления, мм                               | 4,96±0,39                 | 4,84±0,28              | p<0,05  |
| Пародонтальный индекс Рассела (0-8)                                  | 6,09±0,73                 | 5,95±0,12              | p<0,01  |
| Индекс зубной бляшки по Silness (0-3)                                | 2,28±0,04                 | 2,16±0,14              | p>0,05  |
| Степень подвижности зубов (0-3)                                      | 1,39±0,06                 | 1,28±0,03              | p>0,05  |
| Высота межзубных альвеолярных перегородок (R <sub>cp</sub> )         | 5,08±0,04                 | 4,96±0,38              | p>0,05  |
| Примечание – ОНI-S – суммарный гигиенический индекс Грина-Вермильона |                           |                        |         |

Анализируя полученные данные, следует отметить существенные различия в показателях глубины пародонтального кармана (в среднем  $4,299 \pm 0,004$ ) и потери эпителиального прикрепления (в среднем  $4,92 \pm 0,08$ ) в обеих группах, что может свидетельствовать о том, что у обследованных больных ХГПССТ при выраженном воспалении тканей пародонта показатель потери эпителиального прикрепления начинает превышать показатель глубины пародонтального кармана из-за отека краевой десны (рисунок 46 а, б).



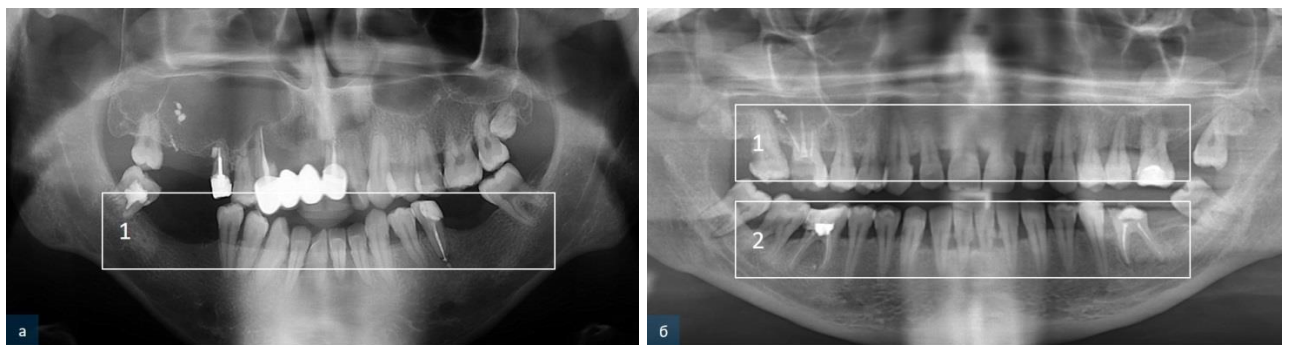
Примечание – а, г – основная группа; б, в – контрольная группа

Рисунок 46 – Результаты объективного инструментального обследования пациентов основной и контрольной групп до начала лечения

У части больных, наоборот, на фоне снижения иммунологической защиты преобладали деструктивно-воспалительные процессы, сопровождающиеся резорбцией альвеолярной кости, что способствовало ускорению деструкции периодонтальной связки и резорбции костного компонента пародонта, к быстрой потере уровня прикрепления десны, с развитием генерализованной рецессии: как

правило, в таких клинических ситуациях показатель потери эпителиального прикрепления оказывался значительно ниже, чем средняя глубина пародонтального кармана (рисунок 46 в,г).

Поскольку диагноз ХГПССТ ставился на основании данных инструментального клинического осмотра и результатов рентгенологического обследования, установлено, что среднее соотношение резорбции межальвеолярных перегородок в боковых отделах челюстей составляло значительно большее значение, чем аналогичный показатель во фронтальном отделе (во многом из-за вторичной адентии), причем разница показателей у некоторых больных достигала 50 %, что послужило основанием для дополнительной оценки такого показателя, как средняя высота межзубных альвеолярных перегородок (рисунок 47а).



Примечание – а – основная группа: 1 – неравномерная атрофия альвеолярной кости и межзубных костных перегородок; б – контрольная группа – 1, 2 – равномерная атрофия альвеолярной кости и межзубных костных перегородок

Рисунок 47 – Результаты рентгенологического обследования пациентов основной и контрольной групп до начала лечения

У некоторых больных в силу значительной генерализации патологического процесса данный эффект не наблюдался, а атрофия альвеолярной кости и межзубных костных перегородок происходили равномерно как на верхней, так и на нижней челюстях, независимо от отдела – переднего или бокового (рисунок 47 б).

#### 4.3.2 Клиническая оценка пародонтологического статуса больных контрольной группы через 1 и 6 месяцев после начала лечения

Через 1 месяц после начала терапевтических мероприятий в контрольной группе обнаружено, что показатель потери эпителиального прикрепления у 94,5 % больных превышает средний показатель глубины пародонтального кармана, на фоне неизменно низкой высоты межзубных костных перегородок, что отражает прогрессирующую тяжесть патологического процесса в пародонтальных тканях, несмотря на проводимые лечебные мероприятия. Следует отметить, что ввиду значительной утраты эпителиального прикрепления у больных контрольной группы к данному сроку продолжает снижаться объем общей костной опоры для зуба, которая в сочетании с нарушением биомеханики (из-за смещения центра опоры зуба) приводят к невозможности полноценной иммобилизации подвижных зубов, что препятствует благоприятному прогнозу хирургического пародонтологического лечения (рисунок 48, таблица 7).

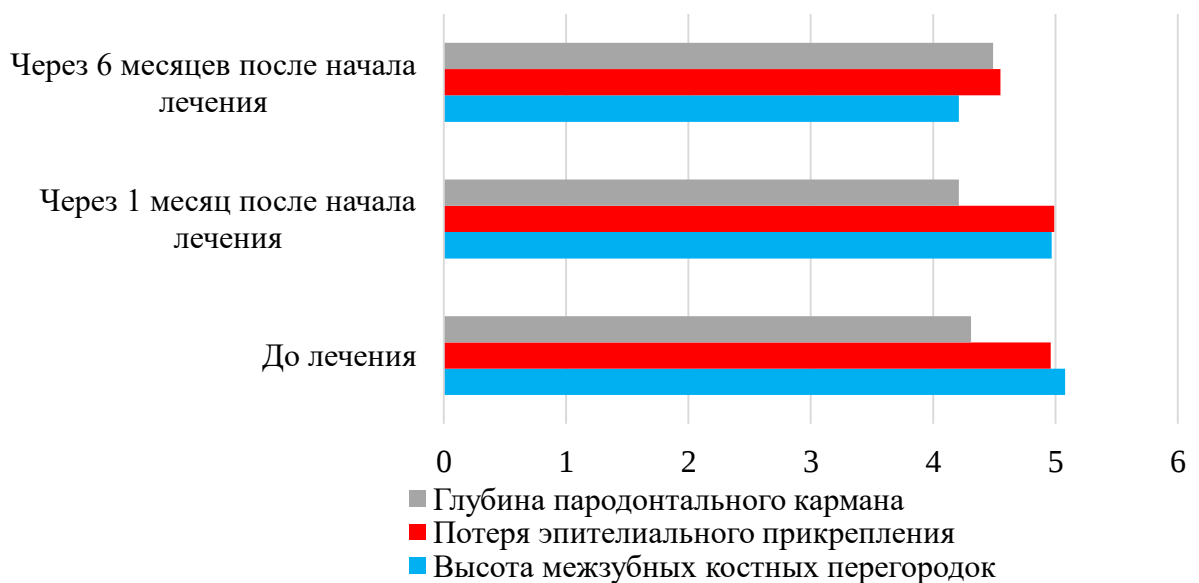


Рисунок 48– Динамика изменения средних цифровых показателей глубины пародонтального кармана, потери эпителиального прикрепления и высоты межзубных костных перегородок (в мм) у больных контрольной группы

Таблица 7 – Результаты определения пародонтологического статуса больных контрольной группы через 1 и 6 месяцев после начала лечения (n=36)

| Исследуемый показатель                                               | Через 1 месяц<br>после начала<br>лечения | Через 6 месяцев<br>после начала<br>лечения | p       |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|---------|
| ОНИ-S по Грину-Вермильону                                            | 3,93±0,22                                | 3,19±0,09                                  | p<0,05  |
| Индекс зубного налета в структуре<br>ОНИ-S (0-3)                     | 2,03±0,12                                | 1,79±0,08                                  | p>0,05  |
| Индекс зубного камня в структуре<br>ОНИ-S (0-3)                      | 1,92±0,11                                | 1,77±0,16                                  | p>0,05  |
| Папиллярно-маргинально-<br>альвеолярный индекс Парма, %              | 71,4±3,6                                 | 62,8±2,5                                   | p<0,05  |
| Папиллярно-маргинально-<br>альвеолярный индекс средний (0-3)         | 2,28±0,09                                | 1,94±0,14                                  | p<0,05  |
| Индекс кровоточивости по<br>Muhllemann-Sukser (0-3)                  | 1,97±0,33                                | 1,88±0,08                                  | p>0,05  |
| Глубина пародонтального<br>кармана, мм                               | 3,16±0,04                                | 3,05±0,54                                  | p>0,001 |
| Потеря эпителиального<br>прикрепления, мм                            | 3,92±0,18                                | 3,82±0,19                                  | p<0,05  |
| Пародонтальный индекс<br>Рассела (0-8)                               | 4,57±0,09                                | 5,95±0,12                                  | p<0,01  |
| Индекс зубной бляшки<br>по Silness (0-3)                             | 2,28±0,04                                | 2,11±0,18                                  | p>0,05  |
| Степень подвижности зубов (0-3)                                      | 1,27±0,03                                | 1,16±0,09                                  | p>0,05  |
| Высота межзубных альвеолярных<br>перегородок ( $R_{cp}$ )            | 4,26±0,05                                | 4,47±0,09                                  | p>0,05  |
| Примечание – ОНИ-S – суммарный гигиенический индекс Грина-Вермильона |                                          |                                            |         |

Через 6 месяцев при исследовании объективных пародонтологических показателей выявлено достоверное снижение показателя потери эпителиального прикрепления – до 3,92±0,18 мм по сравнению с 4,96±0,39 мм до лечения (p<0,05) и пародонтальный индекс (ПИ) Рассела – до 4,57±0,09 баллов по сравнению с 6,09±0,73 баллов до лечения (p<0,05), средней глубины ПК – до 3,16±0,04 мм против 4,309±0,007 мм до лечения (p<0,01), а также снижения индекса кровоточивости по Muhllemann-Sukser – до 1,97±0,33 баллов по сравнению с

2,55±0,11 баллов до лечения ( $p>0,05$ ), что указывает на незначительное снижение темпов деструкции тканей пародонта и альвеолярной кости. Следует отметить, что у большинства обследованных больных контрольной группы к 6 месяцам после начала лечения средняя глубина пародонтального кармана оказалась больше, чем показатель потери эпителиального прикрепления, что является подтверждением прогрессирования воспалительного процесса и замедления процесса деструкции пародонтальных тканей.

Таким образом, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести у больных контрольной группы, несмотря на проводимую терапию, к 1 и 6 месяцам после начала лечения, характеризуется однообразными клиническими вариантами течения, главным из которых является прогрессирующий патологический процесс в альвеолярной кости, с превалированием в тканях пародонта дистрофически-воспалительного компонента над резорбтивно-деструктивным, сопровождается значительной потерей уровня эпителиального прикрепления и стабильно высоким средним уровнем глубины пародонтальных карманов.

#### **4.3.3 Клиническая оценка пародонтологического статуса больных основной группы через 1 и 6 месяцев после начала лечения**

Через 1 месяц после начала терапевтических мероприятий в основной группе обнаружено, что показатель потери эпителиального прикрепления у 88,9 % больных не превышает средний показатель глубины пародонтального кармана, на фоне неизменно низкой высоты межзубных костных перегородок, что отражает приостановление дистрофически-воспалительного процесса в тканях пародонта. Ввиду незначительной утраты эпителиального прикрепления у больных основной группы к данному сроку прекращает снижаться объем общей костной опоры для зуба, что является основанием для полноценной иммобилизации подвижных зубов, и способствует благоприятному прогнозу

хирургического пародонтологического лечения (рисунок 49). Наряду с восстановлением опорной функции пародонта у больных основной группы спустя 1 месяц после начала терапии отмечалось снижение показателей ПИ Рассела и РМА среднего, составившие  $4,48 \pm 0,17$  баллов (против  $5,95 \pm 0,12$  баллов до начала лечения) и  $1,77 \pm 0,14$  баллов (против  $2,41 \pm 0,04$  баллов до начала лечения ( $p < 0,05$ )) соответственно.

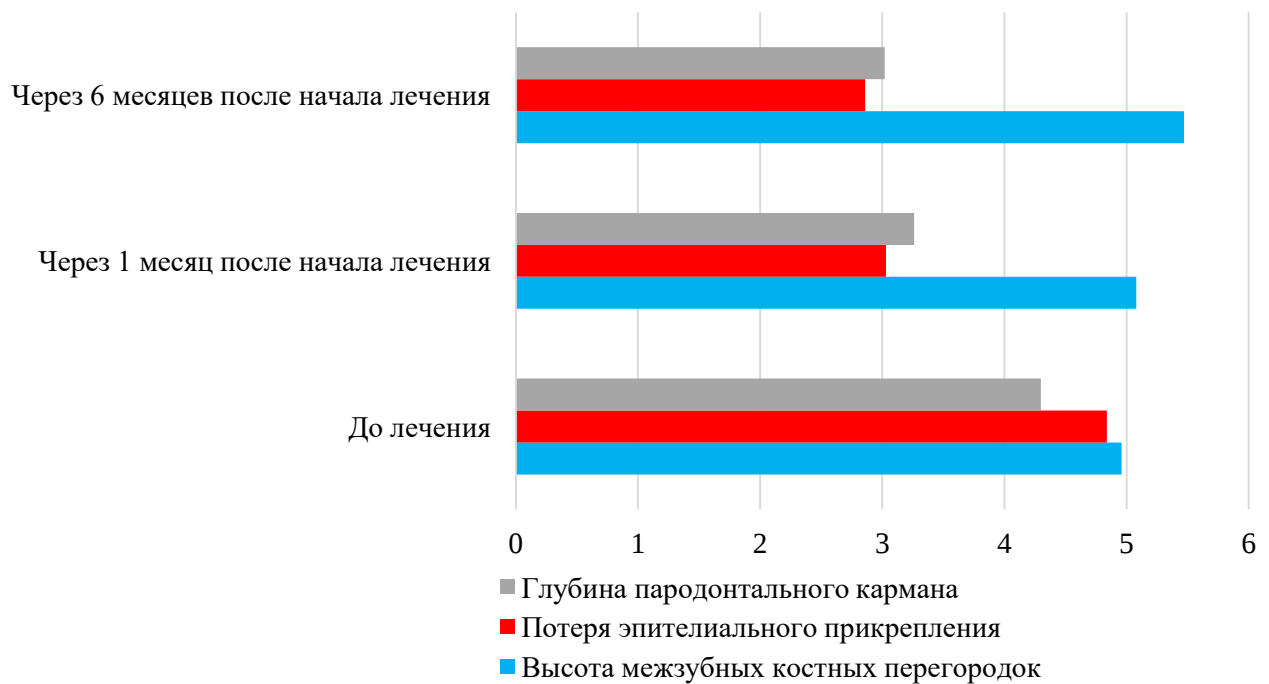


Рисунок 49 – Динамика изменения средних цифровых показателей глубины пародонтального кармана, потери эпителиального прикрепления и высоты межзубных костных перегородок (в мм) у больных основной группы

Через 6 месяцев при исследовании объективных пародонтологических показателей выявлено достоверное повышение показателя потери эпителиального прикрепления – до  $3,03 \pm 0,29$  мм по сравнению с  $4,84 \pm 0,28$  мм до лечения ( $p < 0,05$ ) и ПИ Рассела – до  $3,09 \pm 0,13$  баллов по сравнению с  $5,95 \pm 0,12$  баллов до лечения ( $p < 0,05$ ), средней глубины ПК – до  $3,02 \pm 0,08$  мм против  $4,3 \pm 0,012$  мм до лечения ( $p < 0,01$ ), а также снижения индекса кровоточивости по Muhlleman-Sukser – до  $1,48 \pm 0,16$  баллов по сравнению с  $2,49 \pm 0,17$  баллов до лечения ( $p < 0,05$ ), что указывает на значительное снижение темпов деструкции

тканей пародонта и альвеолярной кости. Также весьма показательным является увеличение высоты межзубных костных перегородок до  $5,47 \pm 0,07$  мм против  $4,96 \pm 0,38$  мм до лечения ( $p < 0,05$ ), что связано с восстановлением утраченного эпителиального прикрепления и уменьшением глубины пародонтального кармана (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты определения пародонтологического статуса больных основной группы через 1 и 6 месяцев после начала лечения (n=78)

| Исследуемый показатель                                               | Через 1 месяц<br>после начала<br>лечения | Через 6 месяцев<br>после начала<br>лечения | p           |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------|
| ОНИ-S по Грину-Вермильону                                            | $2,87 \pm 0,19$                          | $2,23 \pm 0,16$                            | $p < 0,05$  |
| Индекс зубного налета в структуре<br>ОНИ-S (0-3)                     | $2,02 \pm 0,04$                          | $1,54 \pm 0,27$                            | $p > 0,05$  |
| Индекс зубного камня в структуре<br>ОНИ-S (0-3)                      | $1,54 \pm 0,15$                          | $1,09 \pm 0,07$                            | $p > 0,05$  |
| Папиллярно-маргинально-<br>альвеолярный индекс Парма, %              | $59,2 \pm 1,8$                           | $32,4 \pm 3,8$                             | $p < 0,05$  |
| Папиллярно-маргинально-<br>альвеолярный индекс средний (0-3)         | $1,77 \pm 0,14$                          | $1,24 \pm 0,56$                            | $p < 0,05$  |
| Индекс кровоточивости по<br>Muhllemann-Sukser (0-3)                  | $1,63 \pm 0,34$                          | $1,48 \pm 0,16$                            | $p > 0,05$  |
| Глубина пародонтального<br>кармана, мм                               | $3,23 \pm 0,19$                          | $3,02 \pm 0,08$                            | $p > 0,001$ |
| Потеря эпителиального<br>прикрепления, мм                            | $3,29 \pm 0,14$                          | $3,03 \pm 0,29$                            | $p < 0,05$  |
| Пародонтальный индекс<br>Рассела (0-8)                               | $3,64 \pm 0,16$                          | $3,09 \pm 0,13$                            | $p < 0,01$  |
| Индекс зубной бляшки<br>по Silness (0-3)                             | $2,14 \pm 0,06$                          | $1,88 \pm 0,05$                            | $p > 0,05$  |
| Степень подвижности зубов (0-3)                                      | $1,04 \pm 0,02$                          | $0,76 \pm 0,17$                            | $p > 0,05$  |
| Высота межзубных альвеолярных<br>перегородок ( $R_{cp}$ )            | $5,06 \pm 0,04$                          | $5,47 \pm 0,07$                            | $p > 0,05$  |
| Примечание – ОНИ-S – суммарный гигиенический индекс Грина-Вермильона |                                          |                                            |             |

Следует отметить, что у большинства обследованных больных основной группы к 6 месяцам после начала лечения средняя глубина пародонтального кармана оказалась меньше, чем показатель потери эпителиального прикрепления, что является подтверждением купирования воспалительного процесса и остановке процесса деструкции пародонтальных тканей.

Таким образом, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести у больных основной группы под влиянием проводимой терапии, к 1 и 6 месяцам после начала лечения, характеризуется остановкой прогрессирующего патологического процесса в альвеолярной кости через 1 месяц терапии, с полным купированием в тканях пародонта дистрофически–воспалительного компонента к 6 месяцам, сопровождается восстановлением уровня эпителиального прикрепления и снижением среднего показателя глубины пародонтальных карманов.

### **Резюме**

У обследованных больных с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести» в основной (n=78) и контрольной (n=36) группах до начала терапии отличается прогрессирующим длительным течением с периодами обострений. Патологический процесс, как правило, начинался однотипно – с воспаления десен (гингивит), постепенным вовлечением в воспалительно-дистрофический процесс подлежащих структур пародонта, включая круговую связку и альвеолярную кость.

Для стабилизации патологического процесса, вызывающего выраженные нарушения опорно-удерживающей и трофической функции пародонта вследствие резорбции костных межзубных перегородок и атрофии опорно-удерживающего аппарата зуба, разработан фармакотерапевтический комплекс, включающий воздействие на источники воспаления и деструкции на общем и местном уровнях. Клиническая и индексная оценка эффективности проведенной терапии показала, что ХГПССТ у больных основной группы характеризуется остановкой прогрессирующего патологического процесса в альвеолярной кости через 1 месяц терапии, с полным купированием в тканях пародонта дистрофически-

воспалительного компонента к 6 месяцам, сопровождается восстановлением уровня эпителиального прикрепления и снижением среднего показателя глубины пародонтальных карманов.

**ГЛАВА 5****СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЙ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ И УРОВНЯ АКТИВНОСТИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП**

В задачи исследования входила сравнительная оценка уровня значения пародонтальных индексов и уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне больных основной и контрольной групп через 1, 2 и 3 месяца после начала терапии разработанным фармакотерапевтическим комплексом.

Индексы PI – индекс зубной бляшки по Silness (1964) и Н. Loe (1967), PBI (papilla bleeding index) – индекс кровоточивости по Muhlemann-Sukser (1975) выбраны специально для оценки состояния тканей пародонта, дополнительно оценивали глубину пародонтальных карманов при зондировании.

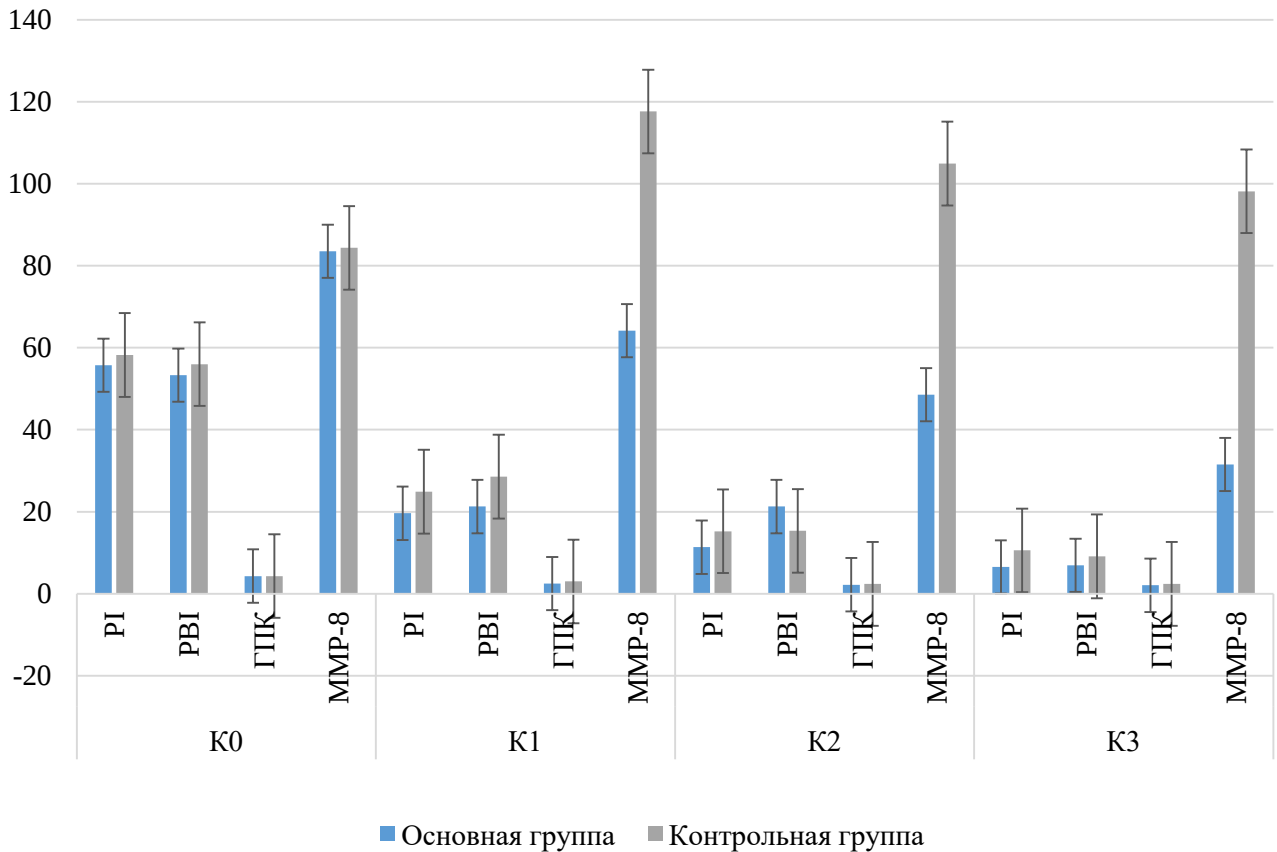
Оценку уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне анализировали с помощью PerioSafe<sup>®</sup> (Dentagnostics, Jena, Germany) – диагностического теста для предотвращения периодонтальных и периимплантатных заболеваний, который указывает на риск прогрессирующей дегенерации тканей пародонта.

Основная и контрольная группы значительно различались по средним значениям на исходном уровне ( $p < 0,001$ ), за исключением глубины пародонтального кармана. Группы имели значительно различающиеся дисперсии индексов ГПК и ММР-8 ( $p < 0,001$ ). Снижение индексов рассчитывали в сроки К1, К2 и К3 по сравнению с исходным уровнем, чтобы сравнить эффективность обоих видов лечения.

Предел погрешности рассчитывали в виде стандартного отклонения (таблица 9). Для графического отображения полученных результатов использовали стандартную погрешность (рисунок 50).

Таблица 9 – Значение пародонтальных индексов и показателей металлопротеиназы внеклеточного матрикса в основной и контрольной группах до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения

| Период                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Индекс | Основная группа  |                        | Контрольная группа |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        | Среднее значение | Стандартное отклонение | Среднее значение   | Стандартное отклонение |
| К0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | PI     | 55,74            | 23,92                  | 58,24              | 22,18                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | PBI    | 53,29            | 26,96                  | 55,99              | 26,05                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ГПК    | 4,296            | 1,299                  | 4,309              | 0,809                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ММР-8  | 83,53            | 52,42                  | 84,34              | 50,87                  |
| К1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | PI     | 19,62            | 6,307                  | 24,88              | 9,412                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | PBI    | 21,26            | 8,335                  | 28,54              | 14,53                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ГПК    | 2,453            | 1,009                  | 2,993              | 0,989                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ММР-8  | 64,17            | 49,57                  | 117,6              | 32,28                  |
| К2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | PI     | 11,34            | 7,215                  | 15,23              | 5,907                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | PBI    | 13,02            | 5,691                  | 15,33              | 6,294                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ГПК    | 2,19             | 0,844                  | 2,409              | 0,814                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ММР-8  | 48,54            | 33,55                  | 104,9              | 28,55                  |
| К3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | PI     | 6,516            | 4,317                  | 10,556             | 4,807                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | PBI    | 6,903            | 2,887                  | 9,107              | 5,202                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ГПК    | 2,054            | 0,612                  | 2,401              | 0,665                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ММР-8  | 31,54            | 24,18                  | 98,15              | 25,83                  |
| Примечание – К0 – до лечения; К1 – через месяц после лечения; К2 – через 2 месяца после лечения; К3 – через 3 месяца после лечения; PI – индекс зубной бляшки по Silness и Н. Лое; PBI – индекс кровоточивости по Muhllemann-Sukser; ГПК – глубина пародонтального кармана; ММР-8 – металлопротеиназы внеклеточного матрикса |        |                  |                        |                    |                        |



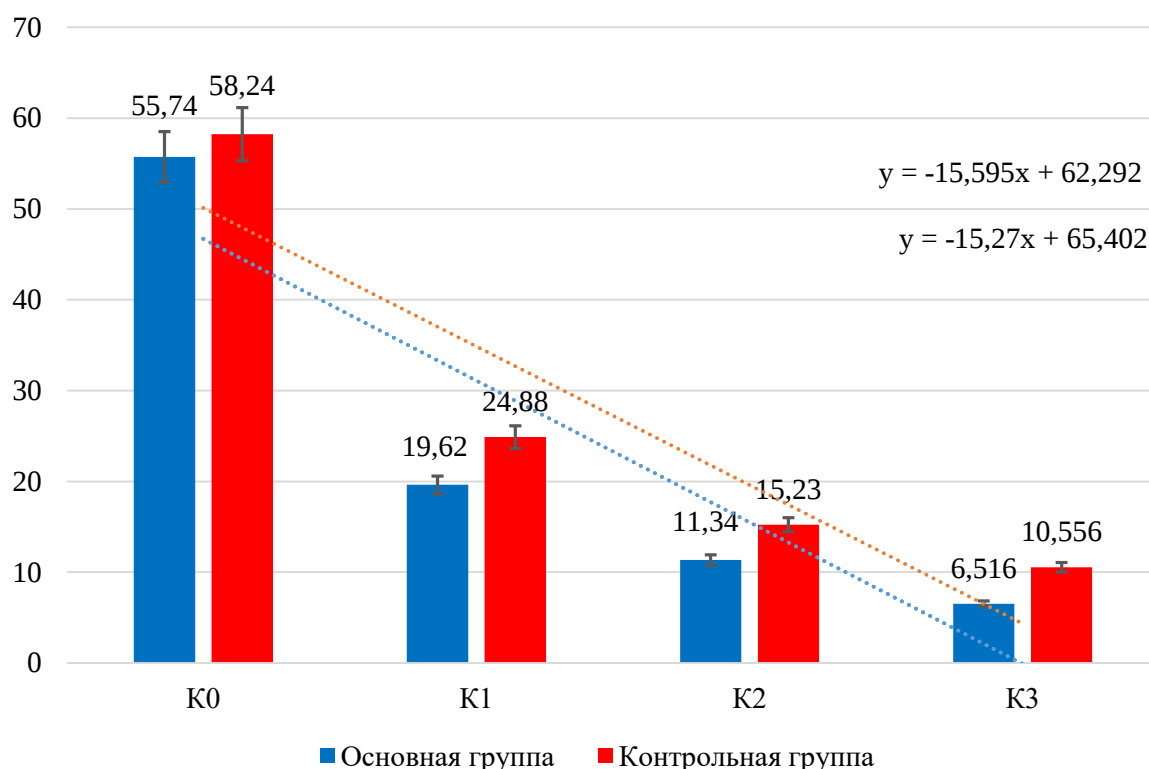
Примечание – K0 –до лечения; K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения; PI – индекс зубной бляшки по Silness и H. Loe; PBI – индекс кровоточивости по Muhlemann-Sukser; ГПК – глубина пародонтального кармана; MMP-8 – металлопротеиназы внеклеточного матрикса

Рисунок 50 – Динамика изменение пародонтальных индексов и показателей металлопротеиназы внеклеточного матрикса в основной и контрольной группах до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения

Для оценки изменения значений пародонтального индекса и показателей MMP-8 в основной и контрольной группах в разные сроки лечения проводили межгрупповой анализ каждого показателя с построением линии тренда и расчетом соответствующего уравнения.

При сравнении динамики изменения значений индекса зубной бляшки до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах отмечалось его значительное снижение после начала лечения – с исходных 55,74 до 6,516 к концу 3 месяца лечения в основной группе и с 58,24 до 10,556 в контрольной. И в контрольной, и в основной группе изучение

прогноза изменения значений индекса зубной бляшки в процессе лечения, выявило негативный тренд, характеризующийся отрицательным значением показателя  $a \times x$ , что соответствует снижению данных показателей. Для основной группы уравнение линии тренда имело вид  $y = -15,595x + 62,292$ , а для контрольной –  $y = -15,27x + 65,402$  (рисунок 51).

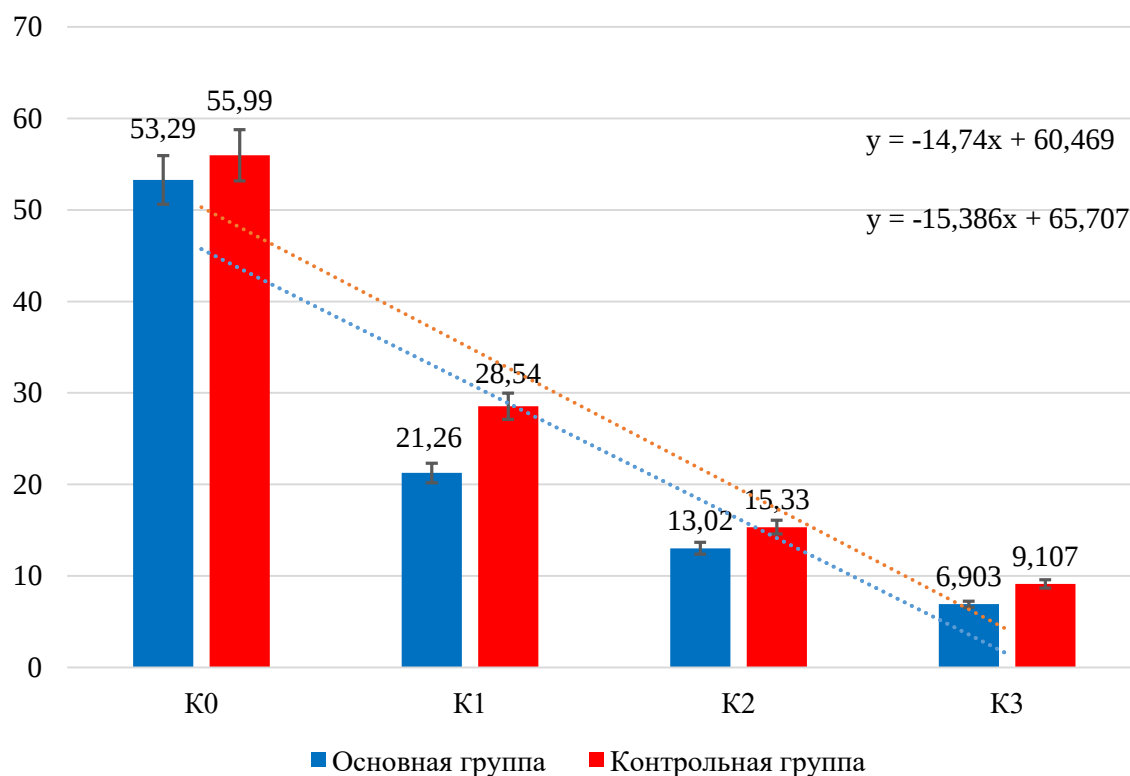


Примечание – K0 – до лечения; K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения

Рисунок 51 – Динамика изменения значений индекса зубной бляшки до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

В контрольной и основной группах выявлено снижение индекса кровоточивости после начала лечения. В основной группе негативная линия тренда описывалась уравнением  $y = -13,916x + 60,469$  и характеризовала постепенное снижение индекса кровоточивости – от 53,29 до начала лечения до 6,903 к концу 3 месяца. В контрольной группе негативная линия тренда соответствовала уравнению  $y = -15,386x + 65,707$ , что также характеризовало

постепенное выраженное снижение значений индекса кровоточивости после проведения лечения – с 55,99 до 9,107 (рисунок 52).

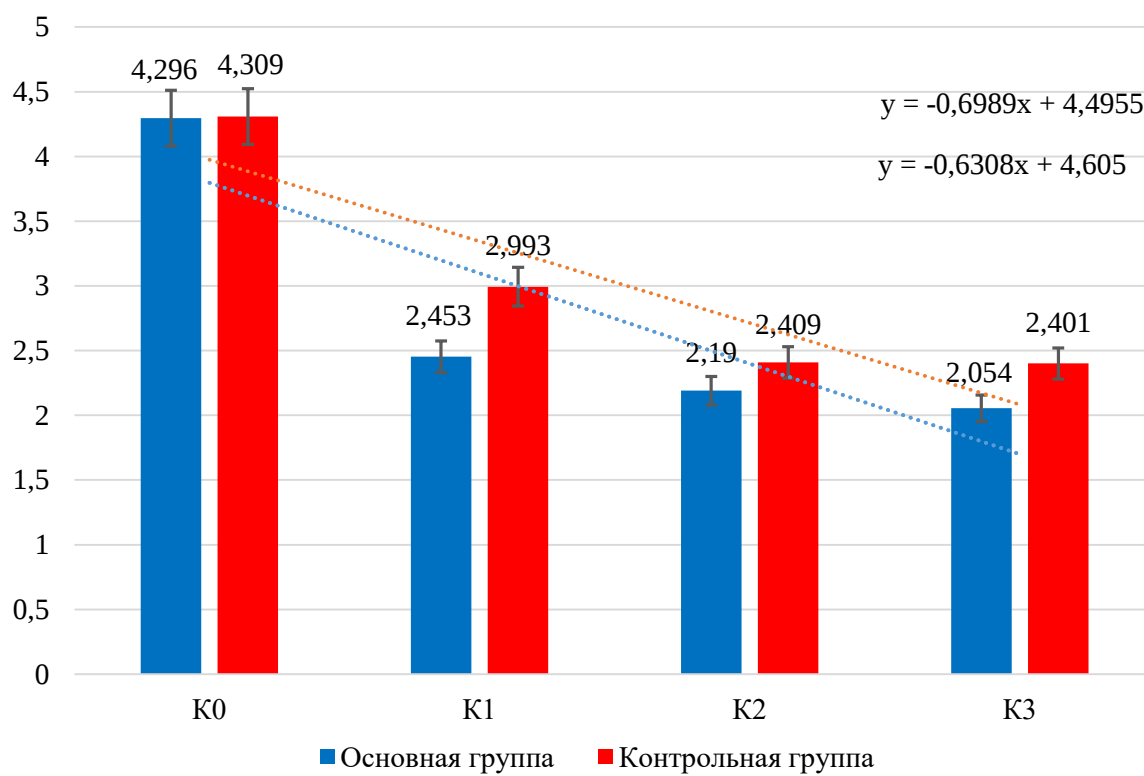


Примечание – K0 –до лечения; K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения

Рисунок 52 – Динамика изменения значений индекса кровоточивости до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

При сравнительном анализе показателей глубины пародонтального кармана (определяемых объективно, при зондировании) до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала терапии в контрольной и основной группах отмечалось его незначительное снижение после начала лечения – с исходных 4,296 до 2,054 к концу 3 месяца лечения в основной группе и с 4,309 до 2,401 в контрольной. И в контрольной, и в основной группе изучение прогноза изменения значений глубины пародонтального кармана при зондировании в процессе лечения, выявило негативный тренд, характеризующийся отрицательным значением показателя  $a \times x$ , что соответствует снижению данных показателей. Для основной

группы уравнение линии тренда имело вид  $y = -0,6989x + 4,4955$ , а для контрольной –  $y = -0,6308x + 4,605$  (рисунок 53).

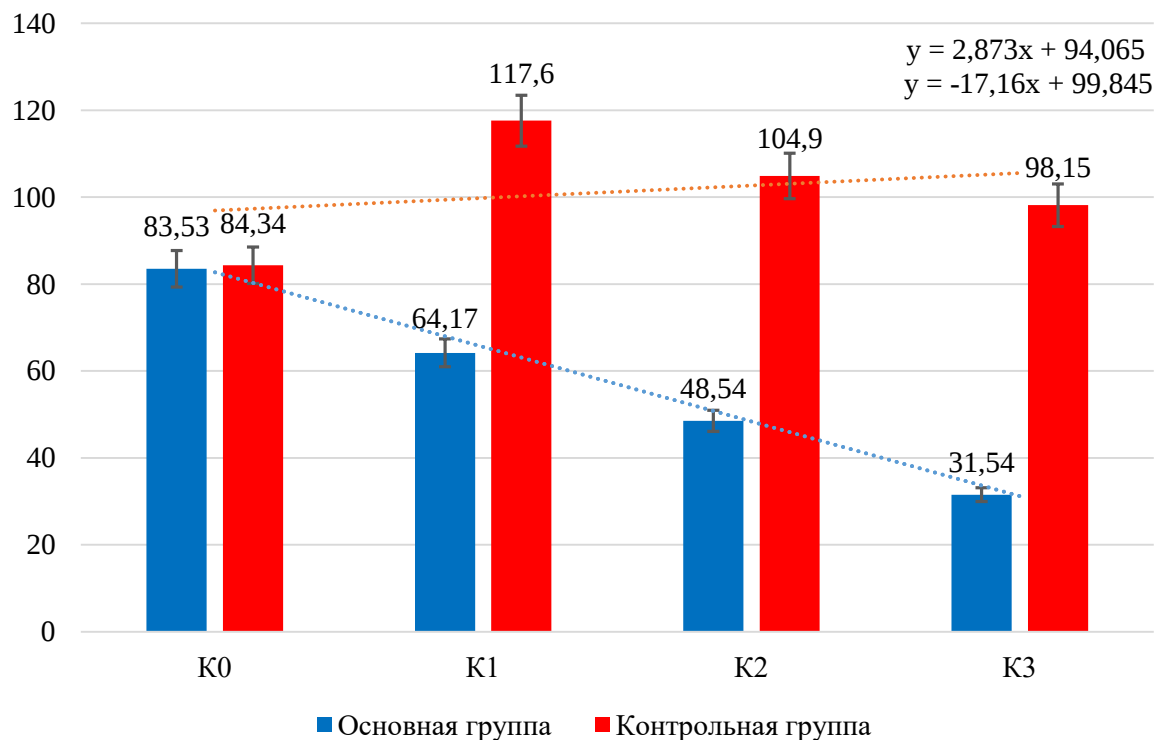


Примечание – K0 – до лечения; K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения

Рисунок 53– Динамика изменения значений глубины пародонтального кармана при зондировании до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

Через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах при проведении сравнительного скрининга показателей матричной металлопротеиназы в слюне до лечения, выявлено снижение его значений в основной группе и повышение в контрольной. В основной группе негативная линия тренда описывалась уравнением  $y = -17,16x + 99,845$  и характеризовала постепенное снижение содержания матричной металлопротеиназы в слюне – от 83,53 до начала лечения до 31,54 к концу 3 месяца лечения. В контрольной группе отмечалась позитивная направленность линии тренда ( $a \times x \geq 0$ ), соответствующая уравнению  $y = 2,873x + 94,065$ , что характеризовало рост содержания матричной

металлопротеиназы в слюне через 1 месяц после начала лечения – с 84,34 до 117,6, а затем – постепенное ее снижение к концу 3 месяца, составившее значение, сопоставимое с исходным – 98,15 (рисунок 54).



Примечание – K0 –до лечения; K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения

Рисунок 54 – Динамика изменения значений матричной металлопротеиназы в слюне до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

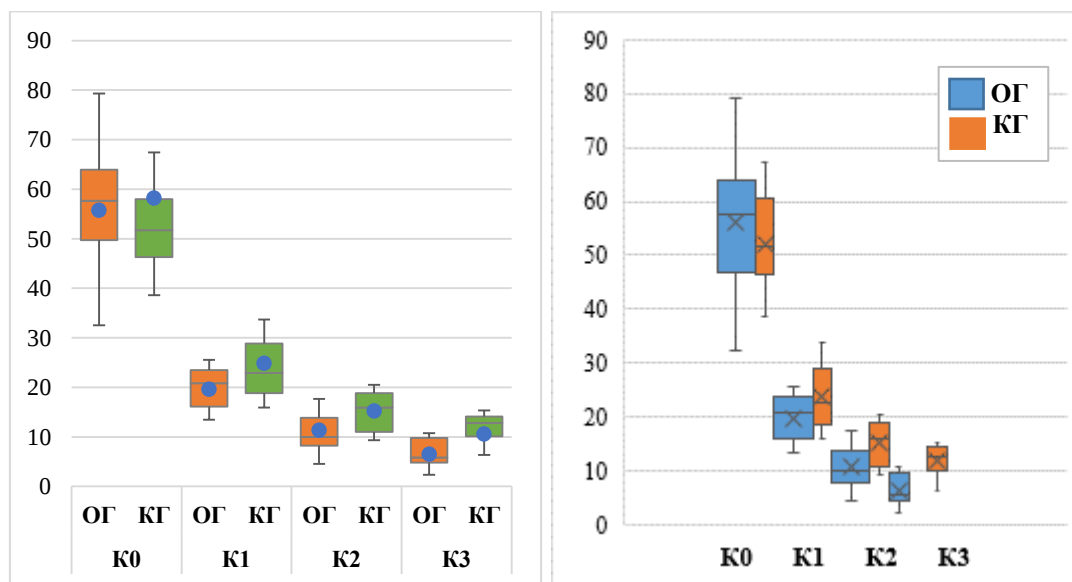
Скрининг показателей пародонтальных индексов и содержания матричной металлопротеиназы в слюне до лечения и в последующие 1, 2 и 3 месяца после начала терапии представляется важным способом оценки эффективности лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.

Сравнение результатов до и после терапии позволили оценить динамику изменений в состоянии пародонта и уровне воспаления на разных этапах лечения.

Уровень матриксной металлопротеиназы может быть важным показателем, так как он связан с разрушением тканей и воспалением в пародонтальных тканях.

Измерения проводили при помощи диаграмм размаха, исследования квартилей и экстремальных выбросов. Анализ размаха внутренних ограничителей во всех исследуемых показателях подтвердил гипотезу о нормальности распределения данных.

При анализе изменения значений индекса зубной бляшки до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах выявили, что до лечения показатели первого и третьего квартилей в основной группе составил 49,69 и 63,92 (медиана – 57,67), а в контрольной – 46,32 и 57,97 (медиана – 51,74) соответственно. После первого месяца терапии значения первого и третьего квартилей в основной и контрольной группах составили 16,13 и 23,50 (медиана – 20,86) и 18,80 и 28,85 (медиана – 22,89) соответственно, после второго – 8,22 и 13,83 (медиана – 9,95), 10,97 и 18,82 (медиана – 15,90), а после трех месяцев проведенного лечения – 4,81 и 10,09 (медиана – 5,82) и 9,78 и 14,10 (медиана – 12,82) соответственно (рисунок 55, таблица 10).



Примечание – ОГ – основная группа; КГ – группа контроля; К0 – до лечения; К1 – через месяц после лечения; К2 – через 2 месяца после лечения; К3 – через 3 месяца после лечения

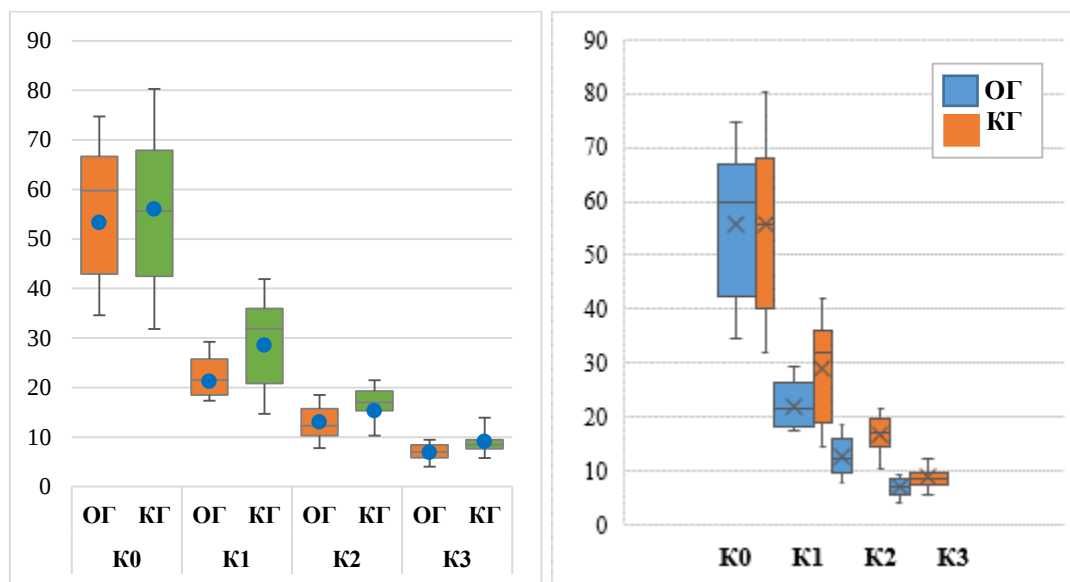
Рисунок 55 – Изменение значений индекса зубной бляшки до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

Таблица 10 – Изменение значений индекса зубной бляшки до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

| Показатель                                                                                                                                                                    | K0    |       | K1    |       | K2    |       | K3    |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                                                                                                                                                               | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    |
| Количество                                                                                                                                                                    | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    |
| Среднее                                                                                                                                                                       | 55,74 | 58,24 | 19,62 | 24,88 | 11,34 | 15,23 | 6,51  | 10,56 |
| Стандартное отклонение                                                                                                                                                        | 23,92 | 22,18 | 6,307 | 9,412 | 7,215 | 5,907 | 4,317 | 4,807 |
| Минимум                                                                                                                                                                       | 32,52 | 38,61 | 13,45 | 15,94 | 4,52  | 9,36  | 2,34  | 6,32  |
| Квартиль1                                                                                                                                                                     | 49,69 | 46,32 | 16,13 | 18,80 | 8,22  | 10,97 | 4,81  | 10,09 |
| Медиана                                                                                                                                                                       | 57,67 | 51,74 | 20,86 | 22,89 | 9,95  | 15,90 | 5,82  | 12,82 |
| Квартиль3                                                                                                                                                                     | 63,92 | 57,97 | 23,50 | 28,85 | 13,83 | 18,82 | 9,78  | 14,10 |
| Максимум                                                                                                                                                                      | 79,30 | 67,42 | 25,56 | 33,67 | 17,66 | 20,49 | 10,75 | 15,33 |
| Низ                                                                                                                                                                           | 49,69 | 46,32 | 16,13 | 18,80 | 8,22  | 10,97 | 4,81  | 10,09 |
| 2Q Коробка                                                                                                                                                                    | 7,98  | 5,42  | 4,73  | 4,09  | 1,73  | 4,93  | 1,00  | 2,73  |
| 3Q Коробка                                                                                                                                                                    | 6,25  | 6,23  | 2,64  | 5,96  | 3,88  | 2,91  | 3,96  | 1,29  |
| Усы–                                                                                                                                                                          | 17,16 | 7,70  | 2,67  | 2,85  | 3,70  | 1,62  | 2,48  | 3,76  |
| Усы+                                                                                                                                                                          | 15,37 | 9,45  | 2,06  | 4,82  | 3,84  | 1,68  | 0,97  | 1,22  |
| Примечание – ОГ – основная группа; КГ – группа контроля; K0 –до лечения; K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения |       |       |       |       |       |       |       |       |

Изучение результатов одномоментного измерения значений индекса кровоточивости до лечения в контрольной и основной группах позволило сделать вывод о принадлежности совокупности показателей для основной группы в интервале от 42,93 до 66,63 с медианой в 59,78, а для контрольной группы – от 42,48 до 67,87 с медианой в 55,64 к первому и третьему квартилям. Через 1 месяц после проведения лечения в основной группе от 25 % до 75 % показателей соответствовали границам от 18,48 до 25,73 с медианой в 21,56, а в контрольной – от 20,86 до 35,92 с медианой в 31,91. Через 2 и 3 месяца после

лечения данные границы для основной группы составляли 10,27 и 15,72 с медианой в 12,30 и 5,83 и 8,41 с медианой в 6,97, а для контрольной – 15,34 и 19,31 с медианой в 17,05 и 7,67 и 9,46 с медианой в 8,47 соответственно (рисунок 56, таблица 11).



Примечание – ОГ – основная группа; КГ – группа контроля; К0 –до лечения; К1 – через месяц после лечения; К2 – через 2 месяца после лечения; К3 – через 3 месяца после лечения

Рисунок 56 – Изменение значений индекса кровоточивости до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

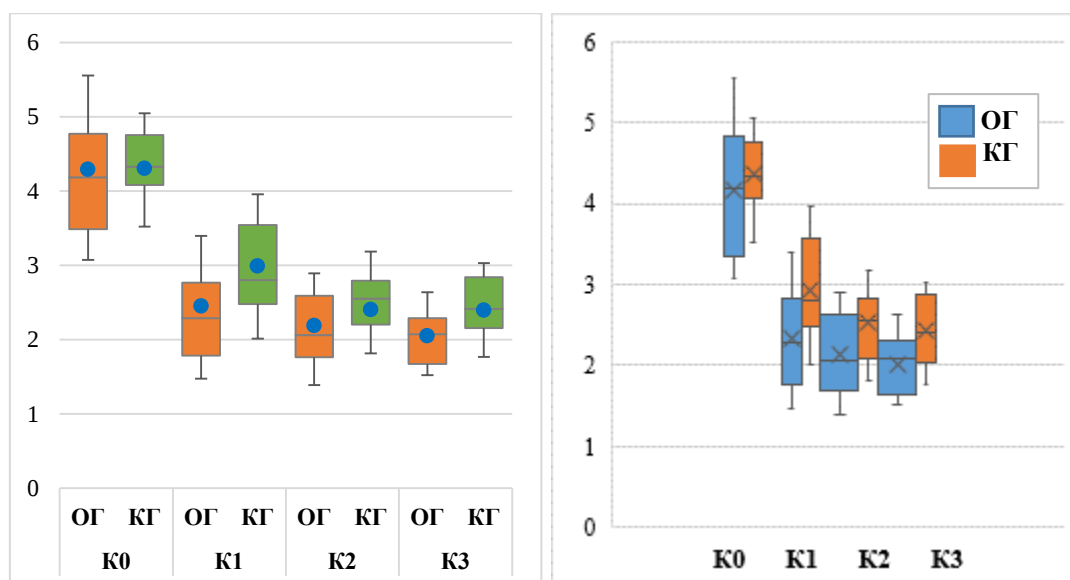
Таблица 11 – Изменение значений индекса кровоточивости до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

| Показатель             | К0    |       | К1    |       | К2    |       | К3    |       |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                        | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    |
| Количество             | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    |
| Среднее                | 53,29 | 55,99 | 21,26 | 28,54 | 13,02 | 15,33 | 6,903 | 9,107 |
| Стандартное отклонение | 26,96 | 26,05 | 8,335 | 14,53 | 5,691 | 6,294 | 2,887 | 5,202 |
| Минимум                | 34,59 | 31,84 | 17,36 | 14,66 | 7,79  | 10,27 | 4,05  | 5,76  |
| Квартиль1              | 42,93 | 42,48 | 18,48 | 20,86 | 10,27 | 15,34 | 5,83  | 7,67  |
| Медиана                | 59,78 | 55,64 | 21,56 | 31,91 | 12,30 | 17,05 | 6,97  | 8,47  |

Продолжение таблицы 11

| Показатель                                                                                                                                                                    | K0    |       | K1    |       | K2    |       | K3   |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
|                                                                                                                                                                               | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    | ОГ   | КГ    |
| Квартиль3                                                                                                                                                                     | 66,63 | 67,87 | 25,73 | 35,92 | 15,72 | 19,31 | 8,41 | 9,46  |
| Максимум                                                                                                                                                                      | 74,74 | 80,27 | 29,21 | 41,91 | 18,47 | 21,47 | 9,47 | 13,92 |
| Низ                                                                                                                                                                           | 42,93 | 42,48 | 18,48 | 20,86 | 10,27 | 15,34 | 5,83 | 7,67  |
| 2Q Коробка                                                                                                                                                                    | 16,85 | 13,16 | 3,09  | 11,05 | 2,03  | 1,71  | 1,14 | 0,81  |
| 3Q Коробка                                                                                                                                                                    | 6,85  | 12,23 | 4,17  | 4,01  | 3,42  | 2,26  | 1,44 | 0,99  |
| Усы–                                                                                                                                                                          | 8,34  | 10,64 | 1,11  | 6,20  | 2,48  | 5,07  | 1,78 | 1,91  |
| Усы+                                                                                                                                                                          | 8,10  | 12,40 | 3,48  | 5,98  | 2,76  | 2,16  | 1,06 | 4,46  |
| Примечание – ОГ – основная группа; КГ – группа контроля; K0 –до лечения; K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения |       |       |       |       |       |       |      |       |

Анализ изменений в глубине пародонтальных карманов по сравнению с исходными данными для оценки динамики улучшения или стабилизации состояния пациентов в контрольной и основной группах показал, что до лечения значения первого и третьего квартилей в основной группе составили 3,49 и 4,77 (медиана – 4,19), а в контрольной – 4,08 и 4,75 (медиана – 4,33) соответственно. После первого месяца терапии значения первого и третьего квартилей в основной и контрольной группах составили 1,78 и 2,77 (медиана – 2,29) и 2,48 и 3,54 (медиана – 2,80) соответственно, после второго – 1,76 и 2,59 (медиана – 2,06), 2,20 и 2,79 (медиана – 2,55), а после трех месяцев проведенного лечения – 1,67 и 2,29 (медиана – 2,08) и 2,15 и 2,84 (медиана – 2,41) соответственно (рисунок 57, таблица 12).



Примечание – ОГ – основная группа; КГ – группа контроля; К0 –до лечения; К1 – через месяц после лечения; К2 – через 2 месяца после лечения; К3 – через 3 месяца после лечения

Рисунок 57 – Изменение значений глубины пародонтального кармана при зондировании до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

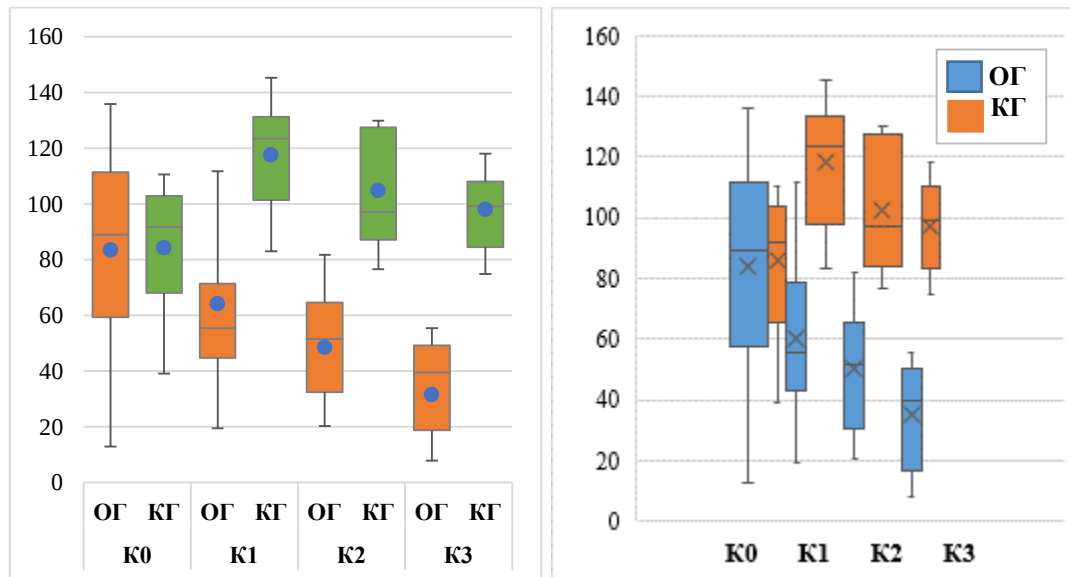
Таблица 12 – Изменение значений глубины пародонтального кармана при зондировании до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

| Показатель | K0    |       | K1    |       | K2    |       | K3    |       |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|            | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    | ОГ    | КГ    |
| Количество | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    |
| Среднее    | 4,296 | 4,309 | 2,453 | 2,993 | 2,19  | 2,409 | 2,054 | 2,401 |
| Станд откл | 1,299 | 0,809 | 1,009 | 0,989 | 0,844 | 0,814 | 0,612 | 0,665 |
| Минимум    | 3,07  | 3,52  | 1,47  | 2,01  | 1,39  | 1,81  | 1,52  | 1,77  |
| Квартиль1  | 3,49  | 4,08  | 1,78  | 2,48  | 1,76  | 2,20  | 1,67  | 2,15  |
| Медиана    | 4,19  | 4,33  | 2,29  | 2,80  | 2,06  | 2,55  | 2,08  | 2,41  |
| Квартиль3  | 4,77  | 4,75  | 2,77  | 3,54  | 2,59  | 2,79  | 2,29  | 2,84  |
| Максимум   | 5,56  | 5,05  | 3,40  | 3,96  | 2,89  | 3,18  | 2,64  | 3,03  |
| Низ        | 3,49  | 4,08  | 1,78  | 2,48  | 1,76  | 2,20  | 1,67  | 2,15  |
| 2Q Коробка | 0,70  | 0,25  | 0,50  | 0,33  | 0,29  | 0,35  | 0,40  | 0,26  |

## Продолжение таблицы 12

| Показатель                                                                                                                                                                    | K0   |      | K1   |      | K2   |      | K3   |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                                                                                                                                                               | ОГ   | КГ   | ОГ   | КГ   | ОГ   | КГ   | ОГ   | КГ   |
| 3Q Коробка                                                                                                                                                                    | 0,59 | 0,42 | 0,48 | 0,74 | 0,53 | 0,24 | 0,21 | 0,43 |
| Усы–                                                                                                                                                                          | 0,41 | 0,56 | 0,31 | 0,46 | 0,38 | 0,39 | 0,15 | 0,38 |
| Усы+                                                                                                                                                                          | 0,78 | 0,29 | 0,63 | 0,41 | 0,30 | 0,39 | 0,35 | 0,19 |
| Примечание – ОГ – основная группа; КГ – группа контроля; K0 –до лечения; K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения |      |      |      |      |      |      |      |      |

Изучение результатов одномоментного измерения значений уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне до лечения в контрольной и основной группах позволило сделать вывод о принадлежности совокупности показателей для основной группы в интервале от 59,26 до 111,32 с медианой в 88,96, а для контрольной группы – от 68,11 до 102,85 с медианой в 91,72 к первому и третьему квартилям.



Примечание – ОГ – основная группа; КГ – группа контроля; K0 –до лечения; K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения

Рисунок 58 – Изменение значений уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

Через 1 месяц после проведения лечения в основной группе от 25 % до 75 % показателей соответствовали границам от 44,74 до 71,35 с медианой в 55,40, а в контрольной – от 101,35 до 131,25 с медианой в 123,41. Через 2 и 3 месяца после лечения данные границы для основной группы составляли 32,43 и 64,61 с медианой в 51,48 и 18,77 и 49,24 с медианой в 39,58, а для контрольной – 87,07 и 127,49 с медианой в 97,14 и 84,45 и 108,00 с медианой в 99,24 соответственно (рисунок 58, таблица 13).

Таблица 13 – Изменение значений уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

| Показатель                                                                                                                                                                    | K0     |        | K1     |        | K2    |        | K3    |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|
|                                                                                                                                                                               | ОГ     | КГ     | ОГ     | КГ     | ОГ    | КГ     | ОГ    | КГ     |
| Количество                                                                                                                                                                    | 20     | 20     | 20     | 20     | 20    | 20     | 20    | 20     |
| Среднее                                                                                                                                                                       | 83,53  | 84,34  | 64,17  | 117,6  | 48,54 | 104,9  | 31,54 | 98,15  |
| Станд. откл.                                                                                                                                                                  | 52,42  | 50,87  | 49,57  | 32,28  | 33,55 | 28,55  | 24,18 | 25,83  |
| Минимум                                                                                                                                                                       | 12,93  | 39,15  | 19,45  | 82,97  | 20,30 | 76,58  | 7,86  | 74,86  |
| Квартиль1                                                                                                                                                                     | 59,26  | 68,11  | 44,74  | 101,35 | 32,43 | 87,07  | 18,77 | 84,45  |
| Медиана                                                                                                                                                                       | 88,96  | 91,72  | 55,40  | 123,41 | 51,48 | 97,14  | 39,58 | 99,24  |
| Квартиль3                                                                                                                                                                     | 111,32 | 102,85 | 71,35  | 131,25 | 64,61 | 127,49 | 49,24 | 108,00 |
| Максимум                                                                                                                                                                      | 135,78 | 110,51 | 111,66 | 145,21 | 81,69 | 129,82 | 55,47 | 117,98 |
| Низ                                                                                                                                                                           | 59,26  | 68,11  | 44,74  | 101,35 | 32,43 | 87,07  | 18,77 | 84,45  |
| 2Q Коробка                                                                                                                                                                    | 29,69  | 23,62  | 10,66  | 22,06  | 19,04 | 10,08  | 20,81 | 14,78  |
| 3Q Коробка                                                                                                                                                                    | 22,36  | 11,12  | 15,94  | 7,83   | 13,14 | 30,35  | 9,66  | 8,76   |
| Усы–                                                                                                                                                                          | 46,33  | 28,95  | 25,29  | 18,39  | 12,14 | 10,48  | 10,91 | 9,59   |
| Усы+                                                                                                                                                                          | 24,46  | 7,66   | 40,31  | 13,97  | 17,08 | 2,33   | 6,22  | 9,98   |
| Примечание – ОГ – основная группа; КГ – группа контроля; K0 –до лечения; K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения |        |        |        |        |       |        |       |        |

Принимая во внимание исходные различия, рассматривалось относительное снижение показателей и наличие корреляционных связей между показателями.

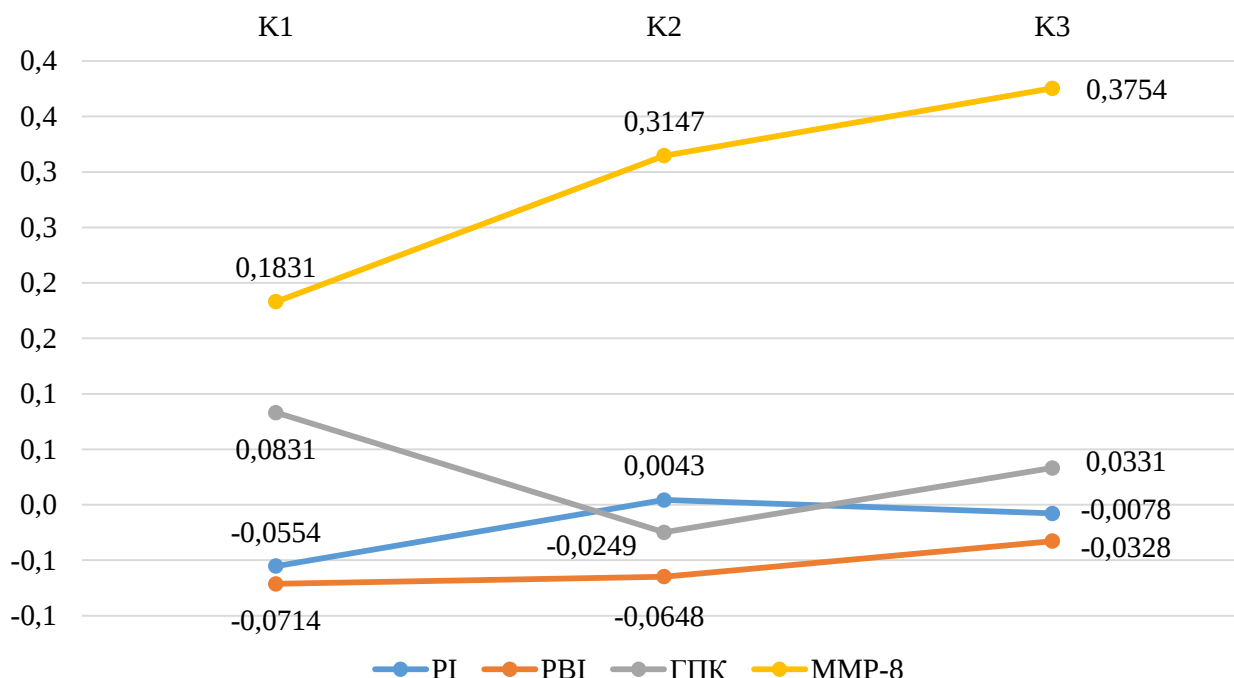
Относительное снижение исследуемых величин оказалось в пределах от 0 до 1 (при условии снижения индекса), что показывало, какая часть исходного (базового) значения индекса изменилась к моменту наступления сроков К1, К2 и К3 (через 1, 2 и 3 месяца соответственно). Изменения всех показателей в К1, К2 и К3 являлись статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Сравнение групп представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Сравнение относительного снижения значений пародонтальных индексов и показателя активности MMP-8 в слюне в основной и контрольной группах

| Период | Индекс | Основная группа |       | Контрольная группа |       | Разница показателей «основная группа» – «группа контроля» |        |        |
|--------|--------|-----------------|-------|--------------------|-------|-----------------------------------------------------------|--------|--------|
|        |        | СЗ              | СО    | СЗ                 | СО    | СЗ                                                        | СО     | p      |
| К1     | PI     | 0,7253          | 0,015 | 0,6313             | 0,018 | −0,0554*                                                  | 0,023* | 0,021* |
|        | PBI    | 0,6342          | 0,032 | 0,5417             | 0,029 | −0,0714                                                   | 0,039  | 0,079  |
|        | ГПК    | 0,3199          | 0,034 | 0,4231             | 0,038 | 0,0831                                                    | 0,038  | 0,072  |
|        | MMP-8  | 0,1125          | 0,014 | 0,2945             | 0,017 | 0,1831*                                                   | 0,017* | <0,001 |
| К2     | PI     | 0,7985          | 0,012 | 0,8231             | 0,019 | 0,0043                                                    | 0,022  | 0,859  |
|        | PBI    | 0,8022          | 0,016 | 0,7298             | 0,034 | −0,0648*                                                  | 0,027* | 0,016* |
|        | ГПК    | 0,4966          | 0,031 | 0,4409             | 0,039 | −0,0249                                                   | 0,052  | 0,623  |
|        | MMP-8  | 0,1796          | 0,011 | 0,4883             | 0,009 | 0,3147*                                                   | 0,016* | <0,001 |
| К3     | PI     | 0,8859          | 0,019 | 0,8984             | 0,022 | −0,0078                                                   | 0,021  | 0,639  |
|        | PBI    | 0,8903          | 0,014 | 0,8456             | 0,017 | −0,0328*                                                  | 0,018* | 0,036* |
|        | ГПК    | 0,4413          | 0,028 | 0,4761             | 0,038 | 0,0331                                                    | 0,052  | 0,479  |
|        | MMP-8  | 0,2755          | 0,011 | 0,6586             | 0,016 | 0,3754*                                                   | 0,017* | <0,001 |

Примечание – К1 – через месяц после лечения; К2 – через 2 месяца после лечения; К3 – через 3 месяца после лечения; PI – индекс зубной бляшки по Silness и H. Loe; PBI – индекс кровоточивости по Muhlemann-Sukser; ГПК – глубина пародонтального кармана; MMP-8 – металлопротеиназы внеклеточного матрикса СЗ – среднее значение показателя; СО – стандартная ошибка; положительные значения среднего значения разницы «основная группа» – «группа контроля» указывают на большее относительное снижение ОГ, а отрицательные значения указывают на большее относительное снижение КГ; \* – статистически значимые различия ( $p < 0,001$ )

Динамика изменения средних значений разницы показателей пародонтальных индексов и показателей ММР-8 в основной и контрольной группах к моменту наступления сроков в 1, 2 и 3 месяцев отражена на рисунке 59.



Примечание – K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения; PI – индекс зубной бляшки по Silness и Н. Loe; PBI – индекс кровоточивости по Muhlemann-Sukser; ГПК – глубина пародонтального кармана; ММР-8 – металлопротеиназы внеклеточного матрикса

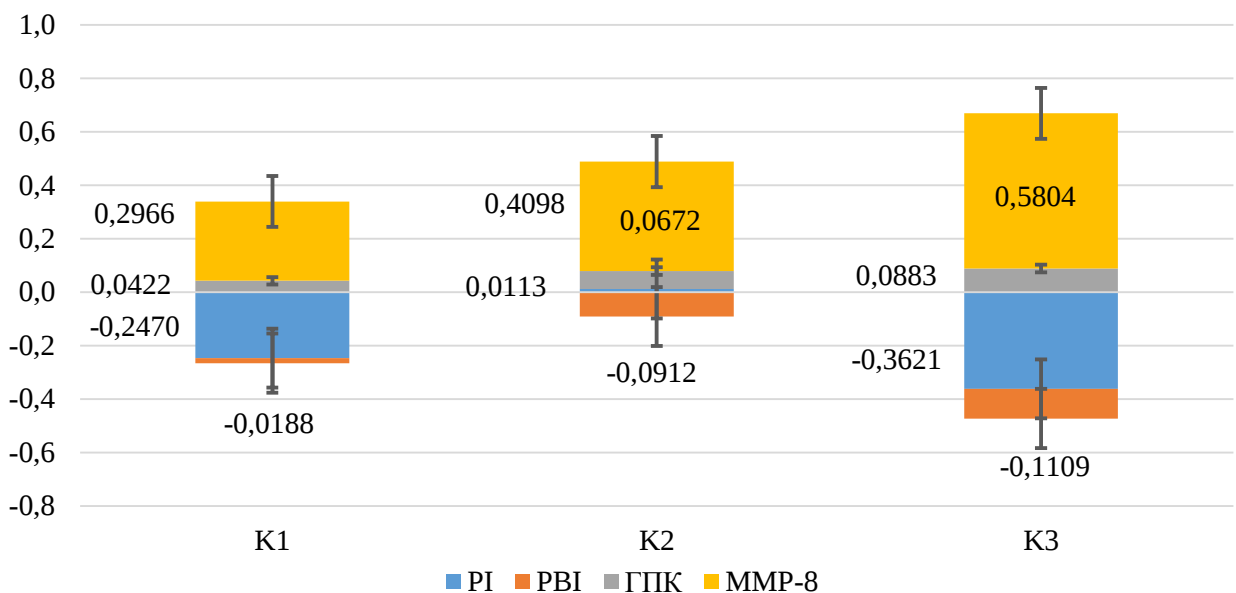
Рисунок 59 – Изменение средних значений разницы показателей пародонтальных индексов и показателя активности ММР-8 в слюне в основной и контрольной группах

Изменение долевого соотношения разницы значений пародонтальных индексов и показателей ММР-8 в основной и контрольной группах также оказалось неоднородным, составив для индекса зубной бляшки в первый месяц лечения 5/6 от всего объема возможной вариативности, во второй месяц – только 1/18, а в третий месяц лечения – 1/9 от всего объема: в основной группе обнаружена сильная прямая корреляционная связь  $r=0,922$ , в контрольной

группе – слабая обратная корреляционная связь  $r = -0,413$  между показателем PI и ММР-8 соответственно.

Изменение долевого соотношения разницы значений индекса кровоточивости за первый и второй месяц оказалось значительным, составив 3/7 и 3/8 от всего объема соответственно, а за третий месяц лечения – до 1/5 от всего объема возможной вариативности: в основной группе обнаружена сильная прямая корреляционная связь  $r = 0,883$ , в контрольной группе – слабая обратная корреляционная связь  $r = -0,399$  между показателем РВІ и ММР-8 соответственно.

Наибольшее доленое соотношение разницы значений глубины пародонтального кармана при зондировании наблюдалось после первого месяца проведенной терапии – 3/5, наименьшее – после второго месяца (1/6). Четверть от общего объема возможной вариативности разницы значений глубины пародонтального кармана при зондировании пришлось на третий месяц от начала терапии.



Примечание – K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения; PI – индекс зубной бляшки по Silness и Н. Loe; РВІ – индекс кровоточивости по Muhlemann-Sukser; ГПК – глубина пародонтального кармана; ММР-8 – металлпротеиназы внеклеточного матрикса

Рисунок 60 – Долевое соотношение разницы значений пародонтальных индексов и показателя активности ММР-8 в слюне в контрольной группе

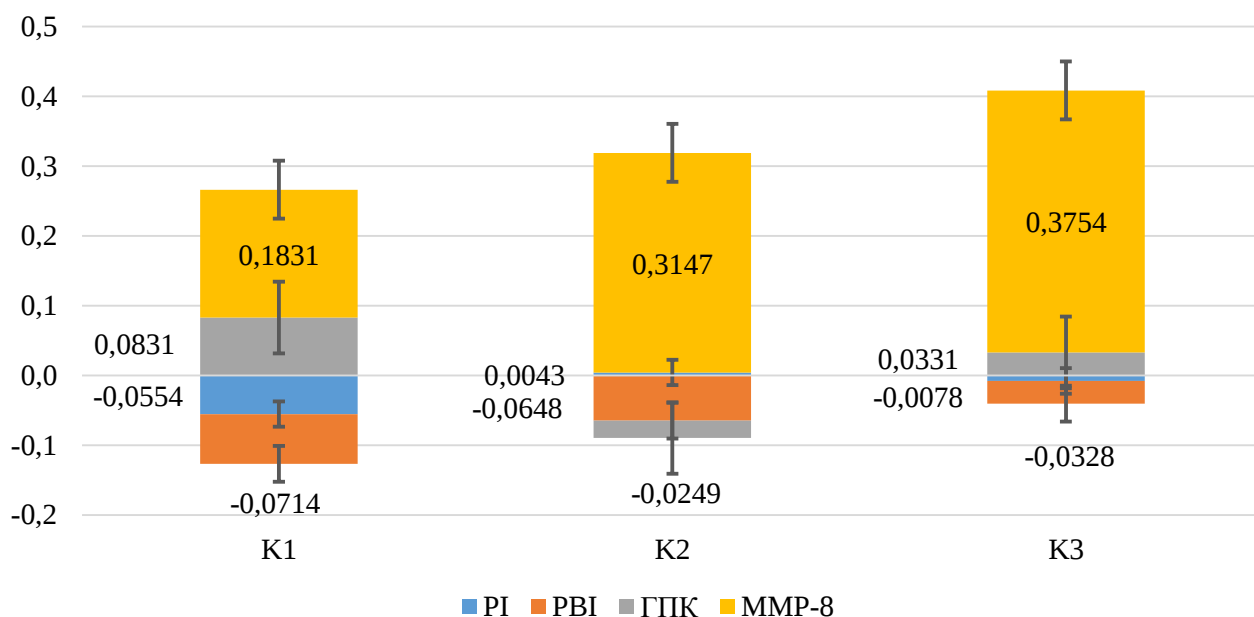
Динамика изменения долевого соотношения уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне также оказалась неравномерной, составив в первый месяц  $1/5$ , а во второй –  $1/3$ . К третьему месяцу от начала терапии долевое соотношение уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне оказалось наиболее выраженным и составило  $3/7$  (рисунок 60, таблица 15).

Таблица 15 – Долевое соотношение разницы значений пародонтальных индексов и показателя активности ММР-8 в слюне в основной и контрольной группах

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | K1      |              | K2      |              | K3      |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|
| PI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | −0,0554 | 82,07% (5/6) | 0,0043  | 6,37% (1/18) | −0,0078 | 11,56% (1/9) |
| PBI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | −0,0714 | 42,25% (3/7) | −0,0648 | 38,34% (3/8) | −0,0328 | 19,41% (1/5) |
| ГПК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0831* | 58,89% (3/5) | −0,0249 | 17,65% (1/6) | 0,0331  | 23,46% (1/4) |
| ММР-8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,1831* | 20,97% (1/5) | 0,3147* | 36,04% (1/3) | 0,3754* | 42,99% (3/7) |
| p*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <0,001  |              | >0,05   |              | <0,001  |              |
| Примечание – K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения; PI – индекс зубной бляшки по Silness и Н. Loe; PBI – индекс кровоточивости по Muhlemann-Sukser; ГПК – глубина пародонтального кармана; ММР-8 – металлопротеиназы внеклеточного матрикса;* – достоверность значений показателей K1, K2, K3 рассчитана по отношению к показателям K0 |         |              |         |              |         |              |

Таким образом, обнаружена сильная прямая корреляционная связь между уровнем активности матриксной металлопротеиназы в слюне с величиной индексов зубной бляшки (PI) и кровоточивости (PBI)  $r=0,922$  и  $r=0,883$  ( $p<0,001$ ) соответственно в основной группе и слабая обратная корреляционная связь  $r=-0,399$  между показателем PBI и ММР-8 и слабая обратная корреляционная связь  $r=-0,413$  между показателем PI и ММР-8 соответственно в контрольной группе ( $p<0,001$ ).

В основной группе обнаружена сильная прямая корреляционная связь  $r=0,833$  и слабая обратная корреляционная связь  $r=-0,327$  ( $p<0,001$ ) между ГПК и ММР-8 через 1 и 3 месяца после начала терапии соответственно (рисунок 61).



Примечание – K1 – через месяц после лечения; K2 – через 2 месяца после лечения; K3 – через 3 месяца после лечения; PI – индекс зубной бляшки по Silness и Н. Loe; PBI – индекс кровоточивости по Muhlemann-Sukser; ГПК – глубина пародонтального кармана; MMP-8 – металлопротеиназы внеклеточного матрикса

Рисунок 61 – Долевое соотношение разницы значений пародонтальных индексов и показателя активности MMP-8 в слюне в основной группе

Наличие корреляционных связей исследуемых показателей активности матриксной металлопротеиназы в слюне с глубиной пародонтального кармана в контрольной группе не установлено.

### Резюме

Исследование динамики изменения значений матриксной металлопротеиназы в слюне до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах выявило его снижение в основной группе и повышение в контрольной. В основной группе обнаружено постепенное снижение содержания матриксной металлопротеиназы в слюне – от 83,53 до начала лечения до 31,54 к концу 3 месяца лечения. В контрольной группе обнаружен рост показателей содержания матриксной металлопротеиназы в слюне через 1 месяц после начала лечения – с 84,34 до 117,6, а затем – постепенное ее снижение к концу 3 месяца, составившее значение, сопоставимое с исходным – 98,15.

Проведенное исследование в основной группе показало наличие сильной прямой корреляционной связи между уровнем активности матриксной металлопротеиназы в слюне с величиной индексов зубной бляшки и кровоточивости  $r=0,922$  и  $r=0,883$  ( $p<0,001$ ) соответственно и слабой обратной корреляционной связи  $r=-0,399$  между показателем РВІ и ММР-8 и слабой обратной корреляционной связи  $r=-0,413$  между показателем РІ и ММР-8 соответственно в контрольной группе ( $p<0,001$ ).

В результате проведенного однофакторного корреляционного анализа в основной группе установлена сильная прямая ( $r=0,816$ ), статистически значимая ( $p<0,001$ ) корреляционная связь между показателями ГПК и РІ и менее выраженная – умеренная прямая ( $r=0,633$ ), статистически значимая ( $p<0,001$ ) связь между показателем ГПК и РВІ.

В контрольной группе установлена умеренная прямая ( $r=0,432$ ), статистически значимая ( $p<0,001$ ) корреляционная связь между показателями ГПК и РІ и умеренная обратная ( $r=-0,408$ ), статистически значимая ( $p<0,001$ ) связь между показателем ГПК и РВІ.

В основной группе обнаружена сильная прямая корреляционная связь  $r=0,833$  и слабая отрицательная корреляционная связь  $r=-0,327$  ( $p<0,001$ ) между ГПК и ММР-8 через 1 и 3 месяца после начала терапии соответственно. Наличие корреляционных связей исследуемых показателей активности матриксной металлопротеиназы в слюне с глубиной пародонтального кармана в контрольной группе не установлено.

Полученные данные позволяют сделать заключение о существенном снижении риска прогрессирующей дегенерации тканей пародонта в основной группе на фоне проводимой терапии пародонтита, начиная с первого месяца после начала лечения, в контрольной группе деструкция тканей пародонта не имела статистически достоверной тенденции к уменьшению даже спустя 3 месяца после начала терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление и последующая деструкция тканей пародонта подразумевает вовлечение в патологический процесс всех подлежащих структур пародонта (десна, связочный аппарат, альвеолярная кость). Само заболевание – хронический генерализованный пародонтит – характеризуется продолжительным прогрессирующим течением с периодами ярких обострений и латентной стабилизации дистрофически-воспалительного процесса. Лечение генерализованного пародонтита должно быть не только комплексным и направленным на различные звенья патологического процесса в пародонтальных тканях и в организме в целом, но и строго индивидуализированным, с учетом преобладания действия тех или иных пародонтопатогенных факторов у каждого конкретного больного.

Некоторыми исследователями установлено, что показатели стоматологического здоровья, связанного с гиподинамическим стрессом, в значительной степени коррелируют с показателями воспалительных заболеваний пародонта [87, 88, 188], причем клинические показатели пародонтита оказывались более тяжелыми и широко распространенными по мере уменьшения двигательной и жевательной активности. Техника ограничения движения стала стандартной процедурой для изучения эффектов стресса, особенно при использовании грызунов в качестве объектов исследования [70, 162, 192]. Эта модель ранее использовалась для установления связи хронического воздействия стресса и атрофии тканей пародонта [71, 126]. Исследования на животных показали, что хронический гиподинамический стресс может модулировать патофизиологические состояния воспаления, вызывая ускоренную атрофию тканей пародонта [107, 118]. Несмотря на накопленные данные, прямая связь между атрофией тканей пародонта и стрессом не совсем ясна [191].

*Во введении* указывается, что несмотря на явные успехи в исследовании причин возникновения пародонтита, по-прежнему, спорными и не до конца выясненными остаются механизмы прогрессирующей убыли альвеолярной кости

у больных хроническим пародонтитом средней степени тяжести, особенно у лиц молодого и среднего возраста (рисунок 62).



Рисунок 62 – Причины возникновения пародонтита

В этой связи актуальным является поиск и создание новых лекарственных средств профилактики и лечения заболеваний пародонта, препаратов, лишенных побочных эффектов, которые обладают разнообразием биологических функций, среди которых выраженные антибактериальные, антиоксидантные, противовоспалительные свойства, пародонтопротекторный и остеотропный эффект, что может стать основой для определения дифференцированных подходов на этапах комплексного лечения. Данные о возможности применения различных фармакотерапевтических комплексов для профилактики воспалительно-атрофических изменений в тканях пародонта отрывочны, не полностью изучены, следовательно, нуждается в уточнении.

По результатам обзора литературы, проведенного в *первой главе* диссертации, этиопатогенез воспаления в тканях пародонта имеет многофакторную природу, пародонтит, как хроническое комплексное воспалительное заболевание, характеризуется прогрессирующим воспалением тканей пародонта, сопровождающееся разрушением альвеолярной кости и

пародонтальная связки, связан с накоплением в поддесневой области зубного налета, размножением патогенных микроорганизмов, их токсинов и продуцированием в ответ на инвазию пародонтопатогенов высококонцентрированных протеиназ.

Для успешной терапии пародонтита врач должен понимать его этиологию, патогенез, учитывать все факторы риска, способствующие прогрессированию заболевания и тщательно соблюдать протоколы лечения.

Диагностические признаки пародонтита включают выявление воспаления десен, потери клинического прикрепления, рентгенологические признаки утраты объема и высоты альвеолярной кости, выявление участков пародонта с большой глубиной зондирования, подвижностью зубов, а также кровоточивостью при зондировании.

Возникающая в процессе проведения противовоспалительной терапии разница между степенью индукции и резорбции костной ткани имеет различную природу. Особое значение на фоне хронического воспаления в пародонте приобретает степень агрессии инфекции на фоне нарушения процессов репарации альвеолярной кости.

Основная цель пародонтологического лечения состоит в уменьшении количества зубного налета и снижения вирулентности микроорганизмов, его составляющих, с последующим системным контролем бактериальной нагрузки для остановки воспаления и предотвращения рецидива заболевания.

Таким образом, эффективная терапия хронического воспаления в пародонте невозможна без учета всех этиопатогенетических факторов возникновения и развития заболевания на индивидуальном уровне и внедрения персонализированных методов лечения. В этой связи разработка новых методов и средств терапии хронического воспаления в пародонтальных тканях, способствующих решению вышеназванных задач, является актуальным и необходимым исследованием.

*Во второй главе* диссертации подробно освещены ключевые этапы клинико-экспериментального исследования, в том числе определение предмета, объема и объектов научно-исследовательских изысканий.

Объекты исследования – ткани пародонта, костная ткань челюстей.

Предмет исследования – «гиподинамическая» и «углеводная» модели хронического пародонтита в эксперименте на животных (крысы), показатели пародонтальных индексов, уровень активности матриксной металлопротеиназы в слюне у больных в различные сроки после начала лечения разработанным фармакотерапевтическим комплексом.

Область исследования – фармакотерапевтические и хирургические методы обеспечения репаративной регенерации тканей пародонта при пародонтите в эксперименте и клинике.

Изучаемые явления: деструкция и атрофия связочного аппарата пародонта и альвеолярной кости крыс в эксперименте, индексные и биохимические показатели пародонтологического статуса у больных в клинике.

Для компарирования с «гиподинамической» моделью пародонтита (1-я серия эксперимента) использовали «углеводную» модель хронического пародонтита (2-я серия эксперимента), в которой использованы одинаковые критерии сформированности искомой патологии у лабораторных животных: наличие патологических пародонтальных карманов глубиной 5 мм, резорбция межзубных костных перегородок, (по данным рентгенологического исследования) и подвижности зубов.

В соответствии с дизайном исследования, в 1-ой серии эксперимента (для отработки параметров фармакотерапевтического комплекса для лечения хронического пародонтита) продолжительностью 120 суток использовались 60 белых лабораторных крыс, разделенных на 4 группы: 1-я – интактная, 2-я – контрольная (гиподинамический стресс без фармакотерапии), 3-я – группа сравнения (гиподинамический стресс + фармакотерапия витамином D), 4-я – основная (гиподинамический стресс + фармакотерапия мелатонином, витаминами D и A).

Во 2-ой серии эксперимента (для отработки параметров терапии после хирургического вмешательства при лечении хронического пародонтита) использовано 70 взрослых белых лабораторных крыс-самцов, весом 150-200 г, распределенных рандомизированным способом по 3 исследовательским группам: основной, контрольной и интактной. У животных основной и контрольной групп проводили кюретаж для удаления грануляций и патологически измененных тканей пародонта с помощью специальных инструментов – пародонтальных кюрет и миниэкстракторов, с использованием роторасширителя авторской разработки. В основной группе (30 животных) рану заполняли гранулами двухфазной кальцийфосфатной керамики, состоящей из  $\beta$ -трикальцийфосфата и гидроксиапатита кальция в соотношении 1:3. В контрольной группе животных (30 крыс) после формирования пародонтита проводили кюретаж и вели рану под кровяным сгустком без использования остеорепаративных средств.

Для определения эффективности проводимой терапии обследовано 114 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, среди которых 67 женщин (59 %) и 47 мужчин (41 %). Для уточнения полученных данных дополнительно обследовали 18 пациентов с интактным пародонтом ( $n=18$ ).

В зависимости от проводимого лечения все 114 пациентов ХГПССТ разделены на 2 группы: основную и контрольную.

Основную группу составили 78 пациента (68 %), среди которых женщин оказалось 45 (57,7 %), мужчин – 33 (42,3 %). Контрольную группу составили 36 пациентов (32 %), среди которых 22 женщины (61 %) и 14 мужчин (39 %).

Обследование всех больных с ХГПССТ проводилось традиционными методами (инструментальный, рентгенологический, микробиологический, биохимический), среди которых основное место занимало определение степени вовлеченности пародонтальных структур в патологический процесс путем оценки воспаления с помощью пародонтальных индексов (Грина-Вермильона, OHI-S, Green, Vermillion; PMA средний, Shour I., Massler M.; PMA по Parma, Parma C.; степень подвижности зубов по шкале Миллера в модификации Fleszar A.; PI по Silness и H. Loe; PBI по Muhlemann-Sukser), дополнительно

оценивали глубину пародонтальных карманов при зондировании с помощью градуированного пуговчатого пародонтального зонда (ф. «Williams») и фуркационного зонда (зонд «Nabers»).

Перед началом комплексной терапии проводилась предварительная подготовка пациентов ХГПССТ в контрольной (n=36) и основной (n=78) группах (всего 114), предусмотренная клиническими рекомендациями при диагнозе ХГПССТ в 4 посещения.

После окончания подготовительных мероприятий в контрольной группе начиналась стандартная терапия в виде введения в пародонтальные карманы глубиной свыше 4 мм антисептического геля с 10 % метронидазолом и 2 % хлоргексидином биглюконатом после предварительного скейлинга и рутплейнинга. Срок проведения стандартной терапии и количество манипуляций определялись индивидуально, в зависимости от тяжести ХГП и достигаемого эффекта терапии.

Дополнительно пациентам контрольной группы в связи с необходимостью устранения агрессивного воздействия пародонтопатогенных микроорганизмов при хроническом генерализованном пародонтите назначали аппликации адгезивных стоматологических пленок «Диплен Дента Л» (с линкомицином) и «Диплен Дента М» (с метронидазолом) в домашних условиях.

Больным основной группы назначали разработанный фармакотерапевтический комплекс, включающий общую и местную (локальную) терапию, на основе мелатонина, витаминов D и A в сочетании с местным применением озонированного коллоидного серебра и стимулятора остеогенеза.

Всем ациентам основной и контрольной групп проводилась стандартная системная противовоспалительная и антибактериальная терапия (азитромицин, макролиды, нестероидные противовоспалительные средства).

Клиническая и индексная оценка эффективности проведенной терапии осуществлялась через 1 и 6 месяцев после начала терапии, в дальнейшем определялась клинической картиной и потребностью в медицинской помощи. Общее время наблюдения за пациентами от 1 до 3 лет.

В лабораторной части исследования проведены исследование микротвердости костной ткани, уровня активности матриксной металлопротеиназы в ротовой жидкости (слюне), микробиологическое исследование для идентификации пародонтопатогенной микрофлоры.

Статистическую обработку данных проводили в компьютерной программе BIOSSTAT v 3.03, с использованием критерия  $\chi^2$  Колмогорова-Смирнова, обычного двухстороннего t-критерия Стьюдента (с поправкой Бонферрони), критерий Ньюмена-Кейлса (при числе сравнений больше 8) и критерия Крускала-Уоллиса (при равном числе наблюдений в группах).

Для определения статистической значимости различий средних значений микротвердости в различных зонах нижней и верхней челюсти при моделировании пародонтита до и после терапии применена методика расчета однофакторного дисперсионного анализа.

Использование методики расчета однофакторного дисперсионного анализа для определения статистической значимости различий средних значений микротвердости в различных зонах нижней и верхней челюсти до и после терапии при моделировании пародонтита позволял определить, есть ли статистически значимые различия между средними значениями в нескольких группах, поскольку количество исследуемых групп оказалось больше 2 ( $n=4$ ).

Для последующего одновременного попарного сравнения значений всех групп использовали апостериорный тест Тьюки-Крамера. Для оценки влияния проведения терапии или ее отсутствия на изменение микротвердости в различных зонах нижней и верхней челюсти, проведен корреляционный анализ средних показателей интактной, контрольной и опытных групп. Оценка проводилась по методике ранговой корреляции Пирсона, полученные коэффициенты ( $r_{xy}$ ) сопоставлялись с показателями шкалы Чеддока, значимым результатом считали значения коэффициентов  $<0,8$ .

*В третьей главе* представлены результаты использования разработанного фармакотерапевтического комплекса при атрофии пародонта и альвеолярной кости челюсти крыс на «гиподинамической» и «углеводной» моделей

хронического пародонтита, где на основании ультрамикроскопического, патогистологического, иммунологического и биомеханического исследования микротвердости костной ткани сделаны выводы об эффективности использования разработанной местной (локальной) и системной терапии хронического пародонтита:

– при ультрамикроскопическом исследовании в результате сравнительного анализа степени атрофии тканей пародонта на фоне проводимой терапии разработанным фармакотерапевтическим комплексом по данным электронно-микроскопического исследования установлено, что к 120 суткам после начала эксперимента у животных основной группы наблюдается значительно менее выраженные явления атрофии и деструкции тканей пародонта по сравнению с контрольной группой;

– при патогистологическом исследовании установлено, что применение фармакотерапевтического комплекса, содержащего мелатонин, витамины D и A животным, находившимся в условиях гиподинамического стресса способствовало полному купированию негативного воздействия длительного ограничения двигательной и жевательной активности на ткани пародонта, что проявилось в отсутствии резорбции межальвеолярной и межкорневой перегородок костной альвеолы, сужении периодонтальной щели до показателей, полученных у животных интактной группы;

– при иммуногистологическом исследовании биоптатов тканей пародонта подтвердило наличие важных элементов мезенхимального компартамента, находящихся в процессе репрограммирования, активированного под действием разработанного фармакотерапевтического комплекса, о чем свидетельствует обнаружение в биоптатах зубочелюстных блоков крыс основной группы трипотенциальных адипоцитарных, остеобластных и хондроцитарных клеток–предшественников, круглых клеток  $CD45^{+}/CD34^{+}$  и удлиненных клеток виментин $^{+}$ /SM-актин $^{+}$  уже к 60-м суткам после начала эксперимента. Особый интерес представляет обнаружение на аблюминальной (базальной) поверхности эндотелиальных и гемопоэтических стволовых клеток, экспрессирующих  $CD34^{+}$

двух различных типов экспрессии: мембранно-редуцированный и мелко- и крупно-гранулярный цитоплазматический. Одновременное обнаружение CD45+ клеток, экспрессирующих тирозинфосфатазу, что является признаком отладки трансрегуляторных клеточных сигнальных путей, имеющих ключевое значение для дальнейшей дифференцировки плюрипотентных клеток, обнаруженных вдоль формирующихся внутрикостных кровеносных сосудов.

– при биомеханическом исследовании микротвердости костной ткани при применении фармакотерапевтического комплекса, содержащего мелатонин, витамины D и A в условиях ограничения двигательной и жевательной активности, обнаружено увеличение микротвердости в области вершины альвеолярного отростка и в его толще по сравнению не только с данными, полученными при гиподинамическом стрессе, но и с интактными животными.

– при механическом повреждении компактного слоя челюсти в кости возникают деструктивные и регенераторные процессы, приводящие к длительно протекающей перестройке кости. В основной группе после проведенного кюретажа в ходе хирургического лечения пародонтита, сформированного по «углеводной» модели, реактивные процессы в лунке зуба протекают более интенсивно по сравнению с реактивными процессами в контрольной группе, что согласуется с уже известными данными о сокращении сроков активного периода перестройки костно-периодонтального комплекса в костных дефектах, замещаемых двухфазной кальцийфосфатной керамикой [14, 40, 107, 132]. В контрольной группе при ведении раны после кюретажа под кровяным сгустком, компактизация стенки лунки зуба не заканчивается даже к 6 месяцам, у животных основной группы все реактивно-деструктивные изменения твердых тканей зуба и стенок лунки, наблюдаемые в ранние сроки (7 суток – 1 месяц), носят обратимый характер и завершаются полным восстановлением гистоструктур пародонтального комплекса к 6 месяцам после операции.

*В четвертой главе* приводятся результаты опытно-конструкторских исследований по разработке новых средств и способов лечения хронического пародонтита. Установлено, что у обследованных больных с ХГПССТ в

основной (n=78) и контрольной (n=36) группах до начала терапии характеризуется прогрессирующим длительным течением с обострениями, начинающийся с воспаления десен и вовлечением в патологический процесс подлежащих структур пародонта. Клиническая и индексная оценка эффективности проведенной терапии показала, что ХГПССТ у больных основной группы характеризуется остановкой прогрессирующего патологического процесса в альвеолярной кости через 1 месяц терапии, с полным купированием в тканях пародонта дистрофически-воспалительного компонента к 6 месяцам, сопровождается восстановлением уровня эпителиального прикрепления и снижением среднего показателя глубины пародонтальных карманов.

*В пятой главе* дается сравнительная оценка уровня значения пародонтальных индексов и уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне больных основной и контрольной групп через 1, 2 и 3 месяца после начала терапии разработанным фармакотерапевтическим комплексом.

Исследование динамики изменения значений матриксной металлопротеиназы в слюне до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах выявило его снижение в основной группе и повышение в контрольной. В основной группе обнаружено постепенное снижение содержания матриксной металлопротеиназы в слюне – от 83,53 до начала лечения до 31,54 к концу 3 месяца лечения. В контрольной группе обнаружен рост показателей содержания матриксной металлопротеиназы в слюне через 1 месяц после начала лечения – с 84,34 до 117,6, а затем – постепенное ее снижение к концу 3 месяца, составившее значение, сопоставимое с исходным – 98,15.

Проведенное исследование в основной группе показало наличие сильной прямой корреляционной связи между уровнем активности матриксной металлопротеиназы в слюне с величиной индексов зубной бляшки и кровоточивости  $r=0,922$  и  $r=0,883$  ( $p<0,001$ ) соответственно и слабой обратной корреляционной связи  $r=-0,399$  между показателем РВІ и ММР-8 и слабой

обратной корреляционной связи  $r=-0,413$  между показателем PI и ММР-8 соответственно в контрольной группе ( $p<0,001$ ).

В результате проведенного однофакторного корреляционного анализа в основной группе установлена сильная прямая ( $r=0,816$ ), статистически значимая ( $p<0,001$ ) корреляционная связь между показателями ГПК и PI и менее выраженная – умеренная прямая ( $r=0,633$ ), статистически значимая ( $p<0,001$ ) связь между показателем ГПК и РВІ.

В контрольной группе установлена умеренная прямая ( $r=0,432$ ), статистически значимая ( $p<0,001$ ) корреляционная связь между показателями ГПК и PI и умеренная обратная ( $r=-0,408$ ), статистически значимая ( $p<0,001$ ) связь между показателем ГПК и РВІ.

В основной группе обнаружена сильная прямая корреляционная связь  $r=0,833$  и слабая отрицательная корреляционная связь  $r=-0,327$  ( $p<0,001$ ) между ГПК и ММР-8 через 1 и 3 месяца после начала терапии соответственно. Наличие корреляционных связей исследуемых показателей активности матриксной металлопротеиназы в слюне с глубиной пародонтального кармана в контрольной группе не установлено.

Полученные данные позволяют сделать заключение о существенном снижении риска прогрессирующей дегенерации тканей пародонта в основной группе на фоне проводимой терапии пародонтита, начиная с первого месяца после начала лечения, в контрольной группе деструкция тканей пародонта не имела статистически достоверной тенденции к уменьшению даже спустя 3 месяца после начала терапии.

## Выводы

1. Формирование «гиподинамической» модели пародонтита у крыс позволило существенно расширить сведения о механизмах развития атрофии пародонта и альвеолярной части челюсти в условиях воспаления, заключающихся в последовательном ускорении резорбции кости на фоне снижения функциональной активности остеобластов и убыли органического матрикса. Разработанный фармакотерапевтический комплекс содержащий мелатонин, витамины D и A способствует купированию воспаления и восстановлению процесса ремоделирования кости, что подтверждается обнаружением в биоптатах зубочелюстных блоков крыс основной группы трипотенциальных адипоцитарных, остеобластных и хондроцитарных клеток–предшественников, круглых клеток CD45+/CD34+ и удлинённых клеток виментин+/SM-актин+ уже к 60-м суткам, что является признаком отладки трансрегуляторных клеточных сигнальных путей, имеющих важное значение для дальнейшей дифференцировки плюрипотентных клеток, обнаруженных вдоль формирующихся внутрикостных кровеносных сосудов, что подтверждается на макроуровне увеличением микротвердости как в области вершин межзубных перегородок альвеолярного отростка, так и в его теле.

2. Сроки вторичной перестройки тканей пародонта после хирургического лечения на «углеводной» модели пародонтита в контрольной группе значительно увеличены за счет образования дефектов в компактном слое кости и множественных очагов некроза, которые крайне медленно замещаются новообразованной костью. В основной группе после проведенного кюретажа на ранних сроках опыта (7 суток – 1 месяц) и в отдаленные сроки (6 месяцев) иммунокомпетентные клетки локализованы в стенках сосудов микроциркуляторного русла, а также в микрососудах, расположенных в гемопозитической соединительной ткани формирующихся межтрабекулярных пространств, что является важным морфологическим признаком увеличения

популяции прогениторных клеток, участвующих в формировании тканей пародонта.

3. Разработанный способ лечения пародонтита позволяет повысить эффективность лечения ХГПССТ за счет прямого пролонгированного воздействия на патогенную микрофлору пародонтального кармана и усиления остеогенеза костной ткани альвеолярной кости, что подтверждается данными пародонтологических индексов, восстановлением утраченного эпителиального прикрепления и уменьшением глубины пародонтальных карманов.

4. Индексная оценка эффективности лечения больных с ХГПССТ в основной группе характеризуется остановкой прогрессирующего патологического процесса в альвеолярной кости через 1 месяц терапии, купированием дистрофически–воспалительного компонента в тканях пародонта к 6 месяцам и рекуперацией опорной функции пародонта.

5. Риск прогрессирующей деструкции тканей пародонта в основной группе на фоне проводимой терапии пародонтита снижается, начиная с первого месяца после начала лечения: установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем активности матриксной металлопротеиназы в слюне с величиной индексов зубной бляшки и кровоточивости  $r=0,922$  и  $r=0,883$  ( $p<0,001$ ) соответственно в основной группе и слабая обратная корреляционная связь между показателями РВІ и ММР-8 и РІ и ММР-8  $r=-0,399$  и  $r=-0,413$  соответственно в контрольной группе. В основной группе обнаружена сильная прямая корреляционная связь  $r=0,833$  и слабая отрицательная корреляционная связь  $r=-0,327$  ( $p<0,001$ ) между ГПК и ММР-8 через 1 и 3 месяца после начала терапии соответственно. В контрольной группе деструкция тканей пародонта не имела статистически достоверной тенденции к уменьшению даже спустя 3 месяца после начала терапии, что подтверждается отсутствием корреляционных связей исследуемых показателей активности матриксной металлопротеиназы в слюне с глубиной пародонтального кармана.

## Практические рекомендации

1. В рамках комплексной терапии ХГПССТ в условиях воспаления без выраженных явлений резорбции альвеолярной кости рекомендуется вводить в пародонтальные карманы рассасывающуюся нить натурального происхождения «Кетгут простой» («Линтекс», Россия, размер USP: 3-0), предварительно пропитанную в чашке Петри в течение 30 минут в подготовленном озонированном растворе коллоидного серебра, включающий следующие компоненты: раствор коллоидного серебра «Коллоидное серебро плюс» – 50 частей,  $\beta$ -трикальцийфосфат «Клипдент» – 30 частей, полифосфат натрия «Пищевая добавка E452» – 15 частей и озон – 5 частей.

2. В рамках комплексной терапии ХГПССТ в условиях воспаления с выраженными явлениями резорбции альвеолярной кости рекомендуется вводить в пародонтальные карманы рассасывающуюся нить натурального происхождения «Кетгут простой» («Линтекс», Россия, размер USP: 3-0), предварительно пропитанную в чашке Петри в течение 30 минут в лечебном растворе, включающем следующие компоненты: раствор коллоидного серебра «Коллоидное серебро плюс» – 50 частей, гидроксиапатит кальция «Гидроксиапатит 100» – 15 частей, энтеросорбент «Полисорб МП» – 15 частей, 1% гиалуроновая кислота – 10 частей и йодоформ – 10 частей.

3. Больным ХГПССТ рекомендуются фармакотерапевтические мероприятия, включающие назначение препаратов:

а) Мелатонин (Мелаксен) – по 3 мг внутрь вечером с 18.00 до 19.00 часов в течение 30 суток;

б) Эргокальциферол: начальная доза для всех пациентов – 5000 МЕ утром. При достижении целевых показателей (60-100 нг/мл) терапию рекомендуется продолжать той же дозой в течение 30 суток. При выявлении уровня 25ОН витамин D 50 нг/мл и ниже дозу рекомендуется увеличить до 7000 МЕ с еженедельным контролем и индивидуальным подходом к подбору доз. У пациентов с уровнем витамина в крови 100 и более нг/мл рекомендуется переход

на 3000 МЕ утром с последующим еженедельным контролем и индивидуальным подходом к подбору доз;

в) Ретинола ацетат в масле раствор 3,44 % – по 10 капель (50000 МЕ) – 2 р/д утром и вечером в течение 30 суток.

4. Фармакотерапевтические мероприятия для больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести могут включать в себя различные подходы, в том числе и применение препаратов. Препараты мелатонина, витаминов А и D не являются средствами для монотерапии пародонтита и выполняют роль дополнительных средств лечения.

Рекомендуемая фармакотерапия включает в себя следующие группы препаратов:

- антисептики и антибиотики: для снижения количества бактерий в пародонтальных карманах;
- противовоспалительные препараты: для уменьшения воспаления и болевого синдрома;
- препараты для стимуляции регенерации тканей: для ускорения заживления поврежденных тканей и стимуляции остеогенеза;
- препараты для контроля зубного налета и кариеса: для предотвращения образования зубного налета и развития кариозного процесса.

Перед назначением фармакотерапии больному с ХГПССТ рекомендуется проведение комплексного обследования пациента и определение индивидуального плана лечения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ГАП – гидроксиапатит кальция

ГПК – глубина пародонтального кармана

КОЕ – колониеобразующие единицы

КПУ – индекс интенсивности кариеса по Клингману-Порту

МЕ – международная единица

ПИ – Пародонтальный индекс

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс;

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ТКФ –  $\beta$ -трикальцийфосфата

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ХГПССТ – хронический генерализованный пародонтит средней степени

ANGPTL4 – ангиопоэтиноподобный белок-4

ANOVA – методика расчета однофакторного дисперсионного анализа

ARRIVE – Animal Research: Reporting In Vivo Experiments

HIF-1 $\alpha$  – фактор, индуцированный гипоксией 1-альфа

MMP-8 – металлпротеиназы внеклеточного матрикса

OHI-S – суммарный гигиенический индекс Грина-Вермильона;

PBI – индекс кровоточивости по Muhllemann-Sukser

PI – индекс зубной бляшки по Silness и H. Loe

Rcp – средний показатель высоты межзубных костно-альвеолярных перегородок

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов, В. В. Лазеротерапия в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / В. В. Акимов, Д. А. Кузьмина, В. П. Акимов // Лазерная медицина. – 2021. – Т. 25, № S3. – С. 72-73.
2. Активная инфекция *candida spp.* и *actinomyces spp.* как возможная причина рефрактерности при лечении пародонтита / Д. М. Нейзберг, Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода [и др.] // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 61-73.
3. Актуальная антибактериальная терапия эндо-пародонтальных поражений с вторичным вовлечением пульпы зуба / Л. Ю. Орехова, В. Г. Атрушкевич, Е. С. Лобода [и др.] // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 105-113.
4. Атрушкевич, В. Г. Особенности микробиоценоза зубного налета у пациентов с агрессивным и хроническим генерализованным пародонтитом / В. Г. Атрушкевич, Е. А. Тихомирова, И. В. Зудина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – №2. – С. 88-97.
5. Бажутова, И. В. Видовое разнообразие стрептококков при заболеваниях пародонта / И. В. Бажутова, Д. Д. Исматуллин, А. В. Лямин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 1. – С. 81-86.
6. Бекжанова, О. Е. Результаты внедрения экспертизы по улучшению качества диагностики и лечения заболеваний пародонта / О. Е. Бекжанова, Т. Н. Манак, У. А. Эгамбердиев // Медицинские новости. – 2021. – Т. 320, № 5. – С. 68-70.
7. Блашкова, С. Л. Клинический опыт применения диодного лазера в лечении хронического генерализованного пародонтита / С. Л. Блашкова, З. Р. Бутаева, Ю. В. Фазылова // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 193-198.

8. Брагин, А. В. Оценка эффективности использования оптимизированной схемы лечения пародонтита / А. В. Брагин, Е. С. Орлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 339.
9. Быков, И. М. Апробация нового зубного эликсира для профилактики кариеса зубов в условиях эксперимента / И. М. Быков, А. Г. Сирак, С. В. Сирак // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 128.
10. Вишневская, А. А. Анализ клинической эффективности препаратов аутоплазмы в комплексном лечении генерализованного пародонтита / А. А. Вишневская, С. А. Шнайдер // Colloquium–Journal. – 2020. – Т. 87, № 35-1. – С. 34-37.
11. Влияние гидроорошений йодобромной минеральной водой на результат комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита / Х. О. Омарова, М. М. Машилиева, О. Г. Омаров [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 4. – С. 44-48.
12. Влияние курсового применения озона в сочетании с транскраниальной магнитотерапией на динамику клинико-функционального состояния пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / С. Н. Нагорнев, О. И. Рябцун, В. К. Фролков [и др.] // Физиотерапевт. – 2018. – № 6. – С. 25-34.
13. Войнич, Д. С. Новый подход в комплексном лечении хронического пародонтита у пациентов пожилого и старческого возраста / Д. С. Войнич // Научный альманах. – 2023. – Т. 102, № 4-2. – С. 64-70.
14. Газданова, А. А. Осмотр полости рта как важный диагностический инструмент врача первичного звена / А. А. Газданова, А. С. Плиева, С. А. Соловьева // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 2. – С. 106-116.
15. Гатило, И. А. Опыт применения высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в лечении хронического генерализованного пародонтита / И. А. Гатило, Т. Л. Кобылкина, М. Г. Перикова // Стоматология для всех. – 2021. – Т. 95, № 2. – С. 33-37.

16. Гилева, О. С. Сложные клинические варианты мукопародонтальных поражений: десквамативный гингивит / О. С. Гилева, Т. В. Либик // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 41-52.
17. Глотова, А. А. Применение фотодинамотерапии для лечения генерализованного пародонтита. Обзор литературы / А. А. Глотова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – Т. 2, № 2. – С. 137-140.
18. Говорунова, Т. В. Половой диморфизм адгезивных свойств эндотелия и отдаленные результаты терапевтического лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести / Т. В. Говорунова, А. М. Аванесов, В. Ю. Широков // Институт стоматологии. – 2020. – Т. 88, № 3. – С. 54-55.
19. Гонтарев, С. Н. Клинико-иммунологическая результативность нехирургического лечения хронического пародонтита / С. Н. Гонтарев, И. С. Гонтарева, А. В. Цимбалистов // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 84-90.
20. Григорьянц, Л. А. Использование препарата цифран СТ в хирургической стоматологии для лечения и профилактики послеоперационных воспалительных осложнений / Л. А. Григорьянц, С. В. Сирак, А. Г. Григорьянц // Стоматология для всех. – 2006. – № 2. – С. 14-16.
21. Грудянов, А. И. Клиническая эффективность иммуномодулирующего препарата на основе композиции мурамилпептидов при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, О. В. Калюжин // Стоматология. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 24-27.
22. Грудянов, А. И. Изучение клинической эффективности местного иммуномодулирующего препарата суперлимф при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, И. С. Беркутова // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 44-47.

23. Далимова, Ш. К. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита с применением современных антибактериальных препаратов / Ш. К. Далимова // Новый день в медицине. – 2020. – Т. 32, № 4. – С. 431-433.
24. Дорогина, А. С. Особенности клинического проявления, течения и лечения больных генерализованным пародонтитом имеющих пародонтальную микрофлору, резистентную к стандартной антибиотикотерапии / А. С. Дорогина // The Scientific Heritage. – 2021. – Т. 71, № 3. – С. 17-26.
25. Дудкин, К. А. Возможность применения современного монокомплексного препарата при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести / К. А. Дудкин, Ю. А. Сергеев, О. О. Иванюта // Вестник научных конференций. – 2020. – Т. 53, № 1-3. – С. 46-48.
26. Дурягина, Л. Х. Использование гомеопатического препарата «Траумель-С» в лечении хронического генерализованного пародонтита 2 степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом / Л. Х. Дурягина, С. А. Демьяненко, Л. А. Дегтярева // Крымский терапевтический журнал. – 2023. – № 1. – С. 51-56.
27. Еделев, Д. А. Морфофункциональные предикторы и способ интегральной оценки клинической эффективности применения немедикаментозных методов лечения хронического пародонтита / Д. А. Еделев, О. И. Рябцун, С. Н. Нагорнев // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. – 2019. – № 2. – С. 88-107.
28. Еловикова, Т. М. Анализ воздействия лечебно-профилактической зубной пасты, содержащей бикарбонат и фторид натрия, на состояние органов полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта у молодых пациентов (клинико-лабораторное исследование) / Т. М. Еловикова, Е. Ю. Ермишина, А. С. Кошечев // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 45-51.
29. Еремин, А. В. Психофункциональная характеристика пациентов с хроническим пародонтитом и артериальной гипертензией после ортопедического лечения / А. В. Еремин // Dental Forum. – 2021. – Т. 83, № 4. – С. 26-27.

30. Ефремов, Р. Е. Обоснование эффективности применения пасты на основе «Ягель» в лечении хронического пародонтита / Р. Е. Ефремов, А. Б. Алишеров, И. Е. Давыдов // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 42, № 1. – С. 137-139.
31. Закиров, Т. В. Системная антимикробная терапия в комплексном лечении обострения генерализованного агрессивного пародонтита / Т. В. Закиров, Е. С. Ворошила, И. А. Госьков // Институт стоматологии. – 2019. – Т. 83, № 2. – С. 36-39.
32. Захаров, А. А. Лечение хронического генерализованного пародонтита / А. А. Захаров // Научно Исследовательский Центр «Science Discovery». – 2022. – № 10. – С. 729-734.
33. Изменение показателей метаболизма костной ткани как критерий эффективности лечения генерализованного пародонтита / О. А. Успенская, Е. С. Качесова, С. Р. Абасия [и др.] // Стоматология. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 44-49.
34. Импортзамещающая л-пе технология при лечении тяжелой формы генерализованного пародонтита / Г. В. Неустроев, И. В. Гайдук, Ю. Д. Неустроева [и др.] // Проблемы современной науки и образования. – 2022. – Т. 173, № 4. – С. 41-50.
35. Информационно-предиктивный подход к оценке эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита с помощью немедикаментозных технологий / О. И. Рябцун, С. Н. Нагорнев, В. К. Фролков [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 53-60.
36. Использование статистических методов в оценке эффективности способа лечения хронического пародонтита с применением озонированной воды / К. П. Кубышкина, О. И. Олейник, О. П. Красникова [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 69-73.
37. Использование лазерных биомедицинских технологий в комплексном лечении гиперчувствительности дентина при генерализованной форме

пародонтита / А. В. Митронин, Е. В. Володина, Е. А. Апарина [и др.] // Cathedra-Кафедра. – Стоматологическое образование. – 2021. – № 75. – С. 30-35.

38. Казеко, Л. А. Роль стромальной экспрессии матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе хронического пародонтита / Л. А. Казеко, З. В. Захарова, Ю. Д. Бенеш // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 1. – С. 11-14.

39. Качество жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при курсовом применении озона в сочетании с транскраниальной магнитотерапией / С. Н. Нагорнев, О. И. Рябцун, В. К. Фролков [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2018. – № 4. – С. 13-19.

40. Клиническое обоснование применения техники пересадки соединительнотканного трансплантата как хирургического этапа для углубления преддверия полости рта при лечении пародонтита тяжелой степени / Л. А. Ананьева, С. Н. Разумова, Н. Л. Лежава [и др.] // Стоматология для всех. – 2022. – Т. 101, № 4. – С. 18-21.

41. Клиническое обоснование эффективности применения противомикробных средств в комплексном лечении хронического пародонтита / О. С. Унусян, И. Д. Ушницкий, Я. А. Ахременко [и др.] // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2021. – № 78. – С. 38-41.

42. Комплексное лечение пародонтита: реакция пациента на проводимую терапию / А. К. Иорданишвили, В. А. Гук, А. А. Головкин [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 97-100.

43. Крючков, Д. Ю. Особенности лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом / Д. Ю. Крючков, И. Г. Романенко, А. А. Джерелей // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 3. – С. 44-50.

44. Кунин, А. А. Антимикробное влияние медицинского озона на ткани пародонта при различных методах его применения / А. А. Кунин, О. И. Олейник, К. П. Кубышкина // Пародонтология. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 84-89.

45. Лампусова, В. Б. Патоморфологические проявления и морфометрические параметры пародонта в динамике лечения больных

генерализованным пародонтитом / В. Б. Лампусова, Ю. А. Мазинг // Клиническая патофизиология. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 60-67.

46. Левченко, И. М. Клиническая эффективность иммобилизации зубов в комплексном лечении хронического пародонтита / И. М. Левченко, К. Г. Унаньян, В. М. Карпова // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2021. – Т. 4, № 2. – С. 22-28.

47. Любомирский, Г. Б. Физиотерапевтические средства доставки клиническая и микробиологическая эффективность в терапии хронического пародонтита / Г. Б. Любомирский, Т. Л. Рединова // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 152-156.

48. Любомирский, Г. Б. Микроциркуляторные изменения в тканях пародонта в динамике физиотерапевтического лечения у больных пародонтитом / Г. Б. Любомирский, Т. Л. Рединова // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 63-70.

49. Макова С. В. Эффективность применения озонотерапии крови при явлениях пародонтита у ортопедических больных / С. В. Макова, С. Н. Гонтарев, И. С. Гонтарева // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 57-61.

50. Макоева, А. Э. Возможности фотодинамической терапии при лечении тяжелых форм пародонтита / А. Э. Макоева, Г. Л. Оганесов // Трибуна ученого. – 2023. – № 1. – С. 204-206.

51. Малышев, М. Е. Оценка противогерпетической активности зубной пасты с растительными компонентами и ополаскивателей при лечении хронического генерализованного пародонтита / М. Е. Малышев, А. А. Петров, А. К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 141-147.

52. Мирсаева, Ф. З. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным грибами рода *candida* / Ф. З. Мирсаева, Т. В. Ханов, А. Ю. Байкова // Проблемы стоматологии. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 131-138.

53. Микробиологическая оценка эффективности метода локальной доставки антисептических средств в терапии хронического генерализованного пародонтита / О. О. Янушевич, В. Г. Атрушкевич, Р. А. Айвазова [и др.] // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2016. – № 58. – С. 18-21.
54. Озонотерапия и ультразвуковые воздействия в комплексном лечении пародонтита / С. С. Ахмедбаева, А. Г. Волков, Н. Ж. Дикопова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 74-78.
55. Оптимизация сроков поддерживающей пародонтальной терапии при использовании фотоактивированной дезинфекции / В. Г. Атрушкевич, Л. Ю. Орехова, О. О. Янушевич [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 121-126.
56. Определение объема выборки / В. В. Лихванцев, М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 6. – С. 77-86.
57. Оптимизация метода озонотерапии в лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. В. Митронин, Т. П. Вавилова, О. Е. Жилкина [и др.] // Стоматология для всех. – 2011. – № 4. – С. 38-40.
58. Особенности цитокинового состава и костного метаболизма биологических сред полости рта у пациентов с пародонтитом после коронавирусной инфекции / М. А. Амхадова, Н. Б. Петрухина, И. В. Сандлер [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68, № 4. – С. 210-214.
59. Особенности профилактики и лечения гингивита и пародонтита у взрослых пациентов, проходящих ортодонтическое лечение / В. А. Румянцев, И. В. Наместникова, Т. А. Федотова [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 4-10.
60. Особенности ухода за полостью рта при лечении пародонтита у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 / М. Е. Малышев, М. М. Швецов, А. К. Иорданишвили [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 22. – С. 21-26.

61. Основные факторы риска развития пародонтальных осложнений на этапе несъемного ортопедического лечения пациентов с хроническим пародонтитом / И. В. Фирсова, М. М. Гасанов, И. Ф. Алеханова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 17-23.

62. Орехова, Л. Ю. Клинический опыт применения озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода // Пародонтология. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 41-45.

63. Оценка клинико–функционального состояния пародонта по показателям микроциркуляции при применении медицинского озона при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, Н. А. Яманидзе [и др.] // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 28-31.

64. Оценка эффективности комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита при использовании оригинальной шинирующей конструкции / Н. Б. Асташина, Е. П. Рогожникова, А. С. Арутюнов [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 6. – С. 83-93.

65. Оценка индексных показателей больных хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести / И. Г. Михайлова, А. В. Московский, А. В. Карпунина [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 310-315.

66. Оценка структурных изменений тканей пародонта в динамике хронического стресса у животных / С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, Г. Г. Петросян [и др.] // Пародонтология. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 22-27.

67. Оценка состояния микрогемодинамики в тканях пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита с применением фотодинамической терапии / Ф. Ф. Лосев, Е. К. Кречина, Е. В. Иванова [и др.] // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 68-72.

68. Патент № 182498 Российская Федерация, МПК G09В 23/28 (2006.01). Стресс-индуцирующее устройство для формирования нефизиологической окклюзии челюстей у экспериментального животного : № 2018103520 :

заявл. 30.01.2018 : опубл. 21.08.2019 / С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, Г. Г. Петросян, Р. Г. Романенко, А. А. Вафиади, Н. И. Быкова, А. Г. Тарабрина ; заявители и патентообладатели С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, Г. Г. Петросян, ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России. – 2019. – Бюл. № 24. – 12 с.

69. Патент № 2676649 Российская Федерация, МПК G09B 23/28 (2006.01). Способ получения экспериментальной модели пародонтита : № 2017135879 : заявл. 09.10.2017 : опубл. 09.01.2019 / С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, Н. И. Быкова, М. Ю. Вафиади, Г. Г. Петросян, Н. Н. Диденко; заявители и патентообладатели С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, Н. И. Быкова, ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России. – 2019. – Бюл. № 1. – 9 с.

70. Перспективы применения ультразвуковой терапии в сочетании с препаратом, обладающим антисептическим действием в комплексном лечении пародонтита / А. Г. Волков, И. А. Парамонова, И. С. Копецкий [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 2. – С. 71-74.

71. Пинелис, Ю. И. Анализ эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с применением кортексина / Ю. И. Пинелис, И. Б. Лхасаранова // Российская стоматология. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 62-63.

72. Повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных с хроническим генерализованным пародонтитом при использовании модифицированного пародонтального индекса по Russel / Н. А. Полушкина, К. П. Кубышкина, Т. П. Калиниченко [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 125-129.

73. Попов, А. А. Сравнительное микробиологическое исследование способов применения геля метрогил дента при лечении пародонтита / А. А. Попов, А. Г. Волков // Стоматология для всех. – 2021. – Т. 95, № 2. – С. 14-17.

74. Применение систем локальной доставки противомикробных препаратов при лечении хронического пародонтита и пародонтита, характеризующегося агрессивным течением / Ю. Л. Осипова, С. А. Акимова, Н. В. Булкина [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1-2. – С. 102-107.

75. Прокопенко, М. В. Комплексный анализ применения фитопрепарата «Пародонтоцид» в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести / М. В. Прокопенко, А. В. Сущенко // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 60-65.

76. Разработка комплексного растительного средства для профилактики воспалительных заболеваний полости рта / А. И. Марахова, Н. П. Сачивкина, С. Н. Панов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 10, № 5. – С. 62-66.

77. Репаративная регенерация тканей пародонта – результаты экспериментального исследования / Е. В. Щетинин, С. В. Сирак, Л. А. Григорьянц [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 411-415.

78. Результаты клинико–лабораторных исследований при комплексном лечении хронического пародонтита средней степени тяжести с применением фотодинамической терапии / В. О. Самусенков, В. Н. Царев, Е. В. Ипполитов [и др.] // Российская стоматология. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 38.

79. Романов, С. А. Выявление и лечение локализованного пародонтита с рецессией десны / С. А. Романов, Л. Б. Филимонова, А. В. Кузнецов // Хирургическая практика. – 2019. – Т. 37, № 1. – С. 76-81.

80. Рубцова, Н. Г. Индивидуальная гигиена полости рта и микроскопическая оценка структуры щетинок зубных щеток при их ежедневном использовании / Н. Г. Рубцова, С. В. Сирак, А. Г. Сирак // Эндодонтия Today. – 2013. – № 3. – С. 68-72.

81. Саматов, У. А. Перспектива применения препарата анасепгель в комплексном лечении больных пародонтитом / У. А. Саматов // Stomatologiya. – 2021. – № 1. – С. 24-25.

82. Синев, И. И. Новые возможности комплексного лечения пациентов с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести / И. И. Синев // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 11. – С. 195-200.

83. Сирак, С. В. Опыт использования местных ранозаживляющих средств при лечении вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта и губах / С. В. Сирак, В. В. Чеботарев, А. Г. Сирак // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 59-62.

84. Современный взгляд на комплексное лечение пациентов с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести (обзор литературы) / И. И. Синев, А. М. Нестеров, М. И. Садыков [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – №1-2. – С. 108-121.

85. Состояние системы гемостаза у больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести при альтернативных методах лечения / И. Б. Лхасаранова, Ю. И. Пинелис, И. Д. Ушницкий [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. – Т. 73, № 1. – С. 29-33.

86. Стресс-индуцированные нарушения метаболической активности тканей пародонта в эксперименте на животных и возможности их коррекции / С. В. Сирак, Г. Г. Петросян, Е. В. Щетинин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 395-399.

87. Совершенствование методов диагностики и лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием различных форм препаратов озона путем оценки микроциркуляции тканей пародонта / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, Н. А. Яманидзе [и др.] // Пародонтология. – 2018. – Т. 86, № 1. – С. 58-63.

88. Снижение уровня  $\beta$ -дефензина-2 в десневой жидкости как потенциальный предиктор развития воспалительных заболеваний пародонта /

Е. А. Тихомирова, В. Г. Атрушкевич, Е. В. Линник [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 288-298.

89. Степанова, А. И. Динамика качества жизни больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести на фоне традиционного лечения / А. И. Степанова, М. О. Нагаева, Е. В. Дзюба // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 32-36.

90. Сравнительная оценка физиотерапевтических методов в лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести / А. В. Потоцкая, А. М. Ковалевский, В. А. Железняк [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т. 24, № 6. – С. 63-67.

91. Сравнительный анализ комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита / И. Г. Михайлова, А. В. Московский, А. В. Карпунина [и др.] // Российская стоматология. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 12-15.

92. Сущенко, А. В. Ультразвуковая обработка зубов с применением озонированной воды как метод вторичной профилактики пародонтита / А. В. Сущенко, К. П. Кубышкина, О. И. Олейник // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 30-35.

93. Тихомирова, Е. А.  $\beta$ -дефензины и воспалительные заболевания пародонта: систематический обзор / Е. А. Тихомирова, Е. С. Слажнева, В. Г. Атрушкевич // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 276-286.

94. Тураева, Ф. А. Опыт консервативного лечения генерализованного пародонтита с использованием аутотромбоцитарной массы / Ф.А.Тураева // Новый день в медицине. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 551-554.

95. Филиппова, Л. А. Применение озонотерапии в комплексном лечении генерализованного пародонтита / Л. А. Филиппова, О. В. Герасименко // Главный врач Юга России. – 2017. – Т. 55, № 2-1. – С. 13-15.

96. Халилова, А. С. А. Озонотерапия – способ улучшения состояния организма на тканевом уровне. Применение в медицине и в сочетании с

санаторно-курортным лечением в Крыму (обзор литературы) / А. С. А. Халилова, С. В. Иванов // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 38-44.

97. Хайдарова, Н. Б. Анализ современных методов лечения хронического генерализованного пародонтита / Н. Б. Хайдарова // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2020. – Т. 63, № 7-4. – С. 55-59.

98. Хужамбердиев, Б. С. Современные методы лечения острого и хронического пародонтита / Б. С. Хужамбердиев // Авиценна. – 2020. – № 75. – С. 10-12.

99. Чайковская, И. В. Анализ результатов через 6 месяцев после проведенного комплексного лечения у инсулинозависимых пациентов с генерализованным пародонтитом / И. В. Чайковская, В. К. Забродняя // Globus. – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 17-19.

100. Шаронова, Н. А. Клиническое исследование эффективности применения природного комбинированного лекарственного препарата в лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести / Н. А. Шаронова, Э. С. Тёмкин, А. В. Порошин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 69, № 1. – С. 65-68.

101. Шахов, А. В. Эффективность топических бактериальных лизатов при воспалительных заболеваниях полости рта и глотки / А. В. Шахов, С. В. Красильникова // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 7. – С. 20-25.

102. Шерегов, А. Х. Патогенетические особенности пародонтита как осложнения ортодонтического лечения / А. Х. Шерегов, М. Ш. Мустафаев, З. Ф. Хараева // Медицинский алфавит. – 2021. – № 24. – С. 64-69.

103. Эффективность применения метода плазмолифтинга при лечении пародонтита различной степени тяжести у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом / А. А. Пономарев, А. И. Зачиняева, А. В. Цимбалистов [и др.] // Институт стоматологии. – 2022. – Т. 95, № 2. – С. 56-57.

104. Эффективность КВЧ-излучения на частоте молекулярного спектра поглощения NO при лечении пародонтита / А. В. Лепилин, Н. Л. Ерокина,

О. А. Фиохино [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 202.

105. Эффективность лечения хронического пародонтита при помощи сорбированных коксиров и фотоактивируемой дезинфекции / Ф. С. С. Хубаева, Е. Н. Гришилова, Е. Е. Ильина [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 10-12.

106. Эффективность применения электрофореза аскорбиновой кислоты в комплексном лечении больных с коморбидной патологией: пародонтитом и язвенной болезнью / Л. Ю. Островская, Ю. А. Кобзева, С. В. Парфенова [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 129-134.

107. Эффективность лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием фотодинамической и противовоспалительной терапии / Ф. С. Хубаева, С. Н. Гаража, Е. Н. Гришилова, [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 15-22.

108. Эффективность постпротетических реабилитационных мероприятий с применением тромбоцитарной аутоплазмы у пациентов с заболеваниями пародонта и нарушениями углеводного обмена / В. Н. Наумова, Д. В. Михальченко, Е. Е. Маслак [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 2. – С. 31-36.

109. A combination treatment for chronic periodontitis associated with dysbiosis of oral microbiota and assessment of its effectiveness / S. Gazhva, Yu. Ibragimova, V. Ryabova [et al.] // Archiv EuroMedica. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 77-83.

110. Adult oral health-related quality of life instruments: a systematic review / F. Riva, M. Seoane, M. E. Reichenheim [et al.] // Community Dent Oral Epidemiol. – 2021. – № 50. – P. 333-338.

111. Application of diverse natural polymers in the design of oral gels for the treatment of periodontal diseases / A. Ganguly, Ch. K. Ian, R. Sheshala [et al.] // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 1-8. – <https://doi.org/10.1007/s10856-017-5852-4>.

112. Arora, H. Melatonin as a pro-osteogenic agent in oral implantology: a systematic review of histomorphometric outcomes in animals and quality evaluation using ARRIVE guidelines / H. Arora, S. Ivanovski // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52, № 2. – P.151-161.

113. Association of self-perceived psychological stress with the periodontal health of socially deprived women in shelter homes / S. Tanveer, A. Afaq, M. N. Alqutub [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 10, № 18. – P. 5160.

114. Assessment of soft and hard tissue characteristics of ridge preservation at molar extraction sites with severe periodontitis: a randomized controlled trial / H. Zhang, Y. Wei, T. Xu [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 511-518.

115. Baek, K. Complex intratissue microbiota forms biofilms in periodontal lesions / K. Baek, S. Ji, Y. Choi // *Journal of Dental Research*. – 2018. – № 97. – P. 192-200.

116. Baumeister, S. E. Understanding the consequences of educational inequalities on periodontitis: a mendelian randomization study / S. E. Baumeister, D. Freuer, H. Baurecht // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2022. – № 49. – P. 200-209.

117. Beck, J. D. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation / J. D. Beck, G. Slade, S. Offenbacher // *Periodontology 2000*. – 2023. – № 23. – P. 110-120.

118. Biomechanical and biochemical evaluation of the effect of systemic application of omeprazole on the osseointegration of titanium implants / S. Tekin, S. Dundar, F. Demirci [et al.] // *International Journal of Implant Dentistry*. – 2021. – Vol. 1, № 7. – P.27-34.

119. Botelho, J. The impact of nonsurgical periodontal treatment on oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis / J. Botelho, V. Machado, L. Proenca // *Journal Clinical Oral Investigations*. – 2020. – № 24. – P. 585-596.

120. Causal effect of tooth loss on functional capacity in older adults in england: a natural experiment / Y. Matsuyama, S. Listl, H. Jorges [et al.] // Journal of The American Geriatrics Society. – 2021. – № 69. – P. 1319-1327.
121. Cervical sympathectomy causes alveolar bone loss in an experimental rat model / Y. Kim, N. Hamada, Y. Takahashi [et al.] // Journal of Periodontal Research. – 2009. – Vol. 44, № 6. – P. 695-703.
122. Clinical and experimental study of the regenerative features of oral mucosa under autohemotherapy / I. V. Firsova, Iu. A. Makedonova, D. V. Mikhilchenko [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 1711-1716.
123. Clinical, radiographic, and histological analyses after transplantation of crest-related palatal-derived ectomesenchymal stem cells (paldscs) for improving vertical alveolar bone augmentation in critical size alveolar defects / W. D. Grimm, W. A. Arnold, S. W. Sirak [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2015. – Vol. 42, № S17. – P. 366b-366. – <https://doi.org/10.1111/jcpe.12399>.
124. Clark, D. In the dental implant era, why do we still bother saving teeth? / D. Clark, L. Levin // Dental Traumatology. – 2019. – Vol. 2019, № 35. – P. 368-375.
125. Curtis, M. A. Periodontal microbiology / M. A Curtis // Journal of Dental Research. – 2023. – № 93. – P. 840-842.
126. Comparison of an essential-oil-based oral rinse and chlorhexidine as adjuncts to scaling and root planing in the treatment of periodontal inflammation / M. Alshehri, F. Alshail, K. M. Aldosary [et al.] // Interventional Medicine and Applied Science. – 2023. – Vol. 7, № 2. – P. 78-84.
127. Complex, three-dimensional reconstruction of critical size defects following delayed implant placement using stem cell-containing subepithelial connective tissue graft and allogenic human bone blocks for horizontal alveolar bone augmentation: a case report as proof of clinical study principles / Dr. W. D. Grimm, Dr. M. Plöger, Dr. I. Schau [et al.] // Medical News of North Caucasus. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 131-133.

128. Common polymorphisms in IFI16 and AIM2 genes are associated with periodontal disease / J.T.Marchesan, Y.Jiao, K.Moss [et al.] // Journal of Periodontology. – 2017. – № 88. – P.663-672.
129. Chronic stress may modulate periodontal disease: a study in rats / D. C. Peruzzo, B. B. Benatti, I. B. Antunes [et al.] // Journal of Periodontology. – 2008. – № 79. – P. 697-704.
130. Deeb, J. G. Er:yag laser irradiation reduces microbial viability when used in combination with irrigation with sodium hypochlorite, chlorhexidine, and hydrogen peroxide / J. G. Deeb, J. Smith, K. Grzech-Leśniak // Microorganisms. – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. 612.
131. Deepthi, R. Ozone therapy in periodontics: A Meta-analysis / R. Deepthi, S. Bilichodmath // Contemporary clinical dentistry. – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. 108-115.
132. Decker, A. M. Periodontal treatment in cancer patients: an interdisciplinary approach / A. M. Decker, L. S. Taichman, N. J. D. Silva // Current Oral Health Reports. – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 7-12.
133. Dundar, S. An experimental investigation of the effects of chronic stress on bone-to-implant contact / S. Dundar, A. Bozoglan, F. Yaman // Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 91-96.
134. Evaluation of salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) in periodontal patients undergoing non-surgical periodontal therapy and mouthwash based on ozonated olive oil: a randomized clinical trial / G. M. Nardi, F. Cesarano, G. Papa [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 18, № 17. – P. 6619. – <https://doi.org/10.3390/ijerph17186619>.
135. Effects of different levels of restraint stress on bone-implant contact / A. Bozoglan, S. Dundar, T. T. Yildirim [et al.] // Journal of Craniofacial Surgery. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 1294-1297.
136. Effect of restraint stress on the progression of experimental periodontitis in rats / T. Takada, N. Yoshinari, S. Sugiishi [et al.] // Journal of Periodontology. – 2004. – № 75. – P. 306-315.

137. Exercise improves alveolar bone loss and the inflammatory profile of periodontal disease / L. Yu, J. Li, J. Bian [et al.] // *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. – 2023. – Vol. 29, № 1. – P. 10-16.

138. Factors influencing the aesthetics of smile: an observational study on clinical assessment and patient's perception / R. Rotundo, M. Nieri, E. Lamberti [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2021. – № 48. – P. 1449-1457.

139. Fan, X. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: A population-based nested case-control study / X. Fan, J. Wu, B. A. Peters // *Gut Microbiota for Health World Summit*. – 2018. – № 67. – P. 120-127.

140. Genco, R. J. Risk factors for periodontal disease / R. J. Genco, W. S. Borgnakke // *Periodontology 2000*. – 2013. – № 62. – P. 59-94.

141. Gusman, D. J. R. Antineoplastic agents exacerbate periodontal inflammation and aggravate experimental periodontitis / D. J. R. Gusman, E. Ervolino, L. H. Theodoro // *J Clin Periodontal*. – 2019. – № 46. – P. 457-469.

142. Herrero, E. R. Dysbiotic biofilms deregulate the periodontal inflammatory response / E. R. Herrero, S. Fernandes, T. Verspecht // *Journal of Dental Research*. – 2018. – № 97. – P. 547-555.

143. Hildebrand, H. C. The influence of psychological stress on periodontal disease / H. C. Hildebrand, J. Epstein, H. Larjava // *The Journal of the Western Society of Periodontology/Periodontal abstracts*. – 2020. – Vol. 48, № 3. – P. 69-77.

144. HIF-1 $\alpha$  regulates osteoclastogenesis and alveolar bone resorption in periodontitis via ANGPTL4 / X. Qi, M. Bie, R. Jiang [et al.] // *Archives of Oral Biology*. – 2023. – № 153. – P. 105736. – <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105736>.

145. IL-33 deficiency suppresses alveolar bone loss in a ligature-induced periodontitis model / N. Aida, K. Keda, S. Nakae [et al.] // *BioMed Research International*. – 2023. – Vol. 44, № 1. – P. 9-16.

146. Including dental professionals in the multidisciplinary treatment team of head and neck cancer patients improves long-term oral health status / K. Bertl,

Ph. Savvidis, E. B. Kukla [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2022. – Vol. 26, № 3. – P. 2937-2948.

147. Influence on the patient's oral hygiene depending on the treatment performed by either one or different pre-graduate practitioners – a randomized, controlled, clinical short-term trial / M. M. Herz, N. Celebi, T. Bruckner [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2022. – Vol. 26, № 8. – P. 5339-5350.

148. Inhibition of quorum sensing and biofilm formation in *chromobacterium violaceum* by fruit extracts of *passiflora edulis* / M. Venkatramanan, P. Sankar Ganesh, R. Senthil [et al.] // *American Chemical Society Omega*. – 2020. – № 5. – P. 25605-25616.

149. Integrating research into community practice-toward increased diversity in clinical trials / J. Woodcock, R. Araujo, T. Thompson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – № 385. – P. 1351-1353.

150. Kang, S. M. The susceptibility of oral bacteria to antibacterial photodynamic therapy / S. M. Kang, B. I. Kim // *Journal of Oral Microbiology*. – 2019. – № 63. – P. 108631. – <https://doi.org/10.1117/12.2507675>.

151. Kwon, T. Current concepts in the management of periodontitis / T. Kwon, I. B. Lamster, L. Levin // *International Dental Journal*. – 2021. – Vol. 71, № 6. – P. 462-476.

152. Kwon, T. Nonsurgical periodontal therapy based on the principles of cause-related therapy: rationale and case series / T. Kwon, D. M. Salem, L. Levin // *Quintessence International*. – 2019. – № 50. – P. 370-376.

153. Kwon, T. Home care is therapeutic. Should we use the term «Home-care Therapy» Instead of «Instructions»? / T. Kwon, J. C. W. Wang, L. Levin // *Oral Health Prev Dent*. – 2020. – № 18. – P. 397-398.

154. Könönen, E. Periodontitis: a multifaceted disease of tooth-supporting tissues / E. Könönen, M. Gursoy, U. K. Gursoy // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 8. – P. 1135. – <https://doi.org/10.3390/jcm8081135>.

155. Laleman, I. Novel natural product-based oral topical rinses and toothpastes to prevent periodontal diseases / I. Laleman, W. Teughels // *Periodontology* 2000. – 2020. – № 84. – P. 102-123.
156. Lang, N. P. Periodontal health / N. P. Lang, P. M. Bartold // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 45, № S20. – P. 9-16.
157. Leow, N. M. Recurrence and progression of periodontitis and methods of management in long-term care: a systematic review and meta-analysis / N. M. Leow, F. Moreno, D. Marletta // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2022. – Vol. 49, № 24. – P. 291-313.
158. Liaw, A. Comparing the periodontal tissue response to non-surgical scaling and root planing alone, adjunctive azithromycin, or adjunctive amoxicillin plus metronidazole in generalized chronic moderate-to-severe periodontitis: a preliminary randomized controlled trial / A. Liaw, C. Miller, A. Nimmo // *Dental journal of Australia*. – 2019. – № 64. – P. 145-152.
159. Liss, A. Abrahamsson K.H. Patient-reported experiences and outcomes following two different approaches for non-surgical periodontal treatment: a randomized field study / A. Liss, J. L. Wennstrom, M. Welander // *BMC Oral Health*. – 2021. – № 21. – P. 645-654.
160. Li, K. Expression of RUNX2 and MDM21 in rats with periodontitis under chronic intermittent hypoxia / K. Li, S. Dong, H. Zhang // *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. – 2016. – Vol. 9, № 8. – P. 781-785.
161. Lin, Y. L. The use of sel-ligating appliance can reduce inflammatory response to orthodontic force and keep periodontal health in orthodontic treatment / Y. L. Lin, F. Fang, X. N. Chen // *American Journal of Translational Research*. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 11680-11688.
162. Liu, Z. Overview of physical and pharmacological therapy in enhancing bone regeneration formation during distraction osteogenesis / Z. Liu, Q. Liu // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2022. – № 10. – P. 837430. – <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.837430>.

163. Liss, A. Patient-reported experiences and outcomes following two different approaches for non-surgical periodontal treatment: a randomized field study / A. Liss, Ja. L. Wennström // *BMC Oral Health*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1-13. – <https://doi.org/10.1186/s12903-021-02001-4>.
164. Liu, C. Soy isoflavones alleviate periodontal destruction in ovariectomized rats / C.Liu, H.Bai, Y.Zhang // *Journal of Periodontal Research*. – 2022. – Vol. 57, № 3. – P. 519-532.
165. Liu, S. Association between odontogenic conditions and maxillary sinus abnormalities: a retrospective cone-beam computed-tomographic study / S. Liu, X. Chen // *Annals of palliative medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 365-375.
166. Loos, B. G. The role of inflammation and genetics in periodontal disease / B. G. Loos, T. E. Van Dyke // *Periodontology 2000*. – 2020. – № 83. – P. 26-39.
167. Low-level laser irradiation (810 nm) with toluidinblue photosensitizer promotes proliferation and differentiation of human oral fibroblasts evaluated in vitro / S. W. Sirak, F. Entschladen, E. W. Shchetinin [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2015. – Vol. 42, № S17. – P. 328a. – <https://doi.org/10.1111/jcpe.12399>.
168. Machtei, E. E. The use of 2 antibiotic regimens in aggressive periodontitis: comparison of changes in clinical parameters and gingival crevicular fluid biomarkers / E. E. Machtei, M. N. Younis // *Quintessence International*. – 2021. – № 39. – P. 811-819.
169. Marchesan, J. T. Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics / J. T. Marchesan, M. S. Girnary, K. Moss // *Periodontology 2000*. – 2020. – № 82. – P. 93-114.
170. Massive data analyses show negative impact of type 1 and 2 diabetes on the outcome of periodontal treatment / M. Raedel, B. Noack, H. Priess [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 2037-2043.
171. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation / F. Cavalla, P. Hernández-Rios, T. Sorsa [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – № 18. – P. 440-448.

172. Mills, M. P. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on the efficacy of laser therapy used alone or as an adjunct to nonsurgical and surgical treatment of periodontitis and peri-implant diseases / M. P. Mills, P. S. Rosen, L. Chambrone // *Journal of Periodontology*. – 2018. – № 89. – P. 737-742.

173. Miron, R. J. Effect of enamel matrix derivative liquid on osteoblast and periodontal ligament cell proliferation and differentiation / R. J. Miron, F. Chandad, D. Buser // *Journal of Periodontology*. – 2016. – № 87. – P. 91-99.

174. Moraes, R. M. Response of the periodontal tissues to  $\beta$ -adrenergic stimulation / R. M. Moraes, F. Elefteriou, A. L. Anbinder // *Life Sciences*. – 2021. – № 281. – P. 119776. – <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119776>.

175. Monsarrat, P. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers / P. Monsarrat, A. Blaizot, P. Kémoun // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2023. – № 46. – P. 390-400.

176. Müller, V.C. Risk factors for recurrence of periodontal disease in patients in maintenance care in a private practice / V. C. Müller, A. Megally, G. Campanile // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2019. – Vol. 46, № 19. – P. 918-926.

177. Nascimento, P. C. Effects of chronic ethanol consumption and ovariectomy on the spontaneous alveolar bone loss in rats / P. C. Nascimento, L. O. Bittencourt, S. O. Pinto // *International Journal of Dentistry*. – 2020. – Vol. 15, № 3. – P. 1-7. – <https://doi.org/10.1155/2020/8873462>.

178. Needleman, I. Outcomes of periodontal therapy: Strengthening the relevance of research to patients. A co-created review / I. Needleman, N. Almond // *Periodontology 2000*. – 2023. – № 11. – P. 234-248.

179. Nibali, L. Empirical or microbiologically guided systemic antimicrobials as adjuncts to nonsurgical periodontal therapy? A systematic review / L. Nibali, V. Koidou, T. Hamborg // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2019. – № 46. – P. 999-1012.

180. 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. – № 452. – P. 63-70.

181. Non-surgical periodontal therapy effectively improves patient-reported outcomes: a systematic review / S. Khan, T. Khalid, S. Bettiol [et al.] // *International Journal of Dental Hygiene*. – 2021. – № 19. – P. 18-28.

182. Oliveira, A. M. S. D. Azithromycin and full-mouth scaling for the treatment of generalized stage III and IV periodontitis: a 6-month randomized comparative clinical trial / A. M. S. D. Oliveira, F. O. Costa, L. M. R. Nogueira // *Brazilian Dental Journal*. – 2019. – № 30. – P. 429-436.

183. Palaiologou, A. Dentist-patient communication of treatment outcomes in periodontal practice: a need for dental patient-reported outcomes / A. Palaiologou, G. A. Kotsakis // *Journal of Evidence-based Dental Practice*. – 2020. – № 20. – P. 101443. – <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2020.101443>.

184. Periodontal disease as a function of life events stress / L. W. Green, W. W. Tryon, B. Marks [et al.] // *Journal of Human Stress*. – 1986. – № 12. – P. 32-36.

185. Periodontal status, perceived stress, diabetes mellitus and oral hygiene care on quality of life: a structural equation modelling analysis / V. Machado, J. Botelho, L. Proença [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1-11. – <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01219-y>.

186. Prefabricated 3D allogenic bone block in conjunction with stem cell-containing subepithelial connective tissue graft for horizontal alveolar bone augmentation: a case report as proof of clinical study principles / W. D. Grimm, M. Plöger, I. Schau [et al.] // *Medical News of North Caucasus*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 175-178.

187. Regulatory T-lymphocytes in periodontitis: a translational view / C. Alvarez, C. Rojas, L. Rojas [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2018. – № 27. – P. 7806912. – <https://doi.org/10.1155/2018/7806912>.

188. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model / K. Nakajima, N. Hamada, N. Takahashi [et al.] // *Journal of Periodontal Research*. – 2006. – Vol. 41, № 6. – P. 527-534.

189. Salvi, G. E. Adjunctive laser or antimicrobial photodynamic therapy to non-surgical mechanical instrumentation in patients with untreated periodontitis: a systematic review and meta-analysis / G. E. Salvi, A. Stahli, J. C. Schmidt // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2020. – № 47. – P. 176-198.

190. Sanz, M. Treatment of stage I-III periodontitis-the EFP S3 level clinical practice guideline / M. Sanz, D. Herrera, M. Kebschull// *Journal of Clinical Periodontology*. – 2020. – Vol. 47, № S22. – P. 4-60.

191. Severe alveolar bone resorption in felty syndrome: a case report / S. Morikawa, Y. Miyashita, M. Nasu [et al.] // *Journal of Medical Case Reports*. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 1-7. – <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03703-1>.

192. Sclerostin antibody stimulates periodontal regeneration in large alveolar bone defects / Y. Yao, F. Kauffmann, S. Maekawa [et al.] // *International Journal of Scientific Reports*. – 2020. – № 10. – P. 16217. – <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73026-y>.

193. Stress increases periodontal inflammation / C. Rivera, F. Monsalve, I. Suazo [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 883-888.

194. Systemic disease or periodontal disease? Distinguishing causes of gingival inflammation: a guide for dental practitioners. Part 1: immune-mediated, autoinflammatory, and hereditary lesions / J. Hirschfeld, J. Higham, D. Chatzistavrianou [et al.] // *British Dental Journal*. – 2019. – Vol. 227, № 11. – P. 961-966.

195. Talmac, A. C. Efficacy of gaseous ozone in smoking and non-smoking gingivitis patients / A. C. Talmac // *Irish Journal of Medical Science*. – 2021. – № 190. – P. 325-333.

196. The oral microbiome in alcohol use disorder: a longitudinal analysis during inpatient treatment / J. J. Barb, K. A. Maki, N. Kazmi [et al.] // *Journal of Oral Microbiology*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 2004790. – <https://doi.org/10.1080/20002297.2021.2004790>.

197. The rationale and potential for using lactobacillus in the management of periodontitis / J. Wang, Y. Liu, W. Wang [et al.] // *Journal of Microbiology*. – 2022. – Vol. 60, № 4. – P. 355-363.
198. The lived experience of performing a periodontal treatment in the context of general dentistry / A. Milosavljevic, E. Wolf, M. Englander [et al.] // *BDJ Open*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 1-7. – <https://doi.org/10.1038/s41405-021-00059-4>.
199. The influence of chronic stress imposed on pregnant rats on the induced bone loss in their adult offspring / A. Semenoff-Segundo, A. H. Borges, F. L. Pedro [et al.] // *Archives of Oral Biology*. – 2012. – Vol. 57, № 5. – P. 477-482.
200. Teughels, W. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: a systematic review and meta-analysis / W. Teughels, M. Feres, V. Oud // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2020. – Vol. 47, № 22. – P. 257-281.
201. Tunheim, E. G. Role of hormones in bone remodeling in the craniofacial complex: A review / E. G. Tunheim, H. E. Skallefold, D. Rokaya // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 210-217.
202. Williams, R. C. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology / R. C. Williams, S. Offenbacher // *Periodontology 2000*. – 2023. – Vol. 49, № 23. – P. 9-12.
203. Wong, L. B. Periodontal disease and quality of life: umbrella review of systematic reviews / L. B. Wong, A. U. Yap, P. F. Allen // *Journal of Periodontal Research*. – 2021. – № 56. – P. 1-17. – <https://doi.org/10.1111/jre.12805>.
204. Zhao, H. Adjunctive subgingival application of chlorhexidine gel in nonsurgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis / H. Zhao, L. Hu, L. Zhao // *BMC Oral Health*. – 2020. – № 20. – P. 34-40.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Рисунок 1. Планирование и выполнение экспериментальной части исследования на лечебно-лабораторной базе вивария ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России ..... | 40 |
| Таблица 1. Дизайн исследования (экспериментальные, клинические и лабораторные этапы).....                                                            | 40 |
| Рисунок 2. Схема-дизайн первой серии эксперимента с формированием «гиподинамической» модели хронического пародонтита.....                            | 43 |
| Рисунок 3. Схематичное изображение стресс-индуцирующего устройства .....                                                                             | 44 |
| Рисунок 4. Этапы экспериментального исследования гиподинамической модели пародонтита в первой серии эксперимента.....                                | 46 |
| Рисунок 5. Схема-дизайн второй серии эксперимента с формированием «углеводной» модели хронического пародонтита.....                                  | 47 |
| Рисунок 6. Этапы хирургического вмешательства во второй серии эксперимента.....                                                                      | 49 |
| Рисунок 7. Пародонтальные зонды .....                                                                                                                | 53 |
| Рисунок 8. Пирамидальный индентор для измерения микротвердости костной ткани по Vickers.....                                                         | 58 |
| Рисунок 9. Картирование поверхности образца костной ткани челюсти при оценке микротвердости по Vickers.....                                          | 59 |
| Рисунок 10. Сканирующий электронный микроскоп Magellan XHR 400L FE-SEM-21.....                                                                       | 62 |
| Рисунок 11. Микрофотограмма равномерной (физиологической) атрофии альвеолярного отростка в группе интактных животных .....                           | 67 |
| Рисунок 12. Микрофотограмма патологической атрофии альвеолярного отростка в контрольной группе животных.....                                         | 68 |
| Рисунок 13. Микрофотограмма патологической атрофии альвеолярного отростка в группе сравнения животных .....                                          | 69 |

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Рисунок 14. Микрофотограмма патологической атрофии альвеолярного отростка в основной группе животных.....                                                               | 70 |
| Рисунок 15. Микрофотограмма тканей пародонта крысы основной и контрольной группы через 120 суток после начала эксперимента.....                                         | 71 |
| Рисунок 16. Микропрепараты биоптатов челюстей крыс у групп после формирования «гиподинамической» модели пародонтита и через 60 суток после начала терапии .....         | 72 |
| Рисунок 17. Микропрепараты биоптатов челюстей крыс 3-ей и 4-ой групп после формирования «гиподинамической» модели пародонтита через 60 суток после начала терапии ..... | 74 |
| Рисунок 18. Микропрепараты биоптатов челюстей крыс 4-ой группы после формирования «гиподинамической» модели пародонтита через 120 суток после начала терапии .....      | 75 |
| Рисунок 19. Микропрепараты биоптатов челюстей крыс 3-ей и 4-ой групп после формирования «гиподинамической» модели пародонтита через 60 суток после начала терапии ..... | 76 |
| Таблица 2. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) в различных зонах нижней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии.....               | 78 |
| Рисунок 20. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) в различных зонах нижней челюсти при гиподинамическом стрессе до терапии.....                      | 78 |
| Рисунок 21. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) в различных зонах нижней челюсти при гиподинамическом стрессе после терапии .....                  | 79 |
| Таблица 3. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) в различных зонах верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии .....             | 80 |
| Рисунок 22. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) в различных зонах верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до терапии .....                    | 80 |
| Рисунок 23. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) в различных зонах верхней челюсти при гиподинамическом стрессе после терапии .....                 | 81 |

|                                                                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Рисунок 24. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) межзубных костных перегородок нижней и верхней челюсти, измеренные до и после терапии при гиподинамическом стрессе .....             | 82  |
| Рисунок 25. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) альвеолярной части нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии..                                        | 83  |
| Таблица 4. Долевое соотношения средних значений микротвердости в различных зонах нижней и верхней челюстей при гиподинамическом стрессе до и после терапии .....                                          | 84  |
| Рисунок 26. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) тела нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии .....                                                  | 85  |
| Рисунок 27. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) угла нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии .....                                                  | 86  |
| Рисунок 28. Средние значения микротвердости (в кгс/мм <sup>2</sup> ) головки мышечкового отростка нижней и верхней челюсти при гиподинамическом стрессе до и после терапии.....                           | 87  |
| Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа между средними значениями микротвердости различных зон нижней и верхней челюсти животных с гиподинамическим стрессом по сравнению с интактной группой..... | 88  |
| Рисунок 29. Микропрепараты тканей пародонта крысы в области второго моляра нижней челюсти в контрольной и основной группах через 7 суток, 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства.....            | 92  |
| Рисунок 30. Микропрепараты тканей пародонта крысы в области второго моляра нижней челюсти в основной группе через 2 и 6 месяцев после хирургического вмешательства .....                                  | 93  |
| Рисунок 31. Микропрепараты тканей пародонта крысы в области первого моляра в контрольной и основной группах через 7 суток, 1, 2 и 6 месяцев после начала эксперимента .....                               | 95  |
| Рисунок 32. Результаты клинического обследования больного С. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 14 суток после начала лечения .....                    | 107 |

|                                                                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Рисунок 33. Результаты микробиологического обследования больного С. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 14 суток после начала лечения ..... | 108 |
| Рисунок 34. Результаты рентгенологического (а) и клинического обследования больного С. через 4 и 8 месяцев после начала лечения .....                                                         | 108 |
| Рисунок 35. Результаты микробиологического обследования больного К. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 30 суток после начала лечения ..... | 109 |
| Рисунок 36. Результаты рентгенологического обследования больного К. до начала лечения и 12 месяцев после начала лечения.....                                                                  | 110 |
| Рисунок 37. Результаты рентгенологического обследования больного К. до начала лечения и через 12 месяцев после начала лечения.....                                                            | 111 |
| Рисунок 38. Результаты клинического обследования больной Ж. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и после снятия зубных отложений.....                | 112 |
| Рисунок 39. Результаты микробиологического обследования больной Ж. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 30 суток после начала лечения .....  | 113 |
| Рисунок 40. Результаты клинического обследования больного У. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 14 суток после начала лечения .....        | 120 |
| Рисунок 41. Результаты микробиологического обследования больного У. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 30 суток после начала лечения ..... | 121 |
| Рисунок 42. Результаты рентгенологического обследования больного У. до начала лечения и через 6 месяцев после начала лечения.....                                                             | 121 |
| Рисунок 43. Результаты клинического обследования больной Д. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 14 суток после начала лечения.....          | 123 |

|                                                                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Рисунок 44. Результаты микробиологического обследования больной Д. с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени до начала лечения и через 14 суток после начала лечения .....                     | 123 |
| Рисунок 45. Результаты рентгенологического обследования больной Д. до начала лечения и через 6 месяцев после начала лечения.....                                                                                 | 124 |
| Таблица 6. Результаты определения пародонтологического статуса больных контрольной и основной групп до начала лечения (n=114) .....                                                                              | 127 |
| Рисунок 46. Результаты объективного инструментального обследования пациентов основной и контрольной групп до начала лечения.....                                                                                 | 128 |
| Рисунок 47. Результаты рентгенологического обследования пациентов основной и контрольной групп до начала лечения .....                                                                                           | 129 |
| Рисунок 48. Динамика изменения средних цифровых показателей глубины пародонтального кармана, потери эпителиального прикрепления и высоты межзубных костных перегородок (в мм) у больных контрольной группы ..... | 130 |
| Таблица 7. Результаты определения пародонтологического статуса больных контрольной группы через 1 и 6 месяцев после начала лечения (n=36) .....                                                                  | 131 |
| Рисунок 49. Динамика изменения средних цифровых показателей глубины пародонтального кармана, потери эпителиального прикрепления и высоты межзубных костных перегородок (в мм) у больных основной группы .....    | 133 |
| Таблица 8. Результаты определения пародонтологического статуса больных основной группы через 1 и 6 месяцев после начала лечения (n=78) .....                                                                     | 134 |
| Таблица 9. Значение пародонтальных индексов и показателей металлпротеиназы внеклеточного матрикса в основной и контрольной группах до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения .....                  | 138 |
| Рисунок 50. Динамика изменение пародонтальных индексов и показателей металлпротеиназы внеклеточного матрикса в основной и контрольной группах до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения.....        | 139 |
| Рисунок 51. Динамика изменения значений индекса зубной бляшки до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....                                                      | 140 |

|                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Рисунок 52. Динамика изменения значений индекса кровоточивости до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....                           | 141 |
| Рисунок 53. Динамика изменения значений глубины пародонтального кармана при зондировании до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах ..... | 142 |
| Рисунок 54. Динамика изменения значений матриксной металлопротеиназы в слюне до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....             | 143 |
| Рисунок 55. Изменение значений индекса зубной бляшки до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....                                     | 144 |
| Таблица 10. Изменение значений индекса зубной бляшки до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....                                     | 145 |
| Рисунок 56. Изменение значений индекса кровоточивости до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....                                    | 146 |
| Таблица 11. Изменение значений индекса кровоточивости до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....                                    | 146 |
| Рисунок 57. Изменение значений глубины пародонтального кармана при зондировании до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....          | 148 |
| Таблица 12. Изменение значений глубины пародонтального кармана при зондировании до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....          | 148 |
| Рисунок 58. Изменение значений уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....    | 149 |
| Таблица 13. Изменение значений уровня активности матриксной металлопротеиназы в слюне до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах .....    | 150 |

|                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Таблица 14. Сравнение относительного снижения значений пародонтальных индексов и показателя активности ММР-8 в слюне в основной и контрольной группах .....     | 151 |
| Рисунок 59. Изменение средних значений разницы показателей пародонтальных индексов и показателя активности ММР-8 в слюне в основной и контрольной группах ..... | 152 |
| Рисунок 60. Долевое соотношение разницы значений пародонтальных индексов и показателя активности ММР-8 в слюне в контрольной группе .....                       | 153 |
| Таблица 15. Долевое соотношение разницы значений пародонтальных индексов и показателя активности ММР-8 в слюне в основной и контрольной группах .....           | 154 |
| Рисунок 61. Долевое соотношение разницы значений пародонтальных индексов и показателя активности ММР-8 в слюне в основной группе .....                          | 155 |
| Рисунок 62. Причины возникновения пародонтита .....                                                                                                             | 158 |

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение А

## Патенты на изобретения



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
**№ 2830655****СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА И  
ПЕРИИМПЛАНТИТА**

Патентообладатели: *Сирак Сергей Владимирович (RU), Перикова Мария Григорьевна (RU), Сирак Екатерина Сергеевна (RU), Сирак Александр Сергеевич (RU)*

Авторы: *Сирак Сергей Владимирович (RU), Перикова Мария Григорьевна (RU), Сирак Екатерина Сергеевна (RU), Сирак Александр Сергеевич (RU), Ленев Вадим Николаевич (RU), Арутюнова Алина Павловна (RU), Романенко Алина Рашитовна (RU)*

Заявка № 2023131236

Приоритет изобретения **27 ноября 2023 г.**Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений  
Российской Федерации **25 ноября 2024 г.**Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает **27 ноября 2043 г.**

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Ю.С. Зубов*



## Патенты на полезные модели



## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 226639

**ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЗАЖИМ ДЛЯ УДЕРЖАНИЯ И  
ФИКСАЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО  
ТРАНСПЛАНТАТА**

Патентообладатели: *Сирак Сергей Владимирович (RU), Коннов Михаил Иванович (RU), Наумов Станислав Сергеевич (RU), Сирак Екатерина Сергеевна (RU), Сирак Александр Сергеевич (RU), Автономная некоммерческая организация высшего образования "Невинномысский медицинский институт" (АНО ВО "НМИ") (RU)*

Авторы: *Сирак Сергей Владимирович (RU), Коннов Михаил Иванович (RU), Наумов Станислав Сергеевич (RU), Сирак Екатерина Сергеевна (RU), Сирак Александр Сергеевич (RU), Ленев Вадим Николаевич (RU), Романенко Алина Рашитовна (RU), Щетинин Евгений Вячеславович (RU), Сирак Алла Григорьевна (RU), Коннов Иван Михайлович (RU), Францев Роман Сергеевич (RU)*

Заявка № 2023134993

Приоритет полезной модели 21 декабря 2023 г.

Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре полезных  
моделей Российской Федерации 14 июня 2024 г.

Срок действия исключительного права  
на полезную модель истекает 21 декабря 2033 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



## Нормативные документы, регламентирующие проведение учебных и экспериментальных работ с использованием лабораторных животных

### Нормативные документы, регламентирующие проведение учебных и экспериментальных работ с использованием лабораторных животных:

#### Российские

1. Вопросы касающиеся проведения ветеринарного надзора, регламентируется **ФЗ РФ** (о ветеринарии) № 4979-1 от 14.05.1993 г.
2. Приказ **Минздрава СССР** от 12.08.1977 г. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных.»
3. Приказ **МЗ РФ** от 01.04.2016 г. № 199-Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики.»
4. **РД-АПК 3.10.07.02-09** «Методические рекомендации содержания лабораторных животных в вивариях, научно-исследовательских институтов и учебных заведениях.» **Министерство сельского хозяйства РФ Москва, 2007 г.**
5. **СП 2.2.1.3218-14** «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально биологических клиник (вивариев)»
6. Приказ ректора **ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России** № 527 от 09.07.2015 г. «Об определении норм кормления лабораторных животных.»
7. **ГОСТ 33215-2014** от 07.01.2016 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур»
8. **СП 2.1.7.2790-10** от 09.12.2010 г. № 163 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами»
9. **ГОСТ 33044-2014** Принципы надлежащей лабораторной практики.» утвержден Приказом Федерального агентства по тех. Регулированию и метрологии № 1700-ст от 20.11.2014 г.), вступил в силу 01.08.2015 г.
10. **ГОСТ 33216-2014** «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами.»
11. **ГОСТ 33217-2014** «Правила работы с лабораторными хищными млекопитающими.»
12. **ГОСТ 33219-2014** «Правило работы с рыбами, амфибиями и рептилиями.»

#### Международные

13. Руководство по содержанию и использованию животных для экспериментов и в научных целях. **FELASA, 2007 г.**
14. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 "Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза"
15. Директива 2010/63/EU **ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА** от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях (Соответствует требованиям Европейской экономической зоны);
16. Решение коллегии евразийской экономической комиссии от 13 февраля 2018 г. N 27 «Об утверждении единых ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требований, предъявляемых к объектам, подлежащим ветеринарному контролю (надзору)»;
17. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях Страсбург, 18 марта 1986 года.