

На правах рукописи

Романенко Алина Рашитовна

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

3.1.7. Стоматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2025

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

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор
Сирак Сергей Владимирович.

Официальные оппоненты:

Михальченко Дмитрий Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, заведующий кафедрой;

Беленова Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра подготовки кадров высшей квалификации в стоматологии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 09 декабря 2025 года в 12.00 час. на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018).

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

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук,
профессор



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Teughels W., Feres M., Oud V., 2020; Wong L. B., Yap A. U., Allen P. F., 2021].

На первом этапе воспаление в тканях пародонта возникает вследствие бактериальной инвазии под действием микробных токсинов [Salvi G. E., Stahl A., Schmidt J. C., 2020], 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 [Tunheim E. G., Skallefold H. E., Rokaya D., 2023].

В этиологии и патогенезе хронического пародонтита, ведущего к резорбции альвеолярной кости, важное значение придают травматической окклюзии [Левченко И. М., Унаньян К. Г., Карпова В. М., 2021], микрогемодинамике [Лосев Ф. Ф., Кречина Е. К., Иванова Е. В. и др., 2023], микрофлоре патологических карманов [Мирсаева Ф. З., Ханов Т. В., Байкова А. Ю., 2022; Бажутова И. В., Исмагуллин Д. Д., Лямин А. В., 2023; Curtis M. A., 2023], липосахаридам грамотрицательных бактерий [73], металлопротеиназам [Грудянов А. И., Фоменко Е. В., Калюжин О. В., 2020; Cavalla F., Hernández-Rios P., Sorsa T. et al., 2017] и цитокинам биологических сред полости рта [Гонтарев С. Н., Гонтарева И. С., Цимбалистов А. В., 2023; Амхадова М. А., Петрухина Н. Б., Сандлер И. В. и др., 2023], 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 [Дорогина А. С., 2021; Захаров А. А., 2022; Oliveira A. M. S. D., Costa F. O., Nogueira L. M. R., 2019]. 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 [Иорданишвили А. К., Гук В. А., Головкин А. А. и др., 2020; Deeb J. G., Smith J., Grzech-Leśniak K., 2019; Marchesan J. T., Ginary M. S., Moss K., 2020]. Немаловажную роль в обосновании предлагаемых методов и средств терапии пародонтита исследователи отводят результатам лабораторных и экспериментальных исследований [Щетинин Е. В., Сирак С. В., Григорьянц Л. А. и др., 2015; Еловицова Т. М., Ермишина Е. Ю., Кошечев А. С., 2019; Сирак С. В., Щетинин Е. В., Петросян Г. Г., 2019; Шерегов А. Х., Мустафаев М. Ш., Хараева З. Ф., 2021; Нейзберг Д. М., Орехова Л. Ю., Лобода Е. С. и др., 2022].

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 [Ganguly A.,

Ian Ch. K., Sheshala R. et al., 2021; Barb J. J., Maki K. A., Kazmi N. et al., 2022]. 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» [Matsuyama Y., Listl S., Jürges H. et al., 2021] или «пероксидазная» [Teughels W., Feres M., Oud V., 2020], «иммунодепрессивная» [Янушевич О. О., Атрушкевич В. Г., Айвазова Р. А. и др., 2016], «фосфолипазная» [Гатило И. А., Кобылкина Т. Л., Перикова М. Г., 2021], «углеводная» [Monsarrat P., Blaizot A., Kémoun P., 2023], «гиподинамическая» или «стрессорная» [Сирак С. В., Щетинин Е. В., Петросян Г. Г. и др., 2018; Peruzzo D. C., Benatti B. B., Antunes I. B. et al., 2008; Hildebrand H. C., Epstein J., Larjava H., 2020].

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 [Орехова Л. Ю., Лобода Е. С., 2023], некоторые исследования указывают на способность озона стимулировать процессы регенерации и заживления поврежденных тканей пародонта [Кубышкина К. П., Олейник О. И., Красникова О. П. и др., 2018; Ахмедбаева С. С., Волков А. Г., Дикопова Н. Ж. и др., 2020; Deepthi R., Bilichodmath S., 2020; Leow N. M., Moreno F., Marletta D., 2022]. 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 [Митронин А. В., Володина Е. В., Апарина Е. А. и др., 2021].

При определении результатов в рамках интегральной оценки клинической эффективности проводимой терапии пародонтита важна роль морфофункциональных предикторов [Еделев Д. А., Рябцун О. И., Нагорнев С. Н., 2019], таких, как β -дефензин-2 в десневой жидкости [Тихомирова Е. А., Атрушкевич В. Г., Линник Е. В. и др., 2022; Aida N., Keda K., Nakae S. et al., 2023], а также высокочувствительных маркеров и биохимических показателей, таких, например, как матриксные металлопротеиназы внеклеточного матрикса (MMP-8) [Казеко Л. А., Захарова З. В., Бенеш Ю. Д., 2023; Cavalla F., Hernández-Rios P., Sorsa T. et al., 2017; Nardi G. M., Cesarano F., Papa G. et al., 2020]. Также большое значение исследователи придают изменению показателей метаболизма костной ткани, как одному из ведущих критериев эффективности лечения генерализованного пародонтита [Успенская О. А., Качесова Е. С., Абасия С. Р. и др., 2021; Liu Z., Liu Q., 2022].

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 [Быков И. М., Сирак А. Г., Сирак С. В., 2013; Aida N., Keda K., Nakae S. et al., 2023]. 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 A 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 MMP-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.

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 H. Loe (PI), кровоточивости по Muhlemann-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.

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 10³ КОЕ/мл (КОЕ - колониеобразующие единицы).

Выявленные закономерности наличия прямой корреляционной связи между уровнем активности матриксной металлопротеиназы в слюне с величиной PI ($r=0,922$), PBI ($r=0,883$) и обратной корреляционной связью 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 β -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 микротвердометра 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 χ^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 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.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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.



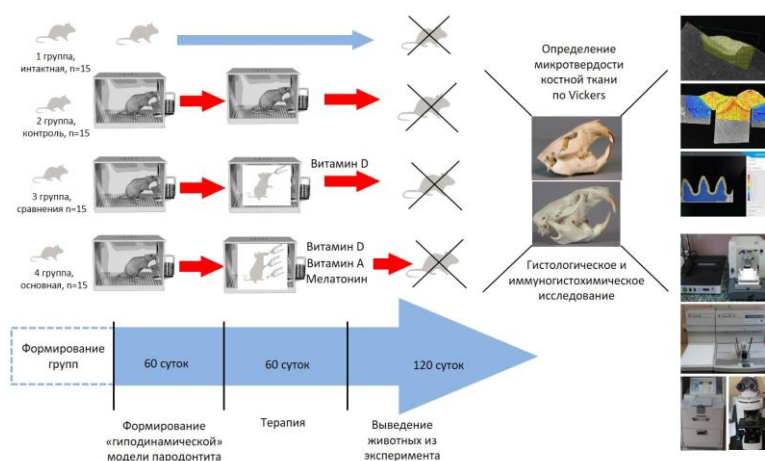
Примечание – а – подготовка к проведению эксперимента; б – выполнение эксперимента
Рисунок 1 – Планирование и выполнение экспериментальной части исследования на лечебно-лабораторной базе вивария ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России

Экспериментальные исследования (рисунок 1) 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.

Материалы и методы экспериментальной части исследования

«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

«Гиподинамическую» модель пародонтита у крыс моделировали по авторской методике, позволяющей радикально ограничивать двигательную и жевательную нагрузку на организм животного. Моделирование патологии осуществляли путем использования стресс-индуцирующего устройства: каждую крысу помещали в клетку, площадью 0,018 м² на особь.

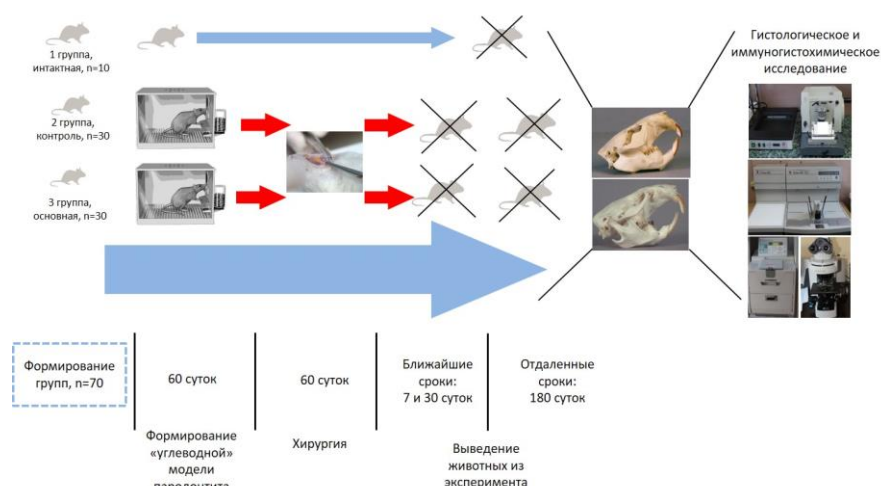
Животные контрольной группы (2-я группа) находились в условиях гиподинамического стресса без терапии, крысы группы сравнения (3-я группа) в условиях гиподинамического стресса получали на протяжении всего эксперимента витамин D (Аквдетрим®), из расчета 200 МЕ/кг массы тела животного. Предварительно 1 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 (из расчета 10 мг/кг массы тела животного), витамины D (из расчета 200 МЕ/кг массы тела животного) и A (из расчета 500 МЕ/кг массы тела животного).

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,

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.

«Углеводная» модель пародонтита. Во 2-ой серии эксперимента использовано 70 взрослых белых лабораторных крыс-самцов, весом 150-200 г, распределенных рандомизированным способом (метод «конвертов») по 3 исследовательским группам: основной, контрольной и интактной (рисунке 3).



Примечание – согласно рекомендациям ARRIVE

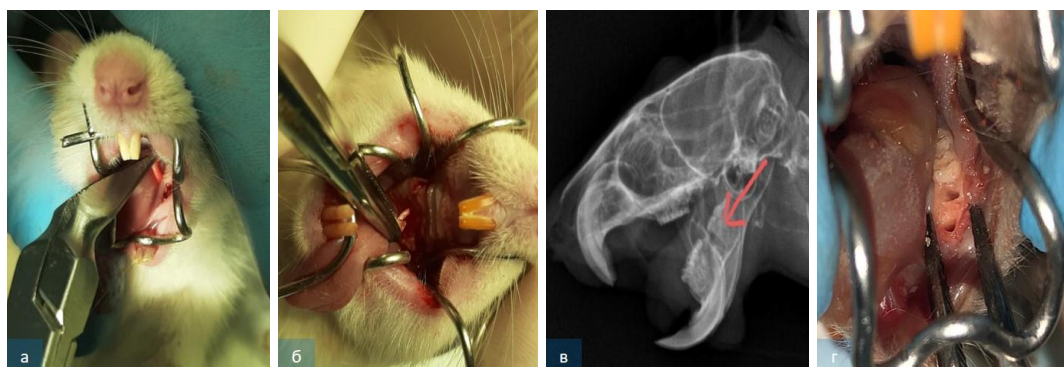
Рисунок 5 – Схема-дизайн второй серии эксперимента с формированием «углеводной» модели хронического пародонтита

Основную и контрольную группы составили 60 животных (по 30 особей соответственно), у которых формировали хронический пародонтит по авторской методике. Суть метода: «углеводная» модель пародонтита предполагает создание дисбактериоза в полости рта за счет внутримышечного введения линкомицина гидрохлорида дозой 30 мг 100 г веса животного и локального поражения десен и тканей преддверия рта аппликацией суспензии пчелиного яда в дозе 2 мг на 100 г 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 4а), с использованием роторасширителя авторской разработки (рисунок 4б). В основной группе (n=30) рану заполняли гранулами двухфазной кальцийфосфатной керамики, состоящей из β -трикальцийфосфата и гидроксиапатита кальция в соотношении 1:3. В контрольной группе животных (n=30) 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 4в) и подвижности зубов 2-3 степени (рисунок 4г). Интактную группу составили 10 животных.



Примечание – а – использование пародонтального миниэкстрактора (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 4 –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 участвующие в эксперименте содержались в индивидуальных проветриваемых клетках под искусственным освещением с 12-и часовым циклом день/ночь, без ограничения пищи и воды, никогда не подвергались воздействию иных тестов и лекарственных препаратов, кроме предусмотренных дизайном эксперимента.

Методы гистологического и иммуногистохимического анализа экспериментального материала. Для выявления антигенов проводили серию иммуногистохимических реакций с использованием специфических мышиных 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).

Материалы и методы клинического исследования

В зависимости от проводимого лечения все 114 пациентов ХГПССТ разделены на 2 группы: *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 %). Для уточнения полученных данных дополнительно обследовали 18 пациентов с интактным пародонтом.

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, вычисляли суммарный гигиенический индекс Грина-Вермилльона (Green, Vermillion, 1960) с учетом 2 компонентов – зубного налета и зубного камня; папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) средний (Shour I., Massler M., 1947) и папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс; по Parma (Parma C., 1960), первый из которых характеризует интенсивность воспалительного процесса, а второй – его распространенность (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс по Parma); определяли степень подвижности зубов по шкале Миллера в модификации Флезара (Fleszar A., 1980), а также осуществляли рентгенологический контроль с измерением средних показателей высоты межзубных костно-альвеолярных перегородок.

Для определения локального пародонтального статуса выбраны индексы PI – индекс зубной бляшки по Silness (1964) и H. Loe (1967), PBI (papilla bleeding index) – индекс кровоточивости по Muhlemann-Sukser (1975), дополнительно оценивали глубину пародонтальных карманов при зондировании с помощью градуированного пуговчатого пародонтального зонда (Williams) и фуркационного зонда (Nabers), рисунок 5. Осмотр полости рта производили, 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). 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). 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.

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, предусмотренная клиническими рекомендациями при диагнозе ХГП. 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: *мелатонин* (Мелаксен) – 3 мг внутрь вечером с 18.00 до 19.00; *эргокальциферол* – начальная доза для всех пациентов – 5000 МЕ (международные единицы) 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, а 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; *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), после предварительного скейлинга и рутплейнинга в пародонтальный карман вводили саморассасывающуюся нить, пропитанную лечебным раствором:

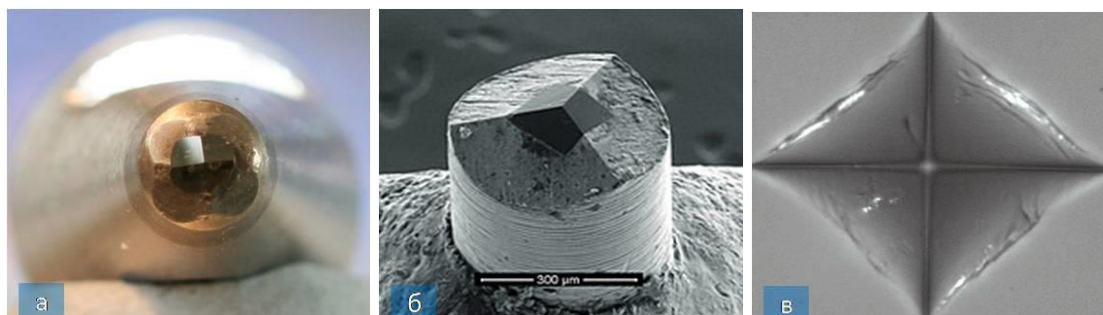
1-я схема (у больных ХГПССТ без выраженных явлений резорбции альвеолярной кости): для получения раствора в стерильной чашке Петри смешивали 50 частей раствора коллоидного серебра, 30 частей β -трикальцийфосфата и 15 частей полифосфата натрия, затем к полученному раствору добавляли жидкий озон (от 1 до 5 частей). Все компоненты готового лечебного раствора для пропитывания рассасывающейся нити имели мелкодисперсный характер, что позволяло добиться однородной консистенции.

2-я схема (у больных ХГПССТ с выраженными явлениями резорбции альвеолярной кости): 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.

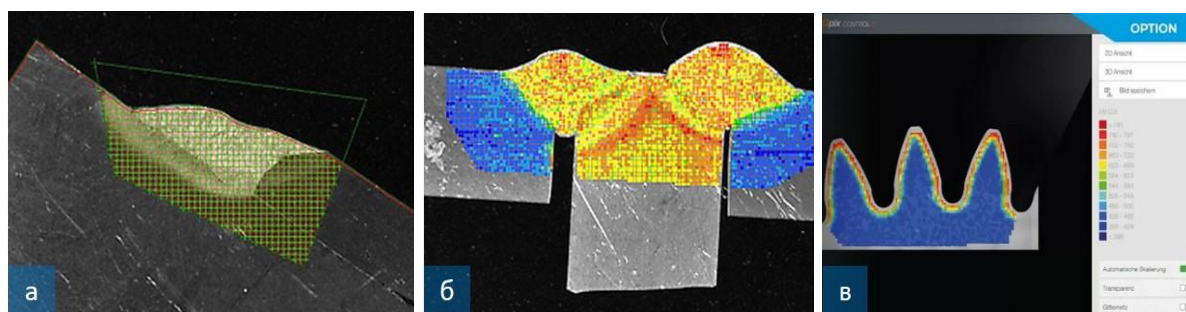
Всем пациентам основной и контрольной групп проводилась стандартная системная противовоспалительная и антибактериальная терапия (азитромицин, макролиды, нестероидные противовоспалительные средства).

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.

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 6) в диапазоне тестовых нагрузок 0,00245- 613,1 Н с картированием поверхности исследуемых образцов в 2D/3D формате (рисунок 7).



Примечание – а, б – по Vickers; в – отпечаток отиска индентора при увеличении x300
Рисунок 6 – 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 7 – Картирование поверхности образца костной ткани челюсти при оценке микротвердости по Vickers

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

Материал и методы биохимического исследования. Оценку уровня активности MMP-8 в ротовой жидкости (слюне) и десневой жидкости анализировали с помощью PerioSafe[®] (Dentagnostics, Jena, Germany) – диагностического теста для

предотвращения пародонтальных заболеваний, который указывает на риск прогрессирующей дегенерации тканей пародонта.

Материал и методы микробиологического исследования. Для идентификации пародонтопатогенной микрофлоры (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и др.) 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. 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). 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.

Материалы и методы электронно-микроскопического исследования. Электронно-микроскопическое исследование проводили на сканирующем электронном микроскопе 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.

Материалы и методы статической обработки данных. Статистическую обработку данных проводили в компьютерной программе BIOSAT v 3.03, с использованием критерия χ^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 ($n=4$).

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 $<0,8$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате проведенного исследования эффективности разработанного фармакотерапевтического комплекса при атрофии пародонта и альвеолярной кости челюсти крыс на «гиподинамической» и «углеводной» моделях хронического пародонтита, на основании ультрамикроскопического, патогистологического,

иммунологического и биомеханического исследования микротвердости костной ткани установлено:

- 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;

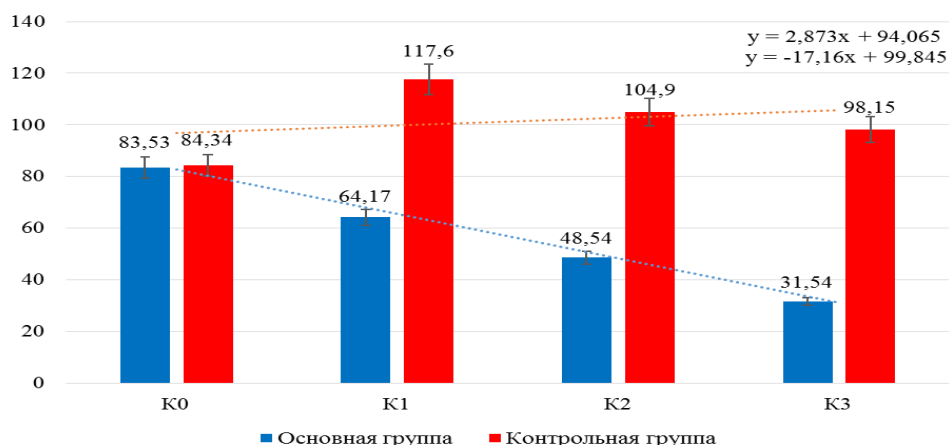
- при иммуногистологическом исследовании биоптатов тканей пародонта подтвердило наличие важных элементов мезенхимального компартамента, находящихся в процессе репрограммирования, активированного под действием разработанного фармакотерапевтического комплекса, о чем свидетельствует обнаружение в биоптатах зубочелюстных блоков крыс основной группы трипотенциальных адипоцитарных, остеобластных и хондроцитарных клеток-предшественников, круглых клеток CD45⁺/CD34⁺ и удлинённых 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. 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.

По результатам опытно-конструкторских исследований при 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.



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

Рисунок 8 – Динамика изменения значений матричной металлопротеиназы в слюне до лечения, через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения в контрольной и основной группах

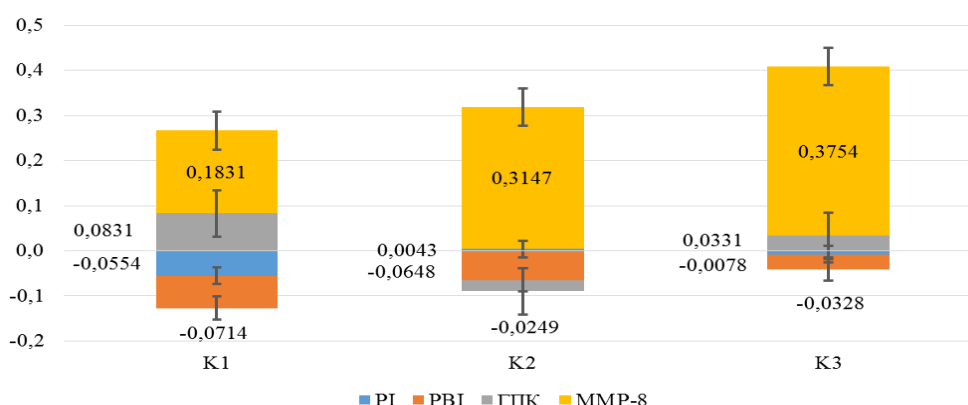
При сравнительной оценке уровня значения пародонтальных индексов и уровня активности матричной металлопротеиназы в слюне больных (рисунок 8) основной и контрольной групп через 1, 2 и 3 месяца после начала терапии разработанным фармакотерапевтическим комплексом выявлено их снижение в основной группе и повышение в контрольной. В основной группе обнаружено постепенное снижение содержания матричной металлопротеиназы в слюне – от 83,53 до начала лечения до 31,54 к концу 3 месяца лечения. В контрольной группе обнаружен рост показателей 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.

Проведенное исследование в основной группе показало наличие сильной прямой корреляционной связи между уровнем активности матричной металлопротеиназы в слюне с величиной индексов зубной бляшки (PI) и кровоточивости (РВІ) $r=0,922$ 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.



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

Рисунок 9 – Долевое соотношение разницы значений пародонтальных индексов и показателя активности ММР-8 в слюне в основной 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 (рисунок 9). Наличие корреляционных связей исследуемых показателей активности матриксной металлопротеиназы в слюне с глубиной пародонтального кармана (ГПК) 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 кривой 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 счёт 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 отдалённые сроки (6 месяцев) иммунокомпетентные клетки локализованы в стенках сосудов микроциркуляторного русла, а также в микрососудах, расположенных в гемопоэтической 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 счёт 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, β -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, гидроксипатит кальция «Гидроксипатит 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в области создания новых и усовершенствования существующих методов терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта, включая методы с использованием физического и химико-физического принципов, отработке новых высокоинформативных способов диагностики данной патологии на ранних стадиях заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Использование иммуномодулирующих средств в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / **А. Р. Романенко**, А. А. Вафияди, А. Г. Тарабрина, Р. Г. Романенко // Неделя науки – 2017 (23-24 ноября 2017 года, Ставрополь) : материалы всероссийского молодежного форума с международным участием. – Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2017. – С. 297-298.
2. Особенности метаболизма тканей пародонта / **А. Р. Романенко**, А. Г. Тарабрина, Р. Г. Романенко, А. А. Вафияди // Неделя науки – 2017 (23-24 ноября 2017 года, Ставрополь) : материалы всероссийского молодежного форума с международным участием. – Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2017. – С. 342-343.
3. **Романенко А. Р.** Лечение пародонтита средней степени тяжести местными средствами / **А. Р. Романенко**, А. П. Арутюнова // День высокой стоматологии в Республике Беларусь – 2020 (3 апреля 2020 года, Минск) : материалы международной научно-практической конференции. – Минск, 2020. – С. 112-113.
4. Экспериментальное исследование влияния препарата мирамистина иммобилизованного на композиционном полисорбе на заживление раневой поверхности / Н. Э. Будзинский, А. П. Арутюнова, **А. Р. Романенко** [и др.] // Междисциплинарный подход к диагностике, лечению и профилактике заболеваний тканей пародонта у пациентов с сахарным диабетом (19-20 апреля 2022 года, Санкт-Петербург) : тезисы V Международной научно-практической конференции / под ред. проф. А.К. Иорданишвили. – СПб. : Изд-во «Человек», 2022. – С. 26-27.
5. Эффективность применения антиоксидантного препарата при экспериментальном хроническом пародонтите / Т. Л. Кобылкина, И. А. Гатило, **А. Р. Романенко** [и др.] // Междисциплинарный подход к диагностике, лечению и профилактике заболеваний тканей пародонта у пациентов с сахарным диабетом (19-20 апреля 2022 года, Санкт-Петербург) : тезисы V Международной научно-практической конференции / под ред. проф. А.К. Иорданишвили. – СПб. : Изд-во «Человек», 2022. – С. 52-53.
6. Ремоделирование костной ткани челюстей после хирургического лечения хронического пародонтита в эксперименте / С. В. Сирак, В. Н. Ленев, **А. Р. Романенко** [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 18, № 4. – С.401-406. (МБД Scopus)
7. Анализ эффективности вариантов противорецидивной терапии хронического генерализованного пародонтита: многоцентровое проспективное исследование / С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, **А. Р. Романенко** [и др.]// Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 278-282. (МБД Scopus)
8. Оценка эффективности комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом на основании индексной оценки состояния пародонта: экспериментальное рандомизированное неконтролируемое исследование / **А. Р. Романенко**, С. В. Сирак, З. К. Шаманова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 4. – С.18-27. (МБД Scopus)
9. Индексная оценка клинической эффективности иммуномодулирующей и остеотропной терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести: проспективное когортное исследование / Н. И. Быкова, С. В. Сирак, **А. Р. Романенко** [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 3. – С. 34-43. (МБД Scopus)
10. Оценка эффективности лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести по данным пародонтальных индексов /

А. Р. Романенко, С. В. Сирак, А. В. Арутюнов [и др.] // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2024. – Т. 8, № 3. – С. 393-406.

11. **Патент № 2830653** Российская Федерация, МПК А61К 33/00 (2006.01), А61К 33/06 (2006.01), А61К 33/38 (2006.01). Озонированный раствор коллоидного серебра для лечения пародонтита и периимплантита : № 2023131234 : заявл. 27.11.2023 : опубл. 25.11.2024 / С. В. Сирак, М. Г. Перикова, **А. Р. Романенко** [и др.] ; заявители и патентообладатели С. В. Сирак, М. Г. Перикова, Е. С. Сирак, А. С. Сирак. – 2024. – Бюл. № 33. – 11 с.

12. **Патент № 2830655** Российская Федерация, МПК А61К 31/02 (2006.01), А61К 31/728 (2006.01), А61К 33/06 (2006.01). Способ лечения пародонтита и периимплантита : № 2023131236 : заявл. 27.11.2023 : опубл. 25.11.2024 / С. В. Сирак, М. Г. Перикова, **А. Р. Романенко** [и др.] ; заявители и патентообладатели С. В. Сирак, М. Г. Перикова, Е. С. Сирак, А. С. Сирак. – 2024. – Бюл. № 33. – 11 с.

13. **Патент № 226639** Российская Федерация, МПК А61В 17/28 (2024.01). Хирургический зажим для удержания и фиксации соединительнотканного трансплантата : № 2023134993 : заявл. 21.12.2023 : опубл. 14.06.2024 / С. В. Сирак, М. И. Коннов, **А. Р. Романенко** [и др.] ; заявители и патентообладатели Автономная некоммерческая организация высшего образования «Невинномысский медицинский институт». – 2024. – Бюл. № 17. – 10 с.

14. **Патент № 225377** Российская Федерация, МПК А61D 15/00 (2024.01). Роторасширитель для лабораторных крыс : № 2023134994 : заявл. 21.12.2023 : опубл. 18.04.2024 / С. В. Сирак, С. П. Данников, **А. Р. Романенко** [и др.] ; заявители и патентообладатели Автономная некоммерческая организация высшего образования «Невинномысский медицинский институт». – 2024. – Бюл. № 11. – 11 с.

15. **Патент № 2827882** Российская Федерация, МПК А61L 27/14 (2006.01), А61L 27/54 (2006.01), А61К 9/06 (2006.01). Адгезивный гидрогель для скаффолд-матрицы : № 2024111767 : заявл. 26.04.2024 : опубл. 07.05.2025 / С. В. Сирак, С. Н. Алексеенко, **А. Р. Романенко** [и др.] ; заявители и патентообладатели Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2025. – Бюл. № 13. – 16 с.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГПК – глубина пародонтального кармана

КОЕ – колониеобразующие единицы

МЕ – международная единица

ХГПССТ – хронический генерализованный пародонтит средней степени

ARRIVE – Animal Research: Reporting In Vivo Experiments

MMP-8 – матриксная металлопротеиназа

PBI – индекс кровоточивости по Muhllemann-Sukser

PI – индекс зубной бляшки по Silness и H. Loe

Научное издание

Романенко Алина Рашитовна

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 06.10.2025.
Печать трафаретная. Формат 60х84 1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ №