

АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНСТВА»

На правах рукописи

Лашко Инна Сергеевна

**Клинико-микробиологическое обоснование местного лечения пародонтита
с использованием препарата широкого спектра действия Трекрезан**

14.01.14 – Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицински наук, доцент
Олесов Е.Е.

Москва – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Микробиологические методы исследования в стоматологии	10
1.2. Современные методы оценки состояния пародонта.....	15
1.3. Препараты для местного лечения заболеваний пародонта.....	26
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Состав и свойства иммуноадаптогена Трекрезан как основы Трекрезан дента	39
2.2. Методика микробиологического анализа влияния Трекрезан дента и Метрогил дента на пародонтопатогены	40
2.3. Методика изучения диагностических возможностей лазерной конверсионной диагностики состояния пародонта.	50
2.4. Методика клинической оценки эффективности Трекрезан дента при лечении хронического пародонтита	54
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	56
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	58
3.1. Экспериментальные исследования	58
3.1.1. Влияние Трекрезан дента и Метрогил дента на пародонтопатогены и <i>C. Albicans</i> по результатам микробиологического исследования	58
3.1.2. Микробиологическое сравнение чувствительности пародонтопатогенной микрофлоры к Трекрезан дента разной концентрации и к Метрогил дента	81
3.2. Клинические исследования.....	87

3.2.1. Лазерная конверсионная диагностика (флюоресцентная составляющая) состояния пародонта в норме и при генерализованном пародонтите средней степени тяжести	87
3.2.2. Клиническая эффективность Трекрезан дента при лечении пациентов с хроническим пародонтитом в сравнении с Метрогил дента.....	96
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	117
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования Научные исследования в области стоматологии нередко посвящены проблеме профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта, что отражает высокую актуальность и нерешённость многих аспектов пародонтопатологии [Зорина О.А. с соавт., 2017; Кречина Е.К., Смирнова Т.Н., 2017; Орехова Л.Ю. с соавт., 2018; Янушевич О.О., Дмитриева Л.А. с соавт., 2016; Abdrakhmanov A.K., Yakovleva G.Y., 2016; Abduljabbar T., Vohra F. et al., 2017]. Если купированные воспаления в маргинальной десне, характерного для гингивита, происходит после профессиональной гигиены и повышения результативности индивидуальной гигиены рта, то распространение воспаления вглубь пародонта, вдоль групп зубов и, особенно, всех зубов (хронический генерализованный пародонтит) резко снижает эффективность лечения [Григорович Э.Ш., 2016; Заболотнева С.В., 2018; Митронин А.В., Дмитриева Л.А. с соавт., 2015; Мокрова Е.А., 2016; Овсянникова А.А., 2019; Солдатова Е.С., 2018; Ющук М.В., 2018; Vykova N.I., Sirak S.V. et al., 2018; Grudyanov A., Babichenco I. et al., 2017]. Это связано с полиморфизмом этиологических факторов: микробиологических, иммунных, биомеханических.

Важнейший этиологический фактор – микробиологический, связанный с плохой гигиеной рта и воздействием на ткани пародонта пародонтопатогенной микрофлоры, обуславливает необходимость местного применения бактериостатических средств [Герасимова Т.П., 2018; Ипполитов Е.В., 2016; Кочесова Е.С., 2018; Кунин А.А. с соавт., 2018; Малозония Т.Т., 2018; Никитин В.В., 2017; Соколова Е.Ю., 2017; Ушаков Р.В., Царев В.Н., 2019; Kellesarian S.V., Qayyum F. et al., 2017; Konig M.F., Abusleme L. et al., 2016]. Они могут быть физической природы (озон, лазер в сочетании с фотосенсибилизатором), природного происхождения (хвоя, водоросли, травы, бактериофаги, прополис), синтетические [Алиева М.С., 2018; Глазкова Е.В., 2020; Демина К.Ю., 2017; Иконников Г.Г., 2017; Кубышкина К.П., 2019; Прокопьев В.В., 2018; Романова

И.Б., 2018; Akram Z., Al-Shareef S.A. et al., 2017; Atrushkevitch V.G., Tsarev V.N. et al., 2018]. Среди фармпрепаратов для лечения пародонтита часто применяется гель Метрогил дента, содержащий метронидазол и хлоргексидин, однако, в ряде публикаций имеются сведения о его недостаточной эффективности и возможности развития дисбактериоза полости рта.

Совершенствование средств для местного лечения заболеваний пародонта остается актуальной задачей с квалифицированным микробиологическим и клиническим обоснованием, в том числе с использованием лазерной конверсионной диагностики состояния пародонта [Александров М.Т. с соавт., 2008-2018; Макеева И.М. с соавт., 2018; Маргарян Э.Г., 2018; Тимурзиева А.Б., 2020].

Цель исследования: повышение эффективности местного лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием комплексного препарата Трекрезан дента.

Задачи исследования:

1. Изучить в сравнительном микробиологическом эксперименте влияние на распространенные пародонтопатогены и *C. albicans* средств для лечения заболеваний пародонта – Трекрезан дента и Метрогил дента.

2. Определить минимально подавляющую концентрацию Трекрезан дента при оценке бактериостатического действия на пародонтопатогены и дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

3. Определить значения показателей лазерной конверсионной диагностики интактного пародонта и при наличии хронического генерализованного пародонтита в сопоставлении с традиционными пародонтальными индексами.

4. Сопоставить клиническую эффективность Трекрезан дента и Метрогил дента при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести по данным клинических и индексных показателей.

5. Проследить динамику показателей лазерной конверсионной диагностики в период лечения хронического генерализованного пародонтита и в отдаленные сроки после завершения лечения.

Научная новизна исследования Впервые получено микробиологическое обоснование бактериостатической активности комбинированного препарата на основе иммуноадаптогена Трекрезан и противомикробного средства Метронидазол относительно типичных пародонтопатогенов и грибов рода *Candida*. Получены данные о более выраженных бактериостатических свойствах препарата Трекрезан дента в сравнении с Метрогил дента. Определена оптимально действующая концентрация (5,0%).

Впервые показаны возможности лазерной конверсионной диагностики состояния интактного пародонта и при хроническом генерализованном пародонтите с регистрацией типичной величины показателей (интегральный и аэробности) в зонах маргинальной, кератинизированной и некератинизированной десны.

Впервые выявлена клиническая эффективность Трекрезан дента при местном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести, превышающая эффективность Метрогил дента в период лечения и в отдаленные сроки (через полгода) после его завершения.

Практическая значимость исследования Обосновано для целей практического применения новое средство для местного лечения заболеваний пародонта Трекрезан дента. Установлена минимально действующая концентрация препарата. Показана адекватность стандартной методики применения гелеобразных пародонтологических средств для обеспечения лечебного эффекта Трекрезан дента. Даны конкретные значения клинических и пародонтальных показателей в динамике лечения и диспансеризации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести в

течение шести месяцев. Представлено сопоставление бактериостатической активности и клинической эффективности Трекрезан дента с Метрогил дента.

Описана методика лазерной конверсионной оценки состояния пародонта с использованием отечественного прибора ИнСпектр М. Перечислены значения ЛКД-показателей интактного пародонта и при наличии хронического генерализованного пародонтита, в том числе в процессе лечения и диспансеризации.

Положения, выносимые на защиту:

1. По данным микробиологического исследования комплексный препарат на основе иммуномодулятора и метронидазола Трекрезан Дента обладает бактериостатическим эффектом относительно пародонтопатогенов и *C.Albicans*, превышающим действие Метрогил Дента.

2. Гель Трекрезан Дента снижает сроки лечения и частоту рецидивирования хронического генерализованного пародонтита в сравнении с гелем Метрогил Дента по данным клинических и индексных пародонтальных показателей и лазерной конверсионной диагностики.

3. Лазерная конверсионная диагностика (флюоресцентная составляющая и индекс аэробности) с использованием АПК ИнСпектр М является информативным методом оценки состояния пародонта; определены и обоснованы однонаправленные проявления клинических, индексных и ЛКД-показателей как у пациентов с интактным пародонтом, так и у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, в том числе в динамике его местной терапии.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно и в полном объеме провела анализ литературных данных по теме исследования; адаптировала метод лазерной конверсионной диагностики состояния тканей применительно к пародонту; описала показатели ЛКД-диагностики интактного пародонта и при пародонтите; провела пародонтологическое обследование и лечение 116 пациентов с использованием

Трекрезан дента и Метрогил дента; проследила результаты лечения в течение 6 месяцев. С участием автора проведён микробиологический эксперимент по влиянию Трекрезан дента разной концентрации и Метрогил дента на распространённые пародонтопатогены.

Автором проведена статистическая обработка полученных результатов и подготовлены публикации по теме исследования.

Апробация работы Результаты исследования доложены на IV Международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы» (Уфа, 2017); Международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств» (Белгород, 2017); Международной научно-практической конференции «Приоритетные задачи современной медико-технической науки» (Москва, 2017); VIII Международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине» (Армения, 2017); Конференции, посвященной памяти профессора А.И. Дойникова «Вопросы современной стоматологии» (Москва, 2018); Научно-практической конференции «Стоматологическая помощь работникам организаций отдельных отраслей промышленности с особо опасными условиями труда» (Москва, 2018); II Международной научно-практической конференции «Экопрофилактика, оздоровительные и спортивно-тренировочные технологии» (Саратов, 2018); Материалы XII международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств» (Белгород – 2019); Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Москва, 2019г), а также на заседании кафедры клинической стоматологии и имплантологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Москва, 2020).

Внедрение результатов исследования Результаты исследования внедрены в практику работы Клинического центра стоматологии ФМБА России, «Стоматологической поликлиники № 62 Департамента здравоохранения города

Москвы», «Стоматологической поликлиники города Ростова-на-Дону»; в учебный процесс на кафедре клинической стоматологии и имплантологии Академии постдипломного образования ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, на кафедре стоматологии №2 Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, на кафедре хирургической стоматологии и имплантологии ФУВ Московского областного научно-исследовательского клинического института.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.14 – стоматология; формуле специальности: стоматология – область науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний (кариес зубов, заболевания пародонта и др.), разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения. Совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и современных методов лечения стоматологических заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения страны; области исследований согласно пунктам 1, 2, 6; отрасли наук: медицинские науки.

Публикации По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК, глава в монографии, учебное пособие; получен патент на изобретение.

Объем и структура диссертации Работа изложена на 150 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 45 рисунками и 16 таблицами. Указатель литературы включает 202 источника, из которых 149 отечественных и 53 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Микробиологические методы исследования в стоматологии

Микробиологические методы исследования в стоматологии все чаще используются и в клинической практике для оценки микробиоты полости рта и выбора адекватного фармакологического лечения, и, особенно, в экспериментальных исследованиях по обоснованию новых медикаментозных средств по воздействию на микрофлору полости рта [2, 34, 43, 81, 153, 161, 171, 176, 188, 190, 191, 199, 200, 202].

В этом направлении высокой активностью характеризуется Лаборатория молекулярно-биологических исследований НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, в ее стенах сделано немало квалифицированных исследований. Так, Герасимова Т.П. сравнила в микробиологическом эксперименте инкубацию с растворами пленок «Диплен-дента Х» и «Диплен-Дента КПХ» для аэробов и факультативных анаэробов [34,35]. Наличие бактериального роста учитывали визуально по мутности в пробирках с разными разведениями тестируемых пленок. За минимальную бактерицидную концентрацию принимали минимальную концентрацию препарата, при которой рост отсутствовал через 72 часа инкубации. Кроме того, использовался диско-диффузионный метод: пленки помещали на плотную питательную среду, которая была предварительно засеяна штаммами исследуемых микроорганизмов; культивировали 5-7 дней В качестве тест-штаммов были использованы клинические изоляты, полученные у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Еще использовался метод автоматизированного культивирования: оптическую плотность взвеси измеряли с помощью денситометра DEN-1В; использовали биореакторы «Реверс-Спиннер RTS-1». В результате установлено, что включение в состав пленки кетопрофена не влияет на антимикробную активность хлоргексидина биглюконата. Антимикробное действие пленки «Диплен-дента КПХ» проявляется как в отношении монокультур пародонтопатогенных факультативно-анаэробных и

анаэробных микроорганизмов, так и в отношении смешанных культур. При использовании методики автоматизированного культивирования микробных популяций определяется сниженная динамика бактериального роста в экспоненциальной и стационарной фазах.

Дикинава Б.С. микробиологическое исследование проводила на кафедре микробиологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова [43,88]. Маркерные пародонтопатогенные виды бактерий (*Porphyromonasgingivalis*, *Prevotellaintermedia*, *Fusobacteriumnucleatum*, *Parvimonasmicros*, *Treponemadenticola*) выявляли методом ускоренной пробоподготовки с помощью набора реактивов «Мультидент-5». Проведено исследование содержимого пародонтальных карманов с помощью молекулярно-генетического метода, основанного на полимеразной цепной реакции (молекулярно-биологический метод, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе)). При галитозе высока выявляемость анаэробных пародонтопатогенных видов бактерий при микробиологическом исследовании (*P.gingivalis* и *P.intermedia* — 72,9%, *T.forsythia* — 76,3%. *T.denticola* — 73,7% *A.actinomycetemcomitans* - 68,6%).

Пробиотический комплекс, содержащий штамм *Streptococcus salivarius* BLIS K12, снижает влияние указанных пародонтопатогенов: *P.Intermedia* в 1,71, *T.forsythia* — в 2,75; *T.denticola* — в 4; *A.actinomycetemcomitans* — в 2,8, *P.gingivalis* — в 1,4 раза.

Малазоня Т. Г. изучала бактериостатический эффект фотодинамического воздействия *in vitro* и установила умеренное антимикробное действие фотодинамики на бактерии пародонтопатогенных видов и на грибы рода *Candida*. Эффект наступал при экспозиции фотодинамики в интервале 30 – 60 секунд [81, 110, 120].

С использованием возможностей МГМСУ Глазкова Е. В. сравнила эффективность трех хвойных субстанций отечественного производства (фирма

Солагифт) разной концентраций, установила минимально действующую концентрацию, показала преимущества в сравнении с Лесным бальзамом [36]. Для этого автор использовала метод культивирования пяти пародонтопатогенов совместно с субстанциями в специальных биореакторах, снабженных возможностью вывода на дисплей реактора показателя оптической плотности культур микробов в любой временной точке на протяжении культивирования.

Подробное изучение микробиоты тканей пародонта с акцентом для молодых лиц провел Абдрахманов А. К. в Татарстане [2, 83]. Проведен анализ аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов в десневой борозде методом посева на специальные среды (Чапека, Гаузе, Сабуро и Эндо). Использовалась также просвечивающая электронная микроскопия (метод негативного контрастирования) с использованием электронного микроскопа JEM 100C («Jeol» Japan). Методом протеомного анализа установлено, что у пациентов молодого возраста, вне зависимости от состояния тканей пародонта (в том числе интактный пародонт), в микробиоме пародонтальных пространств выделены *Bacillus subtilis ssp subtilis* DSM 10T DSM (2.111) и *Candida albicans* CBS 1905 NT CBS (2.06), которые являются представителями аутохтонной микрофлоры полости рта. По данным автора начало воспаления пародонта у молодых лиц ассоциировано с присутствием: *Staphylococcus epidermidis* 10547 CHB (2.208), *Candida albicans* CBS 1905 NT CBS (2,127), *Candida albicans* VA 17248 07 04 UKE (2.098), *Bacillus pumilus* DSM 13835 DSM (2.053), *Corynebacterium variabile* DSM 20132T DSM (1.71). Установлены по данным метагеномного анализа, 183 фило типа на уровне родов, относящиеся к 17 филам (при интактном пародонте преобладали фило типы *Streptococcus* - 31.73 (6.11 - 50.30), *Neisseria* - 8.50 (0.03 - 18.18), *Rothia* - 5.35 (0.13 - 13.30), *Actinomyces* - 2.46 (0.27 - 16.13); при катаральном гингивите формируются ассоциации фило типов *Fusobacterium* - 10.19 (3.36 - 21.73), *Veillonella* - 4.66 (0.47 - 11.89)). При хроническом генерализованном пародонтите легкой степени тяжести микробиота характеризуется наиболее широким диапазоном видового

многообразия (индекс альфа-разнообразия 5.2 – 6.3), при хроническом генерализованном пародонтите увеличивается доля семейств *Peptostreptococcaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Tissierellaceae*, *Veillonellaceae*, родов *Dialister*, *Filifactor*, *Parvimonas*, *Tannerella*, *Treponema*. В ротовой жидкости обнаружены нанообъекты диаметром от 20 до 200 нм, окруженные оболочкой с видимой кристаллизацией и кальцинированные нанообъекты (одиночные, делящиеся и агрегированные формы). Автор предполагает их участие в процессе супра- и субгингивального денталитиаза.

С помощью молекулярно-генетических маркеров в слюне Борискина О. А. определяла агрессивный пародонтит в ранние сроки (18 тест-систем генетической диагностики) [23, 53, 56]. Автор предложила диагностические критерии генетических полиморфизмов, в том числе перспективность использования гена *TNP1* (фактор ремоделирования нуклеосом) и гена *LEPR* (рецептор лептина) в качестве генетических детерминант риска развития агрессивного пародонтита.

Также прогноз и персонализацию терапии с использованием молекулярно-генетической диагностики изучала Григорович Э.Ш. [38, 39]. Установлена при генерализованном пародонтите: полиморфные аллели – 511Т и +3953Т гена *IL-1 β* ; генотипы 2R/2R и 2R/4R гена *IL-1RN* (VNTR интрон 2); аллель 3R гена *IL-4* (VNTR интрон 3). Выявлена разница в наличии полиморфных аллелей генов при агрессивном, умеренно прогрессирующем и медленно прогрессирующем течении пародонтита, в частности комбинацией генов цитокинов определяется степень инфильтрации слизистой оболочки десны мононуклеарными клетками и нейтрофильными лейкоцитами. Лабораторными предикторами характера течения ХГП являются устойчивые кооперации CD45RO – Т лимфоцитов памяти и макрофагов (CD68) в собственной пластинке слизистой оболочки десны, цитотоксических CD8 и CD45RO – Т лимфоцитов памяти в эпителиальном компартменте десны; на уровне генотипа пациента – варианты совместного носительства полиморфных аллелей генов цитокинов -

511T, +3953 T гена IL-1 β , аллель 2R гена IL-1RN (VNTR интрон 2), аллель -308A гена TNF α , аллель 3R гена IL4(VNTR интрон 3).

Аймадинова Н. К. методом ПЦР-диагностики выявляли содержание в пародонтальных карманах пародонтопатогенов *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. Forsythia*, а также генов TNF α , MMP8, MMP9, IL8. Использовали комплект реагентов «Проба–ГС» («НПО ДНК–Технология», Россия) [4, 53, 54, 144]. При возрастании в поддесневой биопленке количества *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. Denticola* выявлены значимые корреляции степени тяжести ХГП и содержания *P. Gingivalis*, представленности IL8; кровоточивости десны с гиперколонизацией пародонта *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *T. denticola*; патологической подвижности зубов – с гиперколонизацией *P. gingivalis* и *T. forsythia*; частичной адентии – с гиперколонизацией *P. gingivalis*, *T. forsythia* и *T. denticola*; десневых рецессий с наличием 4 из 5 исследованных пародонтопатогенов (за исключением *A. Actinomycetemcomitans*); гноетечения - с повышением содержания мРНК IL8.

По данным Тамаровой Э. Р. молекулярно-генетическая диагностика способна отразить ухудшение состояния пародонта по содержимому пародонтальных карманов, в которых увеличивалось количество *Treponema denticola*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis* и *Streptococcus sobrinus* [15, 16, 128]. При этом в ротовой жидкости увеличивалось количество *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sobrinus*; увеличивалось и количество ассоциаций *Treponema denticola* и *Porphyromonas gingivalis* при тяжелой степени пародонтита. Автор указала на взаимосвязь высокой распространенности пародонтопатогенов и соматической патологии: ЖКТ, ССС, эндокринной системы. На основе молекулярно-генетической оценки автор показала эффективность комбинированного применения ультразвука и антибиотиков.

Важные сведения опубликовала Басова А. А. по доле пародонтопатогенов в общей биомассе пародонтальных карманов, отраженных в относительном коэффициенте Ct [18, 52, 54]. Для здорового пародонта Ct был относительно *P.*

gingivalis – 15,2, A. Actinomycetemcomitans – 14,1, T. forsythia – 16,1, T. denticola – 17,4, P. intermedia – 18,1, V. parvula – 10,1, S. sanguinis – 12,6. Развитие пародонтита не только увеличивало общую бакмассу до 20 раз, но и содержание пародонтопатогенов: P. gingivalis – в 64 раза, T. forsythia – в 180 раз, T. denticola – в 45 раз. Одновременно происходило снижение содержания пародонтопротекторов: V. Parvula – в 8 раз) и S. Sanguinis – в 7 раз.

Метод изучения чувствительности микрофлоры полости рта к тем или другим новым препаратам также применяется в микробиологии, наряду с культивированием в биореакторах. Так, Никитин В.В., Апхадзе А. Р., а также Исаджанян К. Е. изучали чувствительность пародонтопатогенов к препарату Фагодент на основе 56 бактериофагов [12, 29, 63, 92, 94, 102]. В исследовании Исаджанян К. Е. чувствительность микрофлоры пародонтальных карманов к антибиотикам не превышала 50% (к бактериофагам – 77,5%, а к антибиотикорезистентным штаммам – 98,2%). Важно, что присутствие таких антисептиков, как хлоргексидин, мирамистин, диоксидин не снижали литическую активность бактериофагов. Обращается внимание, что 3% перекись водорода и октенисепт инактивировали бактериофаги и их совместное применение не рекомендуется. Апхадзе А. Р. установил более выраженное действие «Фагодента» на агрессивные микроорганизмы как, Actinobacillus actinomycetemcomitans и Porphyromonas gingivalis при отсутствии угнетения резидентной флоры полости рта в сравнении с Метрогил Дента.

1.2 Современные методы оценки состояния пародонта

Методы оценки состояния пародонта и пациента с этим заболеванием постоянно совершенствуются и углубляются [160, 162, 163, 170, 173, 174, 184, 185, 187, 192, 194].

Сравнивая морфологическое и функциональное состояние пародонта у лиц с хроническим и агрессивным его течением, Заболотнева С.В. использовала разные методы оценки пародонта в группах пациентов с указанной патологией [48, 49, 50]. Клиническое обследование включало: выяснение жалоб, сбор

анамнеза болезни и анамнеза жизни, внешний и внутриворотовой осмотры с описанием пародонтального статуса и формулы зубов, ортопантомография. Для индексной оценки пародонта в динамике за год применялись: гигиенический индекс Силнесса-Лое (1962), индекс кровоточивости Мюллемана (1971) в модификации Коуэла (1975). Оригинальностью исследования Заболотневой С.В. забор биопсийного материала десны методом Punch-биопсии с последующей поляризационной микроскопией для анализа распределения коллагена I и III типов в соединительной ткани десны. Использовали иммуногистохимический метод для определения активности матриксных металлопротеиназ ММП-2, -8 и -9 на аппарате Lab Vision™ Autostainer 360 (США). Изучение гемомикроциркуляции проводили с помощью компьютерного капилляроскопа КК 4-01 (Россия). Автор таким образом сравнивала эффективность консервативного и хирургического подходов лечения (с использованием лоскутных операций).

Использованные методы оценки пародонта позволили сделать выводы: соотношение коллагена I и III типов при пародонтите средней степени снижено по сравнению с интактным пародонтом ($1,97 \pm 0,12$); агрессивное течение снижает соотношение больше ($1,5 \pm 0,13$); после лечения соотношение коллагена I и III типов увеличивается, но не достигают значений интактного пародонта. ММП-8 и ММП-9 характеризуют активную фазу воспаления в пародонте; после лечения они не выявляются, и не дифференцируют характер течения воспалительного процесса (выявляются как при хроническом, так и агрессивном течении пародонтита). Все показатели гемомикроциркуляции при пародонтите средней степени снижены по сравнению с интактным пародонтом (при хроническом течении на 18,5-46,8% в артериальном отделе и 38,8-56,1% в венозном; при агрессивном – на 29,2-51% и 44,7-58,2%).

Очень широкое исследование провела Качесова Е.С., сравнивая четыре препарата для лечения заболеваний пародонта [65, 134]. Она использовала

автоматизированную систему Florida Probe (США) для составления электронной пародонтологической карты; стоматологические индексы КПУ, ИГР-У, РМА, КПИ; ортопантомографию, компьютерную томографию; денситометрию позвоночника; лабораторные исследования крови (содержание неорганического фосфора, кальция, щелочной фосфатазы, гормона ПТГ, кальцидиола, кальцитонина, остеокальцина, продуктов распада коллагена 1 типа (β -CrossLaps)); исследование ротовой жидкости (общего кальция, фосфора, активность щелочной фосфатазы). Сделан вывод о лучшей комбинации для лечения пародонтита: местно Эплан на основе гликолана и системно Тевабон для коррекции остеопороза.

Доказывая целесообразность тромбоцитарной аутоплазмы при лечении легкой степени генерализованного пародонтита, Микляев С.В. также ориентировался на пародонтальные индексы ИГР-У по J.C. Green – J.R. Vermillion (1964) (ОHI-S), индекс API (Lange, 1977), индекс PHP (Podshadley, Haley, 1968), CPITN (ВОЗ, 1989), индекс H.R. Muhleman (1971), модифицированный пародонтальный индекс по Russel (Кунин А.А., Ипполитов Ю.А., 2003), индекс РМА. Большое внимание уделено оценке качества жизни с помощью опросника Oral Health Impact Profile (ОHIP-14). Лабораторные методы включали микробиологические исследования содержимого зубодесневой борозды. Автору удалось убедительно показать эффективность курсового введения в десневой сосочек аутоплазмы.

Солдатова Е.С. проводила обследование состояния тканей пародонта с учетом показателей индексов: ОHI-S; PDI, РМА, РВI, а также рентгенологических методов обследования [26, 125]. Кроме того, проводилось изучение микрофлоры десневой борозды до начала лечения и после проведения курса терапии, чувствительности к химиопрепаратам, а также иммунологическое обследование гуморальных факторов защиты полости рта: лизоцим, количество слюны, секреторный IgA, функциональная активность фагоцитов. Таким

образом Солдатов Е. С. подтвердила эффективность стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса при лечении ХГП.

Глубокое иммунологическое исследование отражено в работе Балыкина Р.Н. по обоснованию персонафицированной аутоиммунологической стимуляции репаративного процесса на оперированном пародонте [17, 57, 58]. До и после лечения автор определял экспрессию гена TLR4 и hBD-3 в эпителии десны методом ПЦР-диагностики в реальном времени, а также цитокины IL-6, TGF β -1 в десневой жидкости.

«Полным клинико-лабораторным обследованием» пародонтологического пациента Кубышкина К.П. считает: внешний осмотр, объективное обследование полости рта, используя индекс гигиены полости рта (ОHI-S), J.C. Green, J.R. Vermillion (1964), пробу Шиллера-Писарева (1963), простую и расширенную стоматоскопическую диагностику (А.А. Кунин, 1971); индекс Муллемана (H.P. Muhlemann, 1971), индекс РМА под редакцией Parma (1960); PI (ПИ) по Russel (1965); ортопантомография (или КТ) [72, 75]. В ее исследовании использовалась также цито-бактериоскопия содержимого десневого кармана (А. А. Кунин, 1973), а также растровая электронная микроскопия (РЭМ) и рентгеноспектральный микроанализ (РСМА) удаленных зубов для изучения обменных процессов в твердых тканях при пародонтологическом лечении.

Овсянникова А.А. продемонстрировала ценность биохимических показателей в диагностике и лечении хронического генерализованного пародонтита [27, 28, 95, 96]. Использованные автором индексы: индекс зубного налета на аппроксимальных поверхностях зубов – API, упрощенный индекс гигиены полости рта (Oral Hygiene Index-Simplified) Green-Vermillion (1964), индекс зубного камня (CSI) (Ennever, 1961), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА в модификации Parma (1960), индекс кровоточивости десен по индексу кровоточивости PBI (papilla bleeding index) Муллемана-Саксера, пародонтальный индекс (ПИ, Russel, 1956), комплексный пародонтальный индекс КПИ, индекс CRITN, Индекс потери костной ткани

(ИПКТ). Для биохимических исследований объектами служили ротовая жидкость, биоптаты тканей пародонта, сыворотка крови и моча: определяли концентрацию свободного и белковосвязанного 4-гидроксипролина в ротовой жидкости, содержание свободного белка, альдолазы, малатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы в биоптатах тканей пародонта, определяли суточную экскрецию кальция и фосфора с мочой. Автором разработан индекс интенсивности воспалительно-деструктивных изменений пародонтальных тканей (ИВДИ), который позволяет учитывать интенсивность поражения мягких тканей, альвеолярной кости и твердых тканей зубов на контактных и пришеечных поверхностях. Индекс воспалительно-деструктивных изменений пародонтальных тканей (ИВДИ) высчитывается по формуле: $ИВДИ = \frac{\sum МТ + \sum ПК + \sum КПАП}{n} \times 100$, где $\sum МТ$ – количество зубов у одного обследованного, в области которых выявлены признаки воспаления мягких тканей (гиперемия, отек, зубной камень); $\sum ПК$ – количество пародонтальных карманов, определенных у одного обследованного; $\sum КПАП$ – количество кариозных поражений на контактных поверхностях зуба у одного обследованного; n – общее количество обследованных лиц. Получены данные о резком возрастании при ХГП активность альдолазы и лактатдегидрогеназы, то усиливается гликолиз в тканях пародонта. Автором разработан биохимический способ определения интенсивности воспалительно-деструктивных изменений пародонтальных тканей по исследованию ротовой жидкости спектрофотометрическим методом.

Новый диагностический комплекс для оценки функционального состояния жевательного аппарата у пациентов с хроническим пародонтитом предлагает Богатырёва Р.М. с соавторами [22, 149]. Дополнительно к классическим индексным показателям пародонта привлечен целый ряд функциональных исследований. Так, оптимизированная методика периотестометрии дала для ХГП 16,6 у.е. у пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести без сопутствующей артериальной гипертензии и 19,4 у.е. – в сочетании с

артериальной гипертензией I–II стадии, 1 и 2 степени. Использование аппарата T-scan выявило при ХГП средней степени тяжести снижение максимальной силы смыкания зубов в среднем на 12 %. Авторы усовершенствовали методику фокусирующей реопародонтографии для исследования регионарной гемодинамики в пародонте и альвеолярной кости, выявив у пациентов без сопутствующей артериальной гипертензии значимое повышение уровня кровенаполнения внутрикостных сосудов пародонта (на 67,74%) и повышение тонуса сосудистой стенки (на 38,78%) (в сочетании с сопутствующей гипертензией уровень кровенаполнения сосудов не менялся, а тонус повышался на 26,54%); отмечено повышение уровня кровенаполнения внутрикостных сосудов пародонта на 33,3%. Включение ЭМГ в комплекс обследования выявило снижение биоэлектрической активности жевательной мускулатуры, повышение продолжительности жевательного цикла на 38,2% при жевании кедрового ореха и на 50,4% при жевании ореха фундука. При диагностике гипертензии еще больше снижалась частота жевания. У этих пациентов повышен уровень кровенаполнения тканей пародонта и альвеолярной кости при увеличении уровня среднесуточного систолического артериального давления, выявлено снижение эластичности внутрикостных сосудов пародонта при увеличении уровня среднесуточного систолического артериального давления и при высокой вариабельности систолического артериального давления. Перечисленный диагностический комплекс показывал нарастание тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта.

Дикинова Б.С. добавляла в комплекс исследований при пародонтите прибор галиметр [43, 88].

Особенности клинико-лабораторных показателей указала Картышева Е. В. у пациентов с метаболическим синдромом по результатам клинического стоматологического обследования, ортопантомографии, антропометрии, по иммунологическому исследованию в содержимом ПК (цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α), индексам Силнесса – Лоэ (Silness J., Löe H., 1962), Мюллемана

(Mühlemann, 1971) в модификации Коуэлл (Cowell I., 1975) [107, 108]. Выраженность воспалительно-деструктивных изменений тканей пародонта находится в прямой зависимости от индекса массы тела и возраста, а также пола (больше у мужчин). При метаболическом синдроме наблюдается превышение объема общей фракции воды в организме и массы внеклеточной жидкости, отеки и застойные явления, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия. В содержимом ПК уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α многократно повышен. Возраст старше 55 лет, метаболический синдром и ожирение 3 степени являются самостоятельными факторами риска развития тяжелой степени ХГП. В результате разработана двухэтапная система оценки риска неблагоприятной динамики ХГП на фоне МС с учетом пола, возраста, степени ожирения по ИМТ, позволяющая с диагностической чувствительностью 88,5% и специфичностью 91,2%, а также с учетом концентрации ФНО- α в содержимом ПК, выделить пациентов с потенциально тяжелым воспалительно-деструктивным поражением пародонта.

Подобную проблему – оценку пародонта у больных с ожирением – решала Пенькова Е.А. [104]. Ее методами оценки организма и пародонта были: измерение массы тела, денситометрия, анализ гемодинамики пародонта. В результате обследования еще раз установлена прямая связь состояния тканей пародонта и ожирения (ХГП был у 97,5% больных с ожирением); показана прямая корреляционная связь между степенью тяжести ХГП и массой тела. Напротив, существует обратная связь показателей линейной систолической скорости кровотока тканей пародонта и массы тела, а также плотности костной ткани и массы тела. Подтвержден факт связи ХГП с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и метаболическим синдромом (выявляемость ХГП соответственно 40%, 60%, 70%).

Разнообразная иммунологическая и биохимическая диагностика предложена в работе Кекош Е.А. для больных тиреоидитом Хашимото и ХГП [66]. Иммуногистохимическое исследование пародонта у этих больных

характеризуется повышением количества цитотоксических CD8⁺ в 6,7 раза и CD4⁺ в 4,8 раз. Иммунорегуляторный индекс снижается на 32,75%. Снижены показатели V-max, V-min и ТАМАХ на артериях *alveolaris inferior* и *infraorbitalis* до 30%, индекс Pi – до 20% как отражение изменения эластических свойств сосудистой стенки. Увеличена активность уреазы в 2,88 раза и снижена активность лизоцима в 2,07 раза. Увеличена степень дисбиоза полости рта до 5,61. Сочетание препаратов антиоксидантного, антигипоксического, пробиотического действия с базовой терапией ХГП на фоне тиреоидита Хашимото способствует восстановлению гемодинамики, значительному снижению уровня воспаления, нормализации микрофлоры полости рта. Так, по данным доплерограмм улучшаются параметры гемодинамики на протяжении трех месяцев после лечения, спустя 6 и 12 месяцев зарегистрирован постепенный возврат показателей гемодинамики к исходным значениям.

Прокопьев В.В. в сравнительном исследовании фотодинамики и геля Метрогил дента в сроки до лечения, через 14 дней, 3 и 6 месяцев использовал критерии: сбор жалоб и анамнеза, осмотр, определение индексов (ОИ-S, Мюллемана в модификации Коуэлл, пародонтального индекса Рассела), оценка глубины пародонтальных карманов, определение подвижности зубов по шкале Миллера в модификации Флезара (Miller M., Fleszar P., 1980), ортопантомография, определение состава поддесневой микрофлоры методом ПЦР [11, 112].

В разноплановом исследовании Галикеевой А.Ш. использованы как распространенные, так и редкие диагностические методы в трех группах по условиям труда: умственный, физический труд и в химически вредных условиях труда [32]. Клинико-рентгенологическое обследование дополнялось определением гигиенических и пародонтологических индексов (КПУ, SBI, ПИ, СРITN, УИГ). Оценивали иммунитет полости рта по содержанию общего иммуноглобулина IgA и секреторного иммуноглобулина sIgA в слюне, элементный состав в периферической крови, волосах и слюне. Автор уделила

внимание психосоциальным факторам развития ХГП путем опроса. Показаны более тяжелые признаки ХГП у лиц физического труда и вредных производств, снижение в биологических средах организма кальция, магния и меди, повышение токсичных никеля и кадмия; имели значение переутомление и психоэмоциональный стресс.

В ряде исследований, например, у Поделинской В.Т., описано кристаллографическое исследование слюны у лиц с пародонтитом [25, 109]. Показаны маркеры патологии в виде особенностей кристаллографической картины фаций жидкости десневой борозды, в отличие от лиц без пародонтита. Эти картины подвергаются компьютерному анализу и могут быть не только качественными, но и количественными критериями как тяжести поражения тканей пародонта, так и результативности лечения.

Классическую иллюстрацию метода капилляроскопии и лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) содержит исследование Иконникова Г. Г. [60, 61]. Наряду с перечислением показателей пародонтальных индексов и рентгенологической картины, в исследовании показано изменение микроциркуляции при пародонтите, а именно – повышение объёмной скорости кровотока в артериальном отделе капилляров на 14,3% и в венозном отделе – на 33,7%. Напротив, происходит на 14,8% снижение уровня колебательного потока эритроцитов в микроциркуляторном звене. Изменяется (снижается) относительная сатурация кислорода на 16,5% при оценке периферической крови методом оптической тканевой оксиметрии. Одновременно снижается на 13,5% удельное потребление кислорода тканями пародонта. Методы изучения микроциркуляции позволили автору утверждать, что воздействие красным спектром терапевтического лазера активизирует регуляцию микроциркуляции (повышается вазомоторная активность в 2,2 раза, устраняется отек тканей пародонта, снижается кровенаполнение на 28%); воздействие зеленым спектром лазера давало следующую картину: увеличение потребления кислорода тканями пародонта на 11%, активизацию метаболизма, снижение гипоксии в пародонте;

воздействие синего спектра лазера увеличивало вазомоторную активность на 13,6%, снижало возвратное кровообращение на 23%, увеличивало нутритивный кровоток, снижало перфузионную сатурацию кислорода в пародонте на 18%.

Также микрогемодинамические нарушения в тканях пародонта описала Смирнова Т. Н. у больных пародонтитом, используя лазерный анализатор кровотока, ультразвуковую доплерографию и оптическую тканевую оксиметрию [69, 70, 71, 122]. Автором установлено: при хроническом катаральном гингивите – увеличение уровня тканевого кровотока до 48,7% и гемодинамических показателей до 41,3%, что автор объясняет компенсаторным перераспределением крови в микроциркуляторном русле в пародонте в ответ на воспаление. При развитии пародонтита снижается уровень кровотока до 36,8% и его гемодинамики до 2,5 раз, что автор объясняет замедлением тканевого кровотока, снижением трофики, перфузионной сатурацией кислорода и удельного потребления кислорода (до 48%). Компьютерная капилляроскопия при пародонтите обнаружила снижение числа капилляров в сочетании с сужением их просвета.

В последнее время усилиями профессора Александрова М. Т. привлекается внимание к диагностическим возможностям лазерной конверсионной диагностики (раман-флуоресцентная диагностика) [5, 6, 7, 8, 74, 80, 84, 130, 131, 132, 196, 197]. Метод ЛКД базируется на фотобиологическом феномене светостимуляции организма в зависимости от длины волны, интенсивности света, дозы, уровня организации биологического объекта, его функционального состояния. Развитием технологий ЛКД является раман-флуоресцентная диагностика с использованием аппаратно-програмных комплексов (АПК): установка лазерная электронно-спектральная «ЛЭСА-01-БИОСПЕК», лазерно-флуоресцентный комплекс «Спектролюкс-МБ», медицинский флуоресцентный комплекс «ФЛЮОЛ», аппарат ИнСпектр М (авторы изобретения Александров МТ, Кукушкин В.И; патент на полезную модель RU144665, 27.08.2014) (обнаружение этиологического микробного фактора и позитивную или

негативную реакцию на антимикробное воздействие). По данным перечисленных выше авторов преимуществами этой новой технологии является: новый алгоритм диагностики, компактность, портативность, высокая разрешающая способность ($\sim 1\text{А}$), чувствительность и воспроизводимость методов измерения, малая погрешность измерения, возможность использования микрообъемов исследуемого материала (0,1 мкл), отсутствие искажений снимаемого сигнала и влияния фоновой засветки на результаты измерений, возможность нормировки сигнала в режиме реального времени, онлайн цифровая обработка результатов исследования и их графического представления.

Маргарян Э.Г. в своей работе показала возможности ЛКД - технологий в оценке индивидуальной и профессиональной гигиены рта [6, 7, 8, 80, 84]. Получены усредненные ЛКД и клинико-микробиологические показатели при исследовании различных анатомо - топографических зон твердых тканей зуба (режущего края зуба, его экватора и шейки), в том числе при использовании различных лечебно-профилактических зубных паст у лиц при одинаковом уровне гигиенического состояния рта (неудовлетворительный уровень гигиены). Разработана модифицированная формула определения гигиенического состояния рта (К гигиене), которая включала в себя интегральные ЛКД - показатели (флюоресценция $S2/S1$) биотопа твердых тканей зуба (К фл) и слюны (К фл слюны). Также получены показатели при наличии твердых зубных отложений. Авторы делают вывод, что при использовании только визуального контроля оценки гигиенической обработки зубов объективного результата исследований достичь практически не представляется возможным. По мнению Маргарян Э.Г. конвергентные ЛКД-технологии обладают высокой аналитической чувствительностью и специфичностью ($10^4 - 10^5$ КОЕ/мл – сравнимо с бактериологическим методом), высокой эффективностью (83,4%), экспрессностью (83,4%) и наглядностью (94,5%); обеспечивают объективную индикацию объектов микробной и неопластической природы, способствуют

определению степень минерализации/деминерализации зуба и получению объективной экспресс оценки (1–2 секунды) индивидуального гигиенического состояния твердых тканей зубов.

Используя АПК EnSpectr для проведения РФС (флюоресцентной и рамановской составляющих) *in vivo* и *in vitro* (с использованием РФ-микроскопа с длинами волн 532нм и 405нм), Тимурзиева А.Б., Александров М.Т., Никифорова Г.Н. сделали выводы: РФС позволяет оценивать индекс аэробности, нормированный показатель флюоресценции, интенсивность флюоресценции, степень клеточной пролиферации, микробной обсемененности, интенсивности кровотока и оксигенации ткани [130, 131, 132]. Это отражает её морфометрические, метаболические, функциональные особенности применительно к тканям глотки с чувствительностью 95,2-100 % и специфичностью 94,4-100%.

Относительно пародонта исследований в области ЛКД пока не было.

1.3 Препараты для местного лечения заболеваний пародонта

Монолечение и комплексные подходы при лечении воспалительных заболеваний пародонта отражают широкий патогенез пародонтита, включают в себя фармакологические противомикробные средства и методы физической природы (фотодинамика, озонотерапия) [152, 153, 155, 156, 158, 165, 168, 175, 177, 178, 179, 181, 182, 183, 186, 189, 193, 198, 201]

В четырех группах сравнения Качесова Е.С. применяла сочетанную медикаментозную терапию пародонтита: Эплан – противовоспалительный, бактерицидный, ранозаживляющий, обезболивающий препарат на основе гликолана (лантана азотнокислого); Метронидазол – противомикробное и противопротозойное средство на основе 5- нитроимидазола; Тевабон – комбинированный препарат для лечения остеопороза на основе алендроновой кислоты и альфакальцидола; Кальцемин – комбинированный препарат на основе кальция и витамина D3 [65, 134]. На основании большого спектра исследований, включающего клинико-рентгенологические и биохимические исследования

крови и слюны автор установила при ХГП увеличение КПИ на фоне неудовлетворительной гигиены рта, снижение минеральной плотности костной ткани при денситометрии, повышение в слюне уровня кальция общего, фосфора неорганического и щелочной фосфатазы, повышение в сыворотке крови паратиреоидного гормона, снижение кальцидиола, повышение щелочной фосфатазы и остеокальцина, снижение уровня кальцитонина. По данным клиники автор обосновывает преимущества препарата на основе гликолана «Эплан» в сочетании с препаратом «Гевабон» для системного применения.

Занимаясь проблемой лечения заболеваний пародонта у лиц с патологией желудочно-кишечного тракта, Айвазова Р.А. сравнила стандартную методику лечения и с применением фотодинамической терапии [3, 146, 148]. По ее данным воспалительная патология пародонта утяжеляет течение и эндоскопические проявления эзофагита и гастродуоденита. В пародонтальных карманах выявляются пародонтопатогены *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, проявляющие склонность к коинфекции. Микробный консорциум значительно снижается при комбинации антихеликобактерной терапии с комплексным пародонтологическим лечением. К наиболее частым поражениям мягких тканей ротовой полости при заболеваниях относятся: отек слизистой оболочки рта (84,4%), сухость красной каймы губ (78,9%) и слизистой оболочки рта (33,3%), атрофия сосочков языка (40%), гиперемия слизистой оболочки рта (33,3%). Фотодинамическая терапия в комплексной санации рта повышает эффективности терапии и пролонгирование сроков ремиссии пародонтита в сравнении с стандартным лечением.

Активное лечение хронического генерализованного пародонтита с использованием местной антибактериальной и противовоспалительной терапии провела Герасимова Т.П. [34, 35, 135]. Антимикробная терапия включала амоксициллин + клавулановую кислоту внутрь в течение 7-10 дней; в контрольной группе местно проводились аппликации пленки «Диплен-Дента Х»

с хлоргексидином; в основной группе применялся кетопрофен. Средства контроля: упрощенный индекс гигиены рта по Green-Vermillion, индекс РМА и индекс кровоточивости РВІ, цитокиновый профиль ротовой жидкости, микробиологические исследования. Обоснован способ местного комбинированного, антимикробного и противовоспалительного лечения больных ХГП: нанесение на слизистую оболочку десны раствора кетопрофена с последующей изоляцией двухслойной пленкой «Диплен-дента Х» с хлоргексидина биглюконатом. Достигнуто более значимое снижение индекса РМА, чем при использовании только антимикробной терапии в виде плёнки с хлоргексидином. Кроме того, улучшился цитокиновый профиль ротовой жидкости: уменьшилась концентрация провоспалительных цитокинов: IL-1 β в 2,6 раза, IL-6 в 1,2 раза по сравнению с показателями до лечения.

У пациентов с легкой степенью хронического генерализованного пародонтита Микляев С.В. получил хорошие результаты путем введения в десневые сосочки и переходную складку обогащенной тромбоцитами плазмы крови пациента курсом по пять раз [86, 105]. Значения гигиенических индексов в основной группе в процессе лечения снизились на 44–67%, в контрольной при стандартном лечении – на 19–45%. Значения пародонтологических индексов в основной группе в процессе лечения снизились на 44–67%, в контрольной – на 19–45%. Происходит деконтаминация пародонтальных карманов, снижение в них общего микробного числа, уменьшение численности микрофлоры, сдвиг ее в сторону нормальной микрофлоры. Удалось продлить период ремиссии.

Солдатова Е. С. после ретроспективного анализа лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта по данным амбулаторных карт предложила свой лечебный подход: комплексное лечение с использованием стоматологической мази с нетилмицином и экстрактом прополиса (в сравнении с традиционным пародонтологическим лечением). Установлена высокая клинико-микробиологическая (микробиологическая нагрузка уменьшилась на 54% в основной группе и на 47% в группе сравнения) и иммунологическая

(показатель фагоцитарного индекса, потенциала фагоцитоза у пациентов основной группы приближался к норме) эффективность разработанной схемы лечения.

Балыкин Р.Н. отдает предпочтение персонализированной иммунотерапии в сочетании с хирургическим лечением пародонтита (лоскутные операции в сочетании при необходимости с BioOss) [17, 57, 58]. Он применяет метод локальной иммунотерапии (нанесение на раневую поверхность супернатанта с аутологичным комплексом иммунопептидов, вырабатываемых лейкоцитами пациента). Для этого производился забор венозной крови, выделялись и удалялись лейкоциты, применяли бесклеточный супернатант, содержащий цитокины и противомикробные пептиды: $TNF\alpha$, $TGF\beta-1$, α -дефензин-HNP1-3. Техника применения аутологичного комплекса иммунопептидов во время лоскутных операций на пародонте заключалась в орошении операционного поля и пропитывании остеотропного материала перед наложением швов. Кроме того, на 7-й, 14й и 21-й день вводили раствор в количестве 0,5 мл под слизистую по переходной складке. По данным исследователя у пациентов с ХГП повышена экспрессия гена TLR4 в клетках эпителия десны в 12 раз по сравнению со здоровыми лицами (при тяжелой степени ХГП TLR4 был самым высоким); также повышена экспрессия гена hBD-3 и уровень провоспалительного цитокина IL-6 в десневой жидкости у пациентов, а также противовоспалительного цитокина $TGF\beta-1$ в десневой жидкости. Применение аутологичного комплекса иммунопептидов нормализовало содержание цитокинов, повышало лечебный эффект в 2 раза.

Кубышкина К.П. сочетала ультразвук и озонированную воду при лечении ХГП средней степени тяжести, заменяя в аппарате Vector дистиллированную воду озонированной (готовили перед процедурой в озонаторе УОТА-60-01 «Медозон») [72, 75]. Автору удалось добиться годовой ремиссии обострения ХГП в сравнении с 3-6 месяцев при стандартном подходе путем ультразвуковой шлифовки корня гидроксилапатитом ($HA < 10\mu m$) и одновременной

антисептической обработки кармана озонированной водой. Это выразилось в двухкратном улучшении индексных показателей в сравнении с стандартным лечением и в регенерация костной ткани до 3 мм у 52,7% пациентов. Автор зарегистрировала увеличение концентрации основных макро- и микроэлементов в зубах: кальция (на 35,2%), фосфора (на 54,4%), магния (на 76,2%) и натрия (на 32,5%).

Будылева А. П. отдает предпочтение витамину Д при лечении ХГП в период менопаузы, продемонстрировав его роль в эксперименте и клинике [24, 99]. Автор выявила у всех пациенток в перименопаузе заболевания пародонта: у соматически здоровых женщин – хроническим генерализованным катаральным гингивитом (54,9%) и хроническим пародонтитом легкой степени тяжести (35,3%); при артериальной гипертензии – хронический генерализованный пародонтит легкой (55,5%) и средней степеней тяжести (23,5%). Зафиксированы: дефицит эстрогенов, эндотелиальная дисфункция и нарушения ангиогенеза, повышенная выработка провоспалительных цитокинов в десневой жидкости. В эксперименте подтверждено ускорение процессов репаративного ремоделирования костной ткани за счет сокращения времени формирования и созревания костной мозоли при использовании комбинированных остеотропных препаратов (витамина D3 и кальция). В клинике витамин D3 (колекальциферол) снижал гиперреактивность иммунного ответа и стимулировал активацию компенсаторного восстановления иммунной защиты полости рта: нарастала продукция противовоспалительного цитокина IL-1RA и снижалась - провоспалительного TNF- α . Аппликации препарата витамина D снижают концентрацию IL-8 в 3-5 раз, сохраняют высокие концентрации IL-1RA в жидкости пародонтальных карманов. Противовоспалительный эффект аппликаций составил 80 – 90%.

Проблема галитоза напрямую связана с пародонтитом и Дикинова Б.С. рекомендует применение пребиотиков в комплексном лечении галитоза [43, 88]. Стандартное индексное обследование пациентов автор дополнила прибором

галиметр и микробиологическим анализом маркерных пародонтопатогенных бактерий. На фоне стандартной профгигиены применялся пробиотический комплекс в виде таблеток в течение 1 месяца. Пробиотический комплекс, содержащий штамм *Streptococcus salivarius* BLIS K12, снижает уровень галитоза в 5 раз несмотря на то, что комплекс не влияет на индекс гигиены Силнесс-Лое, кровоточивости Мюллемана-Коуэлла, а также на глубину пародонтальных карманов.

Эффективность перспективного метода для практической пародонтологии – фотодинамической терапии – подтвердил Прокопьев В.В. в сравнении с гелем Метрогил дента [11, 112]. ФДТ с использованием 1% геля Хлорин («Гелеофор») существенно повышает качество лечения, а именно, снижаются индексные показатели, уменьшаются пародонтальные карманы и подвижность зубов, уплотняется структура костной ткани альвеолярного отростка по данным ОПТГ через 6 месяцев, по данным ПЦР резко уменьшаются микроорганизмы в пародонтальных карманах (особенно *A.a.* и пигментообразующие микроорганизмы *P.g.*, *P.i.*). Положительные изменения происходят в гемомикроциркуляции в тканях пародонта: повышение уровня капиллярного кровотока на 70%, активизация его интенсивности на 64-56%, увеличение вазомоторной активности на 30-40%, усиление миогенной активности микрососудов, снижение внутрисосудистого сопротивления.

Определенная критика в адрес стандартного лечения ХГП с использованием геля Метрогил дента представила Кульченко А.А. в сопоставлении с антиоксидантной терапией в виде курсового применения мексикора [74]. Индексные показатели состояния пародонта в течение шести месяцев (РМА, API, SBI, проба В. И. Кулаженко, ОНІ-S), а также анализ состояния эритроцитов, содержания липидов выявили зависимость функциональной активности эритроцитов и гемоглобина (нарушение фосфолипидного состава мембран эритроцитов) от состояния пародонта, что обуславливает применение антиоксиданта мексикорапатогенетически

обоснованным. Кроме того, показано существенное уменьшение частоты обострения пародонтита на фоне антиоксидантной терапии.

В дополнение к лазерной терапии Георгиади Н. А. использовала при лечении генерализованного пародонтита антигипоксант Оксиден [33]. Самостоятельное использование диодно-лазерной терапии уже давало эффект через три месяца: УИГР 0,35 против исходного 3,35; ПМА – 6,78% против 46,40%; ИК – 1,14 против 2,82; ПИ – 2,41 против 4,12. Такой эффект происходил одновременно с благоприятными изменениями бактериологического содержимого пародонтальных карманов. Представители симбиотной группы количественно повышались (за исключением гемолитического стрептококка); не обнаруживались *Prevotella oralis*, *Actinomyces* spp, *Candida albicans*. К показателям интактного пародонта приближалась микроциркуляция. Дополнение лечебного комплекса антигипоксантом Оксиден еще быстрее устраняло воспаление в пародонте по перечисленным показателям и данным бакисследований; у большинства больных (92,1%) ремиссия заболевания достигала двух лет.

Большую значимость нормализации иммунитета в лечении пародонтита отражает исследование Крайнова С. В., который использовал сочетание транскраниальной электростимуляции (ТЭС на аппарате «Трансаир-04») и истинный иммуномодулятор «Полиоксидоний» [89, 126]. Автор для изучения местного иммунитета анализировал активность ферментов десневой жидкости; содержание цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α); концентрацию sIgA и ЛДГ; количество эпителиальных клеток, нейтрофилов и лимфоцитов; содержание антител IgG, IgM, IgA; содержание ферментов плазмы ЩФ и ЛДГ. По данным перечисленных методов исходно при пародонтите в венозной крови определялись высокие значения провоспалительных и противовоспалительного цитокинов, иммуноглобулинов, выявлялся рост активности ферментов; в десневой жидкости был дисбаланс клеточных показателей, рост количества нейтрофилов и лимфоцитов, уменьшение количества эпителиальных клеток.

Наблюдался дисбаланс про- и противовоспалительных пулов цитокинов. Воздействие на иммунную систему обеспечивало на период один месяц снижение выраженности воспаления, нормализацию местного и общего иммунитета. На первое место по эффективности автор выставил сочетание ТЭС и Полиоксидония, на второе – Полиоксидоний и затем ТЭС. Автор на основании проведенного исследования поддерживает рекомендацию по диспансеризации при пародонтите не реже одного раза в квартал.

Местное лечение заболеваний пародонта нередко базируется на применении фитопрепаратов. Так, Гализина О. А. использовала комплексный фитопрепарат из кровохлебки, календулы, гвоздики с добавлением экдистерона (в сравнении с кремом «ToothMousse») [31]. Показана эффективность препарата при катаральном гингивите снижался показатель индекса гигиены с 2,33 до 1,03 баллов, индекса гингивита с 20,48% до 4,11%; уменьшалась обсемененность *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces spp*, *Candida albicans*, *Enterococcus spp.*, *Fusobacterium nucleatum*; в ротовой жидкости увеличивалось содержание общего кальция с 1,43 ммоль/л до 1,59 ммоль/, снижалась концентрация ионизированного кальция с 1,05 ммоль/л до 0,89 ммоль/л, увеличивалось содержание неорганических фосфатов с 3,25 ммоль/л до 5,12 ммоль/л, увеличивалась концентрация ионов натрия с 15,51 до 17,41 ммоль/л; снижалась концентрация ионов калия с 22,34 ммоль/л до 20,12 ммоль/л, увеличивалась рН ротовой жидкости с 6,94 до 7,23 ммоль/л, увеличивалась активность щелочной фосфатазы с 82,13 ммоль/ч·л до 116,81±4,2 ммоль/ч·л.

Эвкалипт, иммобилизованный на полисорбе, использовал Кражан Д. С. при пародонтите, смешивая *ex tempore* 20 г стерильного порошка полисорба с 20 мл 70% спиртовой настойки эвкалипта (10 г полученной смеси соединяли с 90 мл дистиллированной воды) [68]. Апликации и введение в пародонтальные карманы смеси нормализовали кровообращение в пародонте и биоцидность

полиморфно-ядерных лейкоцитов, увеличивало ремиссию до года (при легкой степени пародонтита).

Джигоева Р. Ф. комбинировала сок каланхоэ с 0,63% раствором фторида олова на полисорбе (фторид олова обладает антибактериальной активностью к микрофлоре пародонтальных карманов) [42]. Показано усиление активности фторида олова почти в два раза на полисорбе, что обеспечивает уменьшение воспаления в пародонте, снижение ИГ до 2,5 раза, ИК до 10 раз, РМА – до 6 раз (непосредственно после лечения). Зафиксировано улучшение состояния костной ткани (через пол года после лечения), также как нормализация гемодинамики микроциркуляторного русла пародонта (интегральный показатель микроциркуляции повысился на 51%, не изменяясь даже через год). Автор укоротил сроки лечения пародонтита до 2,5 раз.

То же сочетание сока каланхоэ и иммобилизованного фторида олова использовала Моргоева З.З. при пародонтите [91]. По сути результаты исследования Моргоевой З.З. и Джигоевой Р.Ф. во многом подтверждают друг друга.

Препарат, включающий глицерогидрогель, траву эхинацеи узколистной и раствор хлоргексидина биглюконата использовала при пародонтите Руманова А. И., достигнув элиминации условно-патогенных микроорганизмов и стабилизации нормобиоты [116, 117]. Это проявлялось в улучшении индексов до двух раз (ОНИ-S, РМА, РВИ, ПИ), уменьшении глубины пародонтальных карманов до 2 мм, улучшении неспецифического иммунитета слизистой оболочки рта, нормализации лейкоцитарного профиля крови из десны.

Прополис и элетроактивированный водный раствор серебра в виде орошений при пародонтите существенно улучшает пародонтальные индексы, до 10 – 34% уменьшает кровоточивость десен, до 21 – 60% увеличивает интенсивность кровотока, до 33 – 44% снижает число микроорганизмов в пародонтальных карманах [9, 10]. По утверждению автора Алиевой М. С. антисептическая обработка полости рта 0,05% раствором хлоргексидина

биглюконата эффективна только при легкой степени пародонтита. Особенно результативны орошения 4% водно-спиртовым раствором прополиса.

Совместно с фирмой Солагифт Глазкова Е. В. провела обоснование трех новых хвойных субстанций в виде пасты как в микробиологическом эксперименте, так и в клинике, показав большую перспективность хвойных субстанций при лечении пародонтита, в том числе по данным ПЦР диагностики микробиоты пародонтальных карманов в ходе лечения [36].

Гель на основе аprotинина «Траскодент» производство Jelfa применяла Голомазова Е. А. для введения в пародонтальные карманы трижды в день в течение недели [37]. Таким образом достигнута эффективность 91,8%, что сказывалось в снижении уровня ФНО- α в слюне в 1,5 раза, концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-8 – в 1,1 и 1,5 раз. При пародонтологических операциях использование геля обеспечивало средний срок заживления у 45,5% пациентов через 5,1 суток, у 47,8% через 8,3 суток (тогда как без геля срок заживления у 50% пациентов был 10,3 дня).

Сложный комплекс в виде мази (хлоргексидин биглюконат, аминокaproновая кислота) и в виде карандаша (хлоргексидин биглюконат, оксиметилурацил) предложил Лиходед А. В. для лечения заболеваний пародонта [77]. Автор получил хорошие результаты лечения: улучшение гигиены на 57% (при традиционном лечении – на 52%); уменьшение пероксидазной активности на 25% и альбуминов на 0,98 ед. (при традиционном лечении – на 0,85 ед); снижение суммарной концентрации стрептококков, стафилококков, анаэробов, дифтероидов.

Сравнение иммобилизованных на полисорбе нимесулида, хлоргексидина, метронидазола по эффективности лечения заболеваний пародонта предприняла Хацаева Т. М., опираясь на цитоэнзимохимические показатели функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, реопародонтографию [139]. Как утверждает Хацаева Т.М. нимесулид эффективнее, чем метронидазол и хлоргексидин (рецидивирование пародонтита реже до 52%). На практике автор

использует весь комплекс препаратов: нимесулид, метронидазол и хлоргексидин.

Гомеопатический препарат Траумель С при пародонтите применяла Пашковская А. Э. как в инъекциях, так и в таблетированной форме [103]. Противовоспалительный и иммуностимулирующий эффект Траумеля С показан автором по снижению активности щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка в ротовой жидкости (до нормы), по повышению концентрации IgG, снижению sIg A и IgA в ротовой жидкости. Эти показатели свидетельствуют о нормализации аминокислотного обмена, метаболических процессов в костной ткани, местной защиты в тканях пародонта. Журавлева М.В. также применяла Траумель С и получила через две недели снижение РМА в 2,6 раза, индекса Мюлеманна – в 4,8 раза [47, 78, 138].

В последнее время появился интерес к препарату Фагодент на основе бактериофагов относительно 56 микроорганизмов полости рта, который применялся с успехом Исаджанян К. Е. [29, 63, 102]. Автором не отмечено местных и общих побочных эффектов Фагодента. Фагодент снижает индекс кровоточивости. Отсутствие кровоточивости в этом случае сохраняется до года (при использовании Метрогил Дента – только полгода). Через год лечения с использованием Фагодента выявляемость ПЦР пародонтопатогенов на 75% реже, чем до начала лечения (при использовании Метрогил Дента – только на 36,3%); выявляемость нормофлоры при использовании Фагодента выше, чем до лечения на 17% (при использовании Метрогил Дента – только на 9%). Эффективность бактериофагов подтвердил Апхадзе А. Р. при хирургическом лечении пародонтита, используя препарат Фагодент в сравнении с Метрогил Дента [12, 102]. По его данным происходит снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) уже через полгода после оперативного лечения, а также улучшение показателей ИЛ-10 и ТФР- β в пародонтальных карманах.

Большие возможности фотодинамической терапии отражены в ряде исследований.

Так, Ефремова Н. В., применяя 0,5% гель фотодитазина, добилась полной элиминации *P. intermedia* и *T. forsythia* у пациентов с заболеваниями пародонта [45, 69, 70]. Используя 1% раствор толуидинового голубого при ФДТ, автор добилась снижения числа пигментообразующих пародонтопатогенных бактерий и *T. denticola*, но не добилась элиминацию *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* и *T. forsythia*. Использование 1% раствор метиленового синего при ФДТ вообще не оказывало влияния на пародонтопатогены. Сделан вывод о лучшем эффекте при использовании 0,5% геля фотодитазина. Он активизирует микрогемодинамику в пародонте, а также повышает плотность костной ткани.

Демина К.Ю. сравнила фотодинамическую терапию и нестероидный противовоспалительный препарат нимесулид, обосновав преимущества ФДТ реопародонтографией пародонта, цитоэнзимохимическими показателями функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, биохимией крови (до полутора раз увеличивается содержание катионных белков, активность миелопероксидазы и щелочной фосфатазы) [41]. Обеспечен более быстрый лечебный эффект и более длительная ремиссия.

Указанный фотосенсибилизатор 0,5% гель фотодитазин Соколова Е. Ю. сравнила с озонотерапией [124, 146, 148]. Оба подхода показали свою эффективность через полтора месяца, однако, через три месяца только ФДТ сохраняла терапевтический эффект, подтвержденный микробиологически.

На фоне фотодинамической терапии Разина И. Н. использовала лазерную дезэпителизацию пародонтальных карманов [113, 114]. Автор изучала на разных сроках лечения микробную обсемененность карманов: один сеанс ФДТ обеспечивал снижение микробной обсемененности и элиминацию *Candida spp* при исходной обсемененности $4 \lg \text{КОЕ/м}$. При более высокой обсемененности (до $6 \lg \text{КОЕ/мл}$) показано сочетание лазерной дезэпителизации и ФДТ. Еще более

высокая обсемененность требовала комплекса ФДТ, лазерной деэпителизации, деконтаминации и биостимуляции.

По данным Малазони Т. Г. наступает снижение ПЦР-выявляемости пародонтопатогенов вследствие фотодинамической терапии и шинирования зубов [81, 110, 120]. Начальная выявляемость пародонтопатогенов по данным ПЦР составляла 75 – 83% для *Tannerella forsythia* и 50 – 57 % для *Porphyromonas gingivalis*. Через месяц лечения *Tannerella forsythia* выявлялась только у 10% больных (через полгода – у 20%), *Porphyromonas gingivalis* с трудом поддавался элиминации под действием фотодинамики.

Преимущества фотодинамической терапии в сравнении с Метрогил дента описала Басова А. А., поскольку фотодинамика сохраняет результат лечения три месяца, а Метрогил дента – на момент завершения курса лечения 8 [18, 52, 54]. Фотодинамика с использованием фотосенсибилизатора Гелеофор через месяц лечения существенно уменьшает выявляемость пародонтопатогенов (*A. actinomycetemcomitans* в 14 раз, *P. gingivalis* – 16, *T. forsythia* – 8 и *T. denticola* – 40 раз), но увеличивает выявляемость пародонтопротекторов (*V. parvula* – в 2 раза, *S. sanguinis* – в 11 раз). Метрогил дента действует избирательно: снижает выявляемость *A. Actinomycetem comitans*, мало влияет на другие пародонтопатогены и даже снижает выявляемость условнопатогенной микрофлоры *V. parvula* и *S. Sanguinis*.

Применительно к теме исследования данные литературного обзора позволяют оценить микробиологический метод, как важнейший при обосновании новых препаратов при лечении заболеваний пародонта. Проявляется новый метод оценки состояния тканей организма, возможный к применению в стоматологии, в частности, в пародонтологии – лазерная конверсионная диагностика. На фоне многообразия средств для местного лечения заболеваний пародонта актуальна разработка новых препаратов, особенно обладающих широким спектром действия.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Состав и свойства иммуноадаптогена Трекрезан как основы Трекрезан дента

В «Государственном научно-исследовательском институте химии и технологии элементоорганических соединений» (ГНИИХТЭОС) разработан препарат Трекрезан дента – иммуностимулирующий препарат синтетического происхождения для местного применения в стоматологии [100, 127]. Активными веществами Трекрезан дента являются: Трекрезан -3% или 5% (оксиэтиламония метилфеноксиацетат) и метронидазол. Дополнительные компоненты: ЭДТА, гелеобразователь (карбопол), лактоза, ментол, пропиленгликоль, триэтаноламин, масло облепихи (цветной вариант), сахаринат натрия, вода. Трекрезан дента разработан на основе иммуномодулятора и адаптогена Трекрезан, промышленно выпускаемому в таблетированной форме ОАО «Усолъе-Сибирский химфармзавод» (Рис.1).



Рисунок 1. Иммуноадаптоген Трекрезан

Трекрезан рекомендован Научно-исследовательским институтом ГРИППА Минздрава России. Трекрезан – первый иммуноадаптоген для комплексного лечения и профилактики ОРВИ и гриппа. Он активизирует клеточный и гуморальный иммунитет, стимулирует выработку альфа и гамма интерферонов,

способствует профилактике постинфекционной астении, повышают устойчивость организма к гипоксии, переохлаждению и перегреванию, оказывает выраженный адаптогенный эффект [13, 20, 21, 51, 85, 100, 116, 127, 143]. Иммуномодулирующее действие стимулирует клеточный, гуморальный иммунитет, выработку α -, γ - интерферонов и активирует синтез иммунных белков. Адаптогенное действие стабилизирует мембраны и нормализует энергетический обмен клеток, оказывает антиоксидантное действие, стимулирует синтез внутриклеточных белков. В специальных исследованиях показано, что Трекрезан активирует фагоцитоз, стимулирует выработку интерферона, ферритина, лактоферина в слюне (Пат. РФ № 2486895, № 2486894, 2013гг); снижает скорость переноса электронов по дыхательной цепи; сохраняется нормальное течение окислительного фосфорилирования; оказывает значительное влияние на окислительно-восстановительный потенциал ткани – понижение содержания кислорода в ткани; не оказывает существенного влияния на протонную АТФазную активность и мембранный потенциал субмитохондриальных частиц; ингибирует ПОЛ (увеличивается время латентного периода, уменьшается скорость хемилюминесценции, снижается уровень малонового диальдегида); стабилизирует мембрану клеток крови к дезинтеграционному воздействию (кислота, щёлочь, осмос, ультразвук); обладает анаболическим действием. Способствует устранению разных видов астении вследствие стресса, чрезмерного утомления, высоких умственных и физических нагрузок, климатической адаптации.

2.2 Методика микробиологического анализа влияния Трекрезан дента и Метрогил дента на пародонтопатогены

Микробиологические исследования, направленные на поиск новых антисептических и антибактериальных препаратов для местного лечения заболеваний пародонта, базируются на исследовании чувствительности к изучаемым препаратам распространенных пародонтопатогенов, а также дрожжеподобных грибов [14, 29, 30, 40, 44, 73, 82, 94, 102, 113, 114, 129].

Для данного микробиологического исследования использовали следующие штаммы микроорганизмов:

- *Staphylococcus aureus* – шаровидная бактерия, лишенная жгутиков и способная формировать микрокапсулы, которые защищают ее от повреждения и высыхания. Обладает плазмокоагулязной и лецитовителлазной активностью, расщепляет маннит в анаэробных условиях. Вырабатывает фибринолизин, который способствует проникновению микробов в кровь и развитию сепсиса. Вырабатывает энтеротоксин – ядовитое вещество, вырабатываемое стафилококками и вызывающее у человека пищевое отравление (санитарно значимый штамм);

- *Streptococcus constellatus* – являются грамположительными, неспорообразующими, неподвижными, каталазно-негативными кокками. Исследования гомологии ДНК и анализ последовательности 16S рРНК показывают, что *S. constellatus* относится к группе *milleri* (гемолитические и негемолитические стрептококки различных серогрупп, продуцирующие полисахариды и принимающие участие в образовании зубных бляшек, предполагается их этиологическая роль при кариесе). Клетки мелкие, обычно 0,5-1 мкм в диаметре и образуют короткие цепочки. Продуцируют факторы вирулентности: адгезины, инвазины. Кариесогенный и пародонтогенный штамм;

- *Candida albicans* – одноклеточные микроорганизмы овальной или круглой формы. Образуют псевдомицелий (нити из удлинённых клеток), бластоспоры (клетки почки, сидящие на перетяжках псевдомицелия) и некоторые хламидоспоры — споры с двойной оболочкой. Образование филаментпсевдомицелия является признаком патогенности кандиды и является патогномичным микроскопическим симптомом заболевания. Играет существенную роль в возникновении кандиды-ассоциированных пародонтитов.

- *Prevotella intermedia* – полиморфные, неподвижные палочки, ферментирующие или частично ферментирующие углеводы. Образуют коричнево-чёрный пигмент. Данные патогены продуцируют фосфолипазу А,

нарушающую целостность мембран эпителиальных клеток, что вызывает их гибель. У человека вызывают поражения мягких тканей головы и шеи, плеввропневмонии, обуславливают воспалительные заболевания тканей пародонта (пародонтопатогенный вид 2 порядка – «Оранжевый комплекс» по Sochransky), а также остеомиелиты. Патогенез поражений превотеллами обуславливает эндотоксин, активность которого превышает действие липополисахаридов (ЛПС) бактероидов;

- *Porphyromonas gingivalis* – относится к типу *Bacteroidaceae*, является неподвижной, грамотрицательной, палочковидной патогенной бактерией, из группы пигментообразующих облигатных анаэробов (пародонтопатогенный вид 1 порядка – «Красный комплекс» по Sochransky). Образует черные колонии на кровяном агаре. Arg-gingipain (Rgp) и lys-gingipain (Kgp) представляют собой эндопептидазные ферменты, секретируемые *P. gingivalis*. Эти ферменты являются ключевыми факторами в симптомах повреждения тканей пародонта, который возникает в результате деградации матричных металлопротеинов, коллагена и фибронектина. Деградация этих субстратов препятствует взаимодействию между клетками-хозяевами и внеклеточным матриксом, что препятствует заживлению ран и вызывает разрушение тканей пародонта.

- *Fusobacterium nucleatum* – грамотрицательная полиморфная палочка, не имеющая спор и капсулы, неподвижная (пародонтопатогенный вид 2 порядка – «Оранжевый комплекс» по Sochransky). Температурный оптимум для их роста 37°C, pH 7,6. Культивирование в строго анаэробных условиях. Культура фузобактерии издает гнилостный запах, главный продукт брожения – масляная кислота. Фузобактерии желатин и свернутую сыворотку не разжижают, не восстанавливают нитраты в нитриты, выделяют индол и сероводород, не растут в присутствии желчи. Основной фактор вирулентности фузобактерий – эндотоксин (ЛПС), у некоторых представителей обнаружен экзотоксин. Имеются ферменты агрессии и инвазии – плазмокоагулаза, фибринолизин, нуклеаза, фосфолипаза А, лейкоцидин.

Клинико-микробиологическое описание представленных штаммов микробов и их факторы патогенности и вирулентности основаны на данных специализированной современной литературы [14, 30,136, 137]. Выделение и культивирование перечисленных штаммов из пародонтальных карманов проводили в соответствии с практическими рекомендациями [40]. Первичный посев для выделения грамположительных факультативных анаэробных бактерий осуществляли на следующие питательные среды производства HimediaLaboratoriesPvt. Limited (Индия), (рис.2):

1) выделение *Staphylococcus aureus*– среда M521 – Стафилококковый агар N110;

2) выделение *Streptococcus constellatus* – среда M144 – Основа колумбийского кровяного агара, с 5% (об/об) дефибринированной крови и селективной добавкой для выделения стрептококков;

3) выделение *Candida albicans* – среда M1297 – Хромогенный агар для селективного выделения *Candidaspp.*

4) выделение *Prevotellaintermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* – среда M144 – Основа колумбийского кровяного агара, с 5% (об/об) дефибринированной крови и селективной добавкой для выделения грамотрицательных неспоровых анаэробов.

После получения чистой культуры контрольную идентификацию проводили с помощью наборов для идентификации Biochemical Identification Test Kits (Himedia, Индия). Каждый тест для биохимической идентификации стандартизован по цвету. Тесты основаны на общепринятых принципах изменения pH и утилизации субстрата. В процессе инкубирования проявляется метаболическая активность микроорганизмов, которая влечет изменение цвета среды, видимые сразу или после добавления соответствующих реагентов (рис.3).

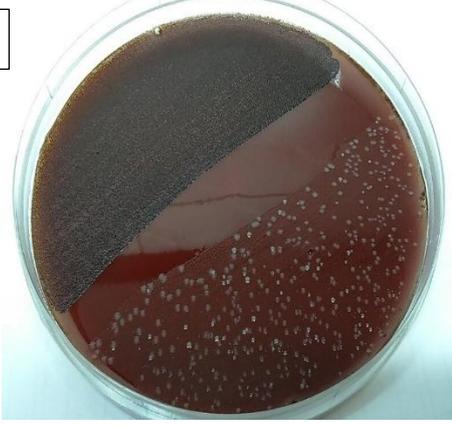
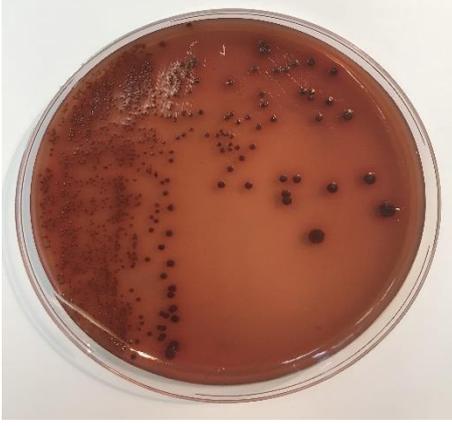
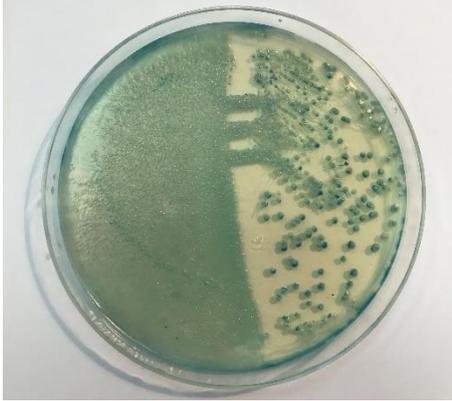
	
<p><i>Staphylococcus aureus</i> – среда M521</p>	<p><i>Streptococcus constellatus</i> – среда M144 с селективной добавкой для выделения стрептококков</p>
<p>1</p> 	
<p><i>Porphyromonas gingivalis</i> (1 сектор) – среда M144, с селективной добавкой для неспоровых анаэробов</p>	<p><i>Prevotella intermedia</i> – среда M144, с селективной добавкой для неспоровых анаэробов</p>
	
<p><i>Fusobacterium nucleatum</i> – среда M144 с селективной добавкой для неспоровых анаэробов</p>	<p><i>Candida albicans</i> – среда M1297</p>

Рисунок 2. Выделение чистой культуры на плотной питательной среде



Рисунок 3. Биохимическая идентификация с использованием стандартизированных наборов

Перед проведением эксперимента с целью подращивания клеток для приготовления бактериальной взвеси нужной (достаточной для исследования) концентрации использовали среду обогащения (рис.4).



Рисунок 4. Среда для подращивания бактериальной культуры

В экспериментальной части использовали биореактор «Реверс-Спиннер RTS-1» (BioSan, Латвия) (рис.5) [110, 111, 120, 141]. Это роторное термостатирующее устройство, где реализован особый тип перемешивания с опцией контроля роста микроорганизмов в режиме реального времени. Возможность изменения параметров (температура, обороты в минуту и частота вращения в одном направлении) позволяет добиться последовательности алгоритма работы биореактора и воспроизводимости результатов.

Интерпретацию результатов проводили по изменению оптической плотности (OD) при длине волны $\lambda=850$ нм.



Рисунок 5. Система культивирования микроорганизмов «Реверс-Спиннер RTS-1» (BioSan, Латвия)

Основные технические характеристики системы культивирования микроорганизмов:

- диапазон измерений 0–10 OD при 10–20мл (0–24 OD $\lambda 600$ нм эквивалент), 0–8 OD при 20–30мл (0–19 OD $\lambda 600$ нм эквивалент);
- длина волны (λ) 850 нм;
- точность измерения ± 0.3 OD;
- источник света ближний ИК светодиод;
- диапазон установки температуры $+4^{\circ}\text{C} \dots +70^{\circ}\text{C}$;
- стабильность температуры $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$;
- диапазон регулирования скорости (RPM) 50–2000 об/мин.

Для определения чувствительности выделенных штаммов применяли собственную модификацию метода серийных разведений, разработанную на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Для культивирования микроорганизмов в биореакторе использовали жидкие питательные среды производства Himedia Laboratories Pvt. Limited (Индия):

– Wilkins Chalgren Anaerobic Broth (M863) для культивирования *Prevotellaintermedia*, *Porphyromonasgingivalis*, *Fusobacteriumnucleatum* (с добавлением гемина и витамина К);

– Brain Heart Infusion Broth (M210) для культивирования *Staphylococcus aureus*;

– Todd Hewitt Broth (M313) для культивирования *Streptococcus constellatus*;

– Fluid Sabouraud Medium (M013) для культивирования *Candida albicans*.

Для культивирования микроорганизмов в биореакторе использовали пробирки объемом 50 мл с мембранным фильтром для аэробов и анаэробов (TubeSpin ®, SW).

Для сравнительной оценки антимикробной эффективности исследуемых препаратов в культурах пародонтопатогенов и дрожжеподобных грибов использовали следующие их образцы: Трекрезан дента в концентрациях 0,5%, 1,5%, 3%, 5% (среди 3% концентраций были образцы с добавлением облепихового масла); Метрогил дента – компоненты метронидазол и хлоргексидин (рис. 6,7). Кодировка образцов в микробиологическом эксперименте представлена в таблице 1.

Таблица 1. Образцы препаратов в микробиологическом эксперименте по взаимодействию с пародонтопатогенами.

Трекрезан дента	
Код образцы	Концентрация
T-1	0,5 %
T-2	1,5 %
T-3	3,0 %
T-4	3,0 % (Oil)
T-5	5,0 %
Метрогил дента	
Код образцы	Концентрация
M-6	5%



Рисунок 6. Образцы Трекрезан дента для микробиологического исследования

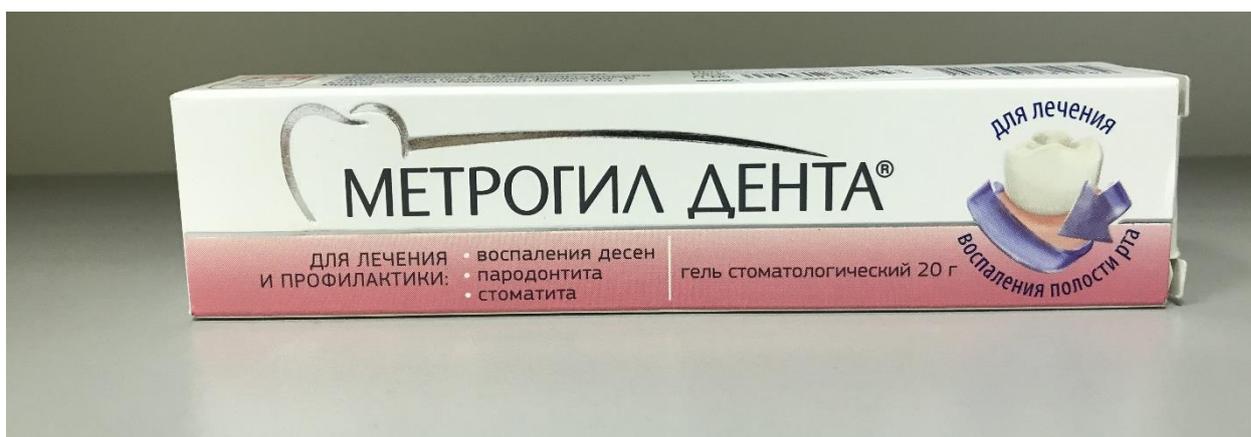


Рисунок 7. Гель Метрогил дента для микробиологического исследования

Отдельно для каждого эксперимента в стерильных пробирках объемом 15 мл готовили бактериальную взвесь в объеме 5 мл. Оптическую плотность полученной взвеси, измеряли с помощью денситометра DEN-1B (BioSan, Латвия), которая для каждого эксперимента была стандартной и составила $0,5 \pm 0,3 \text{ mcf}$ ($1,5 \times 10^8 \text{ КОЕ/мл}$).

В каждом эксперименте проводили культивирование в нескольких разных параллелях (Таблица 2).

Таблица 2. Параллели культивирования пародонтопатогенов с образцами препаратов.

Порядковый номер пробирки	Описание пробирки	Бульон (мл)	Взвесь (мл)	Концентрация исслед. образца	Σ объем (мл)
I	Контроль отрицательный	20	х	х	20
II	Контроль положительный	20	1	х	21
III	T-1	20	1	0,05г/1 мл	21
IV	T-2	20	1	0,05г/1 мл	21
V	T-3	20	1	0,05г/1 мл	21
VI	T-4	20	1	0,05г/1 мл	21
VII	T-5	20	1	0,05г/1 мл	21
VIII	M-6	20	1	0,05г/1 мл	21

В зависимости от культуры микробов настройки культивирования биореактора имели свои характеристики:

S. aureus—Temperature: 37°C; RPM: 2000 min⁻¹; Measurement freq.: 2 h⁻¹; Rev. Spin period: 1 sec; Volume: 20 ml λ : 850 nm);

S. constellatus—Temperature: 37°C; RPM: 1900 min⁻¹; Measurement freq.: 2 h⁻¹; Rev. Spin period: 2 sec; Volume: 20 ml λ : 850 nm);

P. intermedia, *F. nucleatum*—Temperature: 37°C; RPM: 800 min⁻¹; RPM: 1200 min⁻¹; Measurement freq.: 3 h⁻¹; Rev. Spin period: 0 sec; Volume: 20 ml λ : 850 nm);

P. gingivalis—Temperature: 37°C; RPM: 300min⁻¹; Measurementfreq.: 3 h⁻¹; Rev. Spinperiod: 0sec; Volume: 20 ml λ : 850 nm);

C. albicans—Temperature: 37°C; RPM: 1700 min⁻¹; Measurementfreq.: 2h⁻¹; Rev. Spinperiod: 2 sec; Volume: 20 ml λ : 850 nm).

Исследование динамики роста микроорганизмов отражалось на графиках развития бактериальных популяций с учетом изменения параметров оптической плотности на основных фазах роста микроорганизмов: адаптивная (лаг-фаза), экспоненциальная (лог-фаза), стационарная и отмирания.

2.3 Методика изучения диагностических возможностей лазерной конверсионной диагностики состояния пародонта.

Сведения, почерпнутые из современных публикаций разработчиков метода флуоресцентной диагностики (флуоресцентная составляющая конверсии лазерного излучения в биологическом объекте-ЛКД) состояния тканей организма, понуждают к разработке информативных критериев их характеристик как для интактного пародонта, так и для его оценки при развитии пародонтита [5, 6, 7, 8, 80, 84, 130, 131, 132].

При зондировании биологического объекта оптическим пучком получаемые от него ЛКД-сигналы существенно зависят от состояния объекта в норме и патологии. Изменяются оптические характеристики тканей и соответствующие им коэффициенты отражения, рассеяния, пропускания и т.д., в том числе, ЛКД-оптических сигналов, например, флуоресценции. Стимулированное оптическое излучение (ЛКД-сигналы), возникающее при зондировании биообъекта оптическим пучком заданной длины волны и мощности самостоятельно или совместно с отраженным от ткани, позволяет анализировать процессы клеточно-тканевой активности, клеточного дыхания, синтеза белков, ферментативной активности, оксигенации и микроциркуляции тканей, пластических и неопластических процессов. поскольку в этом случае интенсивность флуоресценции практически линейно зависит от концентрации микробов, что позволяет оценивать эффективность антимикробной терапии. [5, 6, 7, 8].

Для указанных целей использовали компьютеризированный аппаратно-программный комплекс (АПК) ИнСпектр М с длиной волны зондирующего лазерного излучения 405 нм (изготовитель ООО ИнСпектр, Россия, г. Черноголовка, (авторы программного продукта- MedGun и алгоритма диагностики – канд. физ-мат наук Кукушкин В.И. и проф. Александров М.Т.) с волоконно – оптическим датчиком, что обеспечило достоверное, высокочувствительное (до 15×10^4 КОЕ/мл, при ошибке измерения 2-3%)

обнаружение этиологического микробного фактора и его реакцию (позитивную или негативную) на антимикробное воздействие (Рис.8).

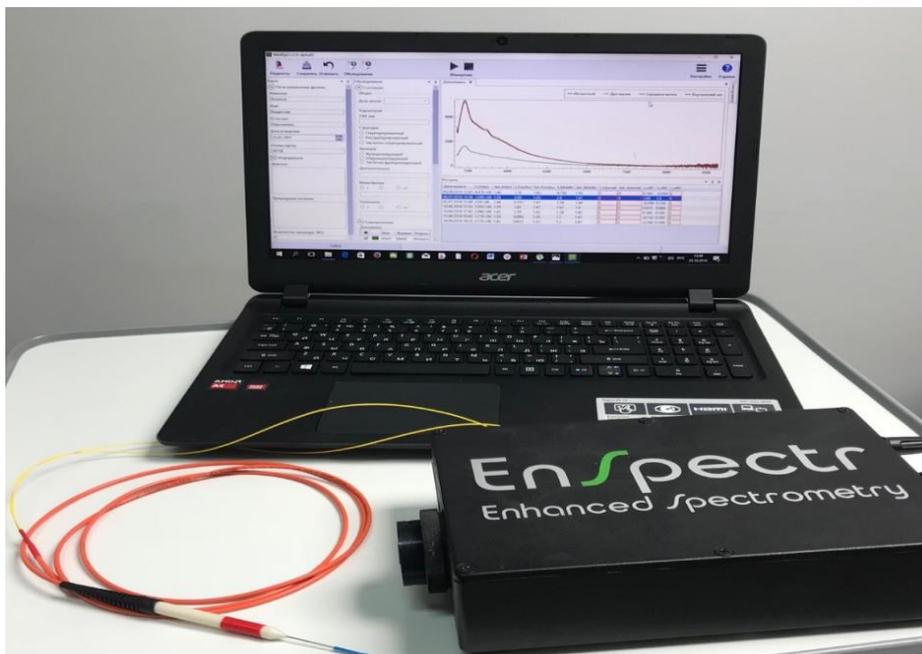


Рисунок 8. Аппарат ИнСпектр М в комплекте с персональным компьютером с результатами флуоресцентной ЛКД диагностики на экране компьютера.

Комплекс ИнСпектр М предназначен для измерения, регистрации, анализа и хранения спектров фотолюминесценции биологических жидкостей, кожных покровов, слизистых оболочек и тканей организма (*invivo* и *invitro*). Он состоит из спектрометра с дифракционной решеткой, не имеющего подвижных частей, и жестко соединенной с ним лазерной сборки.

В АПК ИнСпектр М спектральный диапазон покрывает область молекулярных колебаний органических и неорганических веществ, что позволяет в течение нескольких секунд производить измерение рамановского и/или флуоресцентного спектра исследуемого объекта, определять спектральное положение и относительную интенсивность (отн. ед.) флуоресценцию исследуемого биологического объекта (ткани пародонта). Характеристики прибора: потребляемая мощность – не более 25Вт; требования к ПК – не ниже WindowsXP 32/64 бит, операционной памяти не менее 512 Мб, дисковое пространство не менее 200 Мб, интерфейс - Mini USB; характеристики спектрометра – длина волны 532нм, максимальная мощность излучения не менее

20мВт (при длине волны 405нм мощность излучения не менее 10 мВт (масса АПК не более 2 кг). Дополнительная комплектность прибора: насадки №1-№5, защитные очки.

Методика работы с АПК ИнСпектр М: включение аппаратуры и автоматический запуск программного продукта, проверка работы лазерного излучателя прибора, затем с помощью программного продукта АПК запись Ф.И.О пациента, его анамнестические данные, диагноз, день обследования (регистрируются и сохраняются в памяти АПК автоматически), после этого пациент и врач одевают защитные очки. Затем, с помощью световодной насадки, которая фиксируется рукой врача контактно, стабильно, перпендикулярно к поверхности исследуемого биологического объекта (ткани пародонта) проводят измерение флюоресцентных характеристик в течение 1-10 секунд. Результаты регистрируют в относительных единицах, что экспрессно отражается как в виде графиков амплитудно-спектральных показателей интенсивности флюоресценции (площадь под кривой флюоресценции в отн.ед.), так в виде цифровых спектральных показателей типа метаболизма тканей (аэробного\анаэробного в отн.ед) на экране прибора для каждой из точек измерения – Intact, Fundus, Middle (выбирались зоны максимального поражения воспалительным процессом у пациентов с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и у лиц с интактным пародонтом в качестве объектов сравнения (Рис. 9).



Рисунок 9. Точки измерения флюоресцентной ЛКД диагностики пародонта: а – Intact, б – Fundus, в – Middle

При этом в процессе измерений объект (ткани пародонта) подвергается воздействию лазерного излучения с длиной волны 405 нм и мощностью 10 мВт в автоматическом режиме и одновременно в режиме реального времени производится сбор рассеянного конверсионного излучения (флуоресцентная составляющая) от исследуемого объекта и его автоматизированный спектральный анализ вышеуказанных показателей, что отражается на экране дисплея компьютера (Рис.8). В заключение с помощью программного продукта производится сохранение спектральных данных. Клинические наблюдения и спектральные исследования пациентов проводили на базе Клинического центра стоматологии ФМБА России.

С целью определения информативности (при отработке методики) и соответствия показателей ЛКД флуоресцентной диагностики клинической картине интактного пародонта и при оценке развития патогенетических и клинических проявлений пародонтита (в том числе при саногенетическом применении указанных препаратов) сформированы две группы пациентов по 15 человек в каждой группе (всего 30 человек), различающихся по состоянию пародонта: интактный и при наличии пародонтита средней степени тяжести (K05.3). Средний возраст обследованных в группе с интактным пародонтом составлял $24,5 \pm 1,8$ лет, в группе с наличием пародонтита $41,8 \pm 2,4$ лет; в обеих группах было равное количество мужчин (по 8) и женщин (по 7). Указанные клинические наблюдения, регистрацию и амплитудно-спектральный анализ флуоресценнтных характеристик тканей пародонта (в каждой точке исследования) проводили в автоматическом режиме (в одной точке измеряли и усредняли показатели 100 спектров в течении не более 10 сек.) в норме и при генерализованном пародонтите.

. При анализе ЛКД характеристик спектров флуоресценции инормированных спектральных показателей типа метаболизма тканей пародонта

(все измерения оценивали в относительных единицах) использовали следующие обозначения [5]:

- интегральный показатель флюоресценции (I-Intact) некератинизированной десны;
- спектральный показатель аэробности/анаэробности (Lair-Intact) некератинизированной десны (при этом показатель меньше 1 соответствовал анаэробному типу метаболизма, более $1 \pm 0,05$ – аэробному);
- интегральный показатель флюоресценции (I-Fundus) кератинизированной слизистой оболочки;
- спектральный показатель аэробности\анаэробности ((Lair-Fundus) кератинизированной слизистой оболочки);
- интегральный показатель флюоресценции (I-Middle) маргинального края десны;
- показатель аэробности/анаэробности (Lair-Middle) маргинального края десны.

Результаты исследований на основе применения спектральных ЛКД – технологий представлены в виде усредненных, систематизированных, нормированных на I-Intact и оцифрованных показателей в относительных единицах.

Данный алгоритм и методики ЛКД использовали при последующих клинических наблюдениях, представленных в разделе 2.4.

2.4 Методика клинической оценки эффективности Трекрезан дента при лечении хронического пародонтита

Для предклинического использования в стоматологии препарата Трекрезан дента, разработанного в НИИ химии и технологии элементоорганических соединений (ГНИИХТЭОС) путем модифицирования лекарственного препарата иммуномодулирующего, адаптогенного и общеукрепляющего действия Трекрезан, сформированы следующие группы сравнения:

- 1 – пациенты с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести

(K05.3) с включением в стандартный комплекс местного стоматологического лечения иммуномодулирующего препарата Трекрезан дента (67 человек).

2 – пациенты с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) с стандартным комплексом местного стоматологического лечения с использованием противомикробного препарата Метрогил дента (49 человек);

Среди 116 пациентов были 65 женщин (56%) и 51 мужчина (44%). По возрасту лица 20-29 лет составляли 7,8% (9 человек), 30-39 лет 43,9% (51 человек), 40-49 лет 35, 4% (41 человек), 50-59 лет 12,9% (15 человек). Обследование и лечение проводили в ФГБУЗ «Клинический центр стоматологии ФМБА России».

Критериями исключения из исследования были: резорбция костных перегородок более, чем на $\frac{1}{2}$; наличие острого воспаления пародонта; несогласие пациентов на обязательные явки для клинико-аппаратурного обследования; с наличием протяженных дефектов зубных рядов, отказывающихся от протезирования; с зубочелюстными аномалиями; с низкой мотивацией к соблюдению гигиены рта.

Критерии включения: наличие хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести; резорбция костных перегородок по данным ОПТГ менее $\frac{1}{2}$; достаточная мотивация к соблюдению гигиены рта и наблюдению у пародонтолога; замещенные дефекты зубов и зубных рядов.

Первичное обследование пациентов состояло из основных и дополнительных методов обследования [1, 3, 22, 25, 2.7, 28, 32, 48, 55, 60, 64, 69, 71, 93, 95, 98, 101, 104, 109, 121, 122, 126, 134, 135, 149]. Основные методы включали в себя анализ жалоб, анамнеза, осмотр зубов и слизистой оболочки рта, зондирование, перкуссию зубов; для обследования пародонта определялась глубина пародонтальных карманов и рецессии десны с заполнением одонтопародонтограммы В.Ю. Курляндского, констатировались отек, гиперемия и кровоточивость десны.

Дополнительные методы включали ортопантомографию на аппарате Kavo (Германия), определение стандартных пародонтальных индексов: индекс гигиены полости рта Грина-Вермилльона (Oral Hygiene Index-Simplified; Green-Vermillion, 1964), пародонтальный индекс Сильнесс-Лоэ (PI; Silness-Löe, 1964), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА, в модификации С. Parma, 1960), индекс кровоточивости десневой борозды (SBI; Muhlemann, 1971) в модификации Cowell (1975), [3, 48, 101].

В дополнительные методы включалась лазерная конверсионная диагностика состояния пародонта на аппарате ИнСпектр М (глава 2.3) [5, 6, 7, 8, 80, 84, 130, 131, 132]. Осмотр полости рта с индексной оценкой пародонта и ЛКД-диагностикой проводили до начала лечения, затем на третий, шестой, девятый и четырнадцатый дни, через три месяца и через полгода. Результаты представлены в виде таблиц и графиков.

Схема лечения хронического генерализованного пародонтита после профессиональной гигиены рта, контроля и коррекции индивидуальной гигиены рта включала каждые три дня на протяжении двух недель: закрытый кюретаж пародонтальных карманов (по показаниям), антисептическую обработку раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%, введение в пародонтальные карманы геля Метрогил дента или геля Трекрезан дента [3, 10, 12, 19, 26, 37, 45, 47, 58, 66, 67, 70, 78, 97, 101, 105, 115, 117, 119, 146]. В процессе лечения пациенты в домашних условиях применяли после чистки зубов аппликации того или другого препарата утром и вечером в соответствующих группах клинических наблюдений.

2.5. Статистическая обработка результатов исследования.

Цифровые показатели результатов микробиологического эксперимента и состояния пародонта подвергались статистической обработке по программе Microsoft Office (Excel – 2017). При этом вычислялись среднее арифметическое значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Использовался критерий Стьюдента (T) для констатации статистической

значимости результатов (p) [76, 106, 133, 166, 167, 169, 195]. Различия при сравнении показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ ($T > 2,0$).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Экспериментальные исследования

3.1.1. Влияние Трекрезан дента и Метрогил дента на пародонтопатогены и *S. Albicans* по результатам микробиологического исследования.

Анализ оптической плотности культуры референтных штаммов проводился с учетом первоначальной оптической плотности (msf) исследуемых образцов (усредненного показателя на промежутке культивирования в течение первых двух часов) (Рис. 10)

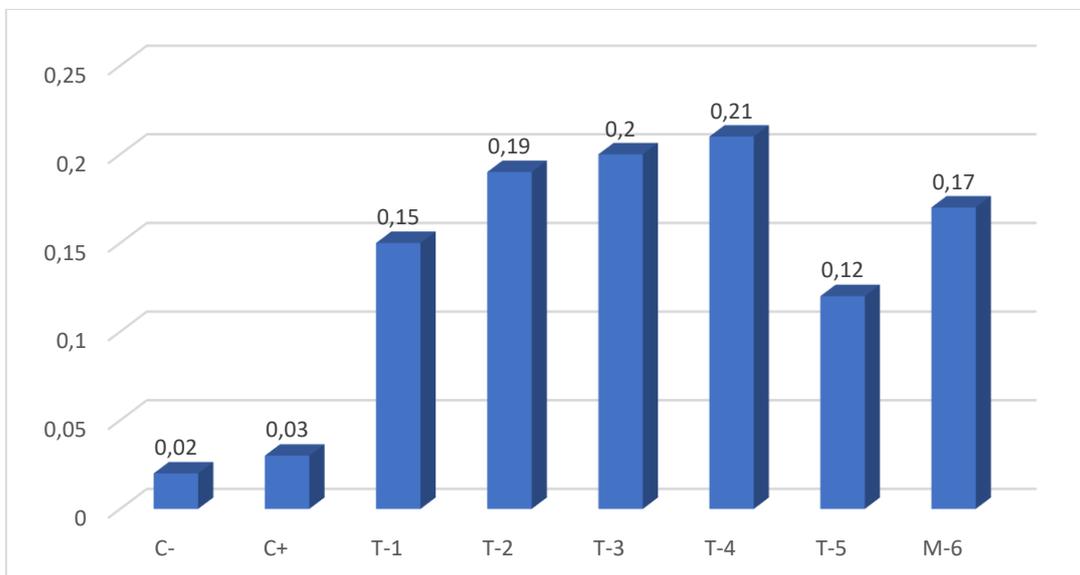


Рисунок 10. Первоначальная усредненная оптическая плотность образцов культивирования (msf).

При оценке кривых роста бактериальных популяций исследуемых видов микроорганизмов в контроле и в присутствии препаратов получены разные данные.

По результатам культивирования референтного штамма *S. aureus* в контрольной пробирке адаптивная фаза отмечалась до 2 часа культивирования (рис.11,12). Явных периодов развития бактериальных клеток (период первоначального роста и ускоренного развития) не наблюдалось, и экспоненциальная фаза отмечена резким и интенсивным скачком оптической плотности вследствие максимальной скорости развития культуры, при которой

интервалы между появлением предыдущего и последующего поколения оставались относительно постоянны. Продолжительность экспоненциальной фазы – 2-6 час; максимальный пиковый показатель в окончании истинного логарифмического прироста – $2,54 \pm 0,3$ mcf (показатель α). Начиная с 6 часа культивирования отмечается снижение скорости бактериального прироста, в результате которого популяция перешла в отрицательное ускорение (до 14 часа), после чего была достигнута М-концентрация – $3,33 \pm 0,3$ mcf (показатель β). С 14 по 20 час отмечается стационарное развитие культуры. В данной фазе количество вновь образовавшихся клеток равно количеству отмерших и автолизированных (разрушенных клеточными ферментами). Средний показатель оптической плотности в данной фазе – $3,23 \pm 0,3$ mcf. Общее время культивирования – 48 часов.

В исследуемых образцах Т-1 и Т-2 отмечали снижение скорости генерации новых популяций в период экспоненциального развития. В окончании истинного прироста клеток отмечено снижение показателя оптической плотности относительно контрольного образца, однако существенной достоверной разницы между данными образцами не выявили. Период отрицательного ускорения был также укорочен относительно контрольной пробирки и относительно друг к другу (Т-1 – до 10 часа; Т-2 – до 12 часа). М-концентрация: Т-1 – $2,7 \pm 0,3$ mcf; Т-2 – $2,67 \pm 0,3$ mcf. Стационарная фаза характерна контрольному образцу с суммарным средним показателем оптической плотности по двум образцам – $2,68 \pm 0,3$ mcf.

В исследуемых образцах Т-3 и Т-4 отмечали наличие периода ускоренного развития клеток (2-4 час), что способствовало задержке наступления фазы экспоненциального развития. Логарифмическая фаза и период отрицательного ускорения по своей тенденции совпадал с характером развития клеток в контрольном образце, однако, показатель β был немного ниже. Средний суммарный показатель оптической плотности для двух образцов – $2,93 \pm 0,3$ mcf.

В исследуемом образце Т-5, также как и в предыдущих образцах, отмечалось наличие периода ускоренного развития, что и способствовало задержке наступления экспоненциальной фазы. Истинный логарифмический прирост в данном образце незначителен, и максимальный показатель оптической плотности в данном периоде (показатель α) – $1,39 \pm 0,3$ mcf (8 час). Продолжительность периода отрицательного ускорения сопоставима с предыдущими образцами, с последующим выходом культуры в стационарное равновесие. Средний показатель оптической плотности в стационарной фазе – $1,62 \pm 0,3$ mcf.

В исследуемом образце сравнения (М-6), отмечалась существенная пролонгация начальных этапов развития бактериальных клеток (удлинение периодов первоначального роста и развития), однако, по истечению экспоненциальной фазы пиковый показатель оптической плотности был достоверно выше в сравнении с образцом Т-5. М-концентрация сохранялась и при стационарном равновесии на длительном временном промежутке. Средний показатель оптической плотности в стационарной фазе – $2,11 \pm 0,3$ mcf.

По результатам культивирования клинического изолята *S. constellatus* в контрольной пробирке адаптивная фаза продолжалась до второго часа культивирования (рис. 13, 14). На промежутке с 2 по 4 час эксперимента отмечалось изменение показателя оптической плотности в связи с первоначальным развитием бактериальных клеток, а с 4 по 6 час – по причине логарифмического роста. Экспоненциальный скачок отмечался резким изменением оптической плотности с последующим резким снижением скорости генерации новых популяций. Максимальный показатель оптической плотности в окончании данного периода (показатель α) – $1,68 \pm 0,3$ mcf (6 час).

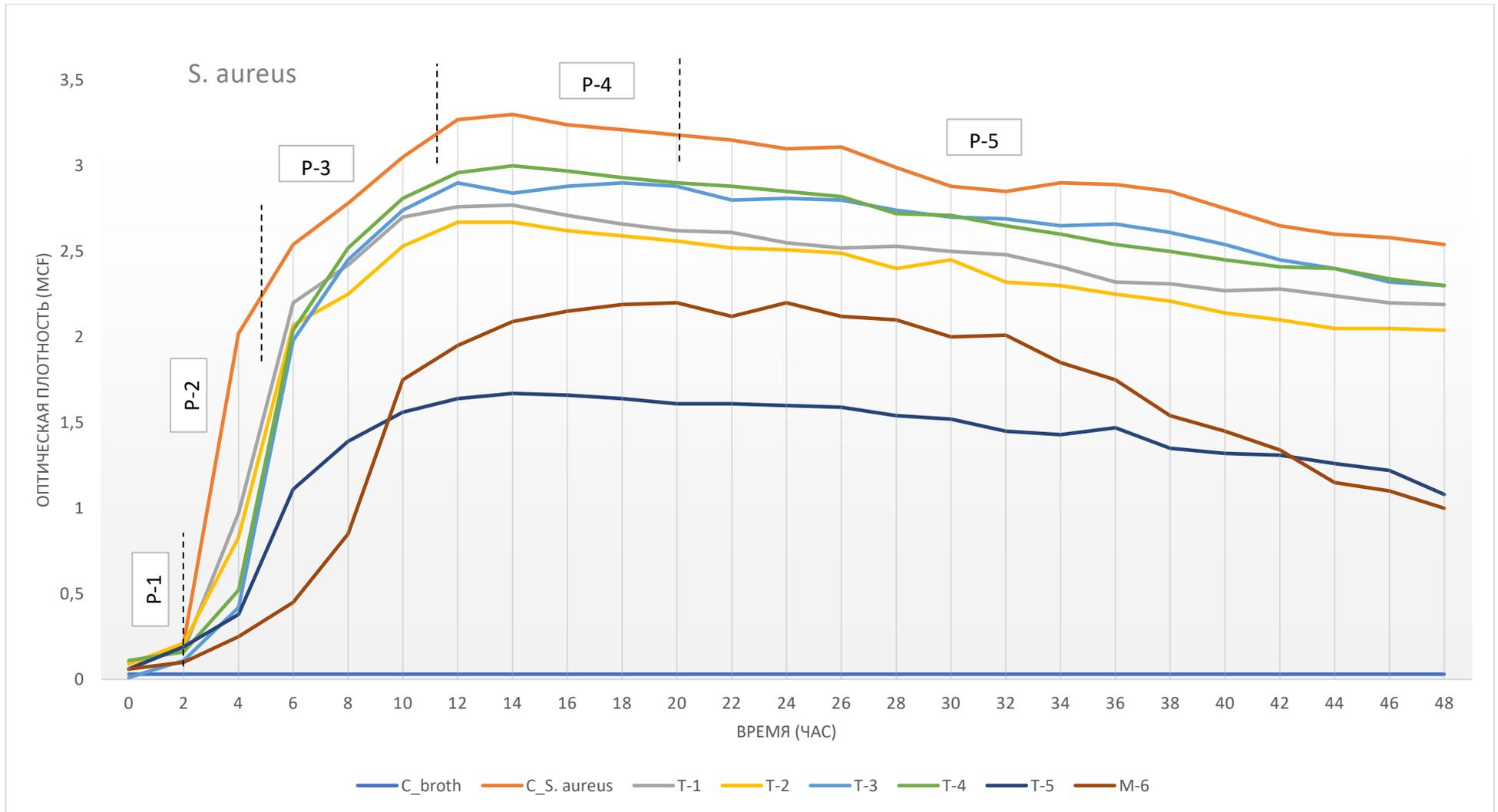
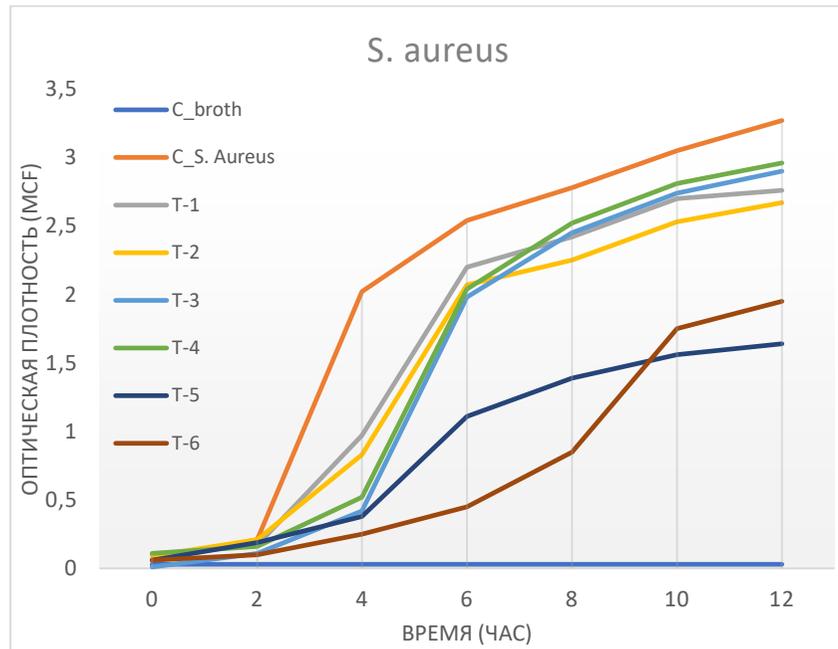
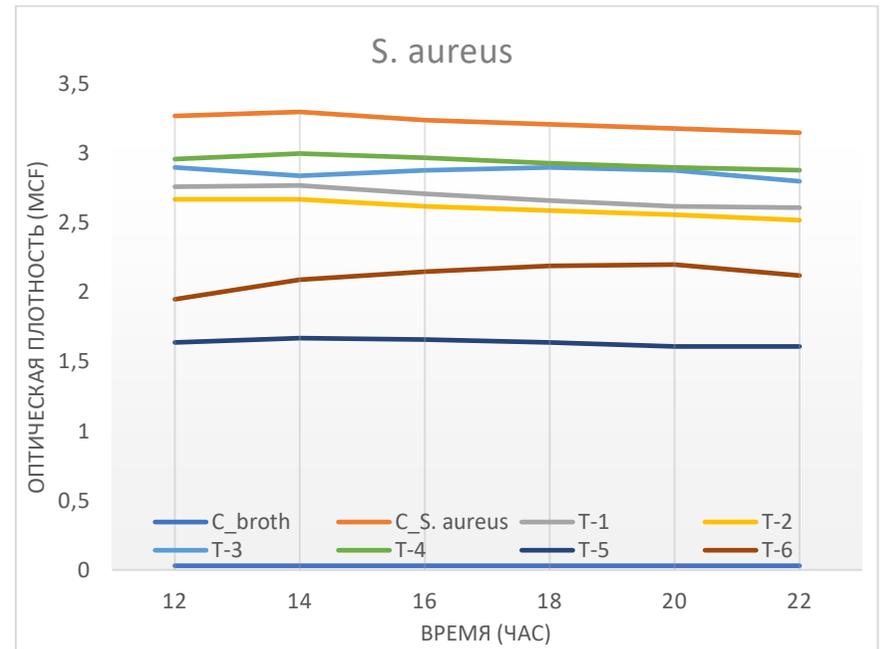


Рисунок 11. Результаты автоматического культивирования *S. Aureus* в присутствии образцов изучаемых препаратов



а



б

Рисунок 12. Результаты автоматического культивирования *S. Aureus* в присутствии образцов изучаемых препаратов:

а – лаг-фаза, б – стационарная фаза

Начиная с 7 часа культивирования, отмечается период отрицательного ускорения, обусловленный истощением питательной среды и накоплением в культуральной жидкости токсических веществ, которые способствовали ингибированию процессов развития культуры. На 8 часе отмечалось достижение М-концентрации (наивысшее накопление микробной массы в единице объёма). Стационарная фаза отмечалась продолжительным течением, незначительным колебанием оптической плотности со средним показателем – $1,78 \pm 0,3$ mcf. Общее время культивирования – 48 часов.

В исследуемых образцах Т-1 и Т-2 отмечалось пролонгирование фазы адаптации микробных клеток до 6 часа культивирования. На промежутке 4-6 часов отмечалось наличие первоначального роста клеток, а явный период ускоренной генерации не прослеживался, тем самым, культура сразу перешла в логарифмический период. Скорость генерации новых популяций в экспоненциальной фазе была сопоставима с контрольным образцом. Максимальный показатель оптической плотности в окончании лаг-периода: образец Т-1 – $1,84 \pm 0,3$ mcf (12 час), образец Т-2 – $1,28 \pm 0,3$ mcf (10 час). Период отрицательного ускорения нестабильный со скачкообразным возрастанием оптической плотности, удлинён по сравнению с контрольным образцом. Переход культуры в стационарное равновесие был также более поздним – 14 час, с продолжительностью 4 часа. Средний суммарный показатель оптической плотности для данных образцов – $1,43 \pm 0,3$ mcf, что на 19% ниже, чем в контрольном образце.

В исследуемых образцах Т-3 и Т-4 наблюдалась аналогичная тенденция к задержке наступления фаз развития популяции, причем как относительно контрольного образца, так и образцов Т-1 и Т-2. Истинный логарифмический период укорочен, и средний показатель оптической плотности в положении α – $0,98 \pm 0,3$ mcf (10 час). В течение шести часов у образца Т-3 отмечается фаза отрицательного ускорения с последующим достижением М-концентрации (показатель β) на 16 час эксперимента – $1,24 \pm 0,3$ mcf. Образец Т-4 имел диауксийный период развития клеток (14-16 час) с последующим резким

выходом в стационарное равновесие. Средний показатель оптической плотности в стационарной фазе (для данных образцов) – $1,23 \pm 0,3$ mcf, что ниже на 30% в сравнении с контрольным образцом.

В исследуемом образце Т-5, отмечалась задержка адаптивного периода до 6 часа эксперимента. Логарифмическая фаза по-своему характеру не отличалась от контрольного образца, правда была немного короче. После 8 часа культивирования культура перешла в отрицательное ускорение, однако увеличение биомассы продолжалось интенсивное, что и было отмечено по показателю оптической плотности при достижении М-концентрации – $1,27 \pm 0,3$ mcf (12 час).

Исследуемый образец М-6 также показал задержку лаг-фазы, однако скорость развития клеток в экспоненциальном периоде была почти сопоставима с контрольным образцом. Пиковый показатель оптической плотности в точке α – $1,45 \pm 0,3$ mcf (8 час), что существенно выше, чем в предыдущих образцах. Стационарная фаза – продолжительная, до 22 часа. Средний показатель оптической плотности в стационарной фазе – $1,56 \pm 0,3$ mcf.

По результатам культивирования клинического изолята *S. albicans* адаптивная фаза в контрольной пробирке отмечалась до 4 часа культивирования (рис. 15,16). На графике кривой роста отчетливо наблюдается период начального развития популяции – 4-9 час. Экспоненциальное развитие клеток отмечалось скачкообразным увеличением показателя оптической плотности до 14 часа эксперимента, с максимальным показателем оптической плотности на пике данного период – $6,08 \pm 0,3$ mcf. Период перед достижением показателя β (М-концентрация) был длителен с постепенным снижением скорости генерации новых популяций. Пик данного периода был отмечен спустя сутки от начала эксперимента с показателем – $7,52 \pm 0,3$ mcf.

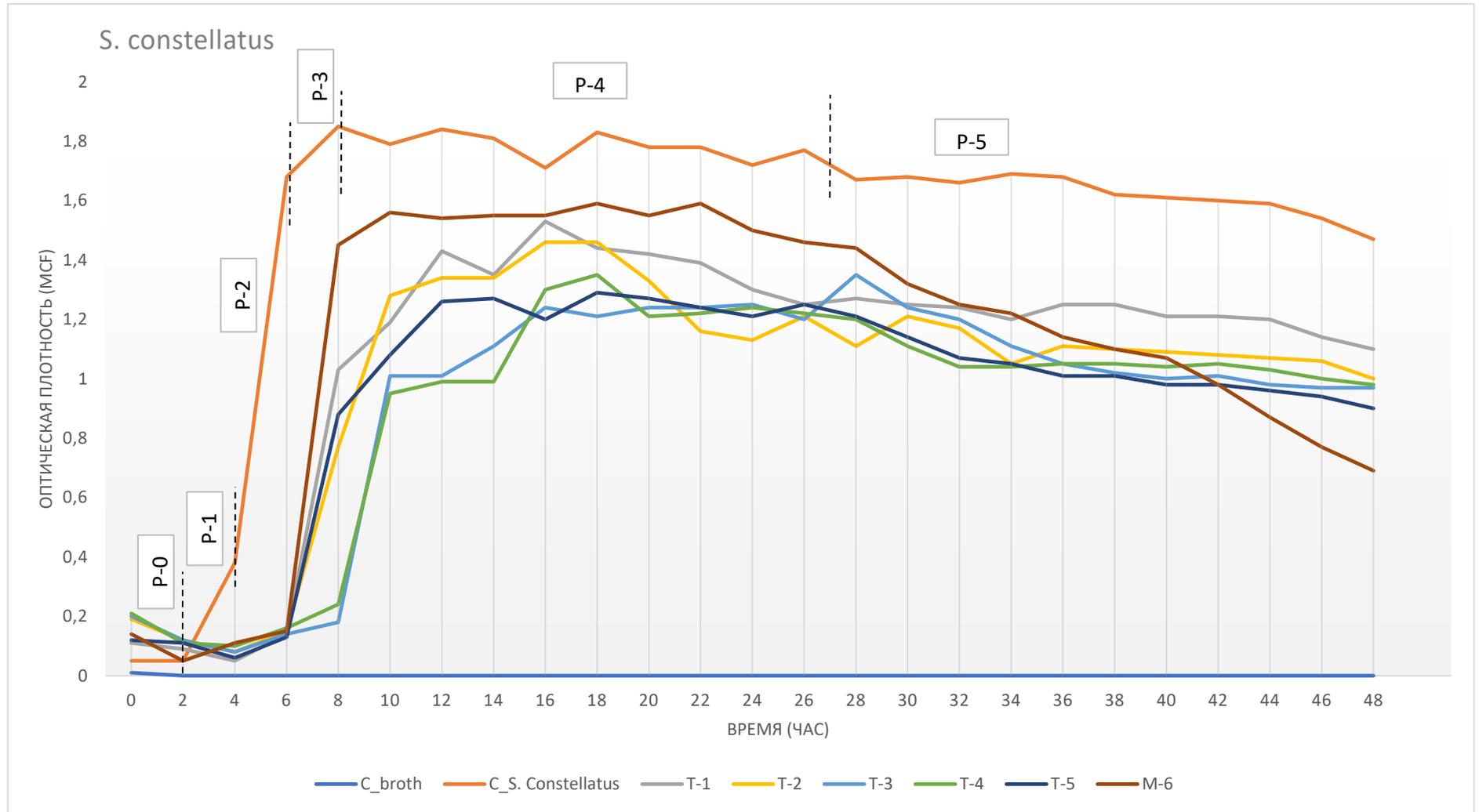


Рисунок 13. Результаты втоматического культивирования *S. constellatus* в присутствии образцов изучаемых препаратов

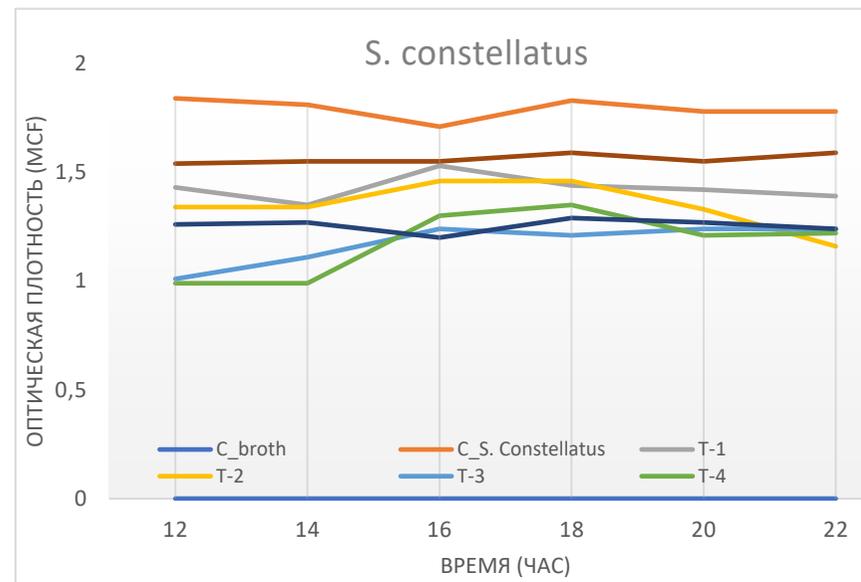
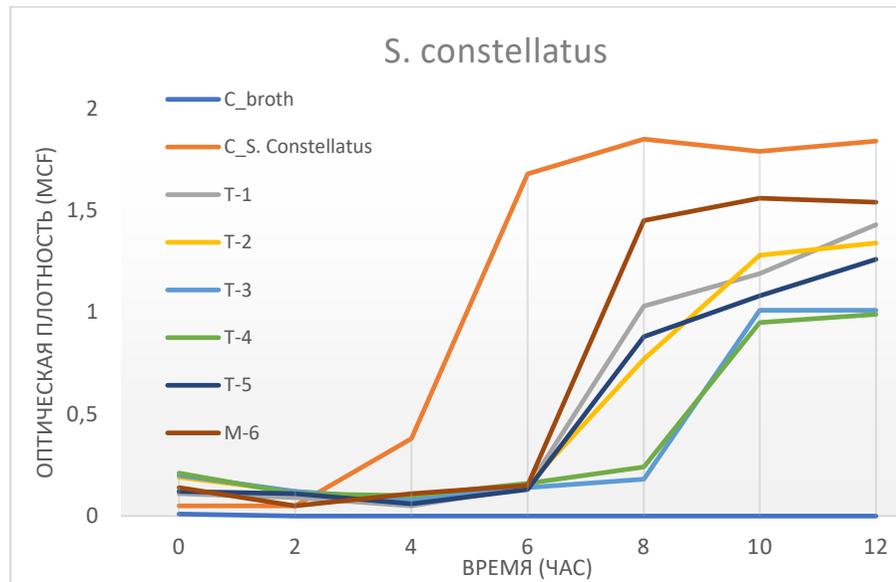


Рисунок 14. Результаты автоматического культивирования *S. constellatus* в присутствии образцов изучаемых препаратов:

а – лаг-фаза, б – стационарная фаза

Стационарная фаза средняя по продолжительности со средним показателем оптической плотности – $7,94 \pm 0,3$ mcf. Общее время культивирования – 48 часов.

По результатам культивирования исследуемых образцов Т-1 и Т-2 отмечалась пролонгация адаптивной фазы до 8 и 10 часа соответственно. Продолжительность и тенденция генерации новых клеток в период ускоренного развития и в лаг-фазе совпадала с контрольным образцом, однако, общий валовый показатель прироста был ниже и составил: для образца Т-1 – $5,78 \pm 0,3$ mcf (18 час), для образца Т-2 – $5,73 \pm 0,3$ mcf (24 час). Начало и продолжительность стационарного равновесия клеток было также укорочено, наблюдался небольшой прирост биомассы. Средний показатель оптической плотности для двух образцов – $6,86 \pm 0,3$ mcf.

По результатам культивирования исследуемых образцов Т-3 и Т-4 также, как и в предыдущих образцах, прослеживалась тенденция к задержке фазы интенсивного развития (до 8 часа). Экспоненциальная фаза была укорочена по времени относительно контроля, и пиковый показатель оптической плотности в окончании интенсивного деления клеток (для двух образцов) – $5,12 \pm 0,3$ mcf (16 час). Период отрицательного ускорения почти отсутствовал с последующим наступлением стационарной фазы. Средний показатель оптической плотности (суммарный для двух образцов) – $5,83 \pm 0,3$ mcf. В образце Т-3 в период стационарного равновесия наблюдался линейный тип прироста клеток (до 38 часа).

В исследуемом образце Т-5 отмечалось небольшое удлинение адаптивной фазы, и показатели роста клеток были близки к образцам Т-1 и Т-2. Пик логарифмического роста был отмечен на 16 часе культивирования с показателем оптической плотности – $5,48 \pm 0,3$ mcf. Средний показатель в стационарной фазе развития – $6,12 \pm 0,3$ mcf. На промежутке стационарного равновесия, аналогично образцу К-3, отмечался линейный характер развития культуры.

В исследуемом образце М-6, тенденция развития клеток во всех периодах и фазах была аналогичная контрольной пробирке. Показатели оптической плотности достоверно не отличались от контрольного образца.

По результатам культивирования клинического изолята *P. intermedia* в контрольной пробирке лаг-фаза отмечалась до 27 часа культивирования (рис. 17, 18). В течение данного промежутка достаточно ясно прослеживаются несколько периодов начального развития культуры: P-0 – период первоначального покоя; P-1a – период начального роста клеток; P-1b – период ускоренного размножения. В экспоненциальной фазе, характеризующейся интенсивным размножением, прослеживается тенденция диауксийного развития между показателями P2a и P2b (30-39 час). Данный факт обусловлен характерным начальным пиком развития популяции, в течение которого происходит утилизация одного субстрата, после исчерпания которого наступает незначительное равновесие в развитии клеток, в течение которого в культуре инициируются синтез ферментов и механизмов транспорта для утилизации другого субстрата. Показатель α (пиковое значение оптической плотности в окончании логарифмического роста) – $6,78 \pm 0,3$ mcf, после которого в течение 9 часов была достигнута M-концентрация. Средний показатель оптической плотности в стационарной фазе – $7,2 \pm 0,3$ mcf. Общее время культивирования – 96 часов. Условия культивирования популяций – продленное периодическое культивирование.

По результатам культивирования исследуемых образцов T-1 и T-2 удлинение адаптивной фазы не отмечено. Развитие бактериальных клеток по основным временным отрезкам было сравнительно одинаковым с контрольным образцом, однако, интенсивность генерации новых популяций была замедлена, что отражалось на более низких показателях оптической плотности и изменении кривой роста. Средний показатель оптической плотности для двух образцов – $6,36 \pm 0,3$ mcf.

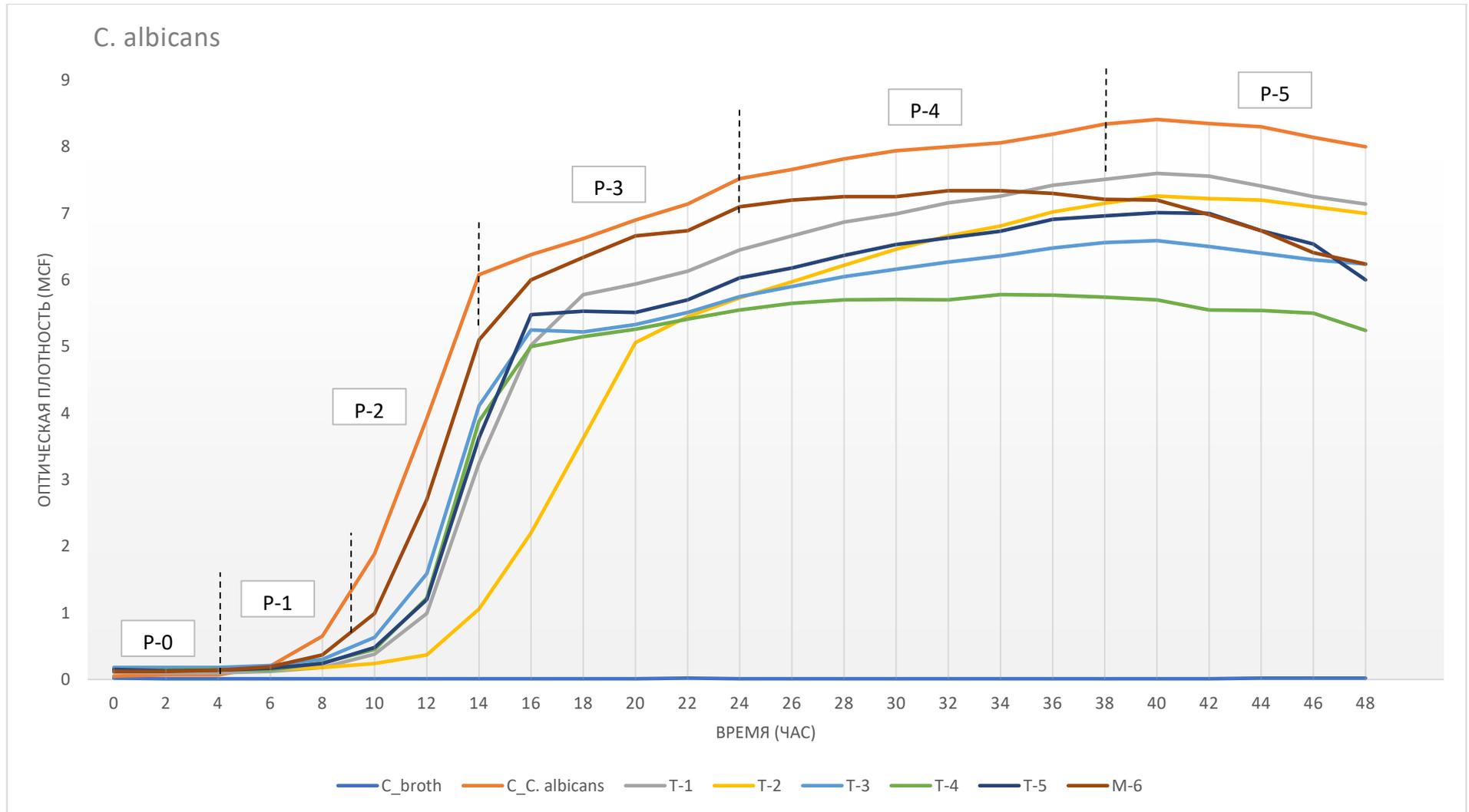
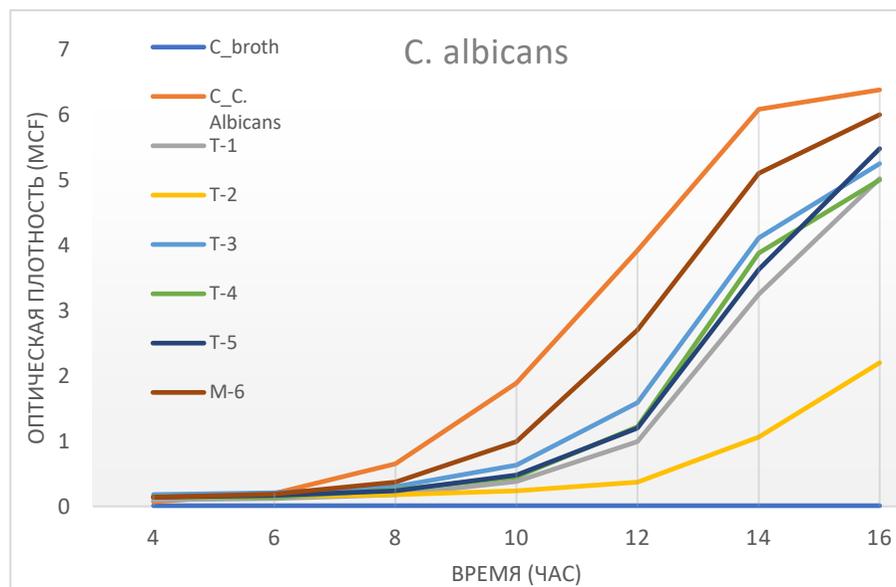
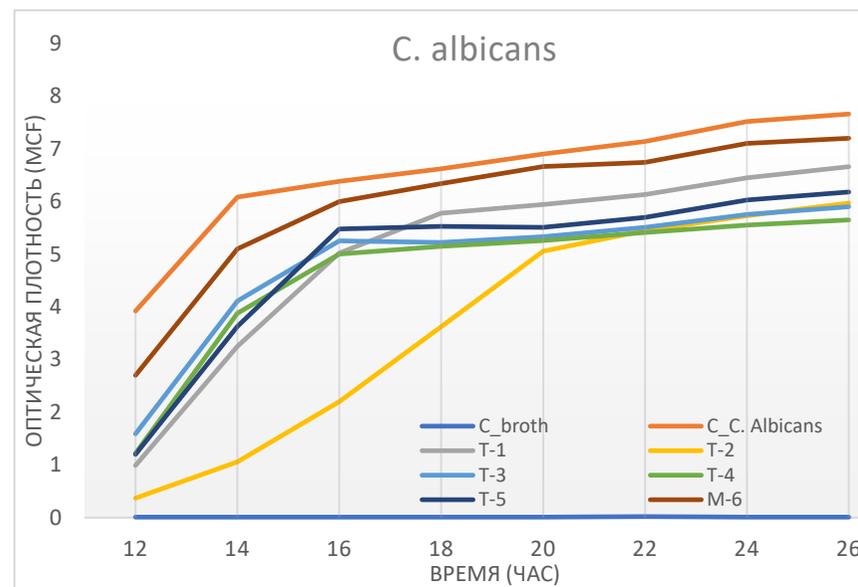


Рисунок 15. Результаты автоматического культивирования *C. albicans* в присутствии образцов изучаемых препаратов



а



б

Рисунок 16. Результаты автоматического культивирования *C. albicans* в присутствии образцов изучаемых препаратов:
 а – лаг-фаза, б – стационарная фаза

По результатам культивирования исследуемых образцов Т-3 и Т-4, аналогично предыдущим образцам, темп развития популяций в пробирках был снижен. Отмечается пролонгация лаг-фазы. Наличие логарифмической фазы отчетливо прослеживалось, однако, время достижения пикового показателя оптической плотности при развитии культуры было пролонгировано до 45 часа (контроль – 42 час). М-концентрация была существенно ниже, чем в образцах сравнения и средний показатель оптической плотности составил: для образца Т-3 – $5,05 \pm 0,3$ mcf; для образца Т-4 – $4,15 \pm 0,3$ mcf, что на 30% и 45% ниже, чем в контрольном образце.

При культивировании бактериальной популяции с максимальной концентрацией исследуемого образца прослеживалась значительная задержка периода интенсивного развития бактериальных популяций (до 45 часа культивирования). Экспоненциальный рост продолжался в течении трех часов, после которого культура перешла в отрицательное ускорение и в затяжную стационарную фазу. Максимальный показатель оптической плотности снижен практически на три четверти относительно контрольного образца, и составил – $3,5 \pm 0,3$ mcf.

Культивирование бактериальных клеток образца сравнения (М-6) показало средний период задержки наступления логарифмического роста, а валовый показатель концентрации бактериальной культур и, следовательно, и показатель оптической плотности был сопоставим образцу Т-3.

По результатам культивирования клинического изолята *P. gingivalis* в контрольной пробирке адаптивная фаза продолжалась до 15 часа культивирования (Рис. 19, 20). Первоначальный период развития культуры (Р-1) продолжался на протяжении 4 часов с последующим экспоненциальным скачком. Показатель α (пиковое значение оптической плотности в окончании логарифмического роста) – $5,47 \pm 0,3$ mcf (36 час), после достижения которого культура продолжала наращивать биомассу перед выходом в стационарный показатель развития.

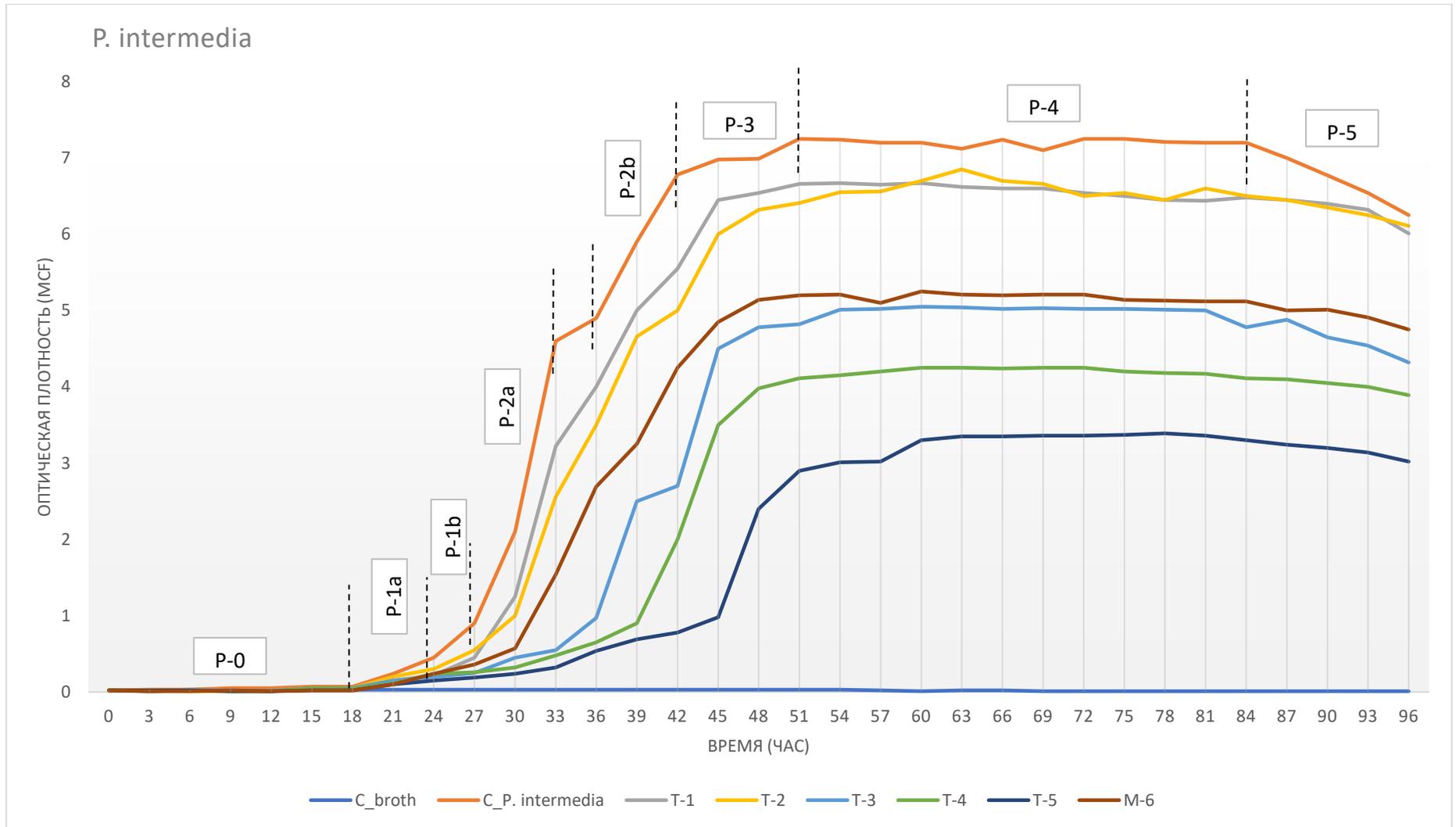
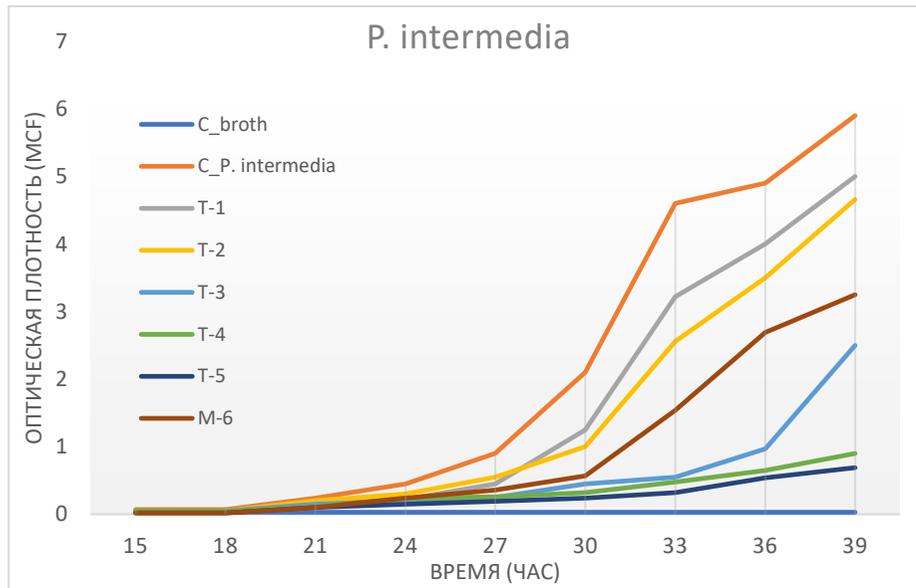
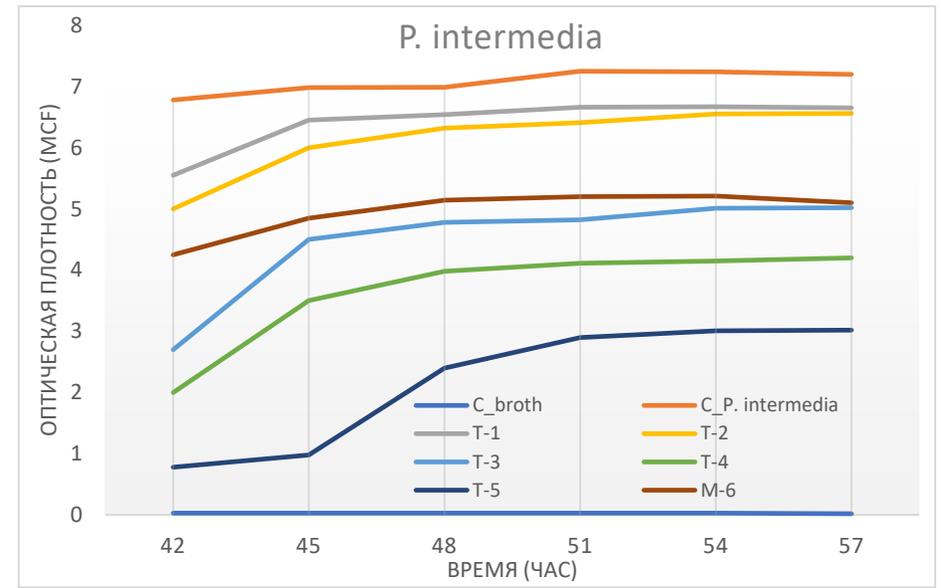


Рисунок 17. Результаты автоматического культивирования *P. intermedia* в присутствии образцов изучаемых препаратов



а



б

Рисунок 18. Результаты автоматического культивирования *P.intermedia* в присутствии образцов изучаемых препаратов:

а – лаг-фаза, б – стационарная фаза

М-концентрация клеток была достигнута к 42 часу с показателем оптической плотности – $6,54 \pm 0,3$ mcf. Стационарная фаза была продолжительной с постепенным переходом культуры в стадию гибели. Средний показатель оптической плотности клеток в стационарном равновесии – $6,49 \pm 0,3$ mcf. Общее время культивирования – 96 часов. Условия культивирования популяций – продленное периодическое культивирование.

При культивировании бактериальной популяции с добавлением исследуемого образца Т-1 явных отличий от контрольного роста культуры выявлено не было.

При культивировании бактериальной популяции с добавлением исследуемого образца Т-2 отмечали незначительную задержку развития клеток, период ускоренного роста почти отсутствовал, а логарифмическая фаза приобретала менее интенсивный характер развития. Скорость генерации новых популяций снижалась, способствуя понижению показателя оптической плотности в окончании интенсивного периода развития клеток. Переход культуры в стационарное равновесие был обусловлен на 42 час эксперимента, со средним показателем оптической плотности – $5,24 \pm 0,3$ mcf, что на 19% ниже, чем в контрольном образце.

При культивировании бактериальной взвеси с образцами Т-3 и Т-4 явных различий между ними выявлено не было. Существенная развития экспоненциального роста имела место, однако, максимальный показатель оптической плотности при достижении М-концентрации был аналогичен предыдущим образцам.

При культивировании бактериальных клеток с образцом Т-5 отмечали максимальную пролонгацию адаптивной фазы по сравнению со всеми образцами – до 36 часа эксперимента. В данный временной промежуток контрольный образец достигал стационарного равновесия развития клеток, в то время как данный образец только перешел в развитие по логарифмической тенденции. Экспоненциальная фаза была постепенно-нарастающая в отличие от скачкообразного характера в других пробирках. Максимальный показатель

оптической плотности в окончании интенсивного развития клеток – $4,15 \pm 0,3$ mcf, что на 36% ниже, чем в контрольной пробирке.

При культивировании бактериальных клеток образец сравнения (М-6) показал средний период задержки наступления логарифмического роста, логарифмический рост был более линейный. М-концентрация была самой низкой по сравнению с предыдущими образцами и составила $3,47 \pm 0,3$ mcf.

По результатам культивирования клинического изолята *F. Nucleatum* в контрольной пробирке ла-фаза продолжалась до 9 часа эксперимента (рис.21, 22). Приспособительный период развития культуры был очень длительный, с достаточно медленным первоначальным ростом клеток, а период ускоренного развития, наоборот, коротким. Начиная с 17 часа эксперимента, клетки перешли в фазу классического экспоненциального роста, с последующей фазой отрицательного ускорения и стационарного равновесия. Средний показатель оптической плотности в стационарной фазе – $6,14 \pm 0,3$ mcf. Общее время культивирования – 96 часов. Условия культивирования популяций – продленное периодическое культивирование.

В исследуемом образце Т-1 отмечали небольшое удлинение фаз первоначального развития популяций, однако характер развития клеток в лог-фазе был сопоставим контрольному образцу. Скорость генерации новых клеток хоть и была ниже, но не способствовала существенному изменению кривой роста. Средний показатель оптической плотности относительно контроля не имел статистических отличий.

Развития бактериальной популяции с образцом Т-2 в начальных этапах эксперимента было равносильно образцу Т-1 и контролю. Однако, начиная с середины периода логарифмического развития, отмечали существенное снижение скорости генерации новых популяций, тем самым максимальный показатель оптической плотности был ниже, чем у предыдущих образцов и составил - $5,19 \pm 0,3$ mcf.

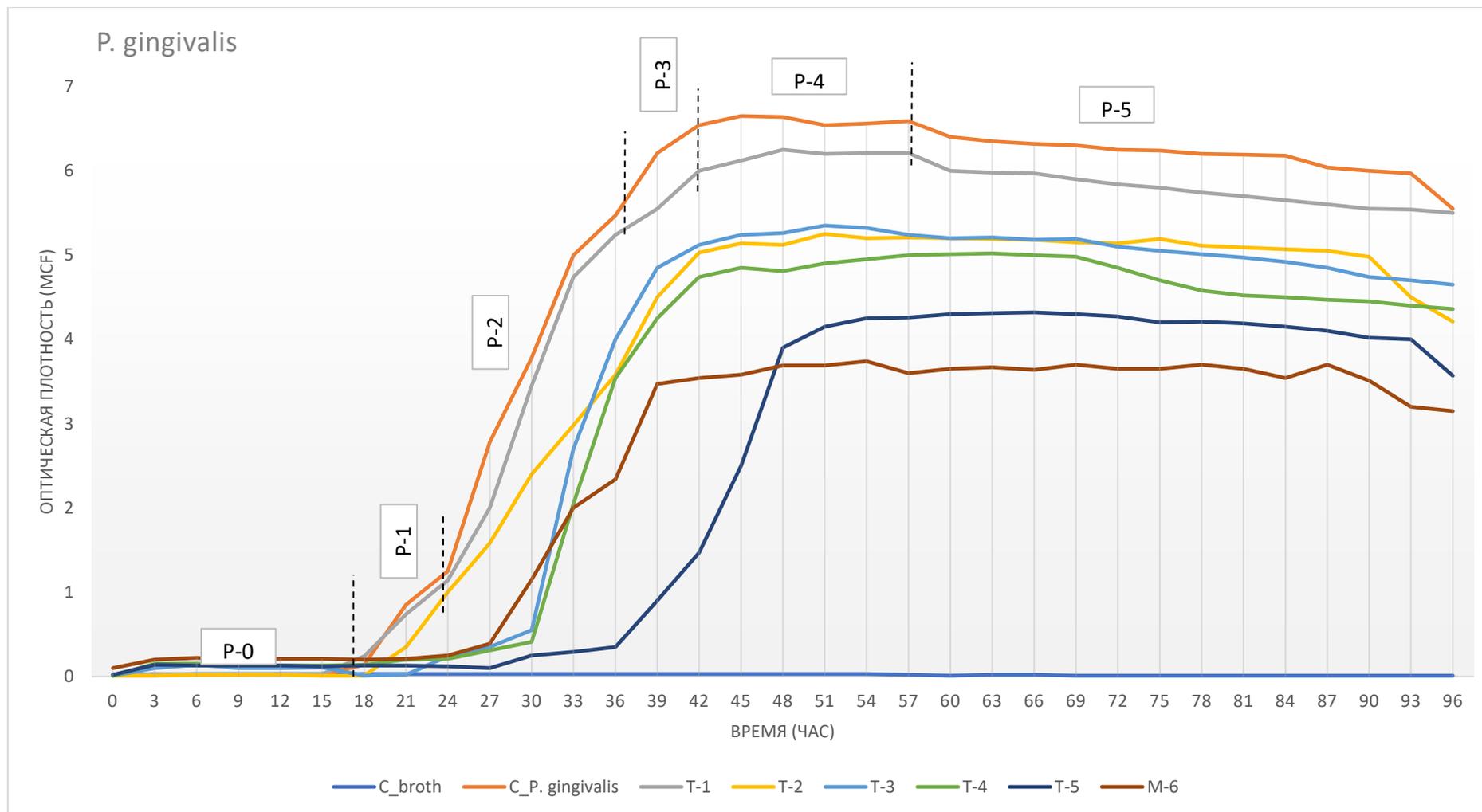
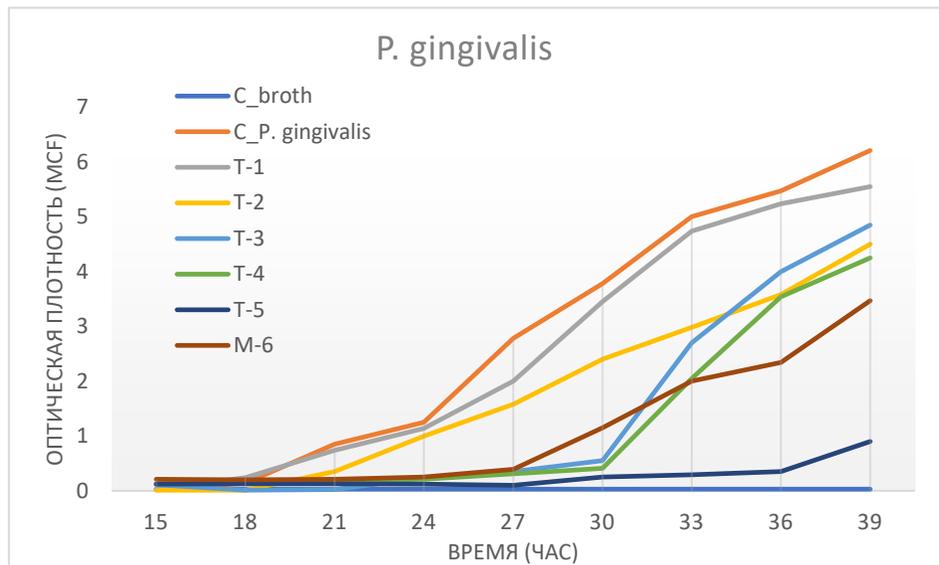
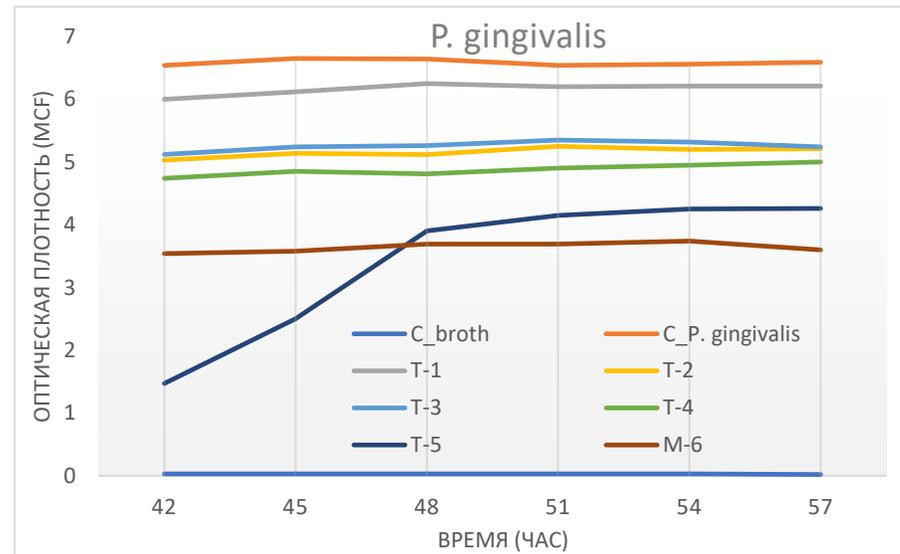


Рисунок 19. Результаты автоматического культивирования *P. gingivalis* в присутствии образцов изучаемых препаратов



а



б

Рисунок 20. Результаты автоматического культивирования *P. gingivalis* в присутствии образцов изучаемых препаратов:

а – лаг-фаза, б – стационарная фаза

Развитие клеток в стационарном периоде не отличалось. В исследуемых образцах Т-3, Т-4, Т-5 и М-6 отмечали различную по продолжительности пролонгация адаптивной фазы: для Т-3 и Т-4 – до 30 часа эксперимента; для Т-5 и М-6 – до 36 часа. Начало логарифмического роста и тенденция его была для всех образцов одинаковой, а вот достижение максимальной концентрации отличалось. В образцах Т-3 и Т-4 отмечали длительный период отрицательного ускорения (до 48 часа), в результате которого скорость генерации новых популяций снижалась, а бактериальная культура перешла в стационарное равновесие с постепенным добором биомассы. Средний показатель оптической плотности для двух образцов – $5,0 \pm 0,3$ mcf, что на 22,8% ниже, чем в контрольном образце.

В исследуемых образцах Т-5 и М-6 после начала логарифмического роста и достижения пикового показателя α (42 час) переход в стационарное равновесие был относительно резким без явного замедления развития культуры. Средний показатель оптической плотности (суммарный) Т-5 – $4,74 \pm 0,3$ mcf, а М-6 – $5,18 \pm 0,3$ mcf.

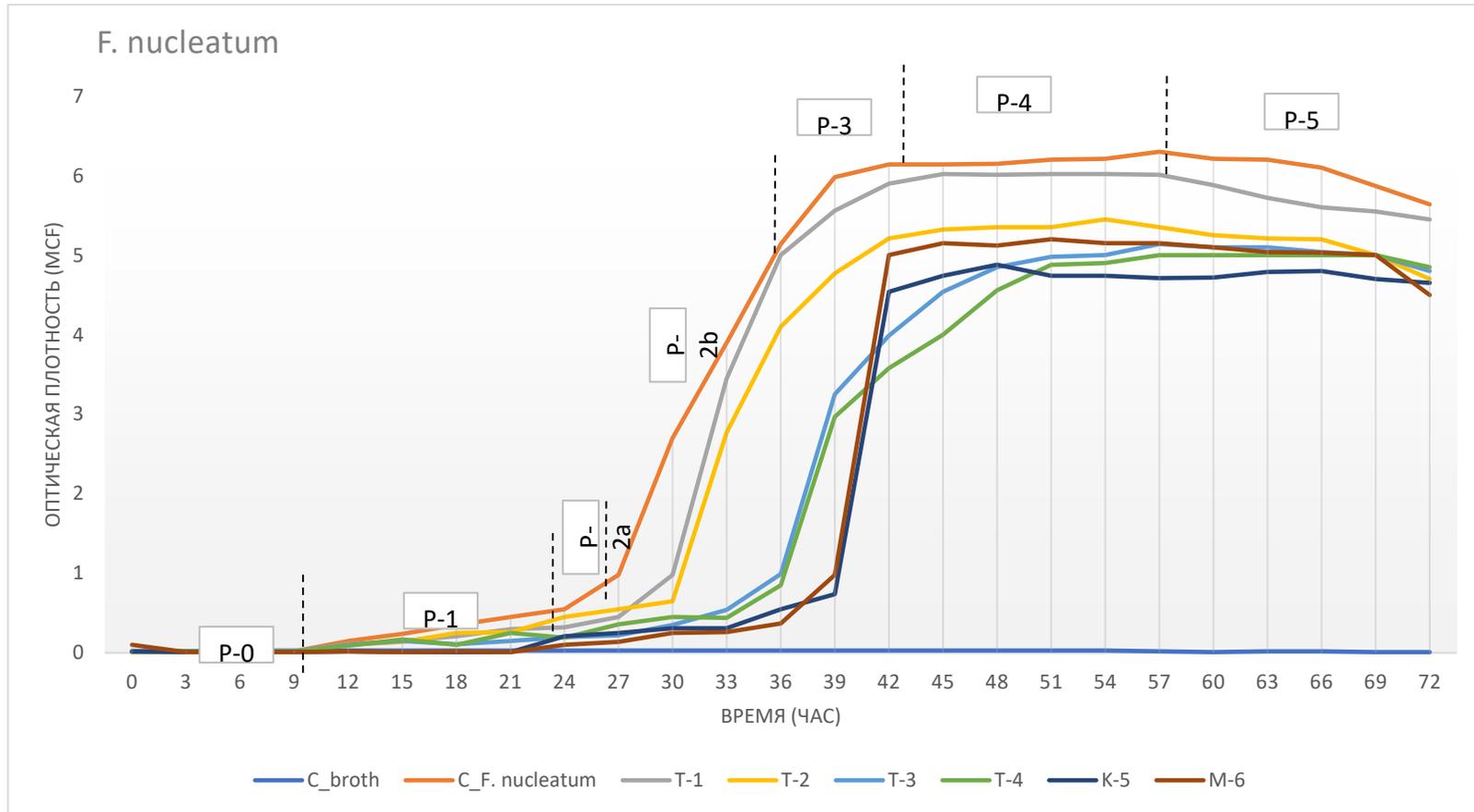


Рисунок 21. Результаты автоматического культивирования *F. Nucleatum* в присутствии образцов изучаемых препаратов

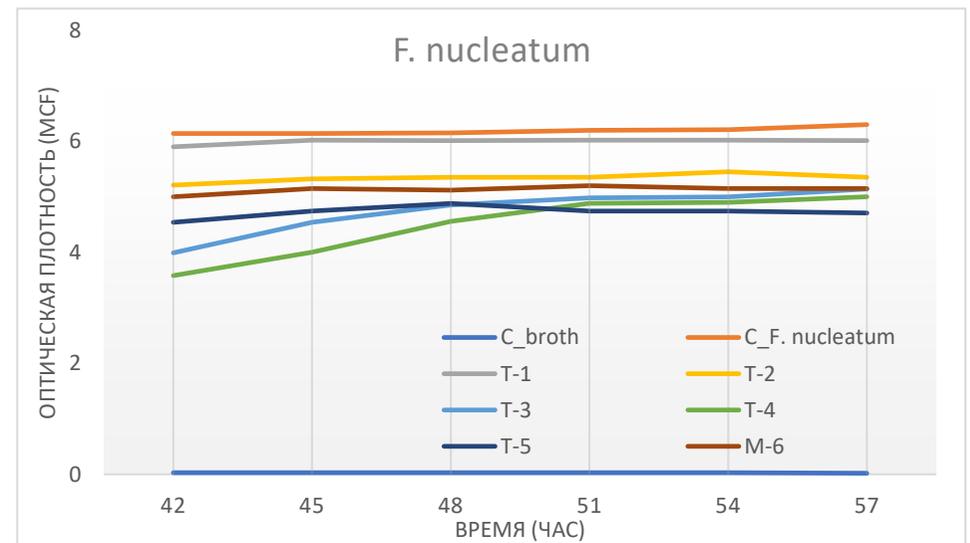
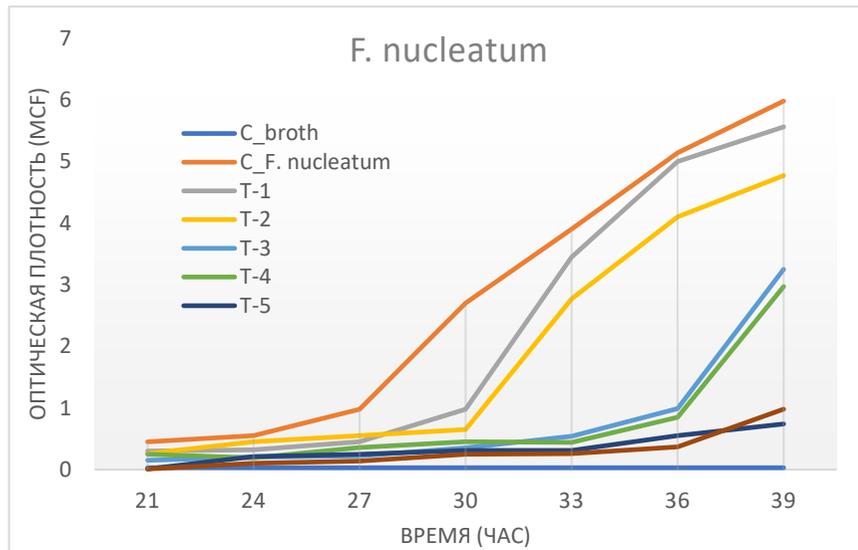


Рисунок 22. Результаты втоматического культивирования *F. Nucleatum* в присутствии образцов изучаемых препаратов:

а – лаг-фаза, б – стационарная фаза

3.1.2. Микробиологическое сравнение чувствительности пародонтопатогенной микрофлоры к Трекрезан дента разной концентрации и к Метрогил дента

Анализ сводных данных по важнейшему показателю культивирования пародонтопатогенов и *S. Albicans* (оптическая плотность-концентрация культуры в стационарной фазе) в присутствии Трекрезан дента разной концентрации и Метрогил дента позволяет констатировать, что существует зависимость эффективности подавления микроорганизмов от их конкретного вида (Табл. 3, Рис. 23). Так, уже при 3% концентрации Трекрезан дента заметно снижение оптической плотности (то есть концентрации микробов) культур *S. constellatus*, *C. albicans*, *P. Intermedia* примерно на 30%, тогда как пародонтогены *S. Aureus*, *P. gingivalis*, *F. Nucleatum* снижение плотности культуры отмечается только на 9,3% – 17,8% (Табл. 4).

Таблица 3. Оптическая плотность клинических изолятов пародонтопатогенов и *Candida albicans* в присутствии Трекрезан дента разной концентрации и Метрогил дента (стационарная фаза культивирования, Mcf)

Препарат	1	2	3	4	5	6
Контроль	3,23	1,78	7,94	7,2	6,49	6,14
Трекрезан дента 0,5% (Т-1)	2,68	1,43	6,86	6,36	6,48	6,13
Трекрезан дента 1,5% (Т-2)	2,69	1,46	6,88	6,38	5,24	5,19
Трекрезан дента 3,0% (Т-3)	2,93	1,23	5,83	5,05	5,26	5,1
Трекрезан дента 3,0% (oil) (Т-4)	2,95	1,25	5,88	4,15	5,23	4,96
Трекрезан дента 5,0% (Т-5)	1,62	1,27	6,12	3,5	4,15	4,74
Метрогил дента (М-6)	2,11	1,56	7,95	5,05	3,47	5,18

Примечание: 1 – *S. Aureus*, 2 – *S.constellatus*, 3 – *C. albicans*, 4 – *P. intermedia*, 5 – *P. gingivalis*, 6 – *F. nucleatum*.

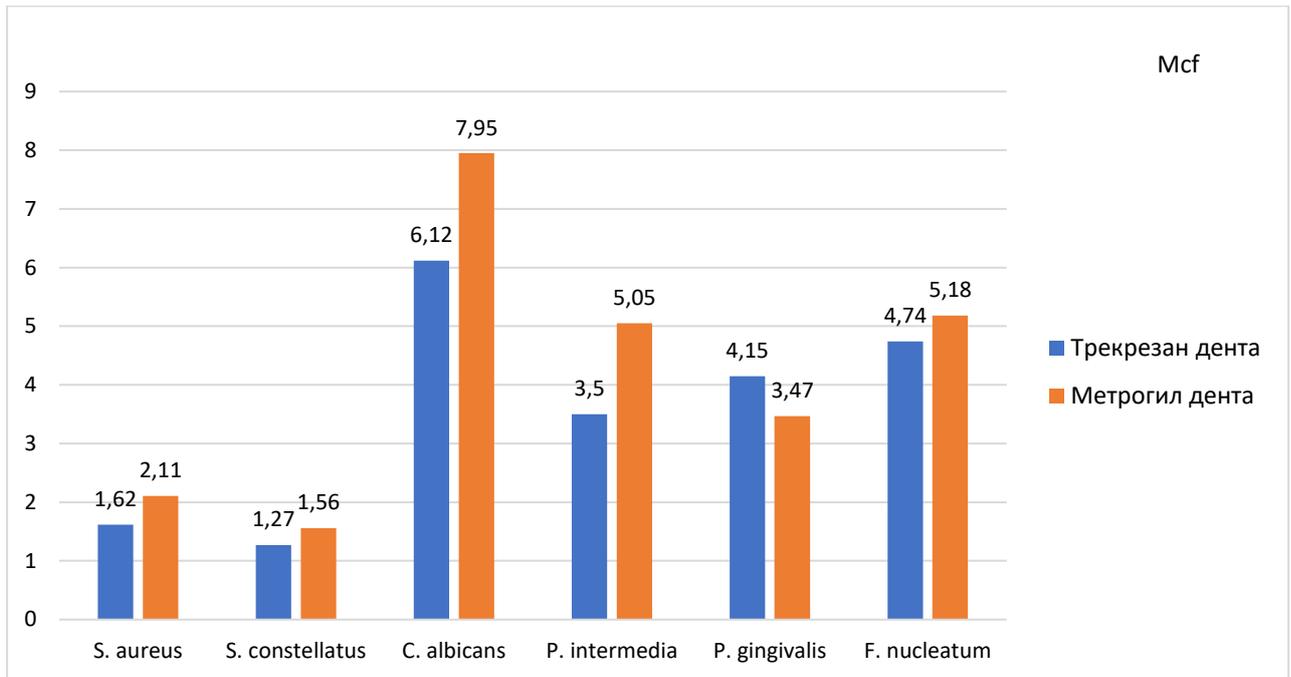


Рисунок 23. Чувствительность пародонтопатогенов и *C. albicans* к 5% Трекрезану дента и Метрогилу дента.

Из представленных данных выявлено, что Трекрезан дента в 3% и особенно в 5% концентрации обладает более выраженным бактериостатическим действием на все исследуемые нами пародонтогенные микробы, по сравнению с препаратом Метрогил дента (незначительное на 16,5% более выраженное бактериостатическое действие отмечено только для *P. gingivalis*).

При этом, как свидетельствуют полученные нами данные (табл. 3 и 4) несомненное значение имеет и концентрация бактериостатического препарата. Так, 5% концентрация Трекрезан дента тормозит развитие культуры всех пародонтопатогенов и *C. Albicans* в сравнении с 3% концентрацией в значительно большей степени (на 30 – 50%).

При анализе результатов, представленных в таблицах 3 и 4 показано, что в отличие от 5% Трекрезан дента Метрогил дента незначительно подавляет *S. Constellatus* и *F. Nucleatum* (соответственно 28,6% и 12,4%; 22,8% и 15,6%), а на *C. Albicans* вообще не оказывает влияния, тогда как 5% Трекрезан дента снижает плотность культуры грибов на 22,9%.

Не обнаружено различий в степени торможения роста культуры пародонтопатогенов и *S. Albicans* при добавлении в Трекрезан дента облепихового масла на примере 3% концентрации.

Таблица 4. Снижение оптической плотности пародонтопатогенов и *S. Albicans* при культивировании в присутствии Трекрезан дента 3% - 5% и Метрогил дента (% относительно контроля).

Препарат	<i>S. aureus</i>	<i>S. constellatus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>P. intermedia</i>	<i>P. gingivalis</i>	<i>F. nucleatum</i>
Трекрезан дента 3,0% (Т-3)	9,3	30,9	26,6	29,9	17,8	16,4
Трекрезан дента 3,0% oil (Т-4)	8,7	29,8	25,9	42,4	19,4	19,2
Трекрезан дента 5,0% (Т-5)	49,8	28,6	22,9	51,3	36,1	22,8
Метрогил дента (М-6)	34,7	12,4	0	29,9	46,5	15,6

Резюмируя, следует отметить, статистический анализ различий при сравнении результатов микробиологического эксперимента по параметрам вида микроорганизмов, бактериостатических препаратов, их концентраций показал:

– 3% Трекрезан дента при сравнении с показателями оптической плотности микроорганизмов в контроле достоверно снижает рост трех микроорганизмов из шести: *S. Constellatus*, *C. Albicans*, *P. Intermedia*;

– 5% Трекрезан дента снижает контрольные показатели оптической плотности всех пародонтопатогенов и *S. Albicans*, достоверно превосходя показатели культивирования с 3% Трекрезан дента по *S. Aureus*, *P. Intermedia*, *P. Gingivalis*; В связи с более выраженным бактерицидным (и бактериостатическим) воздействием 5% Трекрезана дента на все исследуемые пародонтопатогены и *S. Albicans* эту концентрацию следует считать минимальной подавляющей концентрацией;

– Метрогил дента уступает по бактериостатической эффективности 5% Трекрезан дента, поскольку имеет менее выраженную, но достоверную разницу с контролем только по *S. aureus*, *P. Intermedia*, *P. Gingivalis*, а также достоверно отличается при сравнении с 5% Трекрезан дента по *P. Intermedia* и *C. Albicans*;

– Метрогил дента уступает 3% Трекрезану дента только по достоверности показателей оптической плотности *C. Albicans*, таким образом приближаясь к эффективности 3% Трекрезан дента по влиянию на исследуемые пародонтопатогены (Табл.5 – 10).

Достоверность различий представлена в таблицах 5-10.

Таблица 5. Достоверность различий влияния Трекрезан дента 3% на пародонтопатогены и *C. Albicans* при совместном культивировании в сравнении с контролем (по показателям изменения оптической плотности культуры микробов под действием исследуемых препаратов, достоверность различия обозначена *)

Микроорганизмы	Трекрезан дента 3,0%	Контроль	T (критерий Стьюдента), достоверность различий
<i>S. aureus</i>	2,93 ± 0,18	3,23 ± 0,21	0,44
<i>S. constellatus</i>	1,23 ± 0,08	1,78 ± 0,11	1,99*
<i>C. albicans</i>	5,83 ± 0,16	7,94 ± 0,14	2,31*
<i>P. intermedia</i>	5,05 ± 0,14	7,20 ± 0,18	2,29*
<i>P. gingivalis</i>	5,26 ± 0,65	6,49 ± 0,69	1,90
<i>F. nucleatum</i>	5,10 ± 0,72	6,14 ± 0,58	0,92

Таблица 6. Достоверность различий влияния Трехрезан дента 5% на пародонтопатогены и *S. Albicans* при совместном культивировании в сравнении с контролем (по показателям изменения оптической плотности культуры микробов под действием исследуемых препаратов, достоверность различия обозначена *)

Микроорганизмы	Трехрезан дента 5,0%	Контроль	T (критерий Стьюдента), достоверность различий
<i>S. aureus</i>	1,64 ± 0,13	3,23 ± 0,16	2,55*
<i>S. constellatus</i>	1,27 ± 0,09	1,78 ± 0,07	1,99*
<i>C. albicans</i>	6,12 ± 0,17	7,94 ± 0,15	2,05*
<i>P. intermedia</i>	3,5 ± 0,021	7,20 ± 0,32	2,84*
<i>P. gingivalis</i>	4,15 ± 0,23	6,49 ± 0,27	2,52*
<i>F. nucleatum</i>	4,74 ± 0,22	6,14 ± 0,28	2,0*

Таблица 7. Достоверность различий влияния Метрогил дента на пародонтопатогены и *S. Albicans* при совместном культивировании в сравнении с контролем (по показателям изменения оптической плотности культуры микробов под действием исследуемых препаратов, достоверность различия обозначена *).

Микроорганизмы	Метрогил дента	Контроль	T (критерий Стьюдента), достоверность различий
<i>S. aureus</i>	2,11 ± 0,18	3,23 ± 0,21	2,02*
<i>S. constellatus</i>	1,56 ± 0,13	1,78 ± 0,19	0,27
<i>C. albicans</i>	7,95 ± 0,07	7,94 ± 0,04	0
<i>P. intermedia</i>	5,05 ± 0,21	7,20 ± 0,17	2,74*
<i>P. gingivalis</i>	3,47 ± 0,22	6,49 ± 0,26	2,27*
<i>F. nucleatum</i>	5,18 ± 0,48	6,14 ± 0,59	1,86

Таблица 8. Достоверность различий влияния Трекрезан дента 3% и 5% на пародонтопатогены и *C. albicans* при совместном культивировании (по показателям изменения оптической плотности культуры микробов под действием исследуемых препаратов, достоверность различия обозначена *).

Микроорганизмы	Трекрезан дента 3,0%	Трекрезан дента 5,0%	T (критерий Стьюдента), достоверность различий
	2,93 ± 0,03	1,62 ± 0,05	2,16*
<i>S. constellatus</i>	1,23 ± 0,04	1,27 ± 0,03	0,15
<i>C. albicans</i>	5,83 ± 0,22	6,12 ± 0,11	0,53
<i>P. intermedia</i>	5,05 ± 0,08	3,50 ± 0,12	2,33*
<i>P. gingivalis</i>	5,26 ± 0,04	4,15 ± 0,05	1,99*
<i>F. nucleatum</i>	5,10 ± 0,31	4,74 ± 0,17	0,67

Таблица 9. Достоверность различий влияния Трекрезан дента 3% и Метрогил дента на пародонтопатогены и *C. Albicans* при совместном культивировании (по показателям изменения оптической плотности культуры микробов под действием исследуемых препаратов, достоверность различия обозначена *).

Микроорганизмы	Трекрезан дента 3,0%	Метрогил дента	T (критерий Стьюдента), достоверность различий
<i>S. aureus</i>	2,93 ± 0,52	2,11 ± 0,49	0,28
<i>S. constellatus</i>	1,23 ± 0,28	1,56 ± 0,21	0,17
<i>C. albicans</i>	5,83 ± 0,12	7,95 ± 0,13	2,29*
<i>P. intermedia</i>	5,05 ± 0,89	5,05 ± 0,87	0
<i>P. gingivalis</i>	5,26 ± 0,97	3,47 ± 0,92	1,72
<i>F. nucleatum</i>	5,10 ± 0,09	5,18 ± 0,11	0,14

Таблица 10. Достоверность различий влияния Трекрезан дента 5% и Метрогил дента на пародонтопатогены и *S. Albicans* при совместном культивировании (по показателям изменения оптической плотности культуры микробов под действием исследуемых препаратов, достоверность различия обозначена *).

	Трекрезан дента 5,0%	Метрогил дента	T (критерий Стьюдента), достоверность различий
<i>S. aureus</i>	1,62 ± 0,39	2,11 ± 0,17	1,23
<i>S. constellatus</i>	1,27 ± 0,23	1,56 ± 0,12	0,31
<i>C. albicans</i>	6,12 ± 0,11	7,95 ± 0,09	2,20*
<i>P. intermedia</i>	3,5 ± 0,18	5,05 ± 0,09	2,84*
<i>P. gingivalis</i>	4,15 ± 0,45	3,47 ± 0,039	0,77
<i>F. nucleatum</i>	4,74 ± 0,49	5,18 ± 0,41	0,68

Обобщая результаты микробиологического эксперимента, можно констатировать достоверную обоснованность, преимущество и целесообразность клинического применения 5% Трекрезана дента по сравнению с препаратом Метрогил дента.

3.2 Клинические исследования

3.2.1 Лазерная конверсионная диагностика (флуоресцентная составляющая) состояния пародонта в норме и при генерализованном пародонтите средней степени тяжести

Применение прибора ИнСпектр М для лазерной конверсионной диагностики заболеваний пародонта у пациентов с отсутствием признаков воспаления десны позволило сформировать стандартные показатели ЛКД флуоресцентных спектральных сигналов и получить типичные спектрограммы ЛКД анализа (Рис. 24, 25, Табл. 11).

В начале сравнительного исследования не выявлено разницы в показателях ЛКД исследования пародонта разных групп зубов, но выявлены существенные различия при наличии или отсутствии явлений хронического воспаления в десне.



Рисунок 24. Фотография зубного ряда, обследованного Л. с интактным пародонтом.

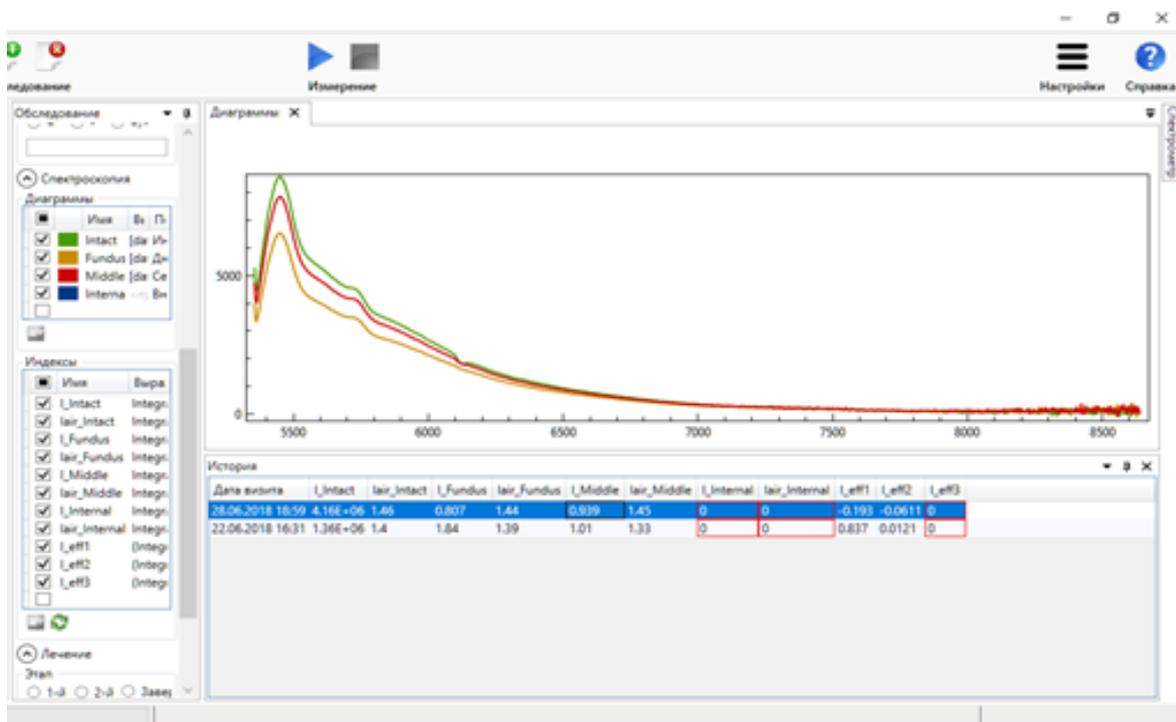


Рисунок 25. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны у обследованного Л. с интактным пародонтом.

Таблица 11. Показатели лазерной конверсионной диагностики (флуоресцентной составляющей) состояния тканей десны у лиц с интактным пародонтом.

№	Некератинизированная слизистая оболочка (Intact)		Кератинизированная слизистая оболочка (Fundus)		Маргинальный край десны (Middle)	
	Интегральный показатель (I-Intact) флуоресценции	Показатель аэробности (Lair-Intact)	Интегральный показатель (I-Fundus) флуоресценции	Показатель аэробности (Lair-Fundus)	Интегральный показатель (I-Middle) флуоресценции	Показатель аэробности (Lair-Middle)
1	2,1	1,41	0,884	1,39	1,71	1,39
2	3,63	1,43	0,361	1,39	0,676	1,43
3	3,7	1,44	0,843	1,44	0,514	1,43
4	3,17	1,43	1,01	1,44	0,792	1,42
5	1,6	1,45	1,35	1,44	1,4	1,43
6	1,83	1,45	1,05	1,42	1,35	1,44
7	3,44	1,44	0,337	1,4	0,206	1,3
8	3,18	1,42	0,822	1,45	0,762	1,43
9	2,14	1,44	1,51	1,45	0,641	1,43
10	3,08	1,45	1,33	1,45	0,574	1,42
11	3,13	1,45	0,807	1,44	0,825	1,44
12	3,16	1,42	1,11	1,42	0,86	1,42
13	2,98	1,44	0,599	1,42	0,693	1,41
14	3,32	1,45	0,74	1,44	0,461	1,42
15	2,37	1,44	1,42	1,45	1,39	1,44
В среднем	2,86 ±1,26	1,44 ±0,01	0,945 ±0,608	1,43 ±0,04	0,857 ±0,853	1,42 ±0,12

Средние показатели у лиц с интактным пародонтом составляли:

- интегральный показатель (I-Intact) некератинизированной десны ($2,86 \pm 1,26$);
- показатель аэробности (Lair-Intact) некератинизированной десны ($1,44 \pm 0,01$);
- интегральный показатель (I-Fundus) кератинизированной десны ($0,945 \pm 0,608$);
- показатель аэробности (Lair-Fundus) кератинизированной десны ($1,43 \pm 0,04$);
- интегральный показатель (I-Middle) маргинального края десны ($0,857 \pm 0,853$);
- показатель аэробности (Lair-Middle) маргинального края десны ($1,42 \pm 0,12$);
- тип метаболизма аэробный – 1.426 (100%)

Показатели раман-флуоресцентной диагностики пародонта при наличии пародонтита средней степени тяжести существенно отличались от показателей интактного пародонта (Рис. 26, 27, Табл. 12).



Рисунок 26. Фотография зубного ряда обследованного П. с пародонтитом средней степени тяжести.

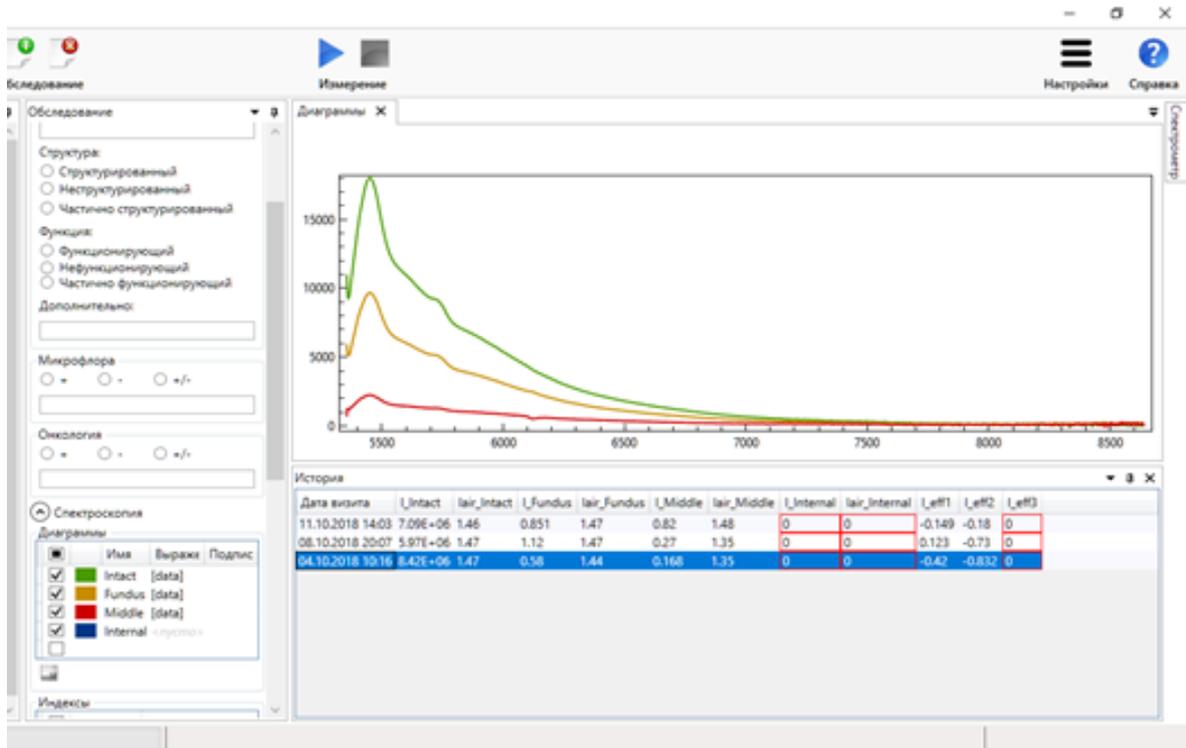


Рисунок 27. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны у обследованного П. с пародонитом средней степени тяжести.

Таблица 12. Показатели лазерной конверсионной диагностики (флуоресцентной составляющей) состояния тканей десны у лиц с пародонитом средней степени тяжести.

№	Некератинизированная слизистая оболочка (Intact)		Кератинизированная слизистая оболочка (Fundus)		Маргинальный край десны (Middle)	
	Интегральный показатель (I-Intact)	Показатель аэробности (Iair-Intact)	Интегральный показатель (I-Fundus)	Показатель аэробности (Iair-Fundus)	Интегральный показатель (I-Middle)	Показатель аэробности (Iair-Middle)
1	5,13	1,32	0,49	1,29	0,351	1,28
2	4,86	1,35	0,517	1,35	0,496	1,33
3	6,1	1,28	0,313	1,27	0,243	1,27
4	5,82	1,31	0,44	1,28	0,312	1,29
5	5,24	1,32	0,483	1,29	0,319	1,3
6	4,73	1,36	0,51	1,35	0,43	1,33

7	4,64	1,37	0,539	1,36	0,471	1,34
8	4,69	1,36	0,511	1,35	0,469	1,36
9	5,21	1,31	0,48	1,29	0,341	1,27
10	6,17	1,27	0,283	1,26	0,21	1,28
11	4,39	1,33	0,61	1,37	0,591	1,35
12	4,73	1,31	0,497	1,35	0,482	1,32
13	5,03	1,29	0,51	1,28	0,397	1,28
14	6,13	1,27	0,31	1,26	0,272	1,24
15	4,28	1,37	0,612	1,36	0,498	1,36
В среднем	5,143 ±1,027	1,321 ±0,051	0,474 ±0,164	1,314 ±0,056	0,392 ±0,182	1,307 ±0,067

Средние показатели в группе пациентов с пародонтитом средней степени тяжести составляли:

некератинизированная десна:

– интегральный показатель (I-Intact) – $5,143 \pm 1,027$,

– показатель аэробности (Lair-Intact) – $1,321 \pm 0,051$;

кератинизированная десна:

– интегральный показатель (I-Fundus) – $0,474 \pm 0,164$,

– показатель аэробности (Lair-Fundus) – $1,314 \pm 0,056$;

маргинальный край десны:

– интегральный показатель (I-Middle) – $0,392 \pm 0,182$,

– показатель аэробности (Lair-Middle) – $1,307 \pm 0,067$;

тип метаболизма: аэробный

Сравнивая показатели раман-флуоресцентной диагностики пародонта в норме и при патологии, можно констатировать: для интактной слизистой оболочки десны наибольшая флюоресцентная активность клеток отмечается в области некератинизированной слизистой оболочки (при отсутствии воспаления характеризует пролиферативную активность клеток) и уменьшается более чем в три раза (3,0-3,3 раза) для показателей кератинизированной десны и ее маргинального края интактного пародонта, при этом показатели аэробности практически одинаковы во всех трех точках и составляют в среднем 1,43 отн.ед.. У пациентов с пародонтитом средней степени тяжести на фоне уменьшения аэробности тканей до 10% (из литературы известно, что уменьшение сатурации

кислорода в тканях организма на 5% уже критично для его жизнедеятельности) во всех трех точках слизистой оболочки десны (что характерно для воспалительного процесса) и при этом отмечается увеличение флюоресценции тканей пародонта (что характерно для альтеративно-экссудативной стадии воспалительного процесса в следствии значительного разрушения клеток, выхода из них флюоресцирующих порфиринов содержащих метаболитов и присоединения, на этом фоне, к патологическому очагу микробов) в области некератинизированной слизистой оболочки в 1,8 раза по сравнению с интактной слизистой. Этот показатель для кератинизированной десны и ее маргинального края достоверно и значительно снижается на фоне артериоло-венозной гиперемии при воспалительном процессе в среднем в 2,0 и в 2,2 раза соответственно. Разница между ЛКД показателем некератинизированной десны и воспаленного маргинального края при пародонтите достигает 13 раз.

Обращает на себя внимание и тот факт, что уменьшению аэробности тканей у пациентов с пародонтитом средней степени тяжести сопутствует и уменьшение их флюоресценции, повидимому в следствии значительного уменьшения пролиферативной активности клеток.

В дополнение следует отметить, что выявленные наибольшие показатели флюоресценции клеток в некератинизированной части десны возможно определяются тем, что эта наиболее выпуклая ее часть подвержена наибольшему механическому воздействию пищевого комка, что приводит к ее большей «стираемости» и последующей повышенной ее саногенетической реабилитации основным субстратом которой и является клеточная пролиферация (и флюоресценция как спектральный маркер этого процесса).

Обобщая данный раздел исследования, можно считать, что лазерная конверсионная диагностика (флуоресцентная составляющая) состояния тканей десны с использованием прибора ИнСпектр М может служить объективным методом выявления воспалительных изменений в пародонте. На фоне нормальных показателей конверсионной диагностики интактного пародонта развитие воспаления в тканях пародонта отражается в закономерных изменениях

показателей лазерной конверсионной диагностики в некератинизированной, маргинальной и кератинизированной десне.

Полученные в норме показатели ЛКД-грамм соотносятся с следующими значениями стандартных пародонтальных индексов, имевших место в среднем у обследованных 15 пациентов с интактным пародонтом и 15 – с ХГП средней степени тяжести. Поскольку хронический генерализованный пародонтит без явлений обострения воспаления локализован по маргинальному краю десны, в данном исследовании имелась возможность сравнения стандартных и ЛКД показателей в точках Middle (маргинальный край десны).

Сведения, полученные в ходе ЛКД – диагностики пародонта у здоровых пациентов и при наличии ХГП средней степеней тяжести сопоставлены с значениями стандартных пародонтальных индексов у этих пациентов: индекс гигиены полости рта Грина-Вермильона (ОHI-S), пародонтальный индекс зубного налета Сильнесс-Лоэ (PI), папиллярно-маргинально-альвеолярный пародонтальный индекс (РМА) в модификации Парма, индекс кровоточивости десневой борозды (SBI) Muhlemann в модификации Cowell. (Табл. 13).

На примере 15 лиц с интактным пародонтом установлено соответствие индекса ОHI-S ($0,84 \pm 0,32$) следующим значениям ЛКД флуоресцентных спектральных показателей некератинизированной слизистой оболочки: интегральный показатель (I-Intact) $-2,86 \pm 1,26$ и показателя аэробности (Lair-Intact) $-1,44 \pm 0,01$.

Таблица 13. Сопоставление значений показателей ЛКД-диагностики и пародонтальных индексов при наличии интактного пародонта или с хроническим генерализованным пародонтитом.

Пародонтальные индексы	Некератинизированная слизистая оболочка (Intact)		Кератинизированная слизистая оболочка (Fundus)		Маргинальный край десны (Middle)	
	интегральный показатель (I-Intact)	показатель аэробности (Lair-Intact)	интегральный показатель (I-Fundus)	показатель аэробности (Lair-Fundus)	интегральный показатель (I-Middle)	показатель аэробности (Lair-Middle)
Интактный пародонт						
ОHI-S 0,84±0,32	2,86 ±1,26	1,44 ±0,01	0,945 ±0,608	1,43 ±0,04	0,857 ±0,853	1,42 ±0,12
PI 0	2,86 ±1,26	1,44 ±0,01	0,945 ±0,608	1,43 ±0,04	0,857 ±0,853	1,42 ±0,12
SBI 0,3±0,2	2,86 ±1,26	1,44 ±0,01	0,945 ±0,608	1,43 ±0,04	0,857 ±0,853	1,42 ±0,12
PMA (%) 8,73±2,29	2,86 ±1,26	1,44 ±0,01	0,94 5±0,608	1,43 ±0,04	0,857 ±0,853	1,42 ±0,12
Хронический генерализованный пародонтит (средней степени тяжести)						
ОHI-S 2,81±0,39	5,143 ±1,027	1,321 ±0,051	0,474 ±0,164	1,314 ±0,056	0,392 ±0,182	1,307 ±0,067
PI 5,59±0,63	5,143 ±1,027	1,321 ±0,051	0,474 ±0,164	1,314 ±0,056	0,392 ±0,182	1,307 ±0,067
SBI 2,68±0,47	5,143 ±1,027	1,321 ±0,051	0,474 ±0,164	1,314 ±0,056	0,392 ±0,182	1,307 ±0,067
PMA (%) 49,6±6,1	5,143 ±1,027	1,321 ±0,051	0,474 ±0,164	1,314 ±0,056	0,392 ±0,182	1,307 ±0,067

Соответствующие нормальному значению ОHI-S ЛКД показатели кератинизированной слизистой оболочки равны: интегральный показатель (I-Fundus) – 0,945±0,608 и показатель аэробности (Lair-Fundus) – 1,43±0,04. Для маргинального края десны нормальный показатель ОHI-S соответствовал интегральному показателю (I-Middle) – 0,857±0853 и показателю аэробности (Lair-Middle) – 1,42±0,12.

Указанные показатели ЛКД диагностики, соответствующие нормальному пародонту, соответствовали нулевому значению пародонтального индекса PI,

значению индекса кровоточивости SBI $0,3\pm 0,2$, и значению папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса РМА $8,73\pm 2,29\%$.

Для хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести значения ЛКД диагностики соответствовали: некератинизированная слизистая оболочка – интегральный показатель (I-Intact) – $5,143\pm 1,027$ и показатель аэробности (Lair-Intact) – $1,321\pm 0,051$; кератинизированная слизистая оболочка – интегральный показатель (I-Fundus) – $0,474\pm 0,164$ и показатель аэробности (Lair-Fundus) – $1,314\pm 0,056$; маргинальный край десны – интегральный показатель (I-Middle) – $0,392\pm 0,182$ и показатель аэробности (Lair-Middle) – $1,307\pm 0,067$. Эти показатели соответствовали характерным для ХГП значениям индексов: ОНІ-S – $2,81\pm 0,39$; PI – $5,59\pm 0,63$; SBI – $2,68\pm 0,47$; РМА – $49,6\pm 6,1\%$.

Представленные результаты использовали при оценке клинической эффективности Трекрезан дента при лечении хронического пародонтита в сравнении с Метрогил дента.

3.2.2 Клиническая эффективность Трекрезан дента при лечении пациентов с хроническим пародонтитом в сравнении с Метрогил дента.

При формировании групп клинического сравнения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом регистрировались следующие клинические показатели в среднем по группам 1 и 2: отек и гиперемия десны встречались практически у всех обратившихся (116 человек, 100%), то же относилось и к кровоточивости десны (116 человек, 100%). У всех отмечались над- и поддесневые зубные отложения (Табл. 14).

Пародонтальные индексы составляли: индекс гигиены ОНІ-S – $2,78\pm 0,44$, пародонтальный индекс PI – $5,43\pm 0,31$, индекс кровоточивости SBI $2,76\pm 0,23$, индекс РМА $41,8\pm 4,6$.

ЛКД диагностика выявляла следующие значения в зонах некератинизированной (точка Intact), кератинизированной (точка Fundus) и маргинальной (точка Middle) десны: соответственно интегральный показатель (I)

и показатель аэробности (Lair) $2,026 \pm 0,927$ и $1,33 \pm 0,08$; $0,513 \pm 0,176$ и $1,30 \pm 0,11$; $0,317 \pm 0,098$ и $1,30 \pm 0,09$ (Табл.15).

Через три дня после профессиональной гигиены рта и клинического и домашнего применения Трекрезан дента или Метрогил дента у всех больных наступало значительное улучшение состояния пародонта.

Выявляемость клинических признаков воспаления (отек, гиперемия и кровоточивость десен) снижалась соответственно до 9,0%, 20,9%, 34,3% при использовании Трекрезан дента и в меньшей степени снижалась при использовании Метрогил дента – 26,5%, 36,7%, 42,9% ($p < 0,05$).

Это сопровождалось изменением пародонтальных индексов, в большей степени в группе 1: индекс гигиены ОНI-S – $0,46 \pm 0,36$ (в группе 2 – $0,48 \pm 0,32$) ($p > 0,05$), пародонтальный индекс PI – $3,12 \pm 0,26$ (в группе 2 – $3,87 \pm 0,31$) ($p < 0,05$), индекс кровоточивости SBI $0,94 \pm 0,26$ (в группе 2 – $1,1 \pm 0,32$) ($p < 0,05$), индекс РМА $16,2 \pm 2,4$ (в группе 2 – $28,4 \pm 2,2$) ($p < 0,05$).

Через три дня лечения ЛКД показатели улучшались до значений: в зонах некератинизированной (точка Intact), кератинизированной (точка Fundus) и маргинальной (точка Middle) десны – соответственно интегральный показатель (I) и показатель аэробности (Lair) в группе $5,213 \pm 0,912$ (в группе 2 – $4,767 \pm 1,423$) ($p < 0,05$); $1,41 \pm 0,03$ (в группе 2 – $1,39 \pm 0,02$) ($p > 0,05$); $0,792 \pm 0,166$ (в группе 2 – $0,631 \pm 0,187$) ($p < 0,05$); $1,43 \pm 0,06$ (в группе 2 – $1,40 \pm 0,08$) ($p > 0,05$); $0,794 \pm 0,947$ (в группе 2 – $0,527 \pm 0,810$) ($p < 0,05$); $1,39 \pm 0,07$ (в группе 2 – $1,30 \pm 0,03$) ($p < 0,05$).

Через 14 дней лечения показатели улучшались до значений: в группе 1 выявлялась только кровоточивость у 3,0% человек (в группе 2 соответственно у 6,1% и гиперемия десен у 4,1% человек) ($p < 0,05$).

Таблица 14. Динамическая оценка состояния пародонта в процессе лечения и диспансеризации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при использовании Трекрезан дента (1) и Метрогил дента (2) (клинические и индексные пародонтальные показатели)

Сроки контроля	До лечения	3 дня		6 дней		9 дней		14 дней		3 месяца		6 месяцев	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Клинические показатели													
Отек	100	9,0	26,5	4,5	18,4	0	10,2	0	0	0	10,2	23,9	63,3
Гиперемия	100	20,9	36,7	9,0	20,4	3,0	12,3	0	4,1	16,4	28,6	56,7	91,9
Кровоточивость	100	34,3	42,9	13,4	28,6	7,3	18,4	3,0	6,1	26,9	38,8	64,2	98,0
Индексные показатели													
ОHI-S	2,78 ±0,44	0,46 ±0,36	0,48 ±0,32	0,46 ±0,39	0,47 ±0,34	0,49 ±0,37	0,48 ±0,36	0,51 ±0,39	0,51 ±0,41	1,32 ±0,67	1,46 ±0,61	2,64 ±0,42	2,71 ±0,45
PI	5,43 ±0,31	3,12 ±0,26	3,87 ±0,31	1,94 ±0,47	2,31 ±0,41	1,19 ±0,23	1,76 ±0,28	0,98 ±0,32	1,24 ±0,38	1,71 ±0,43	2,93 ±0,39	2,41 ±0,27	3,69 ±0,43
SBI	2,76 ±0,23	0,94 ±0,26	1,1 ±0,32	0,81 ±0,21	1,14 ±0,26	0,39 ±0,27	0,93 ±0,24	0,21 ±0,16	0,76 ±0,19	0,89 ±0,31	1,72 ±0,24	1,41 ±0,33	2,13 ±0,38
PMA	41,8 ±4,6	16,2 ±2,4	28,4 ±2,2	5,4 ±1,7	12,3 ±2,6	2,6 ±1,8	7,2 ±2,4	1,9 ±1,2	4,8 ±1,4	9,1 ±3,7	19,6 ±4,2	21,4 ±4,5	37,2 ±6,2

Таблица 15. Динамическая оценка состояния пародонта в процессе лечения и диспансеризации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при использовании Трекрезан дента (1) и Метрогил дента (2)(ЛКД показатели)

Сроки контроля	До лечения	3 дня		6 дней		9 дней		14 дней		3 месяца		6 месяцев	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Некератинизированная													
I-Intact	2,026 ±0,927	5,213 ±0,912	4,767 ±1,423	4,587 ±1,131	4,487 ±1,13	4,322 ±1,28	4,162 ±1,04	4,276 ±1,271	4,143 ±1,13	4,211 ±0,916	3,769 ±1,431	3,873 ±1,437	2,960 ±1,131
Lair-Intact	1,33 ±0,08	1,41 ±0,03	1,39 ±0,02	1,43 ±0,01	1,41 ±0,03	1,44 ±0,01	1,44 ±0,01	1,44 ±0,01	1,44 ±0,01	1,41 ±0,03	1,37 ±0,02	1,39 ±0,04	1,36 ±0,02
Кератинизированная													
I-Fundus	0,513 ±0,176	0,792 ±0,166	0,631 ±0,187	0,867 ±0,160	0,748 ±0,181	0,943 ±0,188	0,932 ±0,179	0,954 ±0,188	0,934 ±0,179	0,784 ±0,171	0,621 ±0,187	0,716 ±0,134	0,584 ±0,181
Lair-Fundus	1,30 ±0,11	1,43 ±0,06	1,40 ±0,08	1,43 ±0,03	1,41 ±0,04	1,44 ±0,01	1,43 ±0,01	1,44 ±0,01	1,43 ±0,01	1,43 ±0,06	1,39 ±0,04	1,39 ±0,05	1,36 ±0,08
Маргинальная десна													
I-Middle	0,317 ±0,098	0,794 ±0,947	0,527 ±0,810	0,981 ±2,10	0,78 ±0,098	0,993 ±1,740	0,789 ±1,690	1,002 ±1,710	0,882 ±1,670	0,642 ±0,941	0,513 ±0,840	0,613 ±0,924	0,459 ±0,740
Lair-Middle	1,30 ±0,09	1,39 ±0,07	1,30 ±0,03	1,42 ±0,06	1,41 ±0,03	1,42 ±0,01	1,42 ±0,03	1,42 ±0,01	1,42 ±0,03	1,40 ±0,09	1,39 ±0,04	1,40 ±0,04	1,37 ±0,06

При этом в группах с использованием Трекрезан дента и Метрогил дента пародонтальные индексы улучшались в максимальной степени: ОНI-S соответственно до $0,51 \pm 0,39$ и $0,51 \pm 0,41$ ($p > 0,05$); PI $0,98 \pm 0,32$ и $1,24 \pm 0,38$ ($p < 0,05$); SBI $0,21 \pm 0,16$ и $0,76 \pm 0,19$ ($p < 0,05$); РМА $1,9 \pm 1,2$ и $4,8 \pm 1,4$ ($p < 0,05$).

Двухнедельное лечение приводило к улучшению ЛКД показателей до значений: в зонах некератинизированной (точка Intact), кератинизированной (точка Fundus) и маргинальной (точка Middle) десны – соответственно интегральный показатель (I) и показатель аэробности (Lair) в группе 1 $4,276 \pm 1,271$ (в группе 2 – $4,143 \pm 1,13$) ($p > 0,05$); $1,44 \pm 0,01$ (в группе 2 – $1,44 \pm 0,01$) ($p > 0,05$); $0,954 \pm 0,188$ (в группе 2 – $0,934 \pm 0,179$) ($p > 0,05$); $1,44 \pm 0,01$ (в группе 2 – $1,43 \pm 0,01$) ($p > 0,05$); $1,002 \pm 1,710$ (в группе 2 – $0,882 \pm 1,670$) ($p < 0,05$); $1,42 \pm 0,01$ (в группе 2 – $1,42 \pm 0,03$) ($p > 0,05$).

По прошествии полугода проявлялось рецидивирование воспаления в пародонте. Так, отек, гиперемия, кровоточивость десен вновь проявлялись в группе 1 у 23,9%, 56,7%, 64,2% (в группе 2 соответственно 63,3%, 91,9%, 98,0%) ($p < 0,05$).

Пародонтальные индексы вновь ухудшались до $2,64 \pm 0,42$ (ОНI-S); $2,41 \pm 0,27$ (PI); $1,41 \pm 0,33$ (SBI); $21,4 \pm 4,5$ (РМА) в группе 1 и до $2,71 \pm 0,45$ (ОНI-S) ($p > 0,05$); $3,69 \pm 0,43$ (PI) ($p < 0,05$); $2,13 \pm 0,38$ (SBI) ($p < 0,05$); $37,2 \pm 6,2$ (РМА) ($p < 0,05$) в группе 2.

Изменения в ЛКД показателях через полгода после завершения лечения также происходили. В группе 1 в зонах некератинизированной (точка Intact), кератинизированной (точка Fundus) и маргинальной (точка Middle) десны – соответственно интегральный показатель (I) и показатель аэробности (Lair) становились $3,873 \pm 1,437$ и $1,39 \pm 0,04$ (в группе 2 – $2,960 \pm 1,131$; $p < 0,05$ и $1,36 \pm 0,02$; $p > 0,05$); $0,716 \pm 0,134$ и $1,39 \pm 0,05$ (в группе 2 – $0,584 \pm 0,181$; $p < 0,05$ и $1,36 \pm 0,08$; $p > 0,05$); $0,613 \pm 0,924$ и $1,40 \pm 0,04$ (в группе 2 – $0,459 \pm 0,740$; $p < 0,05$ и $1,37 \pm 0,06$; $p > 0,05$) (Таб. 16).

Таким образом, подтверждается необходимость проведения дважды в год курсов пародонтологического лечения при ХГП средней степени тяжести. Судя

по динамике клинических, пародонтологических и ЛКД показателей применение Трекрезан дента в качестве средства для местного лечения пародонтита предпочтительнее Метрогила дента.

Таблица 16. Статистический анализ различий показателей клинической эффективности Трекрезан дента (n = 67 человек) и Метрогил дента (n = 49 человек) при местном лечении ХГП средней степени тяжести (6 месяцев)

Показатели	Трекрезан дента	Метрогил Дента	T (критерий Стьюдента), достоверность различий	Интерпретация
Клинические показатели				
Отек	23,9±3,3	63,3±4,5	4,16	Различия значимы
Гиперемия	56,7±3,8	91,9±3,1	2,27	Различия значимы
Кровоточивость	64,2±4,3	98,0±3,0	2,32	Различия значимы
Индексные показатели				
ОHI-S	2,64±0,42	2,71±0,45	0,15	Различий нет
PI	2,41±0,27	3,69±0,43	2,56	Различия значимы
SBI	1,41±0,33	2,13±0,38	2,91	Различия значимы
PMA	21,4±4,5	37,2±6,2	2,14	Различия значимы
ЛКД				
Некератинизированная				
I-Intact	3,873±1,437	2,960±1,131	2,07	Различия значимы
Lair-Intact	1,3±0,04	1,36±0,02	0,14	Различий нет
Кератинизированная				
I-Fundus	0,716±0,134	0,584±0,181	2,31	Различия значимы
Lair-Fundus	1,39±0,05	1,36±0,08	0,03	Различий нет
Маргинальная десна				
I-Middle	0,613±0,924	0,459±0,740	2,66	Различия значимы
Lair-Middle	1,40±0,04	1,37±0,06	0,05	Различий нет

Из таблицы по статистическому анализу различий показателей клинической эффективности препаратов Трекрезан дента и Метрогил дента при местном лечении ХГП средней степени тяжести следует однозначный и достоверно обоснованный вывод о выраженном существенном преимуществе применения

при местном лечении препарата Трекрезан дента. Это объективно обосновано комплексной оценкой клинических показателей (отек, гиперемия, кровоточивость), индексными показателями (ОНИ-S, SBI, PI, РМА) и ЛКД показателями (I-Intact, Lair-Intact), практически каждый из которых достоверно свидетельствует о более выраженном саногенетическом эффекте препарата Трекрезан дента по сравнению с препаратом Метрогил дента при местном лечении ХГП средней степени тяжести.

Клинический пример 1.

Пациент Н., 1970 г.р. обратился к пародонтологу с жалобами на кровоточивость десен.

Анамнез: профессиональные вредности отсутствуют. Соматически здоров. Кровоточивость десен отмечает в течение года, ранее у пародонтолога не лечился.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Конфигурация лица не изменена. При пальпации регионарных лимфатических узлов изменений не выявлено. Рот открывается в полном объеме безболезненно. Слизистая оболочка губ, щек, неба – бледно-розового цвета, равномерно увлажнена. Слизистая оболочка десны альвеолярной части верхней и нижней челюсти – гиперемирована, отечна, кровоточит при зондировании. В области зуба 1.1 отмечается гипертрофия слизистой оболочки. Индексы ОНИ-S=2,1; PI=5,6; SBI = 2,4; РМА =56,9%. Определяются над- и поддесневые зубные отложения на верхней и нижней челюстях; пародонтальные карманы глубиной 6мм – зубов 1.8, 3.7; 5 мм – зубов 1.7, 1.6, 1.5, 2.7, 2.8, 3.8, 3.5, 4.6; 4 мм – зубов 1.3, 2.5, 2.6, 3.4, 3.3, 3.2, 4.2, 4.3, 4.5, 4.7, 4.8; 3 мм – зубов 1.2, 1.1, 2.1, 2.2, 2.3 3.1, 4.1, 4.3, 4.4. Композитные пломбы удовлетворительного качества. Отсутствуют зубы 1.4, 2.4, 3.6. Рентгенологически отмечается неравномерная деструкция костной ткани до ½ длины корней зубов верхней и нижней челюстей. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 1,97; Lair-Intact – 1,21; I-Fundus – 1,13; Lair-Fundus – 1,13; I-Middle – 2,43; Lair-Middle – 1,2 (рис. 28, 29, 30).



Рисунок 28. Фотография зубного ряда пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) до пародонтологического лечения



Рисунок 29. Rg зубного ряда пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3)

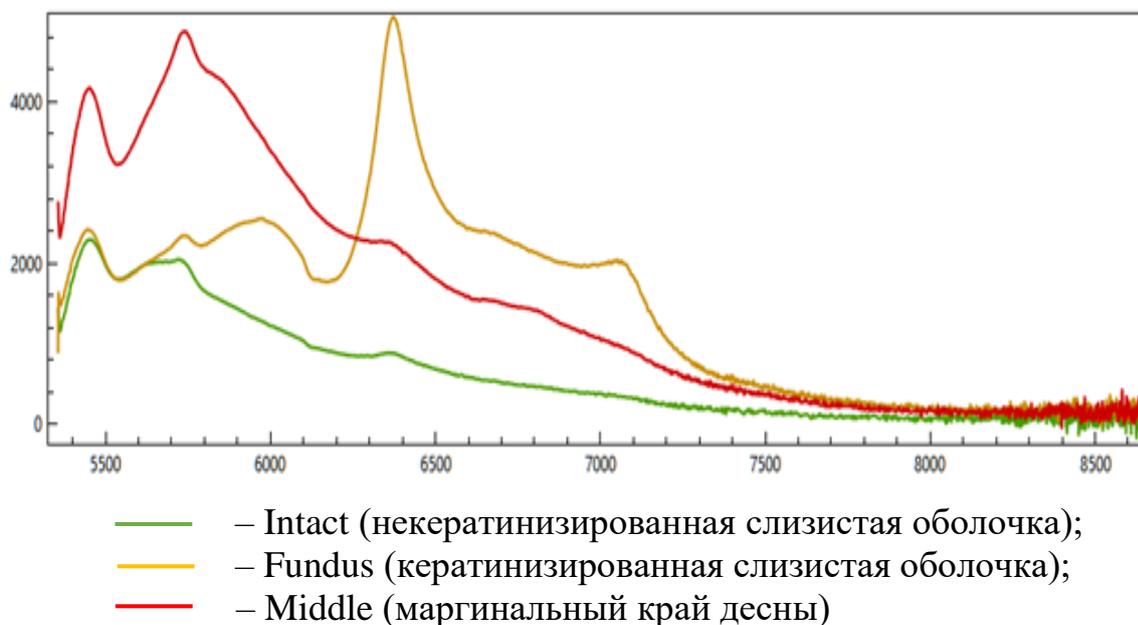


Рисунок 30. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) до пародонтологического лечения.

Диагноз: K05.3 Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.

Лечение: антисептическая обработка полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%; снятие над- и поддесневых зубных отложений с использованием ультразвукового аппарата Piezon Master (EMS); полировка зубов пастой «Detartrine Z». Закрытый кюретаж пародонтальных карманов зубов верхней и нижней челюсти; антисептическая обработка раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%. Аппликация и введение в пародонтальные карманы геля Трекрезан дента.

Рекомендовано антисептические полоскания раствором Мирамистина и аппликация геля Трекрезан дента на десну – 2-3 раза в день после еды. Явка через 3 дня.

Второе посещение

Жалобы: отсутствуют.

Объективно: гиперемия маргинальной десны сохраняется в области зубов 1.1, 2.1. Индексы ОНI-S=0,4; PI=2,4; SBI = 0,8; PMA =14,8%. Показатели ЛКД-

диагностики: I-Intact – 5,97; Lair-Intact – 1,47; I-Fundus – 1,12; Lair-Fundus – 1,47; I-Middle – 0,27; Lair-Middle – 1,35 (рис. 31).

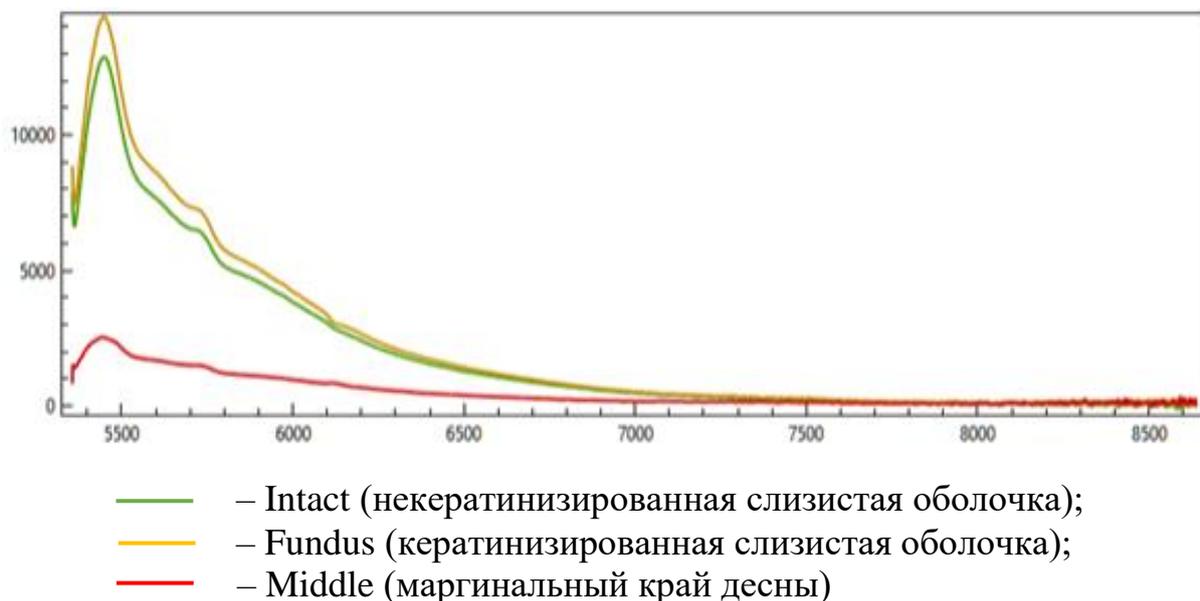


Рисунок 31. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) через 3 дня после проведенного пародонтологического лечения с использованием Трекрезан дента.

Лечение: антисептическая обработка полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%; закрытый кюретаж пародонтальных карманов зубов верхней и нижней челюсти; обработка р-ром хлоргексидина 0,05%. Аппликация и введение в пародонтальные карманы геля Трекрезан дента. Явка через 3 дня. Назначения продолжить.

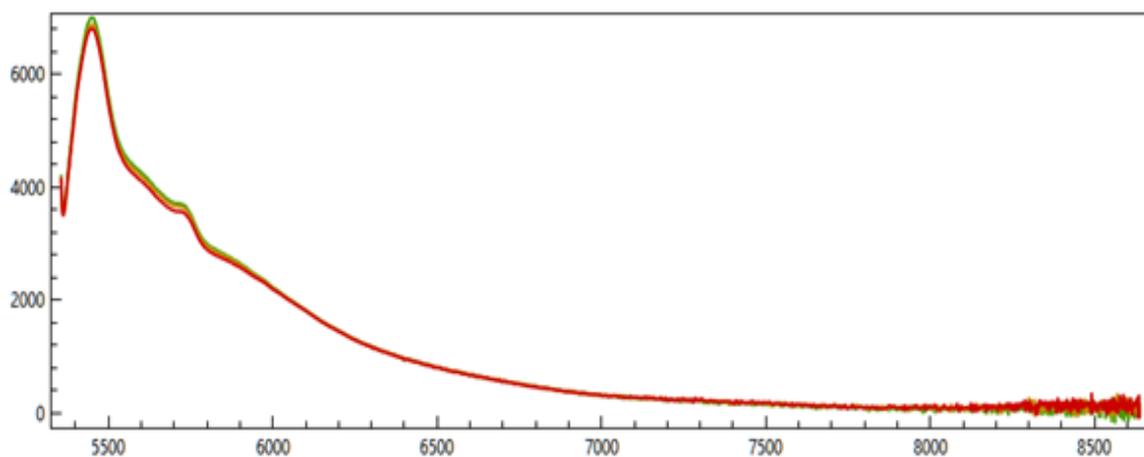
Третье посещение.

Жалобы: отсутствуют.

Объективно: Маргинальный край десны в области всех зубов бледно-розового цвета, отечность и кровоточивость отсутствуют. Индексы ОНI-S=0,3; PI=0,4; SBI = 0,3; PMA = 6%. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 3,48; Lair-Intact – 1,44; I-Fundus – 1,01; Lair-Fundus – 1,43; I-Middle – 0,998; Lair-Middle – 1,44 (Рис. 32, 33).



Рисунок 32. Фотография зубного ряда пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) на 6-й день пародонтологического лечения



- Intact (некератинизированная слизистая оболочка);
- Fundus (кератинизированная слизистая оболочка);
- Middle (маргинальный край десны)

Рисунок 33. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) на 6-й день пародонтологического лечения с использованием Трекрезан дента.

Лечение: Антисептическая обработка рта р-ром хлоргексидина 0,05%, аппликации геля Трекрезан дента на десну. Назначения продолжить в течение трех дней. Явка через 3 месяца.

Явка через три месяца.

Жалобы: отсутствуют.

Объективно: маргинальный край десны в области всех зубов бледно-розового цвета, отечность и кровоточивость отсутствуют. Индексы ОНI-S=0,9; PI=0,6; SBI = 0,6; РМА = 9%. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 7,09; Lair-Intact – 1,46; I-Fundus – 0,851; Lair-Fundus – 1,47; I-Middle – 0,82; Lair-Middle – 1,48 (Рис. 32, 33). (Рис. 34). Рекомендовано антисептические полоскания раствором Мирамистина и аппликация геля Трекрезан дента на десну – 2-3 раза в день после еды в течение недели. Явка через 3 месяца.

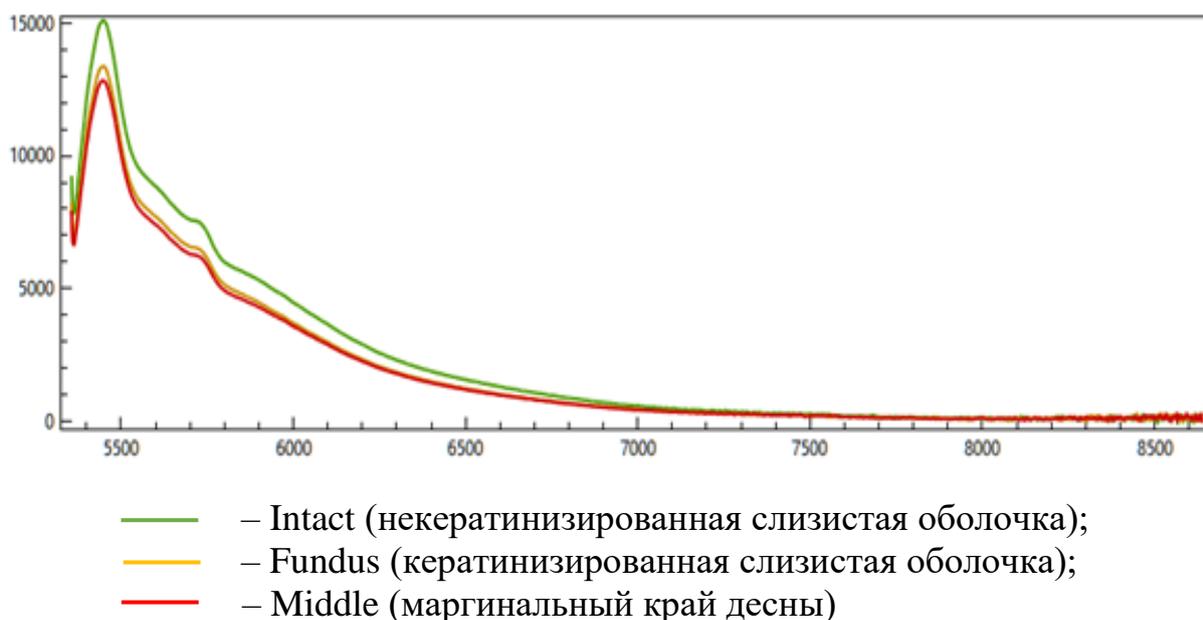


Рисунок 34. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) через 3 месяца после пародонтологического лечения с использованием Трекрезан дента

Явка через 6 месяцев после лечения.

Жалобы: отсутствуют.

Объективно: маргинальный край десны в области зубов 1.7, 1.6, 2.7, 4.6, 4.7 гиперемирован, отечен, кровоточит при зондировании Индексы ОНI-S=1,3; PI=2,1; SBI = 1,3; РМА = 27%. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 3,37; Lair-Intact – 1,37; I-Fundus – 1,5; Lair-Fundus – 1,46; I-Middle – 1,29; Lair-Middle – 1,45 (Рис. 35). Определяются поддесневые зубные отложения.

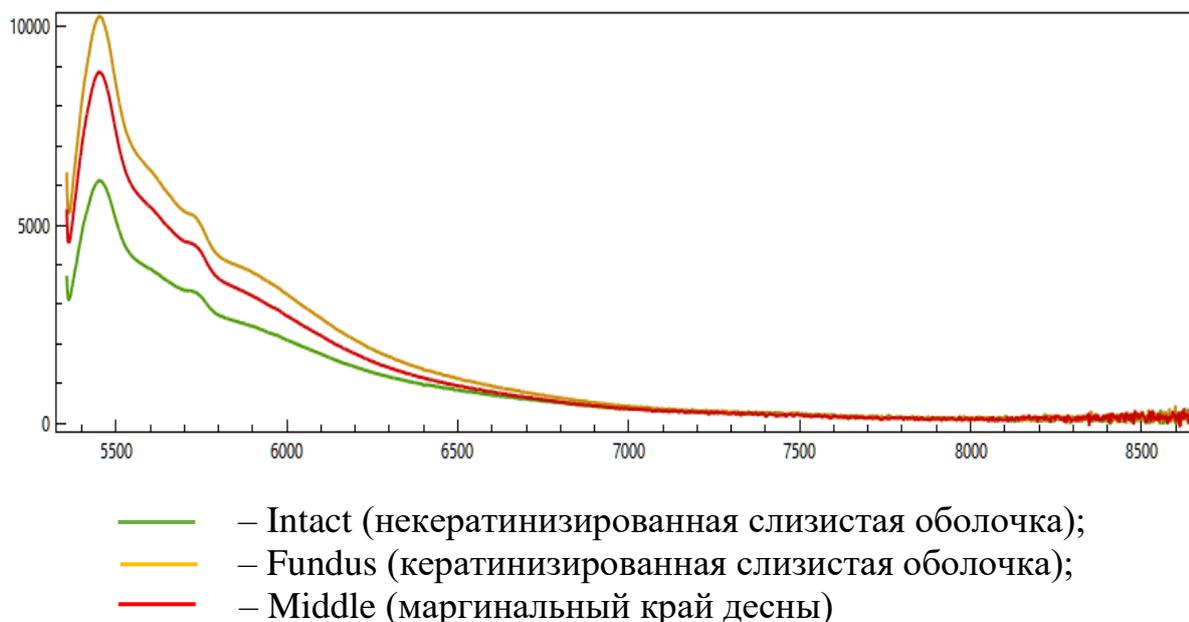


Рисунок 35. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) через 6 месяцев после пародонтологического лечения с использованием Трекрезан дента

Проведено повторение курса лечения, аналогичного при первичном посещении.

Клинический пример 2.

Пациент Д., 1973 г.р. обратился к пародонтологу с жалобами на кровоточивость десен.

Анамнез: профессиональные вредности отсутствуют. Соматически здоров. Кровоточивость десен отмечает в течение последних трех месяцев, ранее у пародонтолога не лечился.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Конфигурация лица не изменена. При пальпации регионарных лимфатических узлов изменений не выявлено. Рот открывается в полном объеме безболезненно. Слизистая оболочка губ, щек, неба – бледно-розового цвета, равномерно увлажнена. Слизистая оболочка десны альвеолярной части верхней и нижней челюсти – гиперемирована, отечна, кровоточит при зондировании. Индексы ОНI-S = 1,8; PI = 4,9; SBI = 2,1; PMA = 48,7. Определяются над- и поддесневые зубные

отложения на верхней и нижней челюстях; пародонтальные карманы глубиной 6 мм – зубов 1.8, 2.8; 5 мм – зубов 1.7, 2.7, 3.1, 4.1; 4мм – зубов 1.6, 1.3, 1.2, 2.3, 2.4, 2.6, 3.7, 3.6, 3.2, 4.2, 4.5, 4.6, 4.7; 3 мм – зубов 1.5, 1.4, 1.1, 2.1, 2.5, 3.5, 3.4, 3.3, 4.3, 4.4, 4.8. Композитные пломбы удовлетворительного качества. Отсутствует зуб 3.8. Рентгенологически отмечаются неравномерная деструкция костной ткани на 1/3, в области зубов 1.8, 2.8, 3.1, 4.1 на 1/2 длины корней зубов. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 1,46; Lair-Intact – 1,47; I-Fundus – 0,714; Lair-Fundus – 1,49; I-Middle – 0,98; Lair-Middle – 1,32 (рис. 36, 37, 38).



Рисунок 36. Фотография зубного ряда пациента Д. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) до пародонтологического лечения



Рисунок 37. Rg зубного ряда пациента Д. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3)

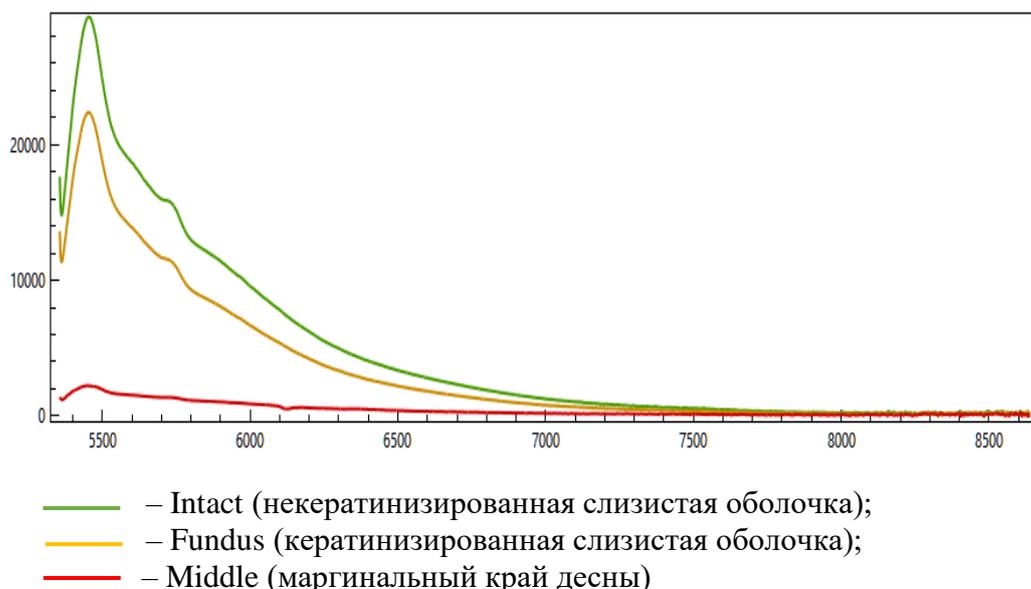


Рисунок 38. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Д. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) до пародонтологического лечения с использованием Метрогил дента.

Диагноз: K05.3 Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.

Лечение: антисептическая обработка полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%; снятие над- и поддесневых зубных отложений с использованием ультразвукового аппарата Piezon Master (EMS); полировка зубов пастой «Detartrine Z». Закрытый кюретаж пародонтальных карманов зубов верхней и нижней челюсти; антисептическая обработка раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%. Аппликация и введение в пародонтальные карманы геля Метрогил дента.

Рекомендовано антисептические полоскания раствором Мирамистина и аппликация геля «Метргил дента» на десну – 2-3 раза в день после еды. Явка через 3 дня.

Второе посещение.

Жалобы: на кровоточивость десны при чистке зубов.

Объективно: слизистая оболочка маргинальной десны в области зубов 1.7, 1.6, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8 – гиперемирована, отечна, кровоточит при зондировании.

Индексы ОНI-S=0,7; PI=2,6; SBI = 1,6; PMA = 29%. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 4,52; Lair-Intact – 1,4; I-Fundus – 1,19; Lair-Fundus – 1,29; I-Middle – 0,49; Lair-Middle – 1,41 (рис. 39).

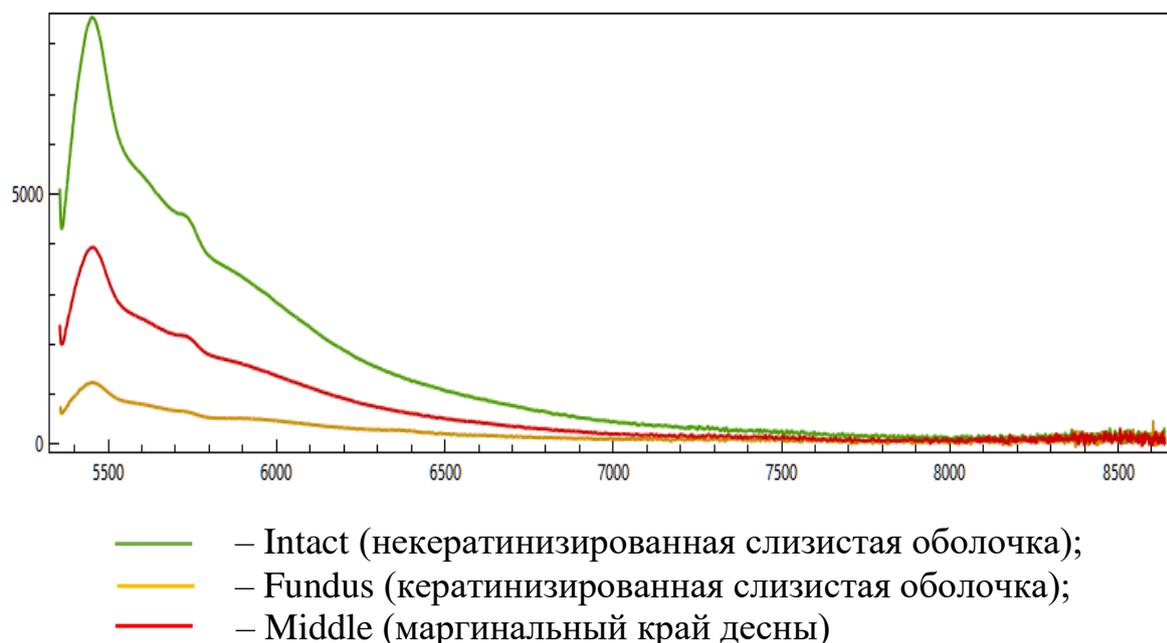


Рисунок 39. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Д. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) через 3 дня после проведенного пародонтологического лечения с использованием Метрогил дента.

Лечение: антисептическая обработка полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%; закрытый кюретаж пародонтальных карманов зубов верхней и нижней челюсти; обработка р-ром хлоргексидина 0,05%. Аппликация и введение в пародонтальные карманы геля Метрогил дента. Явка через 3 дня. Назначения продолжить.

Третье посещение

Жалобы: отсутствуют.

Объективно: гиперемия маргинальной десны сохраняется в области зубов 1.6, 2.6, 2.7, 2.8. Индексы ОНI-S=0,6; PI=1,4; SBI = 1,3; PMA = 18%. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 7,35; Lair-Intact – 1,44; I-Fundus – 0,499; Lair-Fundus – 1,44; I-Middle – 0,228; Lair-Middle – 1,27 (рис. 40).

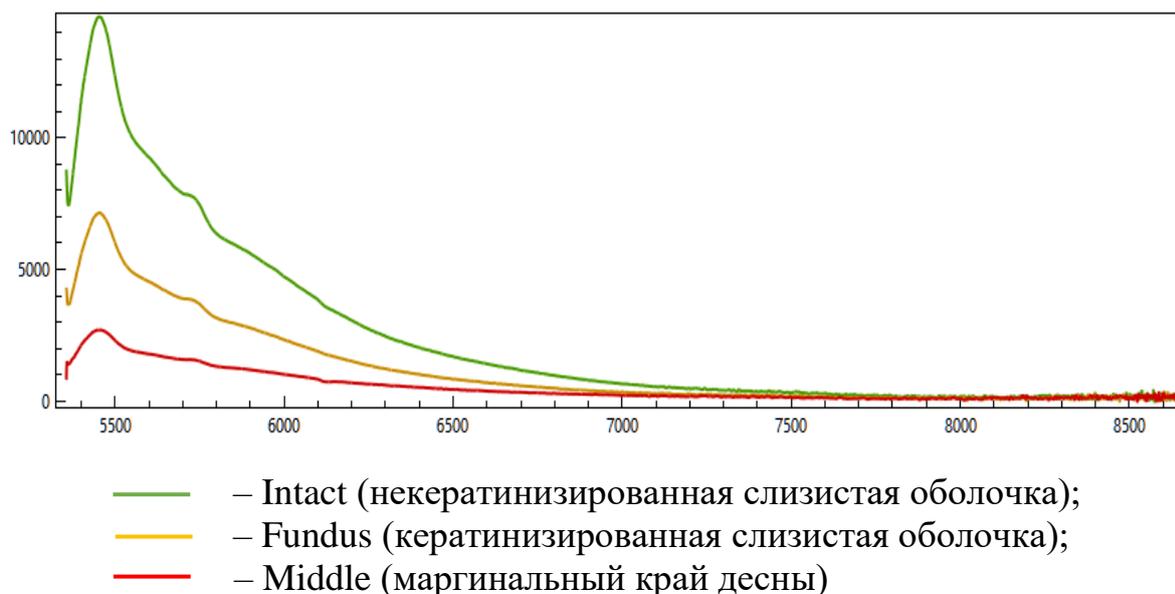


Рисунок 40. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Д. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) на 6-й день после проведенного пародонтологического лечения с использованием Метрогил дента.

Лечение: антисептическая обработка полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%; закрытый кюретаж пародонтальных карманов зубов верхней и нижней челюсти; обработка р-ром хлоргексидина 0,05%. Аппликация и введение в пародонтальные карманы геля Метрогил дента. Явка через 3 дня. Назначения продолжить.

Четвертое посещение

Жалобы: отсутствуют.

Объективно: гиперемия маргинальной десны сохраняется в области зубов 2.7, 2.8. Индексы ОНI-S=0,4; PI=1,1; SBI = 0,9; PMA = 11%. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 2,1; Lair-Intact – 1,4; I-Fundus – 1,75; Lair-Fundus – 1,44; I-Middle – 1,41; Lair-Middle – 1,44 (рис. 41).

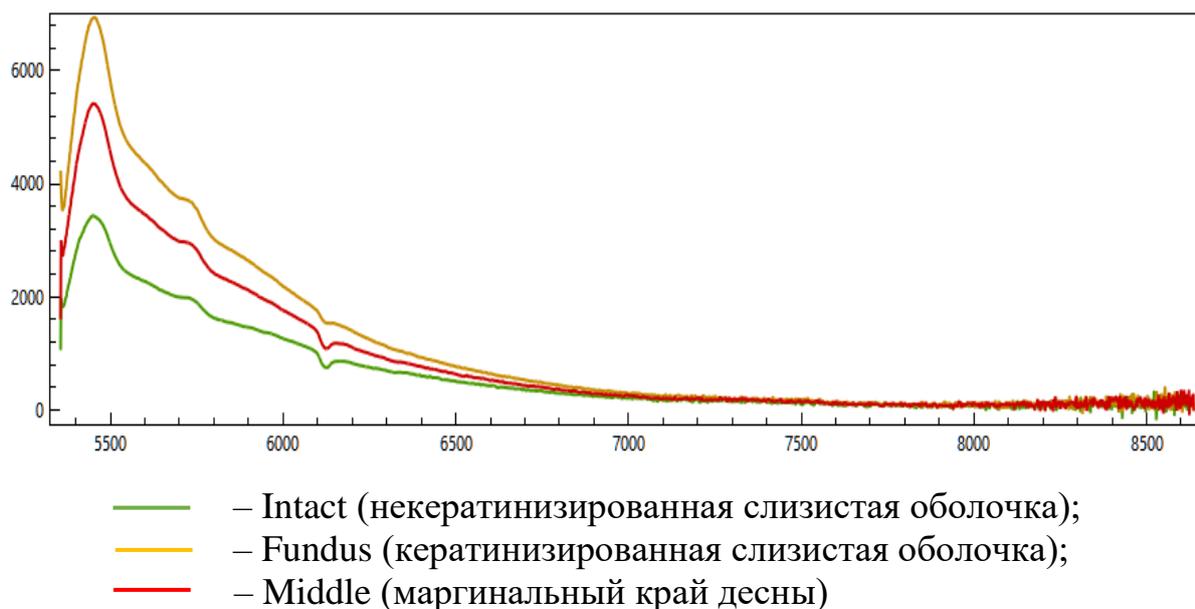


Рисунок 41. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Д. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) на 9-й день после проведенного пародонтологического лечения с использованием Метрогил дента.

Лечение: антисептическая обработка полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%; закрытый кюретаж пародонтальных карманов зубов 2.6, 2.7, 2.8; обработка р-ром хлоргексидина 0,05%. Аппликация и введение в пародонтальные карманы геля Метрогил дента. Явка через 5 дней. Назначения продолжить.

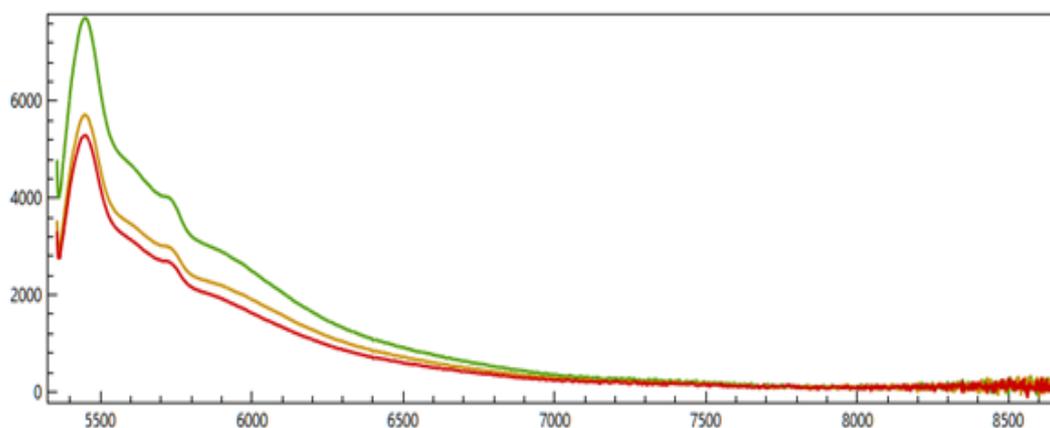
Пятое посещение.

Жалобы: отсутствуют.

Объективно: Маргинальный край десны в области всех зубов бледно-розового цвета, отечность и кровоточивость отсутствуют. Индексы ОНI-S=0,4; PI=0,5; SBI = 0,3; PMA = 9%. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 3,9; Lair-Intact – 1,44; I-Fundus – 0,765; Lair-Fundus – 1,44; I-Middle – 0,679; Lair-Middle – 1,43 (Рис. 42, 43).



Рисунок 42. Фотография зубного ряда пациента Д. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) на 14-й день пародонтологического лечения



- Intact (некератинизированная слизистая оболочка);
- Fundus (кератинизированная слизистая оболочка);
- Middle (маргинальный край десны)

Рисунок 43. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) на 14-й день пародонтологического лечения с использованием Метрогил дента.

Лечение: Антисептическая обработка рта р-ром хлоргексидина 0,05%, аппликации геля Метрогил дента на десну. Явка через 3 месяца.

Явка через три месяца.

Жалобы: отсутствуют.

Объективно: маргинальный край десны в области всех зубов бледно-розового цвета, отечность и кровоточивость отсутствуют. Индексы ОНI-S=1,1; PI=0,9; SBI = 0,8; PMA = 12%. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 4,78; Lair-Intact – 1,45; I-Fundus – 1,33; Lair-Fundus – 1,45; I-Middle – 0,574; Lair-Middle – 1,42 (Рис. 32, 33). (Рис. 44).

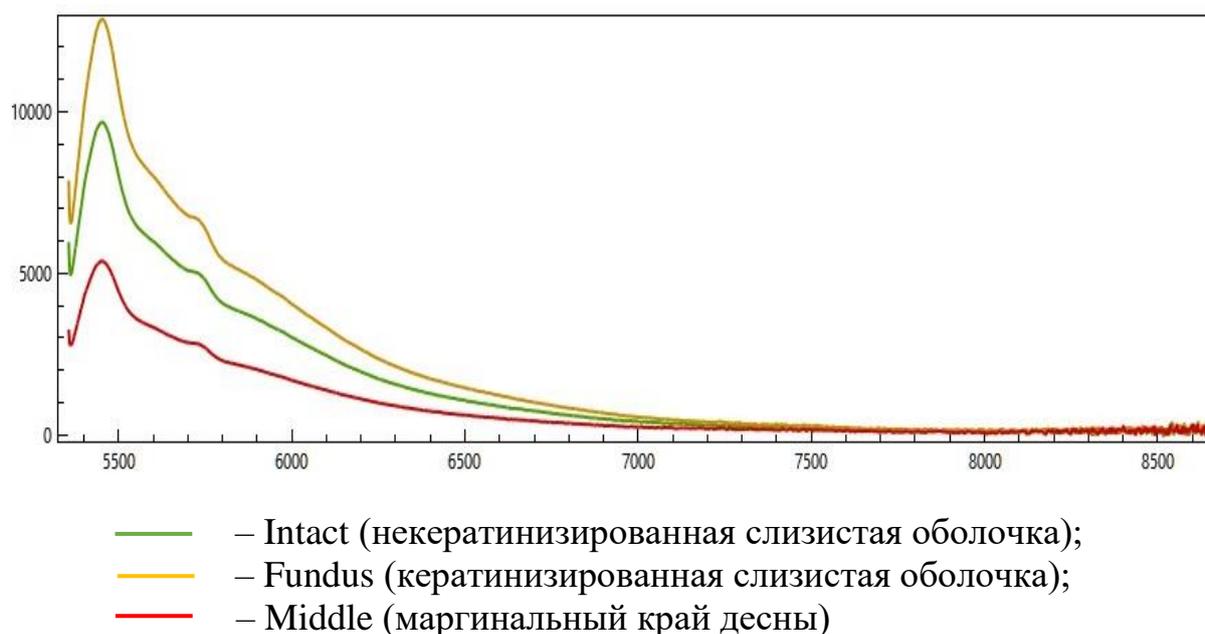


Рисунок 44. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) через 3 месяца после пародонтологического лечения с использованием Метрогил дента

Лечение: антисептическая обработка полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%; закрытый кюретаж пародонтальных карманов зубов верхней и нижней челюстей; обработка р-ром хлоргексидина 0,05%. Аппликация и введение в пародонтальные карманы геля Метрогил дента. Рекомендовано: антисептические полоскания раствором Мирамистина и аппликация геля Метрогил дента на десну – 2-3 раза в день после еды в течение недели. Явка через 3 месяца.

Явка через 6 месяцев после лечения.

Жалобы: отсутствуют.

Объективно: маргинальный край десны в области зубов верхней и нижней челюстей – гиперемирован, отечен, кровоточит при зондировании Индексы ОНI-S=1,7; PI=2,6; SBI = 1,9; PMA = 34%. Показатели ЛКД-диагностики: I-Intact – 6,37; Lair-Intact – 1,49; I-Fundus – 0,728; Lair-Fundus – 1,35; I-Middle – 1,21; Lair-Middle – 1,54 (Рис. 45). Определяются над- и поддесневые зубные отложения верхней и нижней челюстей.

Проведено повторение курса лечения, аналогичного при первичном посещении.

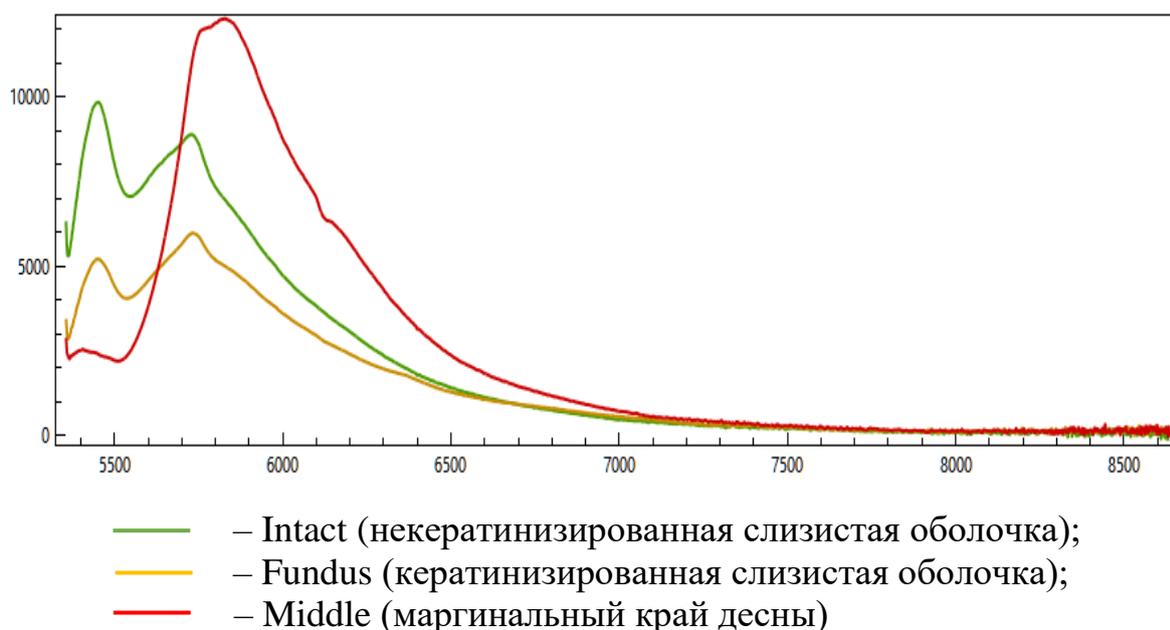


Рисунок 45. Скриншот экрана прибора ИнСпектр М с результатами исследования тканей десны пациента Н. с пародонтитом средней степени тяжести (K05.3) через 6 месяцев после пародонтологического лечения с использованием Метрогила дента

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность заболеваний пародонта у взрослых не снижается несмотря на определенное повышение стоматологической культуры, особенно в больших городах [9, 17, 42, 52, 86, 90, 92, 107, 123, 139, 148]. При этом, до сих пор не выработано единых универсальных способов лечения заболеваний пародонта, прежде всего хронического генерализованного пародонтита, кроме единого требования базового проведения всем пациентам профессиональной гигиены рта [11, 24, 43, 46, 53, 59, 67, 77, 91, 119, 147]. Такая сложность выбора метода лечения обусловлена обилием причин и осложняющих факторов развития пародонтита [31, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 78, 79, 89, 94, 101, 103, 114, 118, 138, 148].

Среди методов местного лечения пародонтита преобладают средства противомикробного действия, поскольку многократно доказано, что преобладающим звеном в патогенезе пародонтита является микробный фактор [2, 4, 16, 18, 23, 52, 54, 58, 64, 83, 87, 99, 128, 142, 144]. Наиболее распространен гель Метрогил дента, который все же подвергается нередкой критике по результатам научных исследований ввиду недостаточной эффективности и избирательности действия, что проявляется в виде дисбактериоза полости рта [12, 18, 63, 92, 94].

Понимание роли иммунитета в развитии местного воспаления оправдывает разработку средства для местного лечения пародонтита на основе метролидазола и иммуноадапто модулятора Трекрезана, которую предпринял разработчик Трекрезана ГНИИ химии и технологии элементоорганических соединений. Иммуностимулирующие свойства Трекрезана и его свойства адаптогена показаны в ранее проведенных целевых исследованиях [13, 20, 21. 51, 85, 100, 116, 127, 143].

Разработанный препарат для стоматологии гель Трекрезан дента получил в представленном исследовании микробиологическое и клиническое обоснование в порядке апробации.

Микробиологические исследования по влиянию Трекрезан дента нескольких концентраций на культуру наиболее распространенных пародонтопатогенов проведены в сравнении с Метроил дента. Используемые микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus constellatus*, *Candida albicans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*) наиболее часто применяются в микробиологических исследованиях [29, 40, 73, 102, 110, 111, 120, 141]. Концентрации Трекрезан дента нарастают от 0,5%, 1,5, 3%, 5%; По итогам первичной оценки реакции микробов на Трекрезан дента для сравнения взята 5% концентрация Метрогил дента. Методика исследования определенно отличается от ранее существовавших в микробиологии, поскольку в месте экспериментального исследования (на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова) имеются возможности совместного культивирования микроорганизмов с действующим агентом в специальных биореакторах с возможностью представления на дисплее оптической плотности культур микроорганизмов в реальном времени [110, 111, 120, 141].

Как установлено, Трекрезан дента и Метрогил дента в разной степени оказывают бактериостатическое действие на пародонтопатогены и *C. Albicans*. Бактериостатические свойства Трекрезан дента выше при 5% концентрации обоих препаратов. При этом концентрации ниже 5% не охватывают своим бактериостатическим эффектом все изучаемые пародонтопатогены. В этой связи 5% концентрацию рекомендуется принять как минимально действующую.

Метрогил дента уступает по бактериостатической эффективности 5% Трекрезан дента, поскольку имеет менее выраженную, но достоверную разницу с контролем только по *S. aureus*, *P. Intermedia*, *P. Gingivalis*, а также достоверно отличается при сравнении с 5% Трекрезан дента по *P. Intermedia* и *C. Albicans*. Например, в контроле оптическая плотность *S. Aureus* в стационарной фазе 3,23 Mcf, в присутствии Трекрезан дента плотность культуры в этой точке наблюдения падает до 1,62 Mcf, а в присутствии Метрогил дента только до 2,11 Mcf; в контроле оптическая плотность *P. intermedia* 7,2 Mcf, в присутствии

Трекрезан дента 3,5 Mcf, а в присутствии Метрогил дента только до 5,05 Mcf; в контроле оптическая плотность *C. albicans* 7,94 Mcf, в присутствии Трекрезан дента 6,12 Mcf, а в присутствии Метрогил дента контрольная оптическая плотность не снижается (7,95 Mcf).

Общий вывод о ограниченности микробиологической эффективности Метрогил дента подтверждает ранее полученные сведения Никитиным В.В., Апхадзе А. Р., Исаджаняном К. Е., Басовой А. А. [12, 18, 63, 92, 94].

Оптическая плотность культур пародонтопатогенов, отражающая достоверные преимущества Трекрезан дента практически относительно всех культур и *C. Albicans* обусловила возможность сравнительного клинического исследования в порядке клинической апробации Трекрезана дента.

С этой целью проведено сравнение в течение шести месяцев наблюдения за двумя группами пациентов КЦС ФМБА России с хроническим генерализованным пароднтитом средней степени тяжести (общее количество пациентов – 116). Методика применения геля Трекрезан дента или Метрогил дента была идентична: после проведения профессиональной гигиены рта и по показанию кюретажа пародонтальных карманов в карманы закладывался гель с периодичностью 1 раз в три дня, дополнительно в домашних условиях гель применялся в виде аппликаций трижды в день.

Методами контроля на сроках до лечения, 3, 6, 9, 14 дней, 3 и 6 месяцев были стандартные клинические (отек и гиперемия десны) и индексные показатели (ОНИ-S, PI, SBI, ПМА) [3, 48, 101].

Особенностью представленного исследования стало использование впервые в пародонтологии лазерной конверсионной диагностики пародонта в динамике лечения хронического гененрализованного пародонтита. Это потребовало отработки методики с использоанием отечественного аппарата ИнСпектр М и определения показателей интактного пародонта с привлечением здоровых пациентов. Сущность метода, основным разработчиком которого в настоящее время является профессор Александров М.Т., заключается в фиксации стимулированного оптического излучения (ЛКД-сигналы), возникающего при

зондировании пародонта оптическим пучком заданной длины волны и мощности. Это позволяет анализировать процессы клеточно-тканевой активности, клеточного дыхания, синтеза белков, ферментативной активности, оксигенации и микроциркуляции тканей, пластических и неопластических процессов. Поскольку интенсивность флюоресценции практически линейно зависит от концентрации микробов, появляется возможность оценивать эффективность антимикробной терапии. Преимуществом ЛКД-диагностики в сравнении с ПЦР оценкой состояния пародонта и изучением микроциркуляции пародонта является универсальность и комплексность оценки состояния тканей, возможность точного получения сигнала, цифровая обработка и архивирование.

Разработанная методика оценки пародонта заключается в следующем: световодная насадка прибора ИнСпектр М подводится перпендикулярно к пародонту последовательно в трех точках (некератинизированная десна – точка Intact, кератинизированная десна – Fundus и маргинальный край – Middle); проводится измерение флюоресцентных характеристик до 10 секунд; показатели в относительных единицах экспрессно отражаются в виде графиков, по которым оценивается тип метаболизма тканей (аэробный/анаэробный).

Впервые установлена возможность дифференциации показателей интактного и воспаленного пародонта, которые до 13 раз по интенсивности флюоресценции и до 10% по индексу аэробности отличаются, что дает возможность оценить в динамике эффективность лечения. Установлены нормативные значения интактного пародонта, которые для некератинизированной десны составляют $2,86 \pm 1,26$ (интенсивность флюоресценции) и $1,44 \pm 0,01$ (аэробность), для кератинизированной десны соответственно $0,945 \pm 0,608$ и $1,43 \pm 0,04$, для маргинального края - $0,857 \pm 0,853$ и $1,42 \pm 0,12$.

Развитие пародонтита средней степени тяжести сопровождается увеличением показателя флюоресценции по переходной складке и снижением до двух раз этого показателя в кератинизированной и маргинальной десне. Это происходит вследствие накопления разрушающихся клеток при альтеративно-

экссудативной стадии воспалительного процесса в зоне некератинизированной десны и микроциркуляторных нарушений в кератинизированной десне. Значительно увеличивается дистанция в показателях некератинизированной и маргинальной десны (до 13 раз).

Впервые составлена таблица сопоставления значений ЛКД показателей при интактном и воспаленном пародонте и значений известных пародонтальных индексов ОНI-S, PI, SBI, PMA.

Полугодовое наблюдение за двумя группами пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, которым в курс местного лечения включались Трекрезан дента или Метрогил дента показало клиническое преимущество Трекрезан дента. Все показатели нормализуются при использовании Трекрезан дента быстрее, а рецидивирование пародонтита выявляется реже и ухудшение показателей через 6 месяцев после лечения проявляется в меньшей степени. Преимущества по выявляемости отека, гиперемии и кровоточивости десен заметны уже через три дня лечения, через 9 дней эти явления были у отдельных пациентов при использовании Трекрезана, тогда как при использовании Метрогил дента они выявлялись соответственно у 10,2%, 12,3%, 18,4% и почти исчезали только через 14 дней.

Такая же динамика характерна для пародонтальных индексов и данных ЛКД диагностики.

Особенно показательное состояние пародонта через 6 месяцев после завершения лечения в сравниваемых группах. Достоверны различия в выявляемости отека, гиперемии и кровоточивости: если при предшествующем использовании Метрогил дента перечисленные признаки не выявлялись у 36,7%, 8,1% и 2%, то на фоне использования Трекрезан дента отек, гиперемия и кровоточивость не встречались соответственно у 76,1%, 43,3% и 35,8%, то есть рецидивирование пародонтита хотя бы по одному признаку при использовании Метрогил дента было у 98%, а при использовании Трекрезан дента у 64,2%. Полученные данные согласуются с утверждениями о необходимости обязательных повторных курсов лечения в эти сроки из-за высокой частоты

рецидивирования пародонтита (Кекош Е.А., Крайнов С. В.), и, в то же время вызывают сомнения в утверждениях некоторых исследователей, что они не наблюдают рецидивирование пародонтита больше года и даже до двух лет (Кубышкина К.П.) [66, 72].

При анализе пародонтальных показателей через 6 месяцев также выявлена достоверная разница в первой и второй группе, за исключением показателя гигиены ОНI-S.

Относительно данных ЛКД-диагностики, черз 6 месяцев после лечения выявлена достоверная разница флюоресцентной составляющей во всех точках контроля с более лучшими показателями при использовании Метрогил дента; показатель аэробности не имел достоверных. Недостаточная эффективность Метрогил дента в условиях клиники согласуется с данными Качесовой Е.С., Прокопьев В.В, Кульченко А.А., Никитина В.В., Апхадзе А. Р., Исаджаняна К. Е. [12, 63, 65, 74, 92, 94,112].

Таким образом, проведенное исследование на основании экспериментальных и клинических данных, в том числе по данным нового метода оценки пародонта ЛКД-диагностики, позволяет рекомендовать дальнейшие клинические исследования средства для местного лечения пародонтита Трекрезан дента.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что Трекрезан дента, начиная с концентрации 5%, при совместном микробиологическом культивировании существенно снижает оптическую плотность (концентрацию) практически всех культур распространенных пародонтопатогенов, поскольку бактериостатические свойства Трекрезана дента превосходят таковые Метрогил дента как относительно исследованных пародонтопатогенов, так и *C. Albicans*.

2. Объективно показано, что показатели лазерной конверсионной диагностики (флюоресцентная составляющая и индексы аэробности) состояния интактного пародонта в области некератинизированной, кератинизированной слизистой оболочки и маргинальной десны, регистрируемые с помощью высокочувствительного отечественного АПК ИнСпектр М достоверно (до 2,2 раз по интенсивности флюоресценции и до 10% по индексу аэробности) отличаются от ЛКД-показателей при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести и однонаправленно согласуются с клиническими и индексными пародонтальными показателями в норме и на этапах пародонтологического лечения.

3. На основе проведенных экспериментальных исследований и клинических наблюдений выявлено, что при местном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести препаратами Трекрезан дента и Метрогил дента однозначно и достоверно показано существенное преимущество применения препарата Трекрезан дента. Это объективно обосновано комплексной оценкой клинических показателей (отек, гиперемия, кровоточивость), индексными показателями (ОНИ-S, SBI, PI, PMA) и ЛКД показателями (I, Lair), каждый из которых достоверно свидетельствует о более выраженном саногенетическом клиническом эффекте препарата Трекрезан дента по сравнению с препаратом Метрогил дента;

4. Клинические показатели, пародонтальные индексы и результаты лазерной конверсионной диагностики быстрее и достоверно в большей степени улучшаются (приближаются к показателям интактного пародонта) при местном

лечении хронического генерализованного пародонтита с использованием геля Трекрезан дента в сравнении с гелем Метрогил дента; ухудшение состояния пародонта через полгода после завершения лечения выражено меньше при предшествующем лечении Трекрезаном дента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для целей местного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести рекомендуется использование геля Трекрезан дента на основе иммуномодулятора Трекрезан и метронидазола.

2. Методика применения геля Трекрезан дента: введение каждые 3 дня геля в пародонтальные карманы в течение двух недель и домашние аппликации геля на десну дважды в день после стандартной гигиены рта.

3. Целесообразно использование лазерной конверсионной диагностики и аппарата ИнСпектр М при оценке состояния пародонта.

4. Рекомендуется использовать полученные в исследовании референтные ЛКД-показатели интактного пародонта и при хроническом генерализованном пародонтите, в том числе в динамике лечения.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
МКБ-10	– международный классификации болезней 10-ого пересмотра
ГОСТ	– государственный стандарт Российской Федерации
ХГП	– хронический генерализованный пародонтит
ЛКД	– лазерная конверсионная диагностика
ОПТГ	– ортопантомография
КТ	– компьютерная томография
ПЦР	– полимеразная цепная реакции
МГМСУ	– московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова
мл.	– миллилитры
гр.	– граммы
pH	– водородный показатель
нм	– нанометры
Mc _f	– единицы оптической плотности McFarland

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев З.М., Зорина О.А., Северина Л.А. Влияние адгезивно-волоконного шинирования подвижных зубов на состояние микроциркуляции в тканях пародонта при пародонтите. // Стоматология для всех. – 2017 № 1. – С. 36 – 40.
2. Абдрахманов А.К. Клинические особенности и структура микробиоты тканей пародонта у лиц молодого возраста // Автореф. дисс... докт. мед. наук. – Пермь – 2019 – С.23
3. Айвазова Р.А. Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта // Автореф. дисс... докт. мед. наук. – Москва – 2018 – С.48
4. Аймадинова Н.К. Взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров с клиническими признаками и факторами риска пародонтита// Автореф. дисс... канд. мед. наук. –Москва. – 2017.– 24с.
5. Александров, М.Т. Лазерная клиническая биофотометрия (теория, эксперимент, практика) // «Техносфера». - 2008. – С. 583.
6. Александров, М.Т., Маргарян Э.Г. Применение лазерных технологий в клинике терапевтической стоматологии (обоснование, возможности, перспективы) // Российская стоматология. – 2017. - №3. – С.31.
7. Александров, М.Т, Маргарян Э.Г. Идентификация микроорганизмов на основе эффекта гигантского рамановского рассеивания//Российская стоматология. – 2017. – №4. – С. 12-19.
8. Александров М.Т., Пашков Е.П., Баграмов Г.Э., Кукушкин В.И., Маргарян Э.Г. Возможности и перспективы применения раман-флюоресцентной диагностики в стоматологии//Российский стоматологический журнал. – 2018. – №.1 – С. 12.
9. Алиева М.С., Расулов И.М., Магомедов М.А., Османова А.А., Магомедов Х.М. Комплексная терапия пародонтита с применением сочетанных ирригаций пародонта ионизированной серебром водой и 4% водно-спиртовым

раствором прополиса // Журнал «Стоматология для всех». – 2016. – № 1. – С.32-37.

10. Алиева М.С. Клинико-функциональное обоснование применения электроактивированного водного раствора серебра и прополиса в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2018.– 24с.

11. Амхадова М.А., Копецкий И.С., Прокопьев В.В. Комплексное лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с применением фотодинамической терапии. // Медицинский алфавит. – 2016 – Том 1 – №2. – С.31-35.

12. Апхадзе А.Р. Изучение эффективности использования бактериофагов при хирургическом лечении пациентов с воспалительно-деструктивными поражениями пародонта // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2016.– 24с.

13. Архипов С.А., Буланова В.В., Сикачева Ю.М., Голованов С.А. Адаптационные перестройки организма при приеме адаптогенов и тренировке // Физическая культура и спорт в современном обществе. Материалы докладов VII научно-методической конференции ПИФК МГПУ. – Москва, 2008 г.- С. 20.

14. Асонов, Н.Р. Микробиология / Н.Р. Асонов. – М.: Колос, 2001. – С352

15. Баймиев А.Х., Тамарова Э.Р., Мавзютов А.Р. Молекулярно-генетическая оценка антибактериальных эффектов ультразвука в ходе комплексной терапии пародонтита // Стоматология для всех. – 2015. – № 4. – С.20-22.

16. Баймиев А.Х., Швец К.Ю., Тамарова Э.Р. Видовая характеристика микробиоты пародонтальных карманов и слюны при пародонтите методом ПЦР в режиме реального времени // Проблемы медицинской микологии. – 2016. – Т.18, №2. – 129с.

17. Балыкин Р.А. Оценка эффективности персонализированной иммунотерапии при хирургическом лечении пародонта // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва, 2019. – с.24

18. Басова А. А. Определение молекулярных маркеров для ранней диагностики и оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2018.– 25с.

19. Бирюкова Ю.А. Клинико-лабораторное исследование эффективности использования фитопрепарата при лечении гипертрофического гингивита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2015.– 25с.

20. Бобкова С.Н., Зверева М.В., Исакова Ж.Т. Изучение влияние адаптогена Трекрезана на физическую работоспособность у юношей // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Научно-методологические основы формирования физического и психического здоровья детей и молодежи. – 2018 – С.13-15

21. Бобкова С.Н., Зверева М.В., Исакова Ж.Т. Адаптогены в поддержании работоспособности служащих силовых ведомств // материалы Международной научно-практической конференции «Современная научная мысль: проблемы и перспективы развития». – 2019. – С147-148

22. Богатырёва Р.М. Разработка нового диагностического комплекса для оценки функционального состояния жевательного аппарата у пациентов с хроническим пародонтитом // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2019.– 25с.

23. Борискина О. А. Обнаружение прогностически значимых молекулярно-генетических маркеров для ранней высокоточной диагностики развития агрессивного пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2014.– 24с.

24. Будылева А. П. Клинико-экспериментальное исследование локального применения витамина Д в комплексном лечении пародонтита у женщин в пременопаузальном периоде // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Саратов. – 2018.– 28с.

25. Булкина Н.В., Поделинская В.Т., Бриль Г.Е., Постнов Д.Э. Кристаллизация жидкости десневой борозды в оценке результатов комплексного

лечения хронического генерализованного гингивита // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10(5). – С.837-842.

26. Булгакова А.И., Солдатова Е.С., Шикова Ю.В., Васильева Н.А. Эффективность применения стоматологического комплекса мази и карандаша у больных с воспалительными заболеваниями пародонта // *Стоматология для всех*. – 2017 г.-№2(79). - С.12-16

27. Быков И.М., Швец О.В., Овсянникова А.А. Возможности биохимических исследований состояния антиоксидантной системы ротовой жидкости у больных заболеваниями полости рта // *Аллергология и иммунология*. – 2018. – Т. 19. – № 1. – С. 61–62.

28. Быкова Н.И., Кочконян Т.С., Овсянникова А.А. Гистохимические и морфологические изменения тканей пародонта после препарирования постоянных зубов // *Cathedra. Стоматологическое образование*. – 2018. – № 65. – С. 44–49.

29. Волков Е.А., Половец М.Л., Исаджанян К.Е., Пашкова Г.С., Никитин В.В., Попова В.М., Жиленков Е.Л. Изучение особенностей микрофлоры пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Оценка эффективности применения средства на основе бактериофагов «Фагодент» в комплексном лечении хронического афтозного стоматита и красного плоского лишая // *Исследования и практика в медицине*. – 2015.– Т.2, № 4.– С.50-58.

30. Воробьев, А. А., Кривошеин Ю.С., Ширококов В.П. *Медицинская и санитарная микробиология* // - М.: Академия, 2008. - С480.

31. Гализина О. О. Эффективность фитопрепарата при лечении и профилактике кариеса зубов и катарального гингивита // *Автореф. дисс... канд. мед. наук*. – Рязань. – 2013. – 24с.

32. Галикеева А.Ш. Научное обоснование системы организации стоматологической помощи работникам, занятым на производстве с вредными и опасными условиями труда // *Автореф. дис... докт. мед. наук*. – Москва. – 2016.– 50с.

33. Георгиади Н.А. Эффективность сочетанного применения диодолазерной терапии и анигипоксантаоксида при лечении хронического генерализованного пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Краснодар. – 2013. – 24с.

34. Герасимова Т.П. Значение оценки респираторного метаболизма лейкоцитов при разработке местной лекарственной формы для лечения пародонтальной инфекции // Бактериология. – 2018. – Т.3, №2. – С.24-29.

35. Герасимова Т. П. Клинико-лабораторное обоснование местной антибактериальной и противовоспалительной терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва, 2018 – с.25

36. Глазкова Е. В. Клинико-микробиологическое обоснование применения хвойных субстанций при местном лечении пародонтита// Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Казань, 2020 – с.20.

37. Голомазова Е.А. Клинико-лабораторное исследование эффективности применения траскодента в комплексной терапии больных пародонтитом // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Саратов. – 2013. – 23с.

38. Григорович Э.Ш., Поморгайло Е.Г., Хомутова Е.Ю., Степанов С.С. Клинические варианты хронического генерализованного пародонтита, генетический полиморфизм и системная продукция воспалительных цитокинов // Стоматология. – 2015. – №5. – С.11-17.

39. Григорович Э.Ш. Хронический генерализованный пародонтит: клинико-морфологические и молекулярно-генетические основы гетерогенности заболевания, обоснование прогноза и персонализация терапии // Автореф. дисс... докт. мед. наук. – Москва. – 2016. – 48с.

40. Давыдова М. М., Плахтий Л.Я., Царев В.Н. Методы микробиологического исследования, применяемые в стоматологии. // В кн. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта. – 2013. – С.223-268.

41. Демина К.Ю. Эффективность сочетанного применения фотодинамической терапии и лазерного излучения при лечении воспалительных

заболеваний пародонта // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Краснодар. – 2017.– 22с.

42. Джиева Р.Ф. Фитотерапия в комплексном лечении хронического пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. –Москва. – 2014.– 22с.

43. Дикина Б. С. Применение пробиотиков в коплексном лечении галитоза // Автореф. дисс... канд. мед. наук. –Москва. – 2018.– 25с.

44. Елисева А.Ф. Сочетанное поражение пародонта и сердечно-сосудистой системы, клинико-морфологическое и микробиологическое исследование // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург. – 2014.– 20с.

45. Ефремова Н. В. Патогенетическое обоснование применения фотосенсибилизаторов при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование) // Автореф. дис... докт. мед. наук. – Москва. – 2016.– 47с.

46. Журавлев А. Н. Сравнительный анализ стрессовой реакции организма при хирургическом лечении стоматологических заболеваний с использованием режущих и ротационных инструментов и лазерного излучения// Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2019.– 23с.

47. Журавлева М.В. Эффективность «Плазмолифтинга» в сочетании с препаратом «Траумель С» в лечении больных хроническим пародонтитом (клинико-экспериментальное исследование) // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Волгоград. – 2016.– 22с.

48. Заболотнева С. В. Морфологическое и функциональное состояние тканей пародонта при хроническом и агрессивном течении пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2018 – 25с.

49. Заболотнева С.В. Изучение морфофункциональных характеристик при хроническом и агрессивном течении пародонтита // Стоматология. – 2018. – № 3. – С. 72.

50. Заболотнева С.В., Фролова О.А., Бабиченко И.И., Грудянов А.И. Морфологическое изучение активности матриксных металлопротеиназ и

соотношения коллагена I/III в тканях пародонта в процессе комплексного лечения пациентов с хроническим и агрессивным течением пародонтита // Стоматология для всех. – 2018. – № 4. – С. 14-20.

51. Зарубина И.В., Болехан А.В., Шабанов П.Д. «Эффективность Трекрезана при экспериментальной бронхопневмонии у крыс» // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006.- Т. 142.- № 8.- С. 170–173.

52. Зорина О. А., Беркутова И.С., Басова А.А. Использование современных антибактериальных препаратов при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на основании ПЦР-диагностики // Фарматека. – №2-15 – 2015. – С.17-20.

53. Зорина О.А., Аймадинова Н.К., Борискина О.А., Шевелев А.Б. Исследование регуляции экспрессии ФНОα и матриксных металлопротеиназ MMP8 и MMP9 в ткани пародонта в норме и при хроническом пародонтите. // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т.20., №3.– С.125-130.

54. Зорина О.А., Басова А.А., Аймадинова Н.К. Анализ представленности ДНК-маркеров пародонтопатогену пациентов с ХГП и здоровых лиц. // Материалы конференции «Новое в этиологии, патогенезе и совершенствовании способов профилактики и лечения стоматологических заболеваний». – 2016. – С.132-135.

55. Зорина О.А., Абаев З.М., Северина Л.А Оценка микроциркуляции в тканях пародонта методом капилляроскопии после шинирования зубов с одновременным замещением включенных дефектов зубных рядов у пациентов с пародонтитом (микроциркуляции пародонта при шинировании) // Российская стоматология. – 2017 – Т.10, № 3. – С.3-9

56. Зорина О.А., Петрухина Н.Б., Беркутова И.С., Борискина О.А., Картышева Е.В. Особенности комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом: учебное пособие. – Москва. - 2017. – 72 с.

57. Зорина О.А., Ганковская Л.В, Балыкин Р.А., Иванюшко Т.П. Положительный эффект применения аутологических иммунопептидов при

хирургическом лечении воспалительно-деструктивных поражений пародонта // Российский стоматологический журнал. – 2017. – №1. – С.4-7.

58. Зорина О.А., Ганковская Л.В., Балыкин Р.А., Иванюшко Т.П. Молекулярные механизмы патогенеза пародонтита // Стоматология для всех. – 2017. – №3. – С.41-45.

59. Игидбашян В.М. Сравнительная оценка эффективности применения серебросодержащих препаратов в комплексной терапии хронического генерализованного гингивита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Саратов. – 2017. – 30с.

60. Иконников Г.Г., Волков А. Г., Волков Е. А., Ермольев С. Н. Сравнительная характеристика воздействия светодиодного излучения разных длин волн на состояние микроциркуляции и оксигенации тканей пародонта // Российская стоматология. – 2016. – №1. – С.92-94.

61. Иконников Г. Г. Клинико-функциональная диагностика и обоснование применения лазерной терапии в комплексном лечении хронического пародонтита у лиц пожилого возраста // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2017.– 23с.

62. Ипполитов Е.В. Мониторинг формирования микробной биопленки и оптимизация диагностики воспалительных заболеваний пародонта // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2016.– 48с.

63. Исаджанян К.Е. Клинико-лабораторное изучение эффективности использования бактериофагов для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2017.– 25с.

64. Картышева Е. В. Особенности клинико-лабораторных показателей и гендерные отличия хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва – 2019 – с.24

65. Качесова Е.С. Клинико-лабораторное обоснование сочетанной медикаментозной терапии пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Пермь – 2018 – с.23
66. Кекош Е. А. Комплексное лечение больных генерализованным пародонтитом на фоне тиреоидита Хашимото // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Симферополь – 2018 – с.22
67. Козьменко А. Н. Клинико-лабораторное обоснование применения нового десенситивного геля при лечении повышено чувствительности зубов у лиц с пародонтитом // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Екатеринбург. – 2014. – 27с.
68. Кражан Д.С. Лечение воспалительных заболеваний пародонта с применением эвкалипта, иммобилизованного на полисорбе // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Волгоград. – 2013. – 22с.
69. Кречина Е.К., Мустафина Ф.К., Ефремова Н.В., Ефимович О.И., Смирнова Т.Н., Рожнова Е.В. Гемодинамика тканевого кровотока при воспалительных заболеваниях пародонта // Стоматология. – 2015. – №6. – С.83-84.
70. Кречина Е.К., Ефремова Н.В., Мустафина Ф.К., А.В. Рассадина, Абдурахманова З.У., Лисовская В.Т., Смирнова Т.Н. Эффективность ФДТ в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Клиническая стоматология. – 2016. – №2. – С.34-37.
71. Кречина Е.К., Смирнова Т.Н. Изменение показателей микроциркуляции при воспалительных заболеваниях пародонта // Российская стоматология. – 2017. – №1. – С.16-17.
72. Кубышкина К.П. Лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с использованием ультразвука и озонированной воды // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург – 2019 – с.23

73. Кузнецов К.В. Оптимизация подготовки пациентов к амбулаторным хирургическим операциям и контроль эффективности лечения в послеоперационном периоде // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – 2019.– 25с.
74. Кульченко А.А. Патогенетические механизмы антиоксидантной терапии в профилактике хронического пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. –Москва. – 2013.– 20с.
75. Кунин А.А., Олейник О.И., Кубышкина К.П. Антимикробное влияние медицинского озона на ткани пародонта при различных методах его применения //Пародонтология. – 2018. – Т.ХХIV, № 3.–С. 84-89
76. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа. Учебное пособие // – Москва. – 2011.– 256с.
77. Лиходед А.В. Разработка схемы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием стоматологической мази и карандаша // Автореф. дисс... канд. мед. наук. –Уфа. – 2013.– 24с.
78. Македонова Ю.А., Фирсова И.В., Журавлева М.В., Чаплиева Е.М., Марымова Е.Б. Применение тромбоцитарной аутоплазмы в терапевтической стоматологии // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – №2. – С.251-254
79. Македонова Ю. А. Оптимизация патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта // Автореф. дисс... канд. мед.наук. – Волгоград – 2018 – с.44
80. Макеева И.М., Александров М.Т., Маргарян Э.Г., Пашков Е.П., Баграмова Г.Э., Лалаян К.В. Эффективность использования медицинской технологии лазерной флюоресцентной диагностики // Медицина, наука и образование. Ереван, 2018. – С. 18-21.
81. Малазоня Т. Т. Клинико-микробиологическое обоснование применения фотодинамической терапии и шинирования зубов в комплексном лечении заболеваний пародонта // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2018.– 24с.
82. Мальцев В.Н. Медицинская микробиология и иммунология // Практическая медицина. – 2015. – 512с.

83. Мамаева Е.В., Яковлева Г.Ю., Абдрахманов А.К. Метагеномика – современный метод определения маркеров микробного происхождения (литературный обзор) // IX Российская научно-практическая конференция «Здоровье человека в XXI веке, Казань. – 2017 (30 марта). – С.56-63.

84. Маргарян Э.Г. Гендерный и половой подход в стоматологии // Автореф. дисс... докт. мед. наук. – Москва. – 2018.– 46с.

85. Маркова Т.П. иммуностропные препараты и адаптогены // Русский Медицинский Журнал. – 2019. – №8-1 – С.60-64.

86. Микляев С.В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы крови человека при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Саратов – 2018 – 28с.

87. Миронов А.Ю. Молекулярные маркеры патогенов // М.:. – 2013. – 184с.

88. Митронин А.В., Дмитриева Л.А., Дикинова Б.С. Галитоз // Терапевтическая стоматология: национальное руководство / ред. Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАРМедиа, 2015. С. 504-518.

89. Михальченко В.Ф., Яковлев А.Т., Яницкая А.В., Крайнов С.В., Попова А.Н., Фирсова И.В. О месте фитотерапии в геронтопародонтологии: клиникопсихологические аспекты // Материалы конференций НИЦ Социосфера. – 2015. – №44. – С.11-13.

90. Мокрова Е.А. Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с недостаточностью витамина Д // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Волгоград. – 2016. – 23с.

91. Моргоева З.З. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения иммобилизованного фторида олова в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Краснодар. – 2014.– 22с.

92. Никитин В.В. Профилактика и лечение периимплантита с использованием отечественного средства на основе бактериофагов «Фагодент» // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2017. – 24с.

93. Николаева Е.Н., Балмасова И.П., Ипполитов Е.В., Ющук М.В. Значение цитокинов ротовой жидкости и пародонтопатогенной микробиоты в развитии гингивита на фоне академического стресса у студентов медицинского вуза // Медицинский алфавит. Стоматология. – 2017. – №1. – С.31-36.

94. Никитин В.В., Олесова В.Н., Пашкова Г.С., Узунян Н.А., Степанов А.Ф., Калинина А.Н. Профилактика периимплантита с использованием средства на основе бактериофагов // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2017. – №2. – С.55-59

95. Овсянникова А.А. Эффективность использования биохимических показателей в диагностике и лечении хронического генерализованного пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Краснодар. – 2019. – 22с.

96. Овсянникова А.А., Скорикова Л.А. Клинические особенности пародонтологического статуса лиц с заболеванием пародонта // Cathedra. Стоматологическое образование. – 2019. – № 68. – С. 38-42.

97. Одольский А.В., Даурова Ф.Ю., Романова И.Б. Оценка противовоспалительного эффекта препаратов на растительной основе при лечении гингивита у взрослых пациентов со скученностью зубов // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т19. – №6. – С.17-21

98. Орехова Л.Ю., Косова Е.В., Петров А.А., Косов С.А. // Изменениемикроциркуляциитканейпародонтаулицмолодоговозрастаподвлияни емтабакокурения // Пародонтология. – 2018. – Т.23. – №1. – С.15-18.

99. Островская Л.Ю., Будылева А.П., Катханова Л.С., Акулова Э.В. Перспективы использования персонализированной медицины в диагностике заболеваний пародонта // Актуальные проблемы стоматологии: сб. науч. ст. – Казань, 2017. – С. 213–216.

100. Официальный сайт Трекрезан <http://trekrezan.ru/?maplist=petrofarm-2>

101. Пародонтология. Национальное руководство. 2-е издание под редакциями Ревазовой З. Э. // – Москва. – 2018. – 752с.
102. Пашкова Г.С., Никитин В.В., Исаджанян К.Е., Апхадзе А.Р., Жиленков Е.Л. Микробиологический мониторинг пациентов с периимплантитом (предварительное исследование). // Стоматология. – 2014. – №4. – С.45-47.
103. Пашковская А.Э. Обоснование проведения антигомотоксической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2014.– 24с.
104. Пенькова Е.А. Оценка состояния тканей пародонта у больных с ожирением // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург. – 2018.– 16с.
105. Першуткина А.А., Микляев С.В., Леонова О.М. Применение аутоплазмы в стоматологии при лечении воспалительных заболеваний тканей пародонта // Молодой ученый. – 2018. – № 7. – С. 116–123.
106. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие Пер. с англ.; под ред. В.П. Леонова // – Москва. – 2015.– 216с.
107. Петрухин Н.Б., Ших Е.В., Зорина О.А., Картышева Е.В. Медикаментозная терапия хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом // Стоматология. - 2018. – Т.97. - №6-2. - С. 45-46
108. Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Ших Е.В., Картышева Е.В., Кудрявцев А.В., Беркутова И.С. Изменение провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне метаболического синдрома в зависимости от пола и возраста // Стоматология. – 2018. – Т. 97. - №6. - С. 38-45.
109. Поделинская В.Т. Кристаллографическое исследование биологических жидкостей полости рта при различной степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Саратов. – 2016.– 26с.
110. Подпорин М.С., Малазония Т.Т., Кузнецов К.В. Клинико-лабораторное обоснование антимицробной эффективности фотодинамической терапии с разными фотосенсибилизаторами при лечении воспалительных

заболеваний полости рта. // Материалы Всероссийской итоговой 76-ой научной конференции им. Н.И. Пирогова под редакцией проф. Г.Э. Черногорюка– Томск. – 2017. – С.217-218.

111. Подпорин М.С., Ушаков А.Р., Ягодина Е.А., Пакшин Н.И., Ушаков Р.В. Сравнительный анализ активности пародонтальных антисептиков с использованием автоматизированной системы контроля роста дрожжевых грибов *Candida* в режиме реального времени // Российская стоматология – 2017. – №1. – С.103-105

112. Прокопьев В. В. Антимикробная фотодинамическая терапия в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук.– Тверь.– 2018.– 25с.

113. Разина И.Н., Чеснокова М.Г., Недосеко В.Б. Влияние фотодинамической терапии на эпителиально интегрированную микробиоту тканей пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита // Лазерная медицина. – 2014. – Т.18. – №3. – С.13-17.

114. Разина И.Н. Клинико-микробиологическое обоснование применения лазерных технологий в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Тверь. – 2017. – 25с.

115. Романова И.Б. Клинико-лабораторное обоснование применения противовоспалительных препаратов на растительной основе в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у пациентов со скученным положением зубов // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2018.– 24с.

116. Руманова А.И., Брагин А.В. Современные средства местной иммуномодулирующей фармакотерапии воспалительных заболеваний пародонта // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – №1. – С.162-165.

117. Руманова А. И. Клинико-лабораторная оценка эффективности композиции на основе кремий содержащего глицерогидрогеля в комплексном лечении пациентов с хроническим пародонтитом средней степени// Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Екатеринбург. – 2018.– 24с.

118. Самойлова М.В., Косырева Т.Ф. Актуальность применения природного астаксантина в профилактике и лечении воспалительных заболеваний пародонта. //Международный исследовательский журнал. – 2015. – № 7 – С.51-54.

119. Самойлова М. В. Лабораторно-экспериментальное и клиническое обоснование применения стоматологического профилактического геля с астаксантином // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2018. – 24с.

120. Самусенко В.О., Подпорин М.С., Малазония Т.Т. Антимикробное действие фотодинамической терапии на возбудителей неклостридиальной анаэробной инфекции в тканях пародонта. // Материалы посвященной 70-летию образования в МГМСУ им. А.И. Евдокимова кафедры общей гигиены. «Инновационные здоровьесберегающие технологии в медицине и в образовании». – 2016. – С.188-190.

121. Силин А.В., Елисеева А.Ф. «Особенности морфологических изменений пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца» //Вестник «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова» – 2014. – Т.6.– №1. – С.55-58.

122. Смирнова Т.Н. Критерии оценки микрогемодинамических нарушений в тканях пародонта // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2017.– 24с.

123. Соколова Е.Ю., Янушевич О.О., Атрушкевич В.Г., Айвазова Р.А. Применение безлекарственных антисептических средств в комплексном лечении хронического пародонтита. // DentalForum. – 2017. – №1 – С.63-68.

124. Соколова Е.Ю. Эффективность применения современных средств антисептического воздействия для лечения хронического пародонтита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2017.– 26с.

125. Солдатова Е.С. Разработка схемы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта // Автореф. дисс... докт. мед. наук. – Уфа – 2018 – с.24

126. Старикова И.В., Попова А.Н., Крайнов С.В., Чаплиева Е.М., Радышевская Т.Н., Марымова Е.Б. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне артериальной гипертензии // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – С.1314.

127. Стороженко П.А., Расулов М.М., Голованов С.А. Развитие концепций создания адаптогенов // Вестник «Биомедицина и социология» –2019. – №1 – С.86-88

128. Тамарова Э. Р. Разработка способа молекулярно-генетической оценки эффективности антимикробных терапевтических мероприятий при пародонтите // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Уфа. – 2017.– 22с.

129. Тимаков В. Д., Левашев В.С., Борисов Л.Б. Микробиология//М.: Медицина – 1983. – С.512.

130. Тимурзиева А.Б., Никикфорова Г.Н., Свистушкин В.М., Кукушкин В.И., Артемьев Д.Н. Возможности и перспективы использования раман-флуоресцентной спектроскопии в диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний глотки: данные обзора литературы и собственных исследований // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.– 2018.– 24:4.– С.49-61.

131. Тимурзиева А.Б., Герасимов А.Н., Шпитонков М.И. Оценка некоторых информативных параметров флуоресцентной диагностики воспалительных изменений в глоткепри хроническом тонзиллите. //Исследование операций (модели, системы, решения). – 2018.–т.4(13)– С.58-66.

132. Тимурзиева А.Б. Изучение возможности применения раман-флуоресцентных медицинских технологий в повышении эффективности диагностики и лечения воспалительных заболеваний глотки // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва – 2020. – 25с.

133. Урбах В.Ю. Биометрические методы// М.: "Наука" – 1964. – С.415.

134. Успенская О.А., Качесова Е.С. Биохимические показатели ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта // Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов, посвященный основателю

кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – Казань. – 2018. – С. 452-456.

135. Ушаков Р.В., Ипполитов Е.В., Герасимова Т.П. Влияние местного применения кетопрофена на цитокиновый профиль ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом // Стоматология для всех. – 2018. – № 3. – С. 42-46; 5/1 с., И.Ф.0,234

136. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Применение антисептиков в стоматологии // Учебное пособие М.: РМАНПО – 2018. – 170с

137. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии // Принципы и алгоритмы М.: РМАНПО – 2019 – 240с.

138. Фирсова И.В., Журавлева М.В. Экспериментальная оценка клинической эффективности метода Плазмолифтинг и препарата «Траумель С» в лечении заболеваний пародонта // Волгоградский научно-медицинский журнал – 2015. – №3. –С.49-51

139. Хацаева Т.М. Лечение воспалительных заболеваний пародонта комплексными иммобилизованными препаратами // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2014.– 25с.

140. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 2017. – №5. – С.101-112

141. Царев В.Н., Атрушкевич В.Г., Ипполитов Е.В., Подпорин М.С. Сравнительный анализ антимикробной активности пародонтальных антисептиков с использованием автоматизированной системы контроля роста микроорганизмов в режиме реального времени // Пародонтология – 2017. – №1. – С.4-10

142. Царев В.Н., Ипполитов Е.В., Николаева Е.Н., Лабазанов А.А. Генетические маркеры резистентности // ДенталФорум – 2017. – №1. – С.24-26.

143. Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Зарубина И.В., Жумашева А.Б., Елистратов А.А. Метаболический активатор трекрезан: изучение адаптогенных и иммуномодулирующих свойств // Нейронауки. 2006 г.- Т. 3.- № 5.- С. 43–48.

144. Шиббаева А.В., Аймадинова Н.К., Трубникова Е.В., Кузнецова Т.В., Зорина О.А., Кудыкина Ю.К., Шевелев А.Б. Изучение роли *Prevotellaintermedia* в развитии хронического пародонтита методом полимеразной цепной реакции в реальном времени // Вестник РГМУ. – 2015. – №4. – С.10-13.

145. Ющук М.В. Комплексный подход к оценке заболеваний пародонта как опосредованных проявлений академического стресса у студентов медицинского ВУЗа // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва. – 2018.– 24с.

146. Янушевич О.О., Дмитриева Л.А., Ревазова З.Э. Галитоз и пародонтит // Пародонтит XXI век: руководство для врачей — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 460-470.

147. Янушевич О.О., Айвазова Р.А., Соколова Е.Ю. Фотоактивируемая дезинфекция как альтернатива традиционным методам антисептического воздействия в эндодонтии, пародонтологии и гастроэнтерологии. //Эндодонтия today. – 2014. – №3. – С.3-8.

148. Янушевич О.О., Атрушкевич В.Г., Айвазова Р.А., Соколова Е.Ю. Применение безлекарственных антисептических средств в комплексном лечении хронического пародонтита // Dental Forum. – 2017. – №1(64). – С. 63-67.

149. Янушевич О.О., Васюк Ю.А., Арутюнов С.Д., Ермольев С.Н., Шупенина Е.Ю., Богатырёва Р.М. Клинико – инструментальные взаимосвязи показателей суточного мониторинга артериального давления и регионарного кровотока при заболеваниях пародонта (часть 1) // Российская стоматология. – М., – 2018. – №4 – С. 22 – 27

150. Abdrakhmanov A.K., Yakovleva G.Yu. Contamination by fungi of the genus *Candida* in case of inflammatory periodontal diseases in the 18-19 – years old teenagers //XV international research and practice 22 conference «European Science and Technology», Munich, Germany. – 2016 (14 – 15 December). – P. 179-186.

151. Abduljabbar T., Vohra F., Javed F., Akram Z. Antimicrobial photodynamic therapy adjuvant to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis // Photodiagn. Photodyn. Ther. – 2017. – №17. – P.138-146

152. Ahmadi-Motamayel F., Goodarzi M.T., Jamshidi Z., Kebriaei R. Evaluation of salivary and serum antioxidant and oxidative stress statuses in patients with chronic periodontitis: a case-control study // *Front. Physiol.* – 2017. – P.8-189
153. Apkhadze A., Grudyanov A., Frolova O., Pashkova G., Isadzhanyan K., Popova V. Comparative evaluation of two methods of microbiological testing in periimplantitis patients // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2015. -№42 – 378p.
154. Akram Z., Abduljabbar T., Sauro S., Daood U. Effect of photodynamic therapy and laser alone as adjunct to scaling and root planning on gingival crevicular fluid inflammatory proteins in periodontal disease: a systematic review // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2016. – №16. – P.142-153
155. Akram Z., Al-Shareef S.A., Daood U., Asiri F.Y., Shah A.H., AlQahtani M.A., Vohra F., Javed F. Bactericidal efficacy of photodynamic therapy against periodontal pathogens in periodontal disease: a systematic review // *Photomed. Laser Surg* – 2016. – №34. – P.137-149
156. Akram Z., Hyder T., Al-Hamoudi N., Binshabaib M.S., Alharthi S.S., Hanif A. // Efficacy of photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of periodontitis: a systematic review and meta-analysis // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2017. – №19. – P.86-92
157. Alghandour A.N., Elsharkawy T., Elshalkamy M., Abdollah. A. // Effect of photo activated disinfection on osseointegration of immediate implants placed in infected sockets // *International Journal of Dentistry Research* – 2017. – №2. – P.80-85
158. Arweiler N.B., Pietruska M., Skurska A., Dolinska E., Pietruski J.K., Blas M. Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics. Three-month results of a randomized, prospective, controlled clinical study // *Schweiz Monatsschr Zahnmed* – 2014. – №6. – P.532-544.
159. Atrushkevitch V.G., Tsarev V.N., Orekhova L.U., Elizova L.A., Loboda E.S. // Comparative evaluation of the effectiveness in plaque removal from the tooth surface by electric tooth brushes with different types of bristle movement // *Стоматолог. Минск.* –2018. – №4(31). –P.58-63.

160. Balaji T.M., Vasanthi H.R., Rao S.R. Gingival, plasma and salivary levels of melatonin in periodontally healthy individuals and chronic periodontitis patients: a pilot study // *Clin. Diagn. Res.* – 2015. – №9. – P.23-25

161. Balibasakis G.N. Microbiological and immune-pathological aspects of peri-implant diseases // *Arch. Oral Biol* – 2014. – №59. – P.66-72

162. Baltacioglu E., Kehribar M.A., Yuva P., Alver A., Atagun O.S., Karabulut E. Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis // *Clin. Periodontol* – 2014. – №85. – P.317-326.

163. Bykov I.M., Sevostyanov I.A., Shvets O.V., Ovsyannikova A.A. The usage of the oral liquid in the laboratory effectiveness monitoring of treatment of the dental diseases // *International Journal on Immunorehabilitation: XII world congress on COPD, asthma and respiratory allergy.* – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 40–41.

164. Bykova N.I., Sirak S.V., Sepiashvili R.I., Ovsyannikova A.A. The pathogenetic substantiation of therapy for the chronic generalized periodontitis inpatients suffering from the glucocorticoid osteoporosis // *International Journal on Immunorehabilitation: XII world congress on COPD, asthma and respiratory allergy.* – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 41–42.

165. Bykova N., Ovsjannikova A., Sepiashvili R. Immunohistochemical analysis in the endothelium state of the periodontium vessels both in normal and inflamed condition // *Allergy, asthma, COPD, immunophysiology & immunorehabilitology: innovative technologies.* – 2018. – Vol. 10. – P. 329–336.

166. Barton B., Peat J. *Medical Statistics: A Guide to SPSS, Data Analysis and Critical Appraisal 2nd Edition* // *BMJ Books.* – 2014.– 408p.

167. Bland M. *An Introduction to Medical Statistics Reprint Edition* // *Oup Oxford; Reprint edition.* – 2015. – P.448.

168. Esposito M., Grusovin M.G., De Angelis N., Camurati A., Campailla M., Felice P. The adjunctive use of light-activated disinfection (LAD) with FotoSan is ineffective in the treatment of peri-implantitis: 1-year results from a multicenter pragmatic randomized controlled trial // *Oral Implantol* – 2015. – №2. – P.109-119.

169. Fang J.-Q. Handbook of Medical Statistics 1st Edition // World Scientific Publishing, 2018.– 836 p.
170. Frolova O., Grudyanov A., Isadzhanyan K., Bagaeva V. The results of the laboratory study of antimicrobial safety of bacteriophages in dentistry // Congrès International Société Française de Parodontologie et d'Implantologie Orale. – Toulouse, France. – 2017. – P.10.
171. Gholizadeh P., Eslami H., Yousefi M., Asgharzadeh M., Aghazadeh M. Role of oral microbiome on oral cancers, a review // Biomed Pharmacother – 2016. – №84. – P.552-558.
172. Grudyanov A., Babichenco I., Frolova O., Kuznetsova S. The distribution of collagens of different types at the patients with chronic periodontitis before and after of conservative treatment // Congrès International Société Française de Parodontologie et d'Implantologie Orale. – Toulouse, France. – 2017. – P.26-27
173. Gui M.J., Dashper S.G., Slakeski N., Chen Y.Y., Reynolds E.C. Spheres of influence: Porphyromonasgingivalis outer membrane vesicles // Mol Oral Microbiol. – 2016. – №5. – P.365-378.
174. Gumus P., Emingil G., Ozturk V.O., Belibasakis G.N., Bostanci N. Oxidative stress markers in saliva and periodontal disease status: modulation during pregnancy and postpartum // BMC Infect. Dis. – 2015. – №15. – 261p.
175. Gurcan S., Unlu S., Kuloglu F., Karadenizli A., Kuskucu M.A. Microbiological approach to a possible infective endocarditis case caused by Aggregatibacter actinomycetem comitans // MikrobiyolBul – 2016. – №2. – P.315-321.
176. Han Y.W. Fusobacterium nucleatum: a commensal-turned pathogen // CurrOpin Microbiol – 2015. – №23. – P.141-147.
177. Javed F., Samaranayake L.P., Romanos G.E. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence // Photochem. Photobiol Sci. – 2014. – №13. – P.726-734.

178. John G., Becker J., Schmucker A., Schwarz F. Nonsurgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis at two-piece zirconium implants. A clinical follow-up observation after up to 3 years. // *Clin. Periodontol* – 2017. – P.756-761.

179. Kellesarian S.V., Qayyum F., De Freitas P.C., Akram Z., Javed F. Is antimicrobial photodynamic therapy a useful therapeutic protocol for oral decontamination? A systematic review and meta-analysis // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2017. – №20. – P. 55-61.

180. Konig M.F., Abusleme L., Reinholdt J., Palmer R.J., Teles R.P. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis // *Sci. Transl Med* – 2016. – 369p.

181. Kubyshkina K.P., Podoprigora A.V., Oleynik O.I., Kharitonov U.M., Belenova I.A. Statistical evaluation of antimicrobial influence of medical ozone as a part of inflammatory prevention of periodontal diseases // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* – 2018. – Vol.9, № 6. – P. 690–696

182. Kunin A.A., Kubyshkina K.P. Application of the Vector System with ozonized water for secondary prevention of inflammatory periodontal diseases // *The EPMA Journal International Publications in PPPM: EPMA World Congress – A Traditional Forum for PPPM, September.* – 2017.– Vol. 8,Suppl.1.–P.54.

183. Lerario F., Roncati M., Gariffo A., Attorresi E., Lucchese A., Galanakis A., Palaia G., Romeo U. Non-surgical periodontal treatment of peri-implant diseases with the adjunctive use of diode laser: preliminary clinical study // *Laser Med. Sci* – 2016. – P.1-6.

184. Ling M.R., Chapple I.L., Matthews J.B. Neutrophil superoxide release and plasma C-reactive protein levels pre- and post-periodontal therapy // *Clin. Periodontol*– 2016. – №43. – P.652-658.

185. Liu Z., Liu Y., Song Y., Zhang X., Wang S., Wang Z., Systemic oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis: a meta-analysis // *Dis Markers* – 2014. – P.931083.

186. Mongardini C., Piloni A., Farina R., Di Tanna G., Zeza B. Adjunctive efficacy of probiotics in the treatment of experimental peri-implant mucositis with

mechanical and photodynamic therapy: a randomized, cross-over clinical trial // *Clin. Periodontol* – 2017. – №44. – P.410-417.

187. Nguyen T.T., Ngo L.Q., Promsudthi A., Surarit R. Salivary lipid peroxidation in patients with generalized chronic periodontitis and acute coronary syndrome // *Periodontol* – 2016. – №87. – P.134-141.

188. Olsen I., Taubman M.A., Singhrao S.K. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer disease // *Oral Microbiol* – 2016. – P. 33029.

189. Ramos U.D., Ayub L.G., Reino D.M., Grisi M.F., Taba M., Souza S.L., Palioto D.B., Novaes A.B. Antimicrobial photodynamic therapy as an alternative to systemic antibiotics: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical study on type 2 diabetics // *Clin. Periodontol* – 2016. – №46. – P.147-155.

190. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans / *Cell* – 2016. – №164 – P.337-340.

191. Shibaeva A.V., Ayvazova R.A., Rebrikov D.V., Trubnikova E.V., Kudykina Yu.K., Belyakova A.V., Zaripova R.S., Shevelev A.B. The Use of Real-Time PCR for Study of the Periodontal Microbiome in Patients with Combined Pathology of the Gastroduodenal Zone and Chronic Periodontitis // *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. – 2016. – Vol.31. – №1. – P. 30-35.

192. Shimada A., Kobayashi T., Ito S., Okada M., Murasawa A. Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis // *Periodontal Res* – 2016. – №51. – P103-111.

193. Sokolova E., Yanushevich O., Atruskevich V. Comparative analysis of photodynamic therapy in combination with SRP, ozonotherapy in combination with SRP during the non-surgical periodontal treatment in patients with chronic periodontitis. // 8 the Conference of the European Federation of Periodontology: Final Programme. –B.: QuintessenzVerlags-GmbH –2015. – P.103.

194. Soldatova E., Bulgacova A., Valeev I., Gimranova M. Comparative characteristics of the prevalence of periodontal diseases of population of Ufa and Bashkortostan Republic//Clinical Periodontology, 2015- Vol.42 Issue 17S -P. 167. (Scopus, Pabmed)
195. Taylor J., Harris M. Medical Statistics Made Easy, third edition // Scion Publishing Ltd.– 2014.– 128p.
196. Timurzieva A.B., Aleksandrov M.T., Nikiforova G.N., Svistushkin V.M. Laser fluorescence method in diagnostics of chronic tonsillitis // ECONOS. – 2017. – p37.
197. Timurzieva A.B., Aleksandrov M.T., Nikiforova G.N, Borisov V.V. Prospects of use of fluorescent medical technologies in diagnostics of inflammatory diseases in Otorhinolaryngology // Indo American journal of Pharmaceutical sciences. – 2019. – 06(03),6431-6437.
198. Vohra F., Al-Kheraif A.A., Qadri T., Hassan M.I., Ahmed A., Warnakulasuriya S., Javed F. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review, Photodiagn. // Photodyn Ther. – 2015. – №13. –P139-147.
199. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease// Pharmacol Res – 2013. – №1. – P.137-143.
200. Yanushevich O.O., Ayvazova R.A., Shibaeva A.V., Rebrikov D.V., Trubnikova E.V., Kudykina Yu.K., Zylnikova M.V., Zaripova R.S., Shevelev A.B. Quantitative PCR studies of Aggregatibacter actinomycetemcomitans and Treponema denticola/Tanarella forsythensis Complex as Etiological Factors of Chronic Periodontitis. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2016. – Vol.160. – №4. – P. 495-497.
201. Zorina O.A., Boriskina O.A., Aymadinova N.K., Rebrikov D.V. Analysis of the relationship of allele frequencies of the risk of aggressive periodontitis // The Way of Science. – 2014. – №1. – P.184-189.
202. Zorina O., Petrukhina N., Shibaeva A., Basova A., Shevelev A. Identification of Key Components of the Healthy Periodontium Microbiome That

Protect against Aggressive Periodontitis by Metagenomic Sequencing. //Indian Journal of Research. – 2015. – Vol.4.–№5. – P.109-114.