

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

---

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
ТВЕРСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

**ЮСУПОВА**

**Юлиана Ивановна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА  
У ПАЦИЕНТОВ, ПРОХОДЯЩИХ ОРТОДОНТИЧЕСКОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ**

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.14 – стоматология

Научный руководитель:  
д.м.н., профессор В.А. Румянцев

Тверь – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. Особенности ортодонтического лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта .....	12
1.1 Риски, обусловленные местными факторами и воспалением в тканях пародонта .....	18
1.2 Риски, обусловленные перегрузкой тканей пародонта во время ортодонтического лечения .....	29
1.3 Риски, обусловленные генетической предрасположенностью к воспалительным заболеваниям пародонта .....	31
1.4 Особенности иммунной регуляции в тканях пародонта у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение. Полиморфизм генов интерлейкинов и его роль в воспалительной реакции .....	32
1.5 Феномен поляризации макрофагов, его влияние на воспалительный процесс и ремоделирование тканей пародонта .....	37
1.6 Резюме .....	44
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	46
2.1 Дизайн исследования .....	46
2.2 Материал исследований .....	47
2.3 Методы исследования .....	54
2.3.1 Клинические методы исследований .....	54
2.3.2 Лабораторные методы исследований .....	58
2.3.2.1 Молекулярно-биологическое и генетическое исследования .....	58
2.3.2.2 Биохимические и иммунологические исследования .....	60
2.3.2.3 Гистоморфологическое исследование .....	63
2.4 Ортодонтическое лечение пациентов .....	64
2.5 Методы профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта .....	64

2.6 Методы статистического планирования и обработки результатов исследований . . . . .	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ . . . . .	71
3.1 Результаты молекулярно-биологических исследований по выявлению полиморфизма генов интерлейкинов IL-1 $\alpha$ и IL-1 $\beta$ . . . . .	71
3.2 Результаты клинических исследований . . . . .	72
3.3 Результаты молекулярно-биологического исследования микрофлоры пародонтальных карманов у больных пародонтитом . . . . .	79
3.4. Результаты биохимических и иммунологических исследований . . . . .	91
3.5 Результаты гистоморфологического исследования биоптатов тканей пародонта . . . . .	100
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ . . . . .	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .	118
ВЫВОДЫ . . . . .	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	122
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ . . . . .	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	125

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность

Распространенность зубочелюстных аномалий по данным разных авторов, среди стоматологических заболеваний занимает третье место после кариеса зубов и заболеваний пародонта [3, 32, 34, 52, 136]. Определено, что около 80% людей имеют такие аномалии, а около 37% из них нуждаются в ортодонтической помощи [33, 49]. Ортодонтическое лечение у взрослых отличается от лечения детей и подростков [22]. У них более длительная адаптация к ортодонтическим аппаратам, поэтому, как правило, требуется более длительное лечение [41, 78]. Имеется склонность к рецидивам и потому может возникать потребность в повторном лечении [58]. Ортодонтическое лечение у взрослых может быть обусловлено не исправленными в детстве аномалиями, появляющимися дефектами зубных рядов, отягощенным анамнезом в плане множественных реставраций твердых тканей зубов, протезированием и наличием воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП). Современные технологии, использующие явление адгезии, позволяют врачу-ортодонту добиваться стойкого длительного эффекта [69]. Но при этом следует принимать во внимание, что в сформированном прикусе сроки лечения более длительные в сравнении с детьми и подростками. Такая длительность ортодонтического лечения обусловлена более плотной компактной пластинкой кости, уменьшением с возрастом ее пластичности, замедлением обменных процессов. Конечно, это обуславливает замедление перестройки костной ткани, а желаемый эффект не всегда достигается только применением ортодонтической техники. Аппаратурный метод является основным методом ортодонтического лечения у взрослых. Исследователями однозначно и неоднократно подтверждено, что ортодонтическое лечение ухудшает гигиеническое состояние зубных рядов, неблагоприятно влияет на микроциркуляцию

в тканях пародонта. Ухудшение гигиенического статуса обусловлено наличием ретенционных элементов на ортодонтических аппаратах. Как результат нарушенной гигиены – качественные и количественные изменения в ротовом микробиоме, приводящие к развитию дисбиоза [97]. В патогенезе гингивита и пародонтита взаимодействуют два основных фактора – пародонтопатогенная микрофлора и нарушение защитных свойств организма, в том числе нарушения иммунных процессов как общего, так и местного характера [67].

Ортодонтическое лечение больных ВЗП имеет свои особенности, которые накладывают на него наличие воспалительной реакции в тканях пародонта и дисбиоз в полости рта. Многие исследователи считают необходимым перед началом активного ортодонтического лечения проводить комплексное пародонтологическое лечение у тех пациентов, которые имеют ВЗП, и только потом приступать к перемещению зубов. Однако, в последние годы литературные источники указывают на то, что параллельно проводимое с ортодонтическим пародонтологическое лечение не только возможно, но и необходимо, поскольку является мероприятием не только лечебным, но и профилактическим, предупреждающим прогрессирование воспалительной реакции в тканях пародонта (вторичная профилактика). Кроме того, такой подход позволяет существенно сократить сроки ортодонтической коррекции и получить желаемый эстетический и функциональный результат. Вместе с тем, как научные работники, так и практикующие врачи указывают на то, что традиционные принципы профилактики и лечения ВЗП у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение, недостаточно эффективны. Они подразумевают обучение пациентов рациональным индивидуальным гигиеническим мероприятиям и регулярный контроль за их проведением в процессе всего периода ортодонтического лечения, проведение профессиональной гигиены, использование местных противомикробных препаратов, подавляющих ротовую биопленку. К сожалению, врачами-ортодонтами не учитывается возможное наличие у их пациентов генетической предрасположенности к ВЗП, противомикробные препараты часто назначаются без объективной оценки активности ротовой биопленки. А если таковая оценка и про-

водится, то это делается, как правило, с помощью культуральных микробиологических методов *in vitro*, не способных дать точную информацию о вирулентности биопленки *in vivo*, которая может в сотни и даже тысячи раз отличаться от реальной. При традиционном подходе к профилактике и лечению ВЗП основная направленность врачебных мероприятий – подавление активности ротовой микрофлоры за счет поддержания хорошего уровня гигиены полости рта. В то же время известно, что ортодонтические силы вызывают целый ряд перестроек в тканях пародонта, которые приводят с одной стороны к снижению их резистентности, а с другой – к активации остеорезорбтивных процессов, сопровождающихся резорбцией костной ткани челюстей и корней зубов с деструкцией периодонтальной связки [43, 44]. К сожалению, в литературе практически отсутствуют сведения о методах профилактики таких осложнений, а все рекомендации ограничиваются только необходимостью регулировать усилие при перемещении зубов и не использовать слишком большие силы. Возможно, поэтому, как отмечают авторы, у 32-50% пациентов ортодонта возникают осложнения в процессе лечения, которые в значительной степени обусловлены активизацией в полости рта патогенной микрофлоры и снижением резистентности тканей пародонта [51].

Перечисленные недостатки ортодонтического лечения взрослых пациентов с ВЗП обуславливают актуальность темы и побудили нас предпринять настоящее исследование.

### **Цель:**

Повышение эффективности и качества лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение, на основании выявления возможной генетической предрасположенности и включения в комплекс лечебных мероприятий репрограммирования макрофагов пародонта и использования коллоидного серебра.

### **Задачи:**

1. На основе анализа современных информационных источников обосновать комплекс профилактических и лечебных мероприятий у взрослых больных воспалительными заболеваниями пародонта в ходе ортодонтического лечения несъемной техникой, включающее местное применение противомикробного нанодисперсного препарата и методики репрограммирования макрофагов.
2. Провести молекулярно-генетическое исследование среди пациентов врача-ортодонта по выявлению генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта путем выявления полиморфизма генов провоспалительных интерлейкинов.
3. Провести сравнительное контролируемое клинико-лабораторное исследование влияния комплекса профилактических и лечебных мероприятий на клинические показатели состояния тканей пародонта у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение.
4. Провести сравнительное контролируемое клинико-лабораторное исследование влияния комплекса профилактических и лечебных мероприятий на состав и активность пародонтопатогенной микрофлоры полости рта *in vivo* в реальном времени у пациентов ортодонта с наличием и без генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта.
5. Провести сравнительное контролируемое клинико-лабораторное исследование влияния комплекса профилактических и лечебных мероприятий на резистентность тканей пародонта и организма больного по биохимическим, иммунологическим показателям и морфофункциональному состоянию тканей пародонта у пациентов ортодонта с наличием и без генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта.
6. На основе проведенных исследований сформулировать концепцию «бинарного терапевтического воздействия» при лечении и профилактике воспалительных заболеваний пародонта во время ортодонтического лечения.

## Научная новизна

В исследовании впервые проведено выявление генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта среди взрослых пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении, с целью сравнительной оценки эффективности у них комплекса современных профилактических и лечебных мероприятий.

Впервые для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта в ходе ортодонтического лечения несъемной техникой использован комплекс мероприятий, включающий одновременное воздействие на активность пародонтопатогенной микрофлоры полости рта противомикробным нанопрепаратом, а также влияние на защитные свойства тканей пародонта с помощью методики репрограммирования макрофагов из провоспалительного фенотипа M1 в противовоспалительный фенотип M2. Обоснована «концепция бинарного терапевтического воздействия» при персонифицированном подходе к профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта во время ортодонтического лечения.

Научно обоснована возможность параллельного проведения современных персонифицированных методов диагностики, лечения, профилактики у больных воспалительными заболеваниями пародонта и активного ортодонтического лечения.

С помощью современных молекулярно-биологических, биохимических, иммунологических и гистоморфологических методов доказано положительное влияние на состояние тканей пародонта «бинарного терапевтического воздействия», превышающее по своей эффективности общепринятые методы профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта.

## **Практическая значимость**

Использование молекулярно-генетических исследований по выявлению полиморфизма генов интерлейкинов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  позволяет врачу-ортодонту выделить пациентов, имеющих предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта и учесть это при подготовке и реализации ортодонтического лечения с целью предупреждения осложнений.

Разработанная в ходе исследований концепция «бинарного терапевтического воздействия», подразумевающая одновременное влияние на ротовую микробиоту и защитную функцию тканей пародонта, может быть рекомендована в ходе ортодонтического лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта или предрасположенности к ним с целью повышения эффективности лечения и профилактики осложнений.

Для подавления пародонтопатогенной микрофлоры полости рта у больных воспалительными заболеваниями пародонта в ходе ортодонтического лечения рекомендовано применение современного противомикробного нанопрепарата, регулирующего активность биотопа зубного налета.

Для снижения или предупреждения воспалительной реакции в тканях пародонта во время ортодонтического лечения рекомендовано использование разработанной методики репрограммирования макрофагов в фенотип M2 путем проведения курсов аутосеротерапии.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в лечебную практику ООО «МедЛайф» (г. Москва), а также лечебный и образовательный процесс на кафедре пародонтологии Тверского ГМУ.

## **Апробация диссертации**

Основные результаты проведенных исследований доложены на:

- Международной научно-практической конференции «Взаимодействие науки и общества: проблемы и перспективы», Башкирская республика, г. Уфа, 2016;

- Научно-практической конференции «Новая наука: теоретический и практический взгляд», Башкирская республика, г. Уфа, 2016;

- III Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», Рязань, 2017;

- Научно-практической конференции с международным участием «Проблемы биологии и медицины», Республика Узбекистан, Самарканд, 2017;

- V Межвузовской науч.-практической конференции молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука», г. Тверь, 2018.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр стоматологического профиля Тверского ГМУ «26» апреля 2018 года.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, \* из которых в изданиях, рекомендованных ВАК, \* – за рубежом.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. По результатам молекулярно-генетического исследования полиморфизма генов интерлейкинов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  12,2 – 14,3% взрослых пациентов русской национальности, проживающих в г. Москве и нуждающихся в ортодонтическом лечении, имеют предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта.

2. Для сокращения сроков ортодонтического лечения возможно одновременное с ним проведение профилактических и лечебных мероприятий при условии «бинарного терапевтического воздействия», заключающегося в использовании совре-

менного метода регуляции активности ротовой микрофлоры с помощью нанодисперсного препарата и репрограммирования макрофагов тканей пародонта в противовоспалительный фенотип M2.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 146 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы и 21 рисунок. Работа представлена введением, 4 главами, среди которых 3 посвящены описанию собственных результатов исследований, заключением, выводами, практическими рекомендациями и списком литературы. Последний содержит 117 отечественных и 70 зарубежных работ. Диссертационная работа выполнена на кафедре пародонтологии Тверского ГМУ Минздрава России. Исследование одобрено Этическим комитетом Тверского ГМУ Минздрава России 26.02.2018 г.

## **ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА (Обзор информационных источников)**

По данным разных авторов, зубочелюстные аномалии по частоте встречаемости среди стоматологических заболеваний занимают третье место после кариеса зубов и заболеваний пародонта. В настоящее время определено, что 80% людей имеют зубочелюстные аномалии, а около 37% из них нуждаются в ортодонтической помощи. Требования людей к своему внешнему виду с ростом благосостояния постоянно увеличиваются. Эстетика улыбки и внешний вид зубов могут неблагоприятно влиять на социальную адаптацию, в связи с чем потребность в ортодонтическом лечении достаточно высока [25].

Ортодонтическое лечение у взрослых отличается от лечения детей и подростков. У них более длительная адаптация к ортодонтическим аппаратам, поэтому, как правило, требуется более длительное лечение. Имеется склонность к рецидивам и потому может возникать потребность в повторном лечении. Ортодонтическое лечение у взрослых может быть обусловлено не исправленными в детстве аномалиями, появляющимися дефектами зубных рядов, отягощенным анамнезом в плане множественных реставраций твердых тканей зубов, протезированием и другими причинами. Как отмечает Ф.Я. Хорошилкина (2011), во время ортодонтического лечения происходит целый ряд процессов, на которые не может не реагировать организм пациента. Во-первых, это раздражение тактильных, болевых рецепторов, баро- и проприорецепторов. Во-вторых – изменение взаимоотношения зубов, челюстей, перестройка всей функции жевания [107]. При подготовке к ортодонтическому лечению обязательно должна проводиться психологическая работа с пациентом. Лечение взрослых может затрудняться не только тем, что у них встречаются

дефекты зубных рядов, патология височно-нижнечелюстного сустава, но и наличием воспалительных заболеваний пародонта [54]. Кроме того, некоторые пациенты зависимы от вредных привычек, в частности, от табакокурения. Социальное положение и профессия также могут накладывать свой отпечаток на план и реализацию ортодонтического лечения.

Современные технологии, использующие явление адгезии, позволяют врачу-ортодонту добиваться стойкого длительного эффекта. Но при этом следует принимать во внимание, что в сформированном прикусе сроки лечения более длительные в сравнении с детьми и подростками. Такая длительность ортодонтического лечения обусловлена более плотной компактной пластинкой кости, уменьшением с возрастом ее пластичности, замедлением обменных процессов. Конечно, это обуславливает замедление перестройки костной ткани, а желаемый эффект не всегда достигается только применением ортодонтической техники. Аппаратурный метод является основным методом ортодонтического лечения у взрослых. Преимущества несъемных ортодонтических аппаратов заключаются в том, что они обеспечивают корпусное перемещение зубов, способны одновременно перемещать их в трех плоскостях, регулировать силу действия дуг, лигатурной тяги, пружин, эластиков, что очень важно для снижения неблагоприятных воздействий на ткани пародонта. Из числа несъемных ортодонтических аппаратов наиболее широко применяются у взрослых пациентов техника прямой дуги по Деймону, Риккетсу, Роту, Берстону, Александеру, Эндрюсу [7]. В них используются программированные брекететы, перемещающие зубы по прямой, упругой преформированной дуге без изгибов и петель. Важно, что величина усилия, создаваемого дугой, уменьшается по мере перемещения зубов и выравнивания зубного ряда. Все это не отменяет применения у взрослых хирургического, ортопедического, физиотерапевтического и комплексного методов.

Часто при лечении зубочелюстных аномалий и деформаций у взрослых пациентов используют зубопротезирование. Ортопедический метод сокращает сроки комплексного лечения больного. К нему обычно прибегают и в том случае, когда

пациент по каким-либо причинам не может пользоваться ортодонтическими аппаратами. Такое протезирование показано при скученности зубов, аномалиях величины и формы передних зубов, при их повороте по оси и частичном разрушении коронок, при наличии небольших диастем. Однако, не всегда можно вылечить больного только ортодонтическими методами. Это бывает проблематично при значительных аномалиях и деформациях зубных дуг, челюстей и прикуса. В таких случаях хирургический метод может быть вспомогательным или даже основным. В таком случае ортодонтическое лечение является подготовительным к хирургическому исправлению деформаций и аномалий в сформированном прикусе, а также может являться завершающим этапом комплексного лечения. К хирургическим вмешательствам в этом случае могут относиться удаление отдельных зубов, остеотомия, компактоостеотомия, декортикация. Но при этом всегда необходимо помнить, что хирургические вмешательства сопровождаются травмой, нарушением трофических процессов. Не следует забывать и о возможных постоперационных осложнениях. Именно поэтому врачи-ортодонты отдают предпочтение современной ортодонтической аппаратуре, которой является, например, Деймон-система.

При ортодонтическом лечении в зубочелюстной системе происходит целый ряд изменений: жевательной эффективности, состояния тканей пародонта и даже показателей электровозбудимости пульпы зубов. Исследователями однозначно и неоднократно подтверждено, что ортодонтическое лечение ухудшает гигиеническое состояние зубных рядов, неблагоприятно влияет на микроциркуляцию в тканях пародонта. Ухудшение гигиенического статуса обусловлено наличием ретенционных элементов на ортодонтических аппаратах. Как результат нарушенной гигиены – качественные и количественные изменения в ротовой биопленке, приводящие к развитию дисбиоза.

Многими авторами анализируются причины деструкции тканей пародонта. Ю.Л. Денисова (2004, 2007) указывает на то, что такими неблагоприятными факторами являются вызванное микробной активностью зубного налета воспаление, слишком большие ортодонтические силы, используемые при перемещении зубов, и сопровождающая такое перемещение окклюзионная травма [37, 39].



Рисунок 1.1 – Факторы, приводящие к деструкции тканей пародонта в процессе ортодонтического лечения (Денисова Ю.Л., 2007)[38]

Важным условием проводимого ортодонтического лечения у взрослых с ВЗП является снижение скорости накопления зубного налета и уменьшение выраженности воспаления в тканях пародонта как до, так во время и после окончания ортодонтического лечения. Ортодонтическое перемещение зубов само по себе не является причиной деструктивного процесса в тканях пародонта, но может ускорить прогрессирование уже имеющихся дефектов. Исследователи указывают на то, что перед ортодонтическим лечением больных надо мотивировать, провести индивидуальную коррекцию гигиены полости рта, профессиональную гигиену и по возможности, показанное пародонтологическое лечение. Если практически все авторы указывают на то, что ортодонтическое лечение можно начинать только после формирования у больных стойких гигиенических навыков, то по поводу целесообразности и полноты проведения комплексного пародонтологического лечения столь однозначного единства мнений нет.

Относительно гигиены полости рта исследователи сходятся во мнении, что для каждого пациента надо подбирать строго индивидуально средства гигиены. Особенно это требование актуально при наличии воспалительных заболеваний пародонта. Как правило, при начальных признаках патологии пародонта в качестве основного метода чистки зубов рекомендуют использовать метод Басса, при наличии рецессии десны – метод Стилмана [66], при пародонтите и смещении зубов –

метод Чартера. При гиперестезии твердых тканей зубов можно рекомендовать зубную щетку с мягкой щетиной. Не следует забывать после снятия аппаратуры провести дополнительную коррекцию гигиены полости рта в связи с изменившимися местными условиями.

Внутрикостные дефекты и вертикальную резорбцию костной ткани можно устранить путем проведения адекватного ортодонтического перемещения зубов. Но при этом невозможно восстановить потерю эпителиального прикрепления. У больных пародонтитом необходимо различать зубы с неопределенным прогнозом лечения и «безнадежные» зубы. Последние можно временно оставить на период ортодонтического лечения с целью усиления опоры, а также для дополнительного закрепления ортодонтической аппаратуры. Однако в тех случаях, когда противовоспалительное лечение пародонтита бывает эффективным, такие зубы удастся сохранить. Моляры с неопределенным прогнозом следует перемещать лишь в исключительных случаях, так как резорбция костной ткани в области фуркаций неизбежна. Поэтому премоляры могут являться конечными элементами ортодонтического аппарата. В течение активного периода ортодонтического лечения не стоит заниматься устранением окклюзионной травмы, так как полностью ее исключить все равно не удастся. Бывает достаточно обеспечить не балансирующий контакт антагонистов.

Иногда ортодонтическое лечение можно проводить у пациентов с частичными включенными дефектами зубных рядов в боковых отделах (III класс по Кеннеди). При этом вторые моляры можно перемещать лишь тогда, когда вертикальное снижение альвеолярного гребня по отношению к корню зуба составляет не более 1,5 мм. В противном случае возможна значительная резорбция межальвеолярной перегородки.

У больных ВЗП для профилактики дисбиоза в полости рта определенную роль играет правильный выбор ортодонтической аппаратуры. Помимо эстетических требований к ней предъявляется и требование быть индифферентной по отношению к тканям пародонта. Именно поэтому в переднем отделе зубного ряда лучше использовать керамические брекеты, а в других участках – металлические.

Ортодонтическая аппаратура должна быть максимально простой, желательно без крючков, лигатур и переизбытка фиксирующего материала у основания брекета. На всех брекетах, даже эстетических, у больных воспалительными заболеваниями пародонта рекомендуется использовать стальные лигатуры или лигатуры с тефлоновым покрытием. В любом случае предпочтение надо отдавать самолигирующим брекетам, так как они более гигиеничны. Кроме того, в самолигирующих системах пассивного типа длительно применяются малые ортодонтические силы [26]. При выборе ортодонтического элемента для моляров лучше отдавать предпочтение замкам, а не кольцам. Наклеенные замки способствуют меньшей аккумуляции зубного налета, чем цементированные ортодонтические кольца. В момент фиксации кольца с длинным острым краем возможно повреждение зубодесневой борозды, приводящее к хроническому воспалению тканей пародонта. При лечении взрослых больных со скученным положением передних зубов могут возникать визуально определяемые черные треугольники в межзубных промежутках. Это обусловлено тем, что после нормализации положения резцов образуется новый точечный контактный пункт вблизи режущего края. А десневой сосочек не заполняет пустое треугольное пространство межзубного промежутка. Для устранения этой проблемы необходимо менять контур мезиодистальных поверхностей резцов. В этом случае точечный контактный пункт переходит в плоскостной пункт, расположенный ближе к десневому краю. Это более эстетично. У больных с патологией пародонта при наличии убыли тканей не всегда удастся полностью устранить такой эстетический дефект.

В сформированном прикусе у взрослых пациентов в силу отличий в морфологии и функции тканей пародонта от таковых у детей и подростков после ортодонтического лечения важно сохранить полученный результат. У них ретенционный период длится достаточно долго, иногда годы и десятилетия. Поэтому у пациентов с ВЗП часто применяют спиральную дугу, фиксированную адгезивным материалом к каждому зубу с язычной поверхности. Такой ретейнер, который правильнее называть пародонтальной шиной, не нарушает эстетику, надежен и гигиеничен. При сохранении физиологической подвижности зубов он хорошо фиксирует их в новом положении, равномерно распределяя жевательную нагрузку по зубному

ряду. Результаты долгосрочной оценки эффективности применения несъемных ретейнеров говорят о стабильности такой конструкции, а также об отсутствии нежелательного влияния на ткани зубов и пародонта. Таким образом, применение несъемных ретейнеров позволяет улучшить результаты пародонтологического лечения.

Очевидно, что после ортодонтического лечения необходимо шинировать все зубы, имеющие подвижность, а также резорбцию межальвеолярной перегородки костной ткани. Временно больным для такого шинирования можно самостоятельно использовать прозрачную съемную капу для контроля положения зубов, как днем, так и во время ночного сна [23]. Исследователи заключают, что перемещение зубов ортодонтом у больных воспалительными заболеваниями пародонта должно быть лишь одним из компонентов комплексного лечения совместно с пародонтологом, логопедом, стоматологом-хирургом, ортопедом и врачом общей практики [103].

### **1.1 Риски, обусловленные местными факторами и воспалением в тканях пародонта**

По данным разных авторов, у 32-50% пациентов ортодонтов отмечаются осложнения в процессе лечения, которые в значительной степени обусловлены активизацией в полости рта патогенной микрофлоры. Только 17% ортодонтических больных чистят зубы 1 раз в день. Еще меньшее число пациентов чистят зубы 2 раза в день. Это весьма удручающие цифры. В среднем индекс ОРТО Улитовского у них больше 61%, что никак нельзя назвать удовлетворительным [106].

В патогенезе пародонтита взаимодействуют два основных фактора – пародонтопатогенная микрофлора и нарушение защитных свойств организма, в том числе нарушения иммунных процессов как общего, так и местного характера. Жизнедеятельность микрофлоры является первопричиной, запускающей процесс воспалительного поражения тканей пародонта, но клинические проявления заболева-

ния напрямую зависят от реактивности организма и хода защитно-приспособительных процессов в нем, которые могут как препятствовать, так и способствовать деструкции тканей. Недавние исследования показали существенную роль клеточных медиаторов иммунных реакций в регуляции иммунного ответа. Нарушение синтеза цитокинов, продукции и рецепции лежит в основе многих иммунопатологических процессов, в том числе и при пародонтите. Особое место отводится провоспалительным цитокинам, играющим ключевую роль в развитии иммунопатологии при пародонтите, развитии воспалительных и деструктивных процессов.

В настоящее время не вызывает ни у кого сомнения, что нарушение гигиены полости рта в процессе ортодонтического лечения снижает устойчивость органов тканей пародонта к факторам агрессии микрофлоры и способствует активации пародонтопатогенных микроорганизмов [55]. Поэтому у ортодонтот и пародонтологов популярно использование антисептиков с учетом чувствительности к ним микрофлоры полости рта [29]. Многочисленными исследованиями подтверждено, что у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении, уменьшается активность ротовой микрофлоры при использовании ротовых ванночек 0,2% раствором хлоргексидина. При лечении хронического катарального гингивита также рекомендуют использование препаратов, содержащих биглюконат хлоргексидина: «Элюдрил», «Эльгидиум» и «Пародиум» (Pierre Fabre, Франция). Широкое применение получил метронидазол («Трихопол»), назначаемый местно в виде аппликаций, в составе паст, пленок и раствора.

Проведенное Д.В. Левкович (2011) исследование показало, что препарат «Мультицид» в концентрации 250 мг/л совместно с ДНК-азой обладает в 10 раз большей способностью к разрушению биопленки полости рта, сформированной на поверхности несъемной ортодонтической аппаратуры даже и превосходит по своей эффективности хлоргексидин. Недостатком последнего является способность окрашивать поверхности зубов, спинку языка и, что самое главное – за счет подавления практически всей микрофлоры зубного налета, провоцировать дисбиоз в полости рта. Такие осложнения у пациентов, находящихся на лечении брекет-систе-

мой, и, следовательно, заботящихся о своем внешнем виде, нежелательны, а методы коррекции состава микрофлоры полости рта в литературе встречаются нечасто. Известны попытки использования для подавления микрофлоры пародонтальных карманов метода фотодинамической инактивации и озона [81, 87]. Однако их эффективность недостаточна, а регулярное применение затруднительно.

При проведении ортодонтического лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта имеется необходимость в проведении иммунотерапии. В последнее время достаточно широко применяют для этого иммуномодулирующий препарат «Имудон». По данным Е.С. Киргизовой и Л.С. Персина (2008) уже на третий день приема препарата пациенты отмечают значительное уменьшение кровоточивости десны [48].

Перспективным направлением в комплексном лечении пациентов, проходящих ортодонтическое лечение с патологией пародонта, является использование бактериальных препаратов со штаммами представителей нормальной микрофлоры с высокими антагонистическими, ферментативными и иммуностимулирующими свойствами – пробиотиков [30, 84]. Так, например, применяют биопрепарат на основе ацидофильных лактобацилл «Ацилакт» [65, 109].

Определены изменения микрофлоры полости рта у пациентов с ортодонтической техникой [8]. Выявлено снижение колонизационной резистентности слизистых оболочек полости рта у пациентов с болезнями желудочно-кишечного тракта, имеющих аномалии окклюзии. А.И. Грудянов с соавт. (2010) выявили изменение состава микрофлоры зубодесневых желобков в процессе ортодонтического лечения. При этом динамика микробной флоры была четко связана с этапами ортодонтического лечения. Авторы определили, что в восстановлении микробного баланса более эффективно использование электрической зубной щетки, чем ручной [29].

Впечатляет исследование, проведенное в США А. Consolaro (2013). В нем автор оценил состояние тканей пародонта у 3722 человек старше 30 лет в 50 штатах и в округе Колумбия, которым проводилось ортодонтическое лечение. Оказалось,

что 47,2% обследованных в процессе проводимого лечения имеют хронические воспалительные заболевания пародонта [131].

G. Farronato с соавт. (2013) опубликовали большой обзор, в котором проанализировали возможные осложнения ортодонтического лечения. Наряду с другими, в нем приведены сведения о том, что наличие в полости рта ортодонтической техники приводит к увеличению в ротовой микробиоте *Candida albicans*. Неправильное использование ортодонтических эластических сепараторов может способствовать повреждениям тканей пародонта [137].

Укрепление подвижных зубов и нормализация окклюзии – необходимые компоненты комплексного лечения пародонтита. Эти мероприятия минимизируют такие нежелательные последствия пародонтита, как эстетические дефекты зубного ряда, вторичная патология прикуса и сопутствующая ей травматическая окклюзия [16]. Само ортодонтическое лечение и несъемная техника, применяющаяся при этом, способны спровоцировать патологические процессы в пародонте вследствие появления на фоне нагрузок на ткани пародонта факторов, препятствующих проведению адекватного гигиенического ухода [59]. При этом наблюдается рост микрофлоры в межзубных промежутках, в местах фиксации и на поверхности ортодонтических деталей, возникает дисбактериоз, расширяется спектр и увеличивается условно-патогенная микрофлора в ротовой жидкости и в зубном налете [21], возрастает количество пародонтопатогенных анаэробных микроорганизмов до 94% через 12 недель после установки несъемной техники, то есть в процессе лечения создаются благоприятные условия для формирования биопленки.

В ортодонтии брекететы из нержавеющей стали без поверхностных покрытий или обработки все еще остаются одними из самых популярных. Применение керамических брекетов характеризуется значительно меньшей частотой (68,8%) травматических поражений слизистой оболочки рта в сравнении с их металлическими (95,5%) и комбинированными (91,4%) модификациями [35, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 94, 95, 96, 98, 99, 168]. M. Amasyali с соавт. (2011) попытались при фиксации

брекетов использовать адгезив с дополнительными противомикробными свойствами, однако никакого существенного влияния на образование зубного налета при этом им не удалось выявить [119]. По данным М.М. Corbacho de Melo с соавт. (2012) на состояние тканей пародонта во время ортодонтического лечения в наибольшей степени влияют: количество зубного налета, травмирование ортодонтическим аппаратом и длина ортодонтической дуги, используемой при лечении [132]. Для устранения смещения передних зубов при хроническом пародонтите J.W. Lee с соавт. (2011) использовали прозрачную капу «Clear aligner». В конце лечения кроме эстетического удовлетворения удалось получить эффект уменьшения глубины пародонтальных карманов и выраженности симптомов воспаления. Использованный аппарат не сильно нарушал эстетику и почти не влиял на функцию жевания и речи [159].

О.Р. Децык (2009) удалось провести определение микробного состава зубного налета у больных, нуждающихся в ортодонтическом лечении. Установлено, что из числа облигатных микроорганизмов в нем присутствовали *Streptococcus oralis*, *Streptococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Lactobacillus spp*, а также грибковая флора. Факультативная микрофлора зубного налета была представлена *S. salivarius*, *S. sangvis*, *Corynebacterium spp*. [40].

Д.В. Левкович (2011) в своем диссертационном исследовании показала, что в десневой борозде у больных, проходящих ортодонтическое лечение, в 60% случаев выделяются бактерии родов *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, грибы рода *Candida*, а в 40% случаев – анаэробные бактерии *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Actinomyces spp.* [56]. Пародонтопатогенные микроорганизмы из биопленки десневого желобка у взрослых пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении, также были выделены Д.А. Доменюк с соавт. (2014). Это: *Porphyromonas gingivalis* (24-27%), *Bacteroides forsythus* (21-24%), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (14-15%), *Prevotella intermedia* (13-15%), *Treponema denticola* (7-8%). В стимулированной смешанной слюне

и зубном налете авторами также выявлена высокая концентрация *Streptococcus mutans*:  $1 \times 10^6$  КОЕ/мл [45]. Некоторыми авторами показано, что через 1, 3 и 6 месяцев от начала лечения несъемными ортодонтическими аппаратами в микробиоме полости рта преобладают колонии *S. mutans* и *Lactobacillus spp.* Кроме того, через 3 месяца после начала ортодонтического лечения было обнаружено 8 видов бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, хотя до лечения их было три. У 25% пациентов, находящихся на лечении несъемными ортодонтическими аппаратами, в полости рта присутствовали грибы рода *Candida*.

По данным исследователей в зубном налете у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении, среди выделенных аэробов более 60% составляют грамположительные кокки: *Streptococcus spp.*, 12% – грамотрицательные кокки (*Neisseria spp.*) и *Candida albicans*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.* и 8-10% – *Streptococcus oralis* [160].

А.С. Матлаева (2015) спустя 6 месяцев после начала ортодонтического лечения определила снижение на 22,6 – 34,0% числа пациентов с хорошим уровнем гигиены. Одновременно автором отмечено увеличение на 22,8% частоты гингивита, который через 12 месяцев лечения с помощью брекет-систем встречался уже у 40% пациентов. Через 6 и 12 месяцев у них был диагностирован дисбиоз, характеризующийся нарастанием количества резидентной микрофлоры во всех биотопах полости рта на 1-2 lg КОЕ [65].

При лечении больных с использованием несъемной ортодонтической аппаратуры Д.В. Левкович (2011) установлено, что на протяжении 12 недель лечения происходит формирование биопленки на поверхности несъемной аппаратуры, а также изменение микробного состава содержимого десневой борозды [56].

В доступной литературе и информационных источниках мы не обнаружили данных, которые могли бы в комплексе характеризовать микробиоценоз различных биотопов полости рта и его динамику на этапах ортодонтического лечения с помощью несъемной техники [18]. К. Sharma с соавт. (2017) ретроспективно изучили состояние тканей пародонта у 220 пациентов с малокклюзией, прошедших орто-

донтическое лечение. Среди них были те, кого лечили с помощью несъемных аппаратов и те, кто использовал миофункциональную аппаратуру. Клинически состояние тканей пародонта было лучше у больных, которые лечились с помощью миофункциональных аппаратов, однако статистически значимых различий не было выявлено. В то же время однозначно сделан вывод о неблагоприятном влиянии неправильного прикуса на состояние тканей пародонта [176].

О.А. Гаврилова с соавт. (2013) в ходе обследования пациентов ортодонтот определяли уровень гигиены полости рта, состояние десны и проводили анкетирование по применению дополнительных предметов и средств гигиены. Выявлено, что средние значения индексов гигиены и гингивита в возрастных группах колебались в небольших пределах и мало отличались от средних значений в совокупности. Результаты исследования показали, что необходим высокий уровень гигиены полости рта, как составляющей успеха ортодонтического лечения. Это требует от врача-ортодонта знаний по профилактике основных стоматологических заболеваний, фармакологии лечебно-профилактических средств, а также специальных методов обследования пациентов [20].

Пациенты с воспалительными заболеваниями пародонта во время ортодонтического лечения особенно нуждаются в мотивации к рациональной индивидуальной гигиене полости рта и проведении регулярной профессиональной для механического разрушения поддесневой биопленки. Н.У. Sim с соавт. (2017) провели ретроспективное исследование по оценке индивидуальных характеристик состояния здоровья пациентов, подвергавшихся ранее ортодонтическому лечению, а также тех, кто такое лечение не проходил. Оказалось, что у тех, кто проходил ортодонтическое лечение впоследствии состояние тканей пародонта было лучше, чем у тех, кто не имел такого анамнеза. Авторы связывают это с большей мотивацией бывших пациентов ортодонтот к соблюдению индивидуальной гигиены полости рта. Также оказалось, что распространенность и тяжесть пародонтита у обследованных не была обусловлена ортодонтическим лечением в прошлом. Больные воспалитель-

ными заболеваниями пародонта имели, как правило, более старший возраст, больший индекс массы тела и окружность талии. У них в крови часто отмечался лейкоцитоз [178].

Профессиональная гигиена полости рта у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение, имеет свои особенности, которые обусловлены рядом причин. Во-первых, ортодонтическая аппаратура ограничивает доступ к зубам, во-вторых метод чистки должен быть безопасен при рецессии десны, которая часто встречается при пародонтите и в-третьих, она может и должна проводиться достаточно часто (не реже 3-4 раз в год). Методом выбора в дополнение к аппаратному, либо механическому методу снятия твердых зубных отложений, является воздушно-абразивный метод удаления над-и поддесневой биопленки, так как применение только механического способа может быть ограничено наличием несъемной конструкции [31, 142]. Как указывает J.Y. Han (2015), регулярно контролируемая гигиена полости рта в процессе ортодонтического лечения позволяет получить удовлетворительные результаты в плане профилактики воспалительных заболеваний пародонта [144]. При сравнении двух разных ортодонтических техник (система Деймона и техника Рот) A.A. Folco с соавт. (2014) не обнаружили различий в реакции десны, но указали на то, что тщательная рациональная гигиена может уменьшать нежелательное влияние ортодонтического лечения на ткани пародонта [139]. На важность регулярного контроля со стороны врача-ортодонта и контролируемую гигиену полости рта во время ортодонтического лечения указывают A. Khorsand с соавт. (2013). Они провели ортодонтическое лечение 8 больных агрессивным пародонтитом. Соблюдение всех необходимых условий по контрольным посещениям врача позволило авторам добиться уменьшения показателей индекса зубного налета и глубины пародонтальных карманов [156].

В то же время N. Agrawal с соавт. (2016) у 62 практически здоровых добровольцев, нуждающихся в ортодонтическом лечении, оценили ряд клинических показателей при использовании несъемных ортодонтических аппаратов и пришли к выводу, что на состояние тканей пародонта клыков и первых моляров в гораздо

большой степени, чем гигиена полости рта и использование антисептических ванночек, влияет удаление соседних зубов и функциональная перегрузка [118].

Подавляющее большинство исследователей сходятся во мнении, что при наличии воспалительных заболеваний пародонта адекватное пародонтологическое лечение должно проводиться параллельно ортодонтическому. Часто для сокращения длительности ортодонтического лечения необходимое пародонтологическое лечение проводят не в начале, а по ходу его [185]. Н. Hazan-Molina с соавт. (2013) провели анализ 220 литературных источников, посвященных этому вопросу. Результатом стал вывод о том, что это вполне допустимо при условии использования щадящих ортодонтических сил и эффективного пародонтологического лечения [145].

У 24 пациентов ортодонтов J. Zhang с соавт. (2012) проанализировали образцы ротовой жидкости методом лазерной десорбции на предмет содержания в ней ряда пептидов. Было выявлено, что белковый профиль смешанной слюны при сочетанном ортодонтическом и пародонтологическом лечении меняется. Это можно использовать в разработке стратегии мониторинга лечения [186].

Тот же автор с соавт. (2017) провели сравнительную оценку клинических показателей состояния пародонта и содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных, проходящих комбинированное ортодонтическое и пародонтологическое лечение. Они определили в сроки 6 и 18 месяцев от его начала улучшение состояния пародонта и статистически значимое снижение количества провоспалительных цитокинов в сыворотке [187].

Параллельно проводимое Т. Сао с соавт. (2015) у 14 взрослых пациентов ортодонтическое и пародонтологическое лечение при исправлении положения резцов привело к статистически значимому уменьшению глубины пародонтальных карманов в среднем на 0,29 мм [124]. S. Вуег с соавт. (2011) пришли к заключению, что ортодонтическое лечение, осуществляемое совместно с пародонтологическим, не приводит к снижению эффективности последнего, а имеет ряд преимуществ [123]. В перспективное, кросс-секционное, клиническое и лабораторное исследование,

которое провели К. Dhingra и К.L.Vandana (2011), были включены 15 пациентов ортодонтов с хроническим пародонтитом. Во время лечения им проводили орошения пародонтальных карманов озонированной водой. При этом наблюдали уменьшение явлений воспаления на фоне уменьшения количества зубного налета и его метаболической активности [135].

N. Derton с соавт. (2011) описали клинический случай лечения взрослого пациента с хроническим генерализованным пародонтитом и смещением передних зубов, которому перед началом ортодонтического лечения провели профессиональную гигиену полости рта и контролировали соблюдение им индивидуальной гигиены во время всего лечения. Параллельно применяли консервативное пародонтологическое лечение. Помимо хороших эстетических параметров удалось получить положительный эффект и в отношении состояния тканей пародонта [134].

В частной японской пародонтальной клинике S. Ogihara и H.L.Wang (2010) проводили ортодонтическое лечение 47 пациентов, имеющих фуркационные дефекты в области нескольких зубов. Помимо профессиональной гигиены и традиционного консервативного лечения им проводили хирургическое устранение дефектов на фоне ортодонтического лечения. Авторы считают, что эффект лечения выше в том случае, если использовать белки эмалевой матрицы и деминерализованный леофилизированный костный аллотрансплантат [170].

D.Y. Kang с соавт. (2015) описали клинический случай ортодонтического лечения 30-летней больной пародонтитом тяжелой степени с открытым прикусом. Перед таким лечением больная проходила 6-месячное комплексное пародонтологическое лечение, за которым следовало хирургическое вмешательство (передняя сегментарная остеотомия). А затем – ортодонтическое лечение. Отмечено улучшение в состоянии тканей пародонта, а также положительный результат хирургического и ортодонтического лечения [152].

Y. Xie с соавт. (2014) описали историю ортодонтического лечения на протяжении 22 месяцев больного в возрасте 22 лет, который имел тяжелую степень пародонтита и заметное смещение зубов. На опыте этого больного авторы пришли к

заклучению, что адекватное пародонтологическое лечение на фоне ортодонтического перемещения зубов может предотвратить прогрессирующее резорбции костной ткани [184].

В ортодонтическом лечении нуждаются и люди с агрессивным течением воспалительного процесса в тканях пародонта. Агрессивный пародонтит – это заболевание с ранним началом и быстрым прогрессирующим, которое часто встречается в молодом возрасте, когда также требуется ортодонтическое лечение [1]. Роль ортодонта в этом случае важна для своевременной диагностики заболевания и направлении больного к пародонтологу для проведения немедленного лечения. В комплекс лечебных мероприятий у больных с быстро прогрессирующим пародонтитом необходимо по показаниям включать медикаментозную терапию с применением антибиотиков и активных антисептиков. Авторы указывают на необходимость регулярного мониторинга микробиоты полости рта во время всего периода ортодонтического лечения [28]. Ортодонт должен уметь грамотно вести больного не только перед началом терапии, но во время и после активной механотерапии [5, 27]. Возможно, у таких пациентов потребуется изменить план ортодонтического лечения, биомеханику и используемую аппаратуру. При умеренном применении ортодонтических сил и хорошей гигиене полости рта ортодонтическое перемещение зубов возможно без какого-либо вредного влияния на ткани пародонта. При правильной мотивации и междисциплинарном подходе, как считают Y. Ishihara с соавт. (2015) и R. Gyawali с B. Bhattarai (2017) ортодонтическое лечение возможно у пациентов с контролируемым агрессивным пародонтитом [143, 148].

Особую проблему представляет ортодонтическое лечение лиц с психическими отклонениями. L. Castellanos-Cosano с соавт. (2013) привели пример лечения женщины с психическим заболеванием и агрессивным течением пародонтита. Добиться успеха удалось только благодаря сочетанию с ортодонтическим лечением строго индивидуализированного пародонтологического и психиатрического лечения [127].

В последние годы для регуляции состава и свойств ротовой биопленки предлагаются новые препараты на основе нанотехнологий. Их немаловажной особенностью является способность избирательного подавления ряда штаммов микроорганизмов [104]. Одним из таких перспективных препаратов является препарат, разработанный в лаборатории МИСиС «НанАргоЛ». Он содержит наночастицы коллоидного серебра и способен активно подавлять патогенную микрофлору ротовой биопленки.

Таким образом, ортодонтическое лечение больных воспалительными заболеваниями пародонта имеет свои особенности, которые накладывают на него наличие воспалительной реакции в тканях пародонта и дисбиоз в полости рта, часто обусловленный неудовлетворительным гигиеническим уходом. Литературные источники указывают на то, что параллельно проводимое с ортодонтическим пародонтологическое лечение не только возможно, но и необходимо, поскольку является мероприятием не только лечебным, но и профилактическим, предупреждающим прогрессирование воспалительной реакции в тканях пародонта (вторичная профилактика).

## **1.2 Риски, обусловленные перегрузкой тканей пародонта во время ортодонтического лечения**

Среди выявленных осложнений ортодонтического лечения, как сообщают И.В. Гуненкова с соавт. (2010), наиболее часто встречается функциональная перегрузка пародонта – 26,8% [Цит. по 4].

Крайне нежелательным осложнением является вызванная перегрузкой тканей пародонта резорбция корней зубов. Резорбция верхушек корней зубов как осложнение ортодонтического лечения известна давно. О ней еще сообщали С.С. Райзман (1947), А.И. Позднякова (1951), Г.Т. Сухарев (1953), Х.А. Андерсон (1953), Х.А. Каламкарров (1956) и др. А.Н. Ketcham (1928) обнаружил резорбцию корней у 21% перемещавшихся зубов. S. Gubler (1931) – в 7,8% случаев. Причины резорбции различны. Среди них указывают на «предрасположенность» тех или иных зубов,

несформированность корней. Однако А.А. Аникиенко (1963) отметила склонность к резорбции уже сформированных корней, что С.С. Райзман связывал с наличием узкого апикального отверстия корня. Современные исследователи объясняют резорбцию корней применением несъемных аппаратов, когда нарушается физиологическая подвижность зуба и на этом фоне происходит активация цемнто- и остеокластов. Установлено, что резорбция усиливается при продолжительном ортодонтическом лечении. Другие авторы считают, что при наклонном перемещении зуба нагрузка на единицу поверхности корня больше, чем при корпусном перемещении, что и приводит к возникновению резорбции. Резорбированные верхушки корней не восстанавливаются, но при этом зубы сохраняют свою функцию.

В эксперименте на 63 крысах С. Kirschneck с соавт. (2017) показали, что приложение значительных ортодонтических сил для ускорения перемещения зубов при пародонтите заметно усиливает резорбцию корней зубов, а также экспрессию провоспалительных маркеров и активацию остеокластов. Авторы заключают, что такое ортодонтическое лечение следует проводить только по окончании комплексного пародонтологического лечения и немедленно приостанавливать его в случае обострения воспалительного процесса [155].

С использованием рентгенологического и денситометрического методов Z.G. Ma с соавт. (2015) провели контролируемое исследование по оценке действия ортодонтического лечения на высоту альвеолярного гребня челюстных костей и плотность костной ткани у 41 пациента. Обнаружено, что под влиянием ортодонтического лечения высота альвеолярного гребня сохранялась, однако плотность костной ткани уменьшалась. Авторы отмечают, что только совместное применение ортодонтического и пародонтологического лечения может минимизировать уменьшение плотности костной ткани в области перемещаемых зубов [162].

Таким образом, еще одним осложнением ортодонтического лечения, особенно длительного, является резорбция верхушек корней, чему может способствовать аутохтонное раздражение и активация клеток, отвечающих за деструкцию

твердых тканей зубов и кости, что обуславливается действием ортодонтических сил [82].

### **1.3 Риски, обусловленные генетической предрасположенностью к воспалительным заболеваниям пародонта**

Современные успехи молекулярной генетики привели к возможности выделения и изучения генетических маркеров у пациентов с различными заболеваниями в клинической практике, в том числе у стоматологических пациентов [53]. Характерной особенностью молекулярной медицины как науки, основанной на данных о молекулярной структуре генома человека, является ее строго индивидуальный характер, что обеспечивает персонифицированный подход к диагностике и последующему лечению. Другой особенностью является профилактическая направленность, когда полученные задолго до болезни сведения о геноме, могут предупредить развитие заболевания. Известно, что неблагоприятный генетический фон реализуется при взаимодействии с факторами среды, что проявляется формированием патологического фенотипа. Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма. Цитокины определяют сложные межклеточные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток и при этом имеют свой генетический маркер [88, 108]. Цитокины играют существенную роль в контроле всех стадий развития и поддержания воспаления, поэтому анализ регуляции их активности имеет очень большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза многих заболеваний [86].

#### **1.4 Особенности иммунной регуляции в тканях пародонта у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение. Полиморфизм генов интерлейкинов и его роль в воспалительной реакции**

Многие исследователи обращают внимание на важность изучения иммунологических процессов в тканях пародонта при воспалении и ортодонтическом лечении. Так, С.Л. Блашкова с соавт. (2016) указывают на наличие особенностей в иммунной регуляции в тканях пародонта при ортодонтическом лечении. В ходе проведенного ими исследования у 97 пациентов было установлено, что наряду с клиническими методами целесообразно определять уровень ИЛ-1 $\beta$  и  $\alpha$ -дефензина, выполняющих функцию регулятора иммунологических процессов при воспалительных заболеваниях в тканях пародонта [9]. Это положение было также выдвинуто и подтверждено другими авторами [12, 141, 147, 169, 174]. Выявление предрасположенности и степени воспалительного процесса у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении, поможет реализовывать меры профилактики и лечения, улучшить наблюдение и контроль за такими пациентами [180].

ИЛ-1 – цитокин с широким диапазоном биологических и физиологических эффектов, включая генерацию лихорадки, синтез простагландинов, активацию Т-лимфоцитов и продукцию ИЛ-2 [17]. В семейство ИЛ-1 включают ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , рецепторный антагонист ИЛ-1 (ИЛ-R $\alpha$ ), рецепторы ИЛ-1R и ИЛ-18. Это семейство – член суперсемейства, в которое также входят гены, связывающих гепарин ростовых факторов (HBGF), гистактофилина и ингибиторов трипсина. Все они имеют подобные структуры, семейства генов ИЛ-1 и HBGF имеют приблизительно 25% сходство последовательности. Подобие последовательности в пределах подсемейств, кодирующих ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , достаточно высоко – около 70%, но между подсемействами сходства меньше: на уровне ДНК степень гомологии между ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  составляет 45%, тогда как на аминокислотном уровне только 26%. Процессинг функционально неактивного белка-предшественника ИЛ-1 $\beta$  (31 кДа) в активную форму (17 кДа) осуществляется высокоспецифичной цистеиновой протеазой – каспазой-1. Напротив,

IL-1 $\alpha$  синтезируется сразу в активной форме. Биологические эффекты IL-1 $\beta$  реализуются после связывания со специфическим мембранным рецептором IL-1RI. IL-1R $\alpha$  также может связываться с этим рецептором, блокируя эффекты IL-1. Рецептор IL-1RII является рецептором-ловушкой и вместе с IL-1R $\alpha$  выполняет функции подавления активности IL-1 $\beta$ . На основании анализа структуры генов высказано предположение, что ген IL1 $\beta$  произошел из гена IL1 $\alpha$  путем дупликации ДНК в результате обратной транскрипции около 350 млн лет назад. При сравнении последовательностей этих генов и гена IL1RN, кодирующего IL-1R $\alpha$ , возникла гипотеза, что ген IL1RN образован дублированием гена-предшественника прежде, чем образовались гены, кодирующие IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Гены семейства IL-1 локализованы на второй хромосоме. При изучении структуры этих генов было выяснено, что число и распределение экзонов свидетельствует о поразительной консервативности их структурной организации. Ген IL1 $\alpha$  содержит 7 экзонов и 6 интронов. Ген IL1 $\beta$  содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные и 9 интронов, из которых 8 альтернативных. Оба гена имеют нетранслируемые области на 3' и 5' концах. Более того, для них характерна высокая степень гомологии интронных последовательностей, что, как предполагается, играет важную регуляторную роль в экспрессии этих генов. Так, например, интрон 5 содержит последовательность, «чувствительную» к действию глюкокортикоидов, которые являются одними из самых мощных ингибиторов транскрипции IL-1. С другой стороны, в регуляторной области гена IL1 $\beta$  содержится последовательность TATA-бокс, характерная для многих индуцибельных белков. Но ее нет у гена IL1 $\alpha$ .

Равновесие между продукцией, экспрессией и ингибированием синтеза белков семейства IL-1 играет одну из ключевых ролей в развитии, регуляции и течении воспалительного процесса. До выявления ассоциаций повышенной выработки IL-1 с определенными аллелями было известно, что некоторые люди производят более высокие уровни IL-1. Причем склонность к более высокой выработке этого цитокина, выявленная в первом исследовании, сохраняется и в более поздних измерениях, а также имеет тенденцию передаваться по наследству. Исследования послед-

них лет показали, что за измененный характер экспрессии и продукции соответствующих белков ответственны некоторые аллельные ассоциации генов семейства IL-1. Аллель гена IL1 $\alpha$ , несущий точечную замену в области промотора в позиции (-889), ассоциируется с повышенной продукцией этого цитокина. В гене IL18 выявлены замены нуклеотидов в позициях (-656, -607, -137, +113 и +127). Анализ транскрипционной активности выявил, что функциональную значимость имеют замены в позициях (-137)GRC и (-607)CRA, так как они связаны с более низкой продукцией белка. Чаще встречающийся аллель гена IL1RN\*1 содержит четыре tandemных повтора, наиболее значимым из мутантных вариантов является аллель IL1RN\*2, несущий два повтора, остальные варианты этого гена (3, 5 и 6 повторов) встречаются редко. Носительство аллеля IL1RN\*2 связано с повышенным уровнем циркулирующего IL-1R $\alpha$  и уровнем экспрессии мРНК в ходе воспаления. Выявлен ряд точечных маркеров высокопродуцирующего варианта гена IL1 $\beta$ , наследуемых чаще сцепленно (+3953, -3737, -1469, -999). У лиц гомо- или гетерозиготных по высокопродуцирующему аллелю IL1B(+3953)CRT, продуцируется, соответственно, в 4 и 2 раза большее количество этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по не мутантному варианту этого гена. Присутствие в геноме полярных сочетаний IL1B(+3953)+/IL1RN\*2-, IL1B(+3953)-/IL1RN\*2+ и сочетанного носительства IL1B(+3953)+/IL1RN\*2+ может оказывать существенное влияние на соотношение экспрессии и продукции этих белков и являться одной из главных причин дисрегуляции воспалительного ответа.

Причинами разницы в продукции могут быть обусловленные мутацией измененные: скорость транскрипции, стабильность мРНК или качество и активность продуцируемого белка. Описаны два относительно часто встречающихся гаплотипа, ассоциированные с рядом заболеваний, где варианты аллелей генов семейства IL-1 передаются чаще сцепленно.

Таким образом, аллель IL1RN\*2 чаще встречается в ассоциации с нормальным (низкопродуцирующим) аллелем IL1B\*1 и редко присутствует совместно с высокопродуцирующим аллелем - IL1B\*2. Феномен такого наследования объясня-

ется тем, что эти варианты генов, расположенных близко друг к другу, наследуются, как правило, сцепленно. У лиц, гетерозиготных по этим генам, одна из хромосом несет гаплотип IL1B\*1/IL1RN\*2, вторая - IL1B\*2/IL1RN\*1, в результате давая сочетание «1/2»IL1B + «1/2»IL1RN. Очень редко (1–2% популяции) встречается гаплотип IL1B\*2/IL1RN\*2, который является результатом мейотической рекомбинации на участке хромосомы, несущей эти мутации. Данные о носительстве двух одинаковых гаплотипов IL1B\*2/IL1RN\*2 (сочетание «2/2»IL1B + «2/2»IL1RN) в литературе отсутствуют.

Из клинических наблюдений известно, что реализация воспалительного ответа у разных лиц может существенно различаться по интенсивности и продолжительности, у одного больного протекать более остро, агрессивно; у другого иметь затяжной характер и протекать хронически. Причем общие особенности воспалительного ответа у конкретного больного могут проявляться постоянно в течение жизни, независимо от типа воспалительного заболевания [158]. Очевидно, индивидуальный ансамбль аллельных вариантов генов цитокинов может отчасти определять характер воспалительного ответа. По всей видимости, в зависимости от индивидуального ансамбля высоко- или низкопродуцирующих вариантов генов цитокинов, участвующих в реализации воспаления, характер воспалительного ответа может значительно различаться между индивидуумами с полярными генотипами: например, ряд генов провоспалительных цитокинов являются высокопродуцирующими, а противовоспалительных цитокинов – низкопродуцирующими «провоспалительный генотип». В целом, влияние полиморфизма генов IL1B и IL1RN на характер воспаления, вероятно, можно описать в виде следующих тенденций: носительство немутантных вариантов этих генов определяет адекватную продукцию соответствующих белков и регуляцию функционирования системы IL-1; у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону продукции IL-1 $\beta$  воспаление протекает более остро, у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону выработки IL-1Ra воспалительный ответ более продолжителен, что может являться причиной хронизации воспаления.

Кроме того, по-видимому, соотношение продукции IL-1 $\beta$ /IL-1R $\alpha$  у носителей «полярных» генотипов неодинаково на разных стадиях воспалительного ответа. Вследствие этого в литературе имеются конфликтные результаты, в частности, об уровне продукции IL-1R $\alpha$  у носителей варианта IL1RN\*2 или IL-1 $\beta$  у лиц с IL1 $\beta$ (-511). Так, например, в нескольких более ранних источниках сообщается о сниженном или неизменном уровне выработки этого белка при воспалении у носителей IL1RN\*2. Однако в большинстве исследований убедительно доказывается, что этот вариант гена отвечает за повышенную выработку IL-1R $\alpha$ . Причем носительство аллеля IL1RN\*2 связано не только с повышенным уровнем экспрессии этого гена в ходе воспаления, но и с повышенным уровнем циркулирующего IL-1R $\alpha$  у здоровых лиц, а также редуцированной продукцией IL-1 $\alpha$ .

С одной стороны, носительство высоко продуцирующего варианта гена IL1B(+3953) и не мутантного (по маркеру VNTR) гена IL1RN связано с повышенной продукцией кодируемого IL-1 $\beta$  и сниженным содержанием IL-1R $\alpha$  при остром воспалении. У здоровых носителей высоко продуцирующего варианта гена IL1B(+3953) в 2-3 раза выше ЛПС-индуцированная продукция этого цитокина. С другой стороны, при хронизации воспалительного ответа у носителей такого гена уровень продукции IL-1 $\beta$  ниже, чем у лиц с гомозиготным высоко продуцирующим геном IL1RN\*2 и низко продуцирующим геном IL1B\*1.

Такая разница в соотношении продукции IL-1 $\beta$ /IL-1R $\alpha$  при остром и хроническом воспалении согласуется с положением, высказанным М. Nurme с соавт. (2003): уровень IL-1R $\alpha$  в плазме крови скоординирован и совместно регулируется генами IL1 $\beta$  и IL1RN, а носительство IL1RN\*2 ответственно за повышенный уровень как циркулирующего IL-1R $\alpha$ , так и IL-1 $\beta$ , увеличенная активация экспрессии и продукции которого является следствием повышенной выработки IL-1R $\alpha$ . Согласно этой версии, при реализации воспалительного ответа у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону выработки IL-1R $\alpha$  количество этого белка больше, чем необходимо для адекватной реализации воспаления, что вызывает компенсаторное образование еще большего количества IL-1 $\beta$ . При этом и IL-1R $\alpha$  в ответ вырабатывается тоже больше. Таким образом, носительство сочетаний генов

IL1 $\beta$  и IL1RN, определяющих перевес в сторону выработки IL-1Ra, приводит к более продолжительному воспалительному ответу. В целом, также следует учитывать, что в процессе воспаления соотношение продукции IL-1 $\beta$  и IL-1Ra и, соответственно, способности клеток к их выработке, зависит как от степени и протяженности воспалительного ответа, обусловленных, в том числе, генетически, так и от влияния многих других факторов: иммунного статуса, возраста, факторов среды, что существенно усложняет исследование.

Кроме того, согласно концепции тех же авторов, у носителей генотипов «1/2»IL1 $\beta$  + «2/2»IL1RN воспаление, по всей видимости, должно быть не только более продолжительным, но и более интенсивным, что подтверждается полученными результатами тестирования спонтанной и индуцированной продукции IL-1 $\beta$  клетками крови у больных хроническим генерализованным пародонтитом, являющихся носителями таких генотипов. У этих пациентов отмечались наиболее высокие показатели продукции IL-1 $\beta$  и содержания в сыворотке IL-1Ra на фоне обострения заболевания.

### **1.5 Феномен поляризации макрофагов, его влияние на воспалительный процесс и ремоделирование тканей пародонта**

В тканях пародонта, как и в других тканях организма человека имеется система мононуклеарных фагоцитирующих клеток, к которым относят дендритные клетки, моноциты и макрофаги. Моноциты являются крупными зрелыми одноядерными лейкоцитами из группы агранулоцитов с диаметром 18-20 мкм и полиморфным несегментированным ядром, расположенным эксцентрично и имеющим рыхлую хроматиновую сеть. В кровеносное русло они переходят из костного мозга, где циркулируют в течение 12-24 часов, а затем постепенно перемещаются в ткани, одновременно преобразуясь в макрофаги. Размер последних колеблется от 15 до 80 мкм, то есть они больше моноцитов. Форма у них неправильная, меняющаяся, оболочка часто образует ложноножки. Внутри макрофага находится ядро, в нем

могут обнаруживаться фрагменты бактерий, эритроцитов и других клеток, капельки жира.

Основной функцией макрофагов является защита от инфекции [113, 117, 166]. Она реализуется благодаря способности этих клеток фагоцитировать антигены и выделять как про-, так и противовоспалительные медиаторы и эффекторные молекулы, такие, как цитокины, протеазы и их ингибиторы. Макрофаги способствуют не только развитию воспалительной реакции, но и заживлению поврежденных тканей, они участвуют в реакциях адаптивного иммунитета за счет своей способности презентовать антиген [153]. Макрофаги фагоцитируют даже в кислой среде, когда нейтрофилы теряют свою активность.

Макрофаги способны дифференцироваться под влиянием окружающей их среды [50, 177]. Это так называемый процесс их активации или поляризации [114, 120]. Известны два основных вида активации макрофагов: в фенотипы M1 и M2 (классическая и альтернативная активация), а также дополнительные «регуляторные» типы макрофагов и их субпопуляции, происходящие из первых двух видов [165]. Термины «классической» и «альтернативной» активации были предложены в конце прошлого века [126, 179]. В то же время сейчас считается, что эта классификация устарела и вместо нее была предложена новая, в которой учитывается стимулятор, активирующий макрофагальные клетки. Например, M(IL-4), M(IL-10), M(IFN- $\gamma$ ) и т.д. Другая новая предложенная классификация основана на функциональных особенностях разных фенотипов макрофагов в процессе регуляции гомеостаза в ткани. По ней выделяют макрофаги с преобладанием защитной, восстановительной или иммунорегуляторной функции [164]. То есть, согласно этой классификации, макрофаги можно подразделять на классически активированные, восстановительные и регуляторные [138].

В своих публикациях И.Ю. Малышев, говоря об иммунной системе, использует термин «иммунная матрица». Ее он определяет, как шаблон биологического механизма взаимодействия иммунных клеток в ответ на появление патогенного

фактора в целях удаления этого фактора и восстановления гомеостаза. В специализированных «ячейках» такой матрицы находятся разные иммунные клетки: макрофаги M0, M1 и M2, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, Th0-, Th1- и Th2-клетки, В-лимфоциты [Цит. по 93]. Понятие «иммунная матрица» может помочь конкретизировать клеточный состав и клеточные взаимосвязи при развитии адекватного и нарушенного иммунного ответа на самые разные патогенные факторы.

Классическая активация макрофагов из M0 в фенотип M1 происходит под влиянием трех видов стимулов:

- гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ), секретируемого такими клетками, как цитотоксические Т- лимфоциты, Т-хелперы (Th1), и натуральные киллеры (NK);
- липополисахаридов (LPS) или компонентов клеточной мембраны Грамм-отрицательных бактерий;
- гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), который способствует продукции провоспалительных цитокинов [121].

В обзоре, посвященном факторам репрограммирования макрофагов в легких С.В. Лямина с соавт. (2011) привели сведения о том, что таким уникальным и универсальным фактором является сурфактантный белок D [62]. В исследованиях *in vitro* было показано, что поляризованные макрофаги могут быть вновь деполаризованы до M0 при культивации в течение 12 суток в среде без цитокинов. И, наоборот, поляризованы в другой фенотип после культивации в среде с соответствующими факторами активации [181].

Макрофаги фенотипа M1 секретируют провоспалительные цитокины: IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-18, фактор некроза опухоли (TNF), главный комплекс гистосовместимости II класса (MHC-II), CD68 маркер и костимуляторные молекулы CD80 и CD86. Такие макрофаги увеличивают экспрессию супрессора цитокинового сигналинга – внутриклеточного белка SOCS3 и активируют индуцибельную синтазу оксида азота (NOS2 или iNOS), производящую NO [58, 130]. Поэтому они усиливают воспалительный процесс в ткани. Обменные процессы в них проходят по гликолитическому пути. В воспаленной ткани пародонта макрофаги M1-типа преимущественно имеют округлую форму.

Альтернативная активация макрофагов приводит к формированию их фенотипа M2. В качестве стимуляторов такой активации могут выступать IL-4, IL-10 и IL-12, IL-13, CSF-1, TGF- $\beta$ , а также грибковая и гельминтная инфекция [150]. Эта популяция макрофагов фенотипически характеризуется экспрессией макрофагального маннозного рецептора (MMR или CD206) [149], а также представителей макрофагального галактозного С-типа лектиновых рецепторов MGL1 и MGL2 [175].

Таким образом, сигналы из микроокружения регулируют метаболизм и функцию макрофагов [133, 182]. Было определено, что различный метаболизм фенотипов макрофагов M1 и M2 необходим для удовлетворения их биоэнергетических потребностей [183]. Активация макрофагов при помощи таких стимулов, как липополисахариды [157] и интерферон I типа [172], вызывает в них переход метаболизма от окислительного фосфорилирования к гликолизу. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ) облегчает этот метаболический сдвиг, присовокупляясь к элементам, ответственным за гипоксию в его генах-мишенях [163], таких как, например, транспортер глюкозы GLUT1 [129] и гены ферментов гликолиза. В результате активность цикла трикарбоновых кислот снижается, а продукция лактата через пентозофосфатный путь увеличивается [140]. Соответственно усиливается продукция пуринов и пиримидинов. Последние включаются в биосинтез в активированной клетке, а также обеспечивают продукцию НАДФ для фермента НАДФ-оксидазы, что в конечном итоге приводит к образованию в ткани свободных радикалов [125].

Макрофаги фенотипа M2 в противоположность гликолитическому метаболизму макрофагов фенотипа M1, используют окислительный метаболизм [183]. Альтернативную активацию макрофагов в фенотип M2 поддерживают при  $\beta$ -окислении жирные кислоты в случае их соединения с такими рецепторами ядер, как PPAR $\gamma$  и PPAR $\delta$ . Именно они вместе с сигнальным преобразователем и активатором транскрипции участвуют в транскрипционном контроле альтернативной активации макрофагов [128]. В макрофагах фенотипа M2 продуктами метаболизма аргинина являются орнитин и полиамины, в то время как в макрофагах M1-типа – оксид азота и цитруллин. M2-макрофаги, продуцирующие орнитин, активируют пролиферацию клеток и заживление ткани посредством полиаминов, фиброза или

иных регенеративных функций [173]. Они способны в тканях пародонта активировать ангиогенез, фибробласты и гладкомышечные клетки, привлекать в зону воспаления эозинофилы. Различия между двумя типами макрофагов также заключаются в метаболизме железа и глюкозы [122].

Популяция макрофагов M2 более гетерогенна [167]. Ряд авторов выделяют M2-подобные макрофаги: M2 $\alpha$  и M2 $\beta$  и т.д., имеющие много общего с макрофагами M2-типа. Известно, что M2 $\alpha$  способны избирательно активировать индукцию хемокиновых лигандов CCL24, CCL27, CCL18 и CCL22, ингибируя в то же время гамма-интерферон. А макрофаги M2 $\beta$  экспрессируют высокий уровень IL-10 и низкий IL-12. Также существенно различается фагоцитарная и миграционная активность M1 и M2 фенотипов макрофагов [60].

Ш.Л. Шиманский с соавт. (2015) в экспериментальном исследовании на модели гингивита у мышей разных генетических линий также пришли к выводу, что генетическая предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта обусловлена тенденцией макрофагов к формированию провоспалительного M1 фенотипа [111]. Тот же автор в клиническом исследовании (2016) при использовании методики репрограммирования макрофагов у больных хроническим генерализованным пародонтитом обнаружил, что эта методика приводит к статистически значимому уменьшению показателей зубного налета и кровоточивости десны [110]. В похожем клиническом исследовании Е.И. Будашова с соавт. (2017) помимо выраженного уменьшения кровоточивости десны у больных хроническим пародонтитом обнаружили также снижение уровня неоптерина в смешанной слюне – маркера высокой активности провоспалительных макрофагов [10].

Важная роль в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, а также повышенные антимикробные свойства макрофагов, активированных антигенами бактерий, подталкивают к мысли, что поведение патогенов будет подчинено стремлению осуществить реполяризацию макрофагов в выгодный для их выживания фенотип. В результате нескольких исследований транскриптома было установлено,

что макрофаги принимают участие в общем ответе на внедрение патогена, в частности, в ткани пародонта, что включает в себя активацию общего профиля экспрессии генов [151]. Так, в исследовании, изучившем транскриптом макрофагов в ответ на обработку бактериями и их компонентами и фокусирующийся на генах, которые вовлечены в поляризацию макрофагов, была обнаружена общая программа ответа, которая включает повышенную экспрессию M1-ассоциированных генов, а также цитокины IL-6, IL-12, IL-1 $\beta$ , TNF, рецепторы цитокинов IL-7R и IL-15 $\alpha$ , хемокины CCL2, CCL5, CXCL8 и хемокиновый рецептор CCR7. Обычно такую программу активации макрофагов в фенотип M1 ассоциируют с защитой от бактериальной инфекции. Однако, несколько патогенных бактерий, особенно с внутриклеточной локализацией, уже выработали механизм, препятствующий поляризации макрофагов в фенотип M1, для того чтобы повысить свою жизнеспособность [161].

Смена фенотипа одного типа клеток влияет на фенотип других клеток матрицы. Например, макрофаги M1 способствуют программированию клеток Th0 в фенотип Th1, а макрофаги M2 – в фенотип Th2. После этого цитокины Th1 могут усиливать программирование M1, а цитокины Th2 – фенотипа M2.

Активация макрофагов и врожденный иммунный ответ обеспечивают только первую, неспецифическую реакцию организма на вторжение патогенных микроорганизмов. Для успешного удаления патогена необходим запуск специфического адаптивного иммунного ответа либо по клеточному Th1, либо по гуморальному Th2 типу. При реализации Th1 звена иммунного ответа в основном обезвреживаются вирусы, бактерии и раковые клетки, а Th2 – экстраклеточные паразиты и токсины [165]. Данные литературы позволяют считать, что фенотип макрофагов не только определяет характер врожденного иммунного ответа, но и в значительной мере предопределяет выбор между развитием Th1 или Th2 иммунными ответами [47]. То есть M1 фенотип макрофагов и их провоспалительные цитокины стимулируют развитие Th0-клеток в Th1-клетки, а M2-фенотип макрофагов и их противовоспалительные цитокины – в Th2 [61].

Таким образом, макрофаги – это гетерогенная популяция клеток, которые обладают пластичностью и активно реагируют на изменения в системе микроокружения. IFN- $\gamma$  и LPS индуцируют приобретение макрофагом свойств и метаболизма, характерных для M1 фенотипа (в том числе секреции провоспалительных цитокинов), а CSF-1, IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  и IL-13 индуцируют приобретение макрофагами характеристик фенотипа M2.

Метод репрограммирования макрофагов может быть полезен не только в лечении воспалительных заболеваний пародонта, но и при проведении ортодонтического лечения. D. He с соавт. (2015) в эксперименте на крысах показали, что искусственное увеличение пропорции макрофагов фенотипа M2 в их популяции в области тканей пародонта на верхней челюсти существенно замедляет процесс резорбции корней. Для репрограммирования макрофагов в фенотип M2 использовали аутологичную сыворотку, содержащую ингибитор фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и IL-4. Авторы убедительно продемонстрировали это с применением гистологического, гистохимического и иммуноферментного исследований [146].

C. Kirschneck с соавт. (2017) провели экспериментальное исследование по ортодонтическому перемещению зубов при пародонтите, в котором определяли ряд генов-кандидатов, используя четыре разных алгоритма и оценивали их роль в развитии и прогрессировании воспалительного заболевания под влиянием ортодонтических сил. Было установлено, что пептидилпролилизомераза A, ТАТА-связывающий белок и рибосомный белок 22 наиболее стабильно экспрессируются в этих условиях. Исследование продемонстрировало, что такое молекулярно-генетическое исследование неопределимо в прогнозировании состояния тканей пародонта при ортодонтическом лечении [154].

Таким образом, методика репрограммирования макрофагов, как показывает анализ литературы, может успешно использоваться в лечении хронических воспалительных заболеваний. Применение метода в составе комплексного пародонтологического лечения – это еще одно перспективное и патогенетически обоснованное

направление в развитии современной пародонтологии. Оно позволит управлять иммунным ответом организма в процессе лечения, что наиболее актуально в случае с хроническим пародонтитом или его агрессивными формами.

## 1.6 Резюме

Современные подходы к профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта в идеале должны предусматривать в составе комплексных профилактических и лечебных мероприятий два обязательных компонента, действующих одновременно в одном направлении – на снижение вирулентности и агрессивности пародонтопатогенной микрофлоры полости рта. Это, с одной стороны – предупреждение и подавление патогенной микрофлоры полости рта при желательном сохранении нормобиоза. А с другой стороны – усиление защитных сил тканей пародонта и организма в целом. Имея дело с пациентами ортодонта следует учитывать два серьезных отягчающих лечение факторов. Первый из них – это то, на чем сходятся практически все исследователи: в процессе лечения современной несъемной ортодонтической аппаратурой гигиеническое состояние полости рта неизбежно ухудшается и, следовательно, агрессивность микробных патогенов увеличивается. Как показывает опыт, индивидуальная коррекция гигиены полости рта, особенно у взрослых пациентов и регулярно проводимая профессиональная гигиена не всегда способны справиться с этой проблемой. Второй фактор – настойчивое желание больных максимально сократить сроки лечения, дабы быстрее добиться желаемого эстетического результата. Поэтому далеко не все больные, имеющие воспалительные заболевания пародонта согласны сначала на их длительное лечение и только потом на лечение ортодонтическое. К тому же, именно такие пациенты врача-ортодонта являются особенно проблемными. Если у них уже имеется гингивит или пародонтит, то это означает скорее всего то, что у них неудовлетворительная гигиена полости рта. Но есть еще и пациенты, имеющие генетическую предрасположенность, обусловленную полиморфизмом генов интерлейкинов. В этих случаях задача врача-ортодонта усложняется. Анализ литературных источников показал,

что на сегодняшний день нет достаточно обоснованной концепции и алгоритма ведения больных воспалительными заболеваниями пародонта врачом-ортодонтом с учетом всех вышеперечисленных рисков и проблем. Кроме того, практикующие врачи, к сожалению, не могут предложить своим пациентам современные методы одновременного эффективного влияния на микрофлору полости рта и факторы местной защиты тканей пародонта. Именно этим обусловлен наш интерес к поставленной проблеме.

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Дизайн исследования

Исследование было спланировано и проведено, как открытое клинико-лабораторное проспективное контролируемое исследование, проведенное с участием пациентов, проходящих ортодонтическое лечение. Основными клиническими базами для проведения исследований явились кафедра пародонтологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России и ООО «МедЛайф» (г. Москва). Оно было одобрено этическим комитетом ТГМУ 26.02.2018 г. Исследование основывалось на принципах персонифицированного подхода к прогнозированию, профилактике и лечению патологии тканей пародонта, а также на принципах доказательной медицины [100, 105].

В процессе планирования исследования были выделены три основных этапа ортодонтического лечения больных, которым, с нашей точки зрения, исходя из результатов анализа литературных источников, необходимо было уделить внимание. Первый этап – подготовка к ортодонтическому лечению и прогнозирование ВЗП в ходе его реализации. Второй этап – профилактика ВЗП в связи с проводимым ортодонтическим лечением, и третий этап – лечение развившихся ВЗП в ходе ортодонтического лечения или имеющихся до его проведения.

Из числа всех обследованных и реализующих ортодонтическое лечение пациентов были сформированы две группы: основная и сравнения. В связи с тем, что на первом этапе подготовки к ортодонтическому лечению мы проводили генетические и молекулярно-биологические исследования с целью выявления персональной предрасположенности к ВЗП (риска развития ВЗП), в обеих группах больных также были выделены по две подгруппы: с имеющимся персональным риском развития

ВЗП и без него. Таким образом, всего было сформировано 2 основных подгруппы больных и 2 подгруппы сравнения (таблица 2.1). Объем выборки в подгруппах определяли методом статистического планирования исследований.

### *Рабочая гипотеза исследования*

Толчком к исследованию и мотивом его проведения явилась гипотеза, выдвинутая в ходе проведения метаанализа информационных источников и анализа имеющегося клинического опыта по ортодонтическому лечению больных. Эта гипотеза представляет собой базирующееся на достижениях современной науки представлении, что, во-первых, имеется персональная предрасположенность у каждого человека к развитию ВЗП независимо от проводимого ортодонтического лечения, а во-вторых, эффективность такого лечения существенно зависит от проведения своевременных комплексных профилактических и лечебных мероприятий, оцениваемых с помощью известных методов контроля метаболизма биопленки полости рта, и включающих на фоне использования противомикробных препаратов (в том числе нанолекарств) современные методы повышения резистентности организма к инфекции.

## **2.2 Материал исследований**

Масштабное клинико-лабораторное мультицентровое исследование было реализовано в ООО «МедЛайф» на протяжении 2013–2018 гг. Клинические исследования, в основном, были проведены в стоматологических кабинетах ООО «МедЛайф», а лабораторные - на кафедре пародонтологии и в клинико-диагностической лаборатории ТГМУ.

Для решения поставленных перед исследованием задач и его научного планирования нами было проведено предварительное исследование, направленное на оценку распространенности полиморфизма генов интерлейкинов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в популяции больных, которым требовалось ортодонтическое лечение в возрастном диапазоне от 25 до 40 лет. Первоначально было обследовано 300 человек. Однако, исходя из результатов этого предварительного исследования, мы пришли к выводу,

что для полноценного формирования подгрупп, в которых возможно статистическое сравнение полученных результатов, необходимо дополнительно к выявленным больным с полиморфизмом генов добавить еще не менее 35 человек с этой патологией. Поэтому нам пришлось дополнительно провести молекулярно-генетическое обследование еще 350 пациентов. Таким образом, на первом этапе был проведен скрининг 650 человек, имеющих ортодонтическую патологию.

В результате предварительного исследования была сформирована когорта пациентов, имеющих воспалительные заболевания пародонта (пародонтит легкой и средней тяжести) на фоне ортодонтической патологии (200 человек). В том числе 89 больных, имеющих полиморфизм генов интерлейкинов.

#### Критерии включения пациентов основной группы и группы сравнения в исследование

В основную и группу сравнения были включены добровольцы в возрасте от 25 до 40 лет обоего пола русской национальности (европеоидная группа), которым требовалось ортодонтическое лечение с помощью брекет-систем, фиксированных вестибулярно, в связи со скученностью зубов по первому классу во фронтальном отделе, со смешанным биотипом (см. раздел 2.4). Как показывает опыт, именно в этом возрастном диапазоне преобладают взрослые пациенты, которым требуется проведение ортодонтического лечения. Все обследованные имели хронический генерализованный пародонтит легкой или средней степени тяжести. Диагноз ставили на основании пародонтологического исследования.

#### Критерии не включения пациентов в исследование

Генетически обусловленные системные заболевания, в том числе системные заболевания соединительной ткани; острые и хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет и другие заболевания эндокринной системы, анемия, хронические болезни дыхательной и сердечно-сосудистой систем); острые и хронические инфекционные и вирусные заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция, гепатит всех видов, сифилис; эндокринная патология; онкологические заболевания в любой фазе; беременность и лактация; психические расстройства; оперативные вмешательства в полости рта или иное хирургическое лечение;

агрессивные формы воспалительных заболеваний пародонта; гингивит, пародонтит тяжелой степени, отсутствие добровольного информированного согласия на проведение исследования.

#### Критерии исключения пациентов из исследования

Добровольный отказ от участия в исследовании на любом этапе; несоблюдение пациентом регламента исследования; приобретение пациентом хронических соматических, специфических инфекционных заболеваний в период исследования; установление факта беременности. Всем без исключения пациентам была предоставлена для ознакомления полная информация о проводимом исследовании в устной и письменной форме, после чего ими подписывалась форма информированного согласия на участие в исследовании.

В таблице 2.1 приведено распределение пациентов, участвовавших в исследовании по группам и подгруппам после проведения исследований на полиморфизм генов интерлейкинов. Подгруппы, в которых использовался символ «О» относились к основной группе обследованных, где мы применяли предложенные нами лечебно-профилактические мероприятия. А в подгруппах, где использовался символ «С», использовались традиционные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта (группа сравнения).

Каждая из групп также была разделена по признаку наличия или отсутствия полиморфизма генов интерлейкинов. Те подгруппы, в названии которых применялся символ «Х» состояли из пациентов, не имеющих выявленного полиморфизма генов интерлейкинов, а подгруппы, в которых использовался символ «У» состояли из пациентов, имеющих этот генетический недостаток.

В дальнейшем, при планировании исследования нам пришлось выделенные подгруппы еще дополнительно разделить для выявления статистически значимых различий при проведении динамических исследований. Поскольку ортодонтическое лечение с использованием брекет-систем не проводится в сроки меньше 6 месяцев, мы именно этот период выбрали для оценки эффективности предложенных нами лечебно-профилактических процедур.

Таблица 2.1 – Распределение обследованных пациентов по группам и подгруппам после проведения исследований на полиморфизм генов интерлейкинов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$

Группы и подгруппы пациентов		Наличие подтвержденной предрасположенности к ВЗП	Число пациентов (n)		
			Мужчины	Женщины	Всего
Основная	«ОХ»	–	31	49	80
	«ОУ»	+	26	36	62
Сравнения «С»	«СХ»	–	13	18	31
	«СУ»	+	11	16	27
Всего			81	119	200

То есть, исследования проводили дважды: первый раз до начала ортодонтического лечения, спустя не менее 7 суток после проведения санационных мероприятий и профессиональной гигиены полости рта. А второй раз – по истечении 6 месяцев ортодонтического лечения и применения предложенных мероприятий. Поскольку алгоритм проведения лечебно-профилактических процедур, предложенных нами, предполагал использование двух методов («бинарное терапевтическое воздействие», см. раздел 2.5), мы выделили в основной группе среди сформированных подгрупп больных еще по 3 подгруппы, которые отличались комплексом используемых лечебно-профилактических мероприятий. Подгруппы, в названиях которых присутствовал символ «Н», использовали только ротовые ванночки с противомикробным нанодисперсным препаратом «НанАргол». Подгруппы, в названиях которых присутствовал символ «М», проводили только курсы подслизистых инъекций аутологичной обедненной клетками сыворотки крови. А в подгруппах, в которых присутствовал символ «К», реализовывалось совместное применение ротовых ванночек и инъекций сыворотки (таблица 2.2).

Таким образом, после проведения молекулярно-генетического обследования 650 человек мы сформировали 2 группы: основную и группу сравнения, которые содержали несколько подгрупп.

В основной группе было 6 подгрупп, отличающихся между собой по двум признакам – наличию или отсутствию полиморфизма генов интерлейкинов, а также по использованным в ходе реализации ортодонтического лечения предложенных нами лечебно-профилактическим мероприятиям. Группа сравнения имела две подгруппы, отличающиеся только по наличию или отсутствию полиморфизма генов интерлейкинов. У них проводили одинаковые традиционные, предусмотренные клиническими рекомендациями, методы профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Таблица 2.2 – Распределение обследованных пациентов по группам и подгруппам при проведении профилактических и лечебных мероприятий

Группы и подгруппы пациентов		Наличие подтвержденной предрасположенности к ВЗП	Проводимые мероприятия				Число пациентов (n)		
			НанАргол	Методика репрограммирования макрофагов (МРМ)	НанАргол + МРМ	Рекомендованные STAR	Мужчины	Женщины	Всего
Основная	«ОХ»	-	«ОХН»				10	18	28
				«ОХМ»			10	15	25
					«ОХК»		11	16	27
	«ОУ»	+	«ОУН»				8	12	20
				«ОУМ»			9	12	21
					«ОУК»		9	12	21
Сравнения «С»	«СХ»	-				+	13	18	31
	«СУ»	+				+	11	16	27
Всего							81	119	200

Всего в составе выделенных подгрупп, таким образом, за период проведения диссертационного исследования было обследовано 200 пациентов, проходящих ортодонтическое лечение, в том числе 144 пациента с пародонтитом легкой степени и 56 – с пародонтитом средней степени тяжести (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Распределение обследованных пациентов по степени тяжести пародонтита (абс., %)

Подгруппы пациентов	Число пациентов с диагнозом		Всего в подгруппах
	Пародонтит легкой степени	Пародонтит средней степени	
«ОХН»	<b>19</b> (67,9%)	<b>9</b> (32,1%)	<b>28</b> (100%)
«ОХМ»	<b>18</b> (72,0%)	<b>7</b> (18,0%)	<b>25</b> (100%)
«ОХК»	<b>21</b> (77,8%)	<b>6</b> (22,2%)	<b>27</b> (100%)
«ОУН»	<b>13</b> (65,0%)	<b>7</b> (35,0%)	<b>20</b> (100%)
«ОУМ»	<b>16</b> (76,2%)	<b>5</b> (23,8%)	<b>21</b> (100%)
«ОУК»	<b>16</b> (76,2%)	<b>5</b> (23,8%)	<b>21</b> (100%)
«СХ»	<b>22</b> (71,0%)	<b>9</b> (19,0%)	<b>31</b> (100%)
«СУ»	<b>19</b> (70,4%)	<b>8</b> (29,6%)	<b>27</b> (100%)
Всего	<b>144</b> (72,0%)	<b>56</b> (28,0%)	<b>200</b> (100%)

Учитывая тот факт, что лечение проводилось по одинаковой схеме и для оценки эффективности лечения использовались одинаковые критерии независимо от степени тяжести пародонтита, в дальнейшем разделение на подгруппы в зависимости от пародонтологического диагноза не проводилось.

На рисунке 2.1 приведена логико-дидактическая схема проведенного исследования.

**Этап I. Скрининг пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении. 650 пациентов**

- Выявление генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта у пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении (молекулярно-генетическое исследование) - Комплексная оценка состояния тканей пародонта

**Этап II. Оценка эффективности предложенного комплекса лечебных мероприятий у пациентов с хроническим пародонтитом, проходящих ортодонтическое лечение. 200 пациентов**

- разделение на основную группу и группу сравнения

Группа О – 142 пациента

Группа С – 58 пациентов

- разделение на подгруппы по наличию генетической предрасположенности

ОХ – 80 пациентов

ОУ – 62 пациента

СХ – 31 пац.

СУ – 27 пац.

- разделение на подгруппы в зависимости от лечебных мероприятий

ОХН -  
28

ОХМ -  
25

ОХК-27

ОУН -  
20

ОУМ-  
21

ОУК  
- 21

Через 7 дней после фиксации ортодонтической аппаратуры:  
- Оценка пародонтологического статуса, в т.ч. с использованием диагностической системы Florida Probe. - Молекулярно-генетическое исследование микрофлоры. Биохимические и иммунологические исследования  
- Гистоморфологическое исследование

- проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий через 1, 3 и 5 месяцев после фиксации ортодонтической аппаратуры

ОХН -28	ОУН - 20	ОХМ - 25	ОУМ - 21	ОХК-27	ОУК - 21	СХ – 31	СУ – 27
- профессиональная гигиена - НанАргол – 3 курса по 15 дней		- профессиональная гигиена - аутосеротерапия – 3 курса по 3 инъекции		- профессиональная гигиена - НанАргол – 3 курса по 15 дней - аутосеротерапия – 3 курса по 3 инъекции			- профессиональная гигиена - ротовые ванночки с раствором хлоргексидина биглюконата

Оценка результатов лечения через 6 месяцев после фиксации ортодонтической аппаратуры  
- Оценка пародонтологического статуса, в т.ч. с использованием системы Florida probe

-	Молекулярно-генетическое исследование микрофлоры
-	Биохимические и иммунологические исследования
-	Гистоморфологическое исследование

Рисунок 2.1 – Логико-дидактическая структура проведенного исследования

## 2.3 Методы исследования

Для решения поставленных перед диссертационным исследованием задач и получения максимально возможной репрезентативной информации мы спланировали и реализовали у обследованных больных проведение комплекса клинических, молекулярно-биологических, иммуно-биохимических и гистоморфологических исследований, среди которых постарались использовать наиболее современные и информативные методы. Их выбор был обусловлен результатами анализа литературных источников и возможностями доступных для нас лабораторий, диагностического оборудования и специалистов.

### 2.3.1 Клинические методы исследования

Комплекс клинических методов исследований включал в себя помимо специфических методов, используемых при планировании ортодонтического лечения, методы субъективного обследования (выяснение жалоб и сбор анамнеза), а также объективных методов исследования: стоматологического осмотра, пародонтологического обследования, рентгенологических методов.

*Беседу с больными* с целью выяснения жалоб и анамнеза проводили традиционно, обращая особое внимание на жалобы со стороны эстетики и тканей пародонта. При оценке анамнестических данных учитывали сформулированные критерии включения и не включения больных в исследование.

*Стоматологический осмотр* проводили традиционно с использованием основных стоматологических инструментов и аппаратов. Определяли индекс КПУ,

учитывали число отсутствующих зубов и замещенных ортопедическими конструкциями. Оценивали прикус, наличие аномалий прикуса и положения зубов. Ортодонтический диагноз ставили исходя из анализа комплекса диагностических данных.



Рисунок 2.2 – Компьютерная диагностическая система «Florida probe»

Пародонтологическое обследование проводили с целью максимальной объективизации с помощью компьютерной диагностической системы «Florida probe» (рисунок 2.2), позволяющей в полуавтоматическом режиме при стандартизированной оценке глубины пародонтальных карманов получать данные сразу о нескольких показателях, характеризующих состояние тканей пародонта: индексе зубного налета, степени кровоточивости десны, наличии рецессии десны, поражении фуркаций корней зубов, гноетечении из пародонтальных карманов, подвижности зубов, глубине пародонтальных карманов, измеряемой в 6 точках в области каждого зуба [90].

Из числа перечисленных в результатах нашего исследования были использованы только несколько, наиболее информативных и позволивших нам получить информацию о реальной клинической картине в полости рта у обследованных пациентов. Из числа прочих мы выбрали 3 показателя, полученных с помощью диагностической системы: индекс зубного налета, степень кровоточивости десны и средняя у больного глубина пародонтальных карманов.

*Индекс зубного налета* оценивали по 4-бальной системе, исходя из представленных в таблице 2.4 и на рисунке 2.3 критериев.

Из числа 6 результатов измерения глубины пародонтальных карманов в области каждого зуба выбирали и учитывали наиболее большой.

Таблица 2.4 – Критерии оценки налета на видимых поверхностях зубов при использовании диагностической компьютерной системы «Florida probe»

Оценка (баллы)	Критерии оценки	
	При использовании красителя	Без красителя
0	Отсутствие окрашивания поверхности	Кончик зубоорачебного зонда при зондировании десневой борозды чистый
1	Окрашено не более 1/3 поверхности	Все мягкие зубные отложения удаляются кончиком зубоорачебного зонда из зубодесневой борозды одномоментно
2	Окрашено от 1/3 до 2/3 поверхности	Мягкие зубные отложения удаляются из зубодесневой борозды и пришеечной части коронки зуба лишь при двух – трех движениях зондом
3	Окрашено более 2/3 поверхности	Обильные мягкие зубные отложения лежат в пришеечной части коронки зуба пластом, прикрывая зубодесневой желобок и край десны, либо наличие на поверхности твердых зубных отложений, не удаляемых зубоорачебным зондом

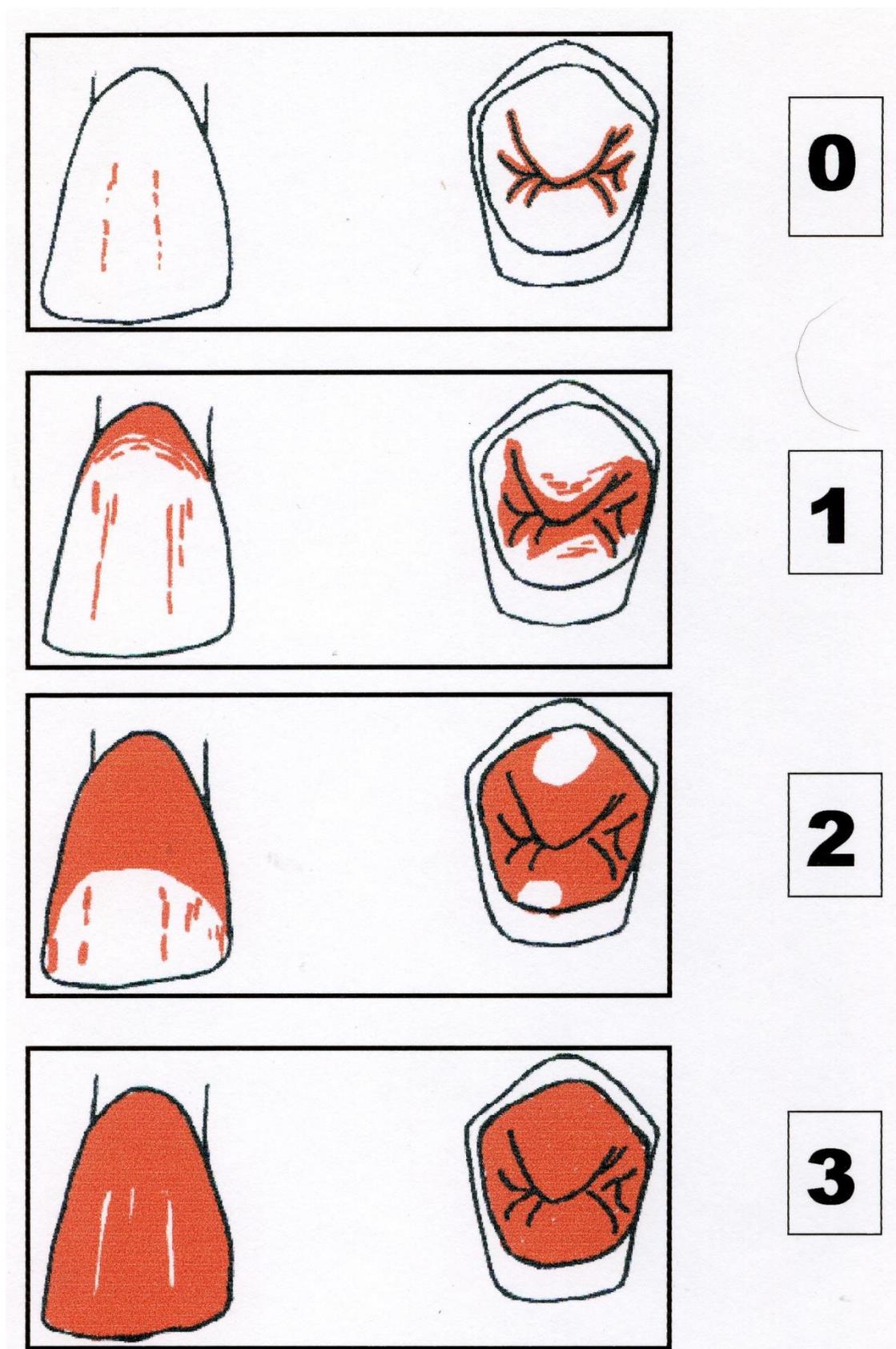


Рисунок 2.3 – Визуальные критерии оценки зубного налета на видимых поверхностях зубов при использовании диагностической компьютерной системы «Florida probe»

*Степень кровоточивости десны оценивали также по 4-бальной системе со-*

гласно критериям, предложенным Н. Loe и J. Silness (1963) в индексе гингивита (GI).

Среднее значение *глубины пародонтальных карманов* у конкретного больного рассчитывали, как сумму измеренных глубин карманов в области каждого зуба, деленную на число имеющихся зубов. Из шести точек оценки глубины кармана в области каждого зуба учитывали наибольшее значение.

*Рентгенологические методы* исследования проводили как каждому пациенту, так по показаниям и дополнительно некоторым больным. К обязательным исследованиям относились методы панорамной рентгенографии челюстей. Ортопантомограммы делали каждому пациенту для уточнения диагноза. По показаниям проводили телерентгенографическое исследование или компьютерную томографию. В ряде случаев использовали внутриротовую рентгенографию зубов.

### **2.3.2 Лабораторные методы исследований**

Среди лабораторных методов исследования, выбранных нами для использования, были молекулярно-биологические и генетические, иммуно-биохимические и гистоморфологические.

#### **2.3.2.1 Молекулярно-биологическое и генетическое исследования**

Определение полиморфизма генов провоспалительных интерлейкинов IL1 $\alpha$  и IL1 $\beta$  проводили с помощью ПЦР-методики в «реальном времени». Выбор именно этих интерлейкинов для исследования обусловлен тем, что по данным литературных источников, особенно, последних лет, именно полиморфизм генов интерлейкинов IL1 $\alpha$  и IL1 $\beta$  характерен для больных пародонтитом (см. главу 1). При наличии других сопутствующих местных факторов, каковыми могут выступать неудовлетворительная гигиена полости рта, аномалии прикуса и положения зубов, или проводимое ортодонтическое лечение, развитие пародонтита неизбежно. Исследо-

вания последних лет показали, что за измененный характер экспрессии и продукции соответствующих белков ответственны некоторые аллельные ассоциации генов семейства IL-1. В частности, выявлен ряд точечных маркеров гена IL-1 $\alpha$  и  $\beta$ : -3737, -1469, -999, -511, -31, +3953, +3962, однако наиболее изученными являются два полиморфизма гена IL-1 $\beta$ : в промоторной части в положении -511 (С-511Т) и в 5-м экзоне (С3953Т), ассоциированные с измененной экспрессией.

Для исследований использовали наборы праймеров и зондов «TaqMan» для детекции однонуклеотидного полиморфизма гена IL1 $\alpha$  генома человека (Applied Biosystems, кат. № 4351379) на 300 определений и набор праймеров и зондов «TaqMan» для детекции однонуклеотидного гена IL1 $\beta$  генома человека (Applied Biosystems).

Исследование состояло из следующих этапов:

1. Пробоподготовка – выделение ДНК из цельной крови;
2. ПЦР-амплификация;
3. Детекция – электрофорез и гель-документирование.

В качестве биологического материала для исследования использовали венозную кровь, взятую в пробирки с 0,5% раствором калиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Выделение ДНК проводили с использованием реагентов PROTRANS DNA Box 500.

*Изучение ДНК основных пародонтопатогенов* в пробах из пародонтальных карманов осуществляли с помощью специального набора для выявления условно-патогенных микроорганизмов полости рта методом ПЦР в режиме «реального времени» «Пародонтоскрин» (ДНК-Технология, Россия). Состав этого набора позволяет выявлять и проводить количественный анализ основных пародонтопатогенов, участвующих в развитии воспалительных заболеваний пародонта: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromorans gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* и *Candida albicans*.

Забор материала для исследований осуществляли с помощью стерильных бумажных штифтов, которые вводили в пародонтальные карманы на 20 с, затем их помещали в транспортные пробирки Eppendorf и переносили в лабораторию.

### 2.3.2.2 Биохимические и иммунологические исследования

Концентрацию *эластазы нейтрофилов* в ротовой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Human PMN Elastase Platinum ELISA», производства Bender MedSystems GmbH, Австрия.

*Тиоловый статус* сыворотки крови и ротовой жидкости определяли фотометрическим методом с использованием тест-системы «Thiol status / Sulfhydryl status assay», производства «Immundiagnostik AG», Германия.

*НСТ-тест* заключается в цитохимическом выявлении темно-синих гранул диформаза, которые образуются в цитоплазме нейтрофилов в результате восстановления нитросинего тетразолия (НСТ, желтого цвета) вследствие активации кислородзависимой биоцидности фагоцитов.

Спонтанный (базальный) НСТ-тест указывает на степень активации кислородзависимых механизмов фагоцитов под влиянием внутренних причин, например, инфекции.

Индуцированный (стимулированный) НСТ-тест указывает на потенциальную способность нейтрофилов к активации под действием внешних факторов (бактерий *Staphylococcus aureus* и их продуктов (зимозана, пирогенала).

Ход исследования представлен в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Ход исследования по оценке НСТ-теста сыворотки крови

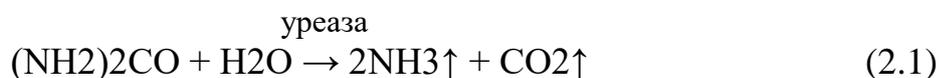
№	Название этапа	Процесс	Длительность (мин.)
1	Маркировали пробирки	1) спонтанный тест, 2) индуцированный тест	1
2	Приготовливали суспензии микроорганизмов ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	Культуру микроорганизмов суспензировали в 2 мл ФСБ (фосфатно-солевом буфере)	5

3	Стандартизировали оптическую плотность суспензии микроорганизмов	Измеряли оптическую плотность суспензии микроорганизмов (Е) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Screen Master» (Hospitex diagnostics, Италия) ( $\lambda=546$ нм, $l=1$ см) и устанавливали её $E = 1,0$	5
4	Приготовливали 0,2% раствор НСТ (нитросинего тетразолия-п (хлорид) (США)	Взвешивали 10 мг НСТ на торсионных весах; растворяли навеску в 5 мл ФСБ; нагревали раствор на водяной бане до полного растворения	5
5	Приготовливали реакционные смеси	В пробирку для постановки спонтанного теста вносили 0,5 мл стабилизированной (гепарином, цитратом натрия) крови, 0,25 мл ФСБ и 0,25 раствора НСТ.  В пробирку для постановки индуцированного теста вносили 0,5 мл стабилизированной (гепарином, цитратом натрия) крови, 0,25 мл стандартизированной по Е суспензии микроорганизмов и 0,25 раствора НСТ	5
6	Инкубировали пробирки с реакционными смесями	Обе пробирки инкубировали в термостате при 37°C с периодическим перемешиванием	30
7	Приготовливали мазки	Из материала каждой пробирки Приготовливали по два мазка	5
8	Окрашивали мазки	0,2 % раствором динатриевой соли эозина, приготовленным на ФСБ (фосфатно-солевом буфере) (нейтрофилы окрашивали в розово-красный цвет)	30
9	Определяли НСТ положительных нейтрофилов в %	Микроскопировали мазки с масляной иммерсией при увеличении $\times 1000$ . Подсчет количества нейтрофилов, содержащих гранулы восстановленного диформаза (фиолетового цвета) любого размера (НСТ-положительные клетки) на 100 нейтрофилов, а также размер этих гранул в мазках со спонтанным и индуцированным тестами.	

10	Расчетывали индекс активации нейтрофилов (ИАН), ед.	$\text{ИАН} = (\text{Ax}0 + \text{Bx}1 + \text{Cx}2 + \text{Dx}3) / 100$ <p>А – количество клеток, не содержащих диформаза или содержащих в виде пылевидных включений</p> <p>В – площадь гранул диформаза до 1/3 площади ядра</p> <p>С – площадь гранул диформаза от 1/3 до целой площади ядра</p> <p>Д – отложения диформаза более площади ядра</p>	2
11	Регистрировали результаты исследования	Вносили результаты исследования в компьютер и распечатывали бланк результата анализа	4

Концентрацию лизоцима в ротовой жидкости определяли по изменению мутности суспензии бактерий вида *Micrococcus lysodeikticus*, основанной на способности фермента расщеплять полисахариды клеточной стенки бактерий.

Показатели активности уреазы в ротовой жидкости оценивали с помощью портативного переносного анализатора «АМА RUT Reader» производства ООО «АМА» (Санкт-Петербург, рисунок 2.3), который предназначен для полуколичественного определения активности фермента уреазы. Принцип действия индикатора анализатора основан на определении активности фермента уреазы посредством следующей биохимической реакции:



Индикатор регистрирует изменение pH, вызванное образованием аммиака и появлением на чувствительном элементе красного или малинового пятна.

Портативный считыватель для анализа активности уреазы проводит серию сканирований для выявления пятна. Считыватель завершает работу, как только обнаруживает пятно, либо продолжает до истечения времени экспозиции (14 минут),

чтобы подтвердить отсутствие пятна и, следовательно, зафиксировать отрицательный результат анализа. Результат отображается на дисплее и сохраняется во внутреннюю память аппарата.

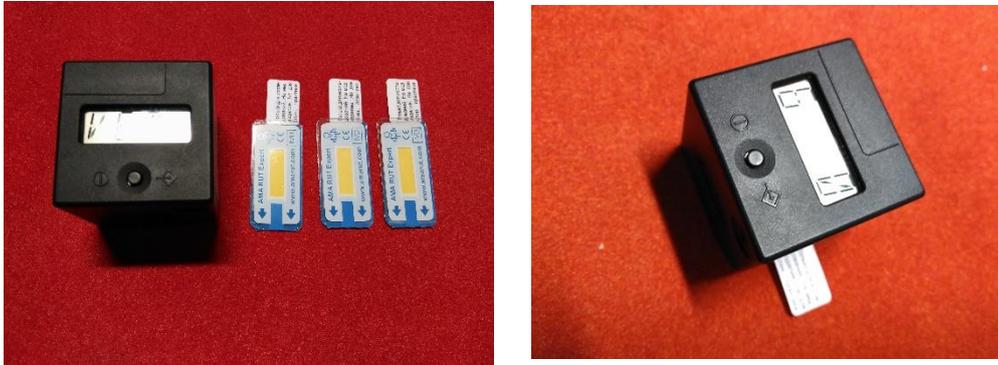


Рисунок 2.4 – Портативный анализатор активности уреазы в биологических жидкостях «AMA RUT Reader»

### 2.3.2.3 Гистоморфологическое исследование

Иссекали биоптаты многослойного плоского неороговевающего эпителия десны с подлежащими тканями. После этого их фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина (рН=7,2), затем проводили в изоприловом спирте с добавлением «IsoPrep» и заливали в гомогенизированную парафиновую среду HISTO-MIX, формируя блоки. Из парафиновых блоков изготавливали гистологические препараты толщиной 5-6 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Кроме этой методики применяли гистохимическую окраску по Вейгерт-Ван-Гизону. Микроскопическое исследование, фоторегистрацию и морфометрические исследования проводили с применением: исследовательского тринокулярного микроскопа «Nikon Eclipse 50i», специализированной цифровой фотокамеры «Nikon DS-Fi2», персонального компьютера с операционной системой Windows 7, специализированных морфометрических программ NIS-Elements и Bio Vision Professional. При этом определяли плотность воспалительного инфильтрата (путем подсчета количества клеток в гистологических препаратах в 10 полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ ), состав клеточного инфильтрата с каждого микропрепарата с подсчетом нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов, фибробластов, фиброцитов,

плазматических клеток и макрофагов (в %) в 10 полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 40 - 400$ . При изучении микроскопических препаратов оценивали динамику изменений воспалительной реакции и особенности регенерации тканей.

## **2.4 Ортодонтическое лечение пациентов**

Наблюдение за пациентами и ортодонтическое лечение начинали спустя 7 суток после проведения профессиональной гигиены полости рта. Этим мы попытались обеспечить одинаковый старт обследования для всех больных в аспекте биопленки полости рта, которая за этот срок уже имела возможность сформироваться в соответствии с индивидуальными особенностями каждого пациента.

Активный период ортодонтического лечения проводили в пять этапов с помощью брекет-систем: фиксация брекетов, выравнивание зубов, коррекция прикуса, завершающий этап, детализация положения зубов, снятие брекетов. Ретенционный период предполагал использование ретейнеров.

Длительность ортодонтического лечения у наших пациентов составляла от 6 месяцев (несколько больных) до 2,5 лет. В среднем лечение длилось 1,5 – 2 года. В связи с тем, что период лечения не был короче 6 месяцев, именно этот срок мы выбрали для проведения активного наблюдения за пациентами. К тому же, это тот срок, за который в зубочелюстной системе под влиянием ортодонтических сил уже происходила существенная перестройка, а используемые нами профилактические и лечебные мероприятия вполне могли дать определенные результаты, которые мы могли зафиксировать с помощью комплекса использованных методов исследования.

## **2.5 Методы профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта**

До начала ортодонтического лечения все больные подвергались детальному стоматологическому и пародонтологическому осмотру. Во всех случаях использо-

вали рентгенологические методы исследования. Всего было выполнено 236 ортопантомографических исследований, 27 телерентгенографических, 117 внутриротовых снимков.

Ортодонтическое лечение всех пациентов было начато в фазе ремиссии воспалительных заболеваний пародонта. В подгруппах пациентов *группы сравнения* после установки брекетов проводили поддерживающую пародонтальную терапию (supportive periodontal therapy — SPT) в сроки: 1 посещение – через месяц после начала ортодонтического лечения, второе – через 3 месяца, третье – через 5 месяцев, четвертое через 10 месяцев и т.д. Через 6 месяцев после начала лечения было проведено контрольное обследование. Эту терапию проводили в соответствии с методическими рекомендациями при диагнозе «пародонтит», утвержденными Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23.04.2013 года с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30.09.2014 года.

Она включала помимо контроля индивидуальной гигиены полости рта, профессиональную гигиену и ротовые ванночки с раствором хлоргексидина биглюконата. При травматических повреждениях десны или слизистой оболочки проводили показанное в каждом случае местное лечение. Такое лечение в дальнейшем мы называли рекомендованным СТАР пародонтологическим лечением или пародонтологической поддержкой ортодонтического лечения.

Перед началом ортодонтического лечения у всех больных проводили индивидуальную коррекцию гигиены полости рта, включавшую неоднократную контролируемую гигиену и обучение рациональным гигиеническим процедурам («Tach to tich»). Пациентам преимущественно рекомендовали технику чистки зубов Басс, межзубные ершики, монопучковые зубные щетки. Не менее, чем за неделю до установки брекетов проводили профессиональную гигиену с применением инструментов для снятия зубных отложений (кюреты Грейси), ультразвуковых и воздушно-абразивных аппаратов. После установки брекетов также проводили коррекцию индивидуальной гигиены в связи с изменившимися условиями в полости рта.

В процессе ортодонтического перемещения зубов не использовали общего лечения за исключением нескольких случаев простудных респираторных заболеваний (8 случаев), когда больные вынуждены были кратковременно применять лекарственные препараты, назначенные терапевтом.

Схемы применения профилактических и лечебных мероприятий в подгруппах *основной группы* различались.

В подгруппах «ОХН» и «ОУН» все пациенты (48 человек) использовали только ротовые ванночки с нанодисперсным препаратом нового поколения «НанАргол» два раза в день по 30 – 50 мл в течение 1 мин. курсами по 15 дней в начале первого, третьего и пятого месяцев ортодонтического лечения. Проведение иных профилактических и лечебных мероприятий у них не отличалось от группы сравнения.

«НанАргол» – это препарат, разработанный в лаборатории функциональных наносистем Национального исследовательского технологического университета «МИСиС» (Москва, рис. 2.5).



Рисунок 2.5 – Концентрат нанодисперсного безионного коллоидного серебра «НанАргол»

Препарат представляет собой раствор безионного коллоидного серебра. Номер свидетельства: RU.77.99.11.003.Е.001609.03.13. Дата регистрации и переоформления: 01.03.2013. Декларация о соответствии: ТС RU Д-RU.ПК04.В.00234.

Состав: коллоидное наносеребро – 17-23 мкг/мл, вода, натрий лимоннокислый. Перед употреблением флакон рекомендуется перевернуть и несколько раз встряхнуть.

В инструкции к препарату основными показаниями к его применению являются: пародонтит, неспецифические воспалительные заболевания, установка брекет-системы, стоматит. После чистки зубов 3 мл концентрата разводят на 200 мл (стакан воды). Срок годности концентрата – 3 года.

Препарат обладает пролонгированным бактерицидным эффектом в отношении штаммов микрофлоры наддесневого и поддесневого зубного налета, преимущественно – анаэробной [57]. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов препарата, беременность, кормление грудью.

Пациентам подгрупп «ОХМ» и «ОУМ» проводили три курса аутосеротерапии: в течение первого, третьего и пятого месяцев ортодонтического лечения. В отношении других каких-либо профилактических или лечебных мероприятий они не отличались от группы сравнения. Курс аутосеротерапии состоял из трех парных подслизистых инъекций обедненной клетками аутологичной сыворотки крови. Такую сыворотку получали путем забора венозной крови пациента в вакуумные стерильные пробирки (рисунок 2.6) в объеме 8-10 мл. Кровь двукратно центрифугировали. При этом первое центрифугирование проводили с использованием «мягкого старта» для плавного отделения клеточных элементов с помощью лабораторной центрифуги «ЕВА-200» («Hettich-Zentrifugen», Германия, рисунок 2.7). Основное центрифугирование проводили при скорости вращения 3000 об/мин. в течение 10 мин. Повторное центрифугирование для окончательной сепарации клеточных элементов проводили спустя 10 мин. при тех же характеристиках. Полученную сыворотку набирали в шприц и вводили подслизисто по 1 мл в области переходной

складки в области 4 квадрантов обеих челюстей. Процедуру повторяли с интервалом в 7 – 10 суток.



Рисунок 2.6 – Стерильные вакуумные пробирки для забора венозной крови



Рисунок 2.7 – Лабораторная центрифуга «EBA-200» («Hettich-Zentrifugen», Германия)

Полученная таким образом аутологичная сыворотка полностью лишена клеточных элементов и содержит только низкомолекулярные факторы репрограммирования макрофагов из фенотипов M0 и M1 в фенотип M2: IL-4, IL-10 и IL-12, IL-13, CSF-1, TGF- $\beta$ .

Пациентам подгрупп «ОХК» и «ОУК» проводили комплексные профилактические и лечебные мероприятия, которые включали в себя: ротовые ванночки с препаратом «НанАргол» (как в подгруппах «ОХН» и «ОУН») и курсы аутосеротерапии (как в подгруппах «ОХМ» и «ОУМ»).

## 2.6 Методы статистического планирования и обработки результатов исследований

Объем выборки в каждой подгруппе больных был обоснован методом статистического планирования исследований с учетом точности методов клинического, лабораторного и функционального исследований, аналитической вариабельности получаемых показателей для порогового уровня статистической значимости 5% при мощности 80% [100].

При этом была проведена проверка нормальности распределения оцениваемых показателей и нулевой гипотезы с определением ошибок 1 и 2 рода. Расчет выборки проводили по формуле 2.1

$$n = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \frac{S_{x0}^2 + S_{xk}^2}{\Delta^2} \quad (2.2)$$

где:  $S_{x0}$  и  $S_{xk}$  – стандартные отклонения сравниваемых показателей в опытной группе и группе сравнения;

$\Delta$  – требуемая величина различий между средними значениями показателей сравниваемых групп;

$Z_{\alpha}$  и  $Z_{\beta}$  – критические значения нормального распределения, соответствующие заданным уровням ошибок 1 и 2 рода, которые определяются по таблицам.

Математическую обработку результатов исследований проводили с помощью персонального компьютера и стандартного программного обеспечения. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 8.0 для Windows, по стандартным методикам вариационной статистики.

В случае нормального распределения величин в выборках сравнение проводили путем анализа значений  $t$ -критерия Стьюдента и  $F$ -критерия Фишера.

*$t$ -критерий Стьюдента* – общее название для класса методов статистической проверки гипотез (статистических критериев), основанных на распределении Стьюдента. Наиболее частые случаи применения  $t$ -критерия связаны с проверкой равенства средних значений в двух выборках.

*$F$ -критерий Фишера* – статистический критерий, тестовая статистика которого при выполнении нулевой гипотезы имеет распределение Фишера ( $F$ -распределение).

В случае нарушения нормальности распределения величин внутри выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.  *$U$ -критерий Манна–Уитни* – статистический критерий, используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно. Позволяет выявлять различия в значении параметра между малыми выборками.

При анализе взаимосвязей внутри пары количественных или порядковых качественных признаков использовали корреляционный анализ по методу Спирмана, использовали методы статистической оценки согласия с помощью  $\chi^2$ .

Уровень статистической значимости во всех видах статистического анализа был одинаковым: 95% ( $p < 0,05$ ).

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В настоящей главе описаны результаты полученных нами наблюдений за пациентами, проходящими ортодонтическое лечение. Всех больных осматривали и обследовали непосредственно перед началом ортодонтического лечения, по завершении санационных мероприятий и спустя неделю после проведения профессиональной гигиены полости рта. Нами учтены наблюдения только за теми пациентами, которые смогли обследоваться в начале ортодонтического лечения и спустя 6 месяцев. Это срок повторного обследования обусловлен тем, что минимально длительность лечения составляла 6 месяцев, хотя у многих больных она продолжалась в течение 1, 1,5 и 2 лет. Кроме того, мы считаем, что за период 6 месяцев в тканях пародонта под влиянием как ортодонтических сил, так и проводимых нами профилактических и лечебных мероприятий произошли достаточно серьезные изменения, которые можно зафиксировать с помощью использованных методов обследования. Среди таковых были: клинические методы, молекулярно-биологические, биохимические и иммунологические, гистоморфологические и рентгенологические. При анализе результатов исследований проводили статистическое сравнение показателей до начала ортодонтического и пародонтологического лечения и спустя 6 месяцев. Кроме того, провели сравнение показателей между пациентами основной группы и группы сравнения, а также между больными подгрупп с выявленным полиморфизмом генов интерлейкинов и без такового.

### **3.1 Результаты молекулярно-биологических исследований по выявлению полиморфизма генов интерлейкинов IL-1 $\alpha$ и IL-1 $\beta$**

Поскольку от того, имеется ли у обследованных больных полиморфизм генов интерлейкинов, зависело формирование подгрупп наблюдения, мы сначала описываем результаты этого исследования.

Прежде всего нам было необходимо выяснить частоту носительства полиморфизма генов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в выбранной нами возрастной популяции пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении. Для этого было проведено на протяжении года предварительное молекулярно-генетическое обследование 300 больных обоего пола в возрасте от 16 до 44 лет. При этом удалось определить, что частоты генотипов у обследованных соответствовали равновесию Харди-Вайнберга. А частота полиморфизма генов в локусах IL-1 $\alpha$  -899, IL-1 $\beta$  +3953 (rs1143644), составила, соответственно, 12,2 и 14,3%. В связи с этим, для формирования сопоставимых при последующем статистическом анализе подгрупп пациентов нам необходимо было выявить около 80 больных с полиморфизмом генов интерлейкинов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Поэтому дополнительно было проведено обследование еще 350 пациентов, среди которых мы также выявили носителей полиморфизма генов. Всего в исследовании участвовали 79 таких пациентов. Таким образом, на полиморфизм генов интерлейкинов нами были обследованы 650 человек. Имеющие полиморфизм генов были в разное время включены в подгруппы «ОУН», «ОУМ», «ОУК» и «СУ» (таблица 2.2).

### **3.2 Результаты клинических исследований**

Как описано в главе 2, клиническое исследование включало детальное стоматологическое обследование, в которое входило ортодонтическое и пародонтологическое обследования. Поскольку в задачах нашей работы не было оценки эффективности проведения ортодонтического лечения, мы сосредоточились только на оценке состояния тканей пародонта, местного гомеостаза и характера ответа организма пациента на это лечение. Для большей объективизации исследования использовали при проведении пародонтологического обследования компьютерную

диагностическую систему «Florida probe», которая позволяет минимизировать субъективизм визуально-инструментального обследования пародонтологом.

При оценке жалоб пациентов обращали внимание на такие показатели, как наличие неприятных ощущений в области зубов и десен, наличие кровоточивости десны во время проведения гигиенических мероприятий, приема пищи или спонтанно, болезненность при жевании, неприятный запах изо рта, появление симптомов отечности и припухлости в области тканей пародонта. Пальпировали регионарные лимфоузлы, оценивали перкуторную реакцию со стороны периодонта зубов, при компьютерном обследовании определяли индексы гигиены и кровоточивости десны. При анализе диагностических карт «Florida probe» рассчитывали средний показатель глубины пародонтальных карманов.

В таблице 3.1 представлены результаты динамического наблюдения за показателем *зубного налета* у пациентов всех обследованных подгрупп. Следует отметить, что даже после проведения профессиональной гигиены полости рта показатели индекса зубного налета были высокими и в среднем среди всех обследованных составили  $1,64 \pm 0,02$  балла. Статистически значимых различий между средними показателями в группах не обнаружено, также, как и между подгруппами с полиморфизмом генов интерлейкинов и без него ( $p > 0,05$ ). Таким образом, по показателям индекса гигиены в начале исследования все подгруппы пациентов были практически тождественны.

Таблица 3.1 – Изменения показателей индекса зубного налета у пациентов в ходе исследования (баллы,  $M \pm m$ ,  $\Delta$ ,  $n$ ,  $t$ ,  $p$ )

Под-группы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	$1,6 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,05$	<b>- 1,3</b>	18,4	$< 0,05$
«ОХМ»	25	$1,5 \pm 0,05$	$0,8 \pm 0,05$	<b>- 0,8</b>	9,9	$< 0,05$
«ОХК»	27	$1,6 \pm 0,06$	$0,2 \pm 0,04$	<b>- 1,4</b>	19,4	$< 0,05$
«ОУН»	20	$1,8 \pm 0,07$	$0,5 \pm 0,04$	<b>- 1,3</b>	16,1	$< 0,05$
«ОУМ»	21	$1,7 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,05$	<b>- 0,6</b>	7,7	$< 0,05$
«ОУК»	21	$1,8 \pm 0,06$	$0,4 \pm 0,04$	<b>- 1,4</b>	19,4	$< 0,05$
«СХ»	31	$1,4 \pm 0,04$	$2,3 \pm 0,06$	<b>+ 0,9</b>	12,5	$< 0,05$
«СУ»	27	$1,7 \pm 0,06$	$2,6 \pm 0,06$	<b>+ 0,9</b>	10,6	$< 0,05$

Спустя 6 месяцев картина изменилась. Как следует из таблицы, во всех подгруппах основной группы было отмечено статистически значимое уменьшение средних значений показателя зубного налета ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженным оно было в подгруппах «ОХК» и «ОУК» и составило 1,4 балла. Наименьшим – в подгруппах «ОХМ» и «ОУМ» (0,8 – 0,6 балла). Различия между этими подгруппами оказались статистически значимы ( $p < 0,05$ ). То есть, совместное применение «НанАргола» и аутологичной сыворотки крови значимо подавляло образование зубного налета у обследованных основной группы в сравнении с теми пациентами, которые местно не использовали «НанАргол», а только проводили профилактику и лечение с помощью сыворотки крови. Интересно, что мы не обнаружили статистически значимых различий по динамике показателя между больными подгрупп «ОХК», «ОУК» и «ОХН», «ОУН». Это свидетельствует о том, что на показатель зубного налета в наибольшей степени влияет местное применение противомикробного препарата «НанАргола», чем инъекций аутологичной сыворотки. В то же время, совместное использование этих двух методов профилактики образования зубного налета наиболее эффективно и, по-видимому, они дополняют друг друга.

Что касается группы сравнения, то в обеих ее подгруппах отмечено также статистически значимое, но увеличение средних значений показателя до 2,3 – 2,6 балла, то есть в среднем на 0,9 балла. Такие значения индекса гигиены никак нельзя назвать удовлетворительными. Прирост этого показателя у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение, которым рекомендовали традиционные методы профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта, объясняет возникновение или усугубление воспалительной реакции в его тканях. Различия по показателю между основной и группой сравнения оказались в высокой степени статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Достаточно похожая ситуация отмечена при оценке *степени кровоточивости* десны. Следует указать, что в начале исследования этот показатель, как и показатель зубного налета, нельзя было назвать удовлетворительным. В среднем его

значение в подгруппах составило 1,75 балла. Это свидетельствовало о наличии заметной воспалительной реакции со стороны десны у всех обследованных. Статистически значимых различий по степени кровоточивости десны между пациентами основной и группы сравнения выявлено не было, то есть они были однородны по этому показателю.

Спустя 6 месяцев от начала ортодонтического лечения во всех подгруппах основной группы было отмечено статистически значимое уменьшение показателя кровоточивости десны ( $p < 0,05$ , таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Изменения показателей индекса кровоточивости десны у пациентов в ходе исследования (баллы,  $M \pm m$ ,  $\Delta$ ,  $n$ ,  $t$ ,  $p$ )

Подгруппы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	1,7 $\pm$ 0,07	0,4 $\pm$ 0,05	– <b>1,3</b>	15,1	<0,05
«ОХМ»	25	1,6 $\pm$ 0,08	0,3 $\pm$ 0,05	– <b>1,3</b>	13,8	<0,05
«ОХК»	27	1,5 $\pm$ 0,07	0,1 $\pm$ 0,06	– <b>1,4</b>	15,2	<0,05
«ОУН»	20	1,8 $\pm$ 0,09	0,6 $\pm$ 0,07	– <b>1,2</b>	10,5	<0,05
«ОУМ»	21	1,9 $\pm$ 0,09	0,5 $\pm$ 0,07	– <b>1,4</b>	12,3	<0,05
«ОУК»	21	2,0 $\pm$ 0,11	0,4 $\pm$ 0,06	– <b>1,6</b>	12,8	<0,05
«СХ»	31	1,6 $\pm$ 0,08	2,2 $\pm$ 0,12	+ <b>0,6</b>	4,2	=0,0001
«СУ»	27	1,9 $\pm$ 0,11	2,5 $\pm$ 0,13	+ <b>0,4</b>	3,5	=0,0009

Динамика изменений показателя была примерно одинаковой во всех подгруппах и колебалась от 1,2 до 1,6 балла. Наиболее выраженной она оказалась в подгруппе «ОУК», что статистически значимо отличалось от динамики показателя в других подгруппах основной группы ( $< 0,05$ ). То есть у пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта совместное использование «НанАргола» и аутологичной сыворотки было наиболее эффективным в плане редукции симптома кровоточивости десны. Это свидетельствовало об уменьшении у них воспалительной реакции со стороны тканей пародонта.

В группе сравнения снижения показателя не было выявлено, более того, его средние значения к 6 месяцу увеличились в среднем на 0,5 балла. Это увеличение также оказалось значимым статистически. Различия между основной группой и группой сравнения по показателю кровоточивости десны были статистически значимы ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, было выявлено в ходе исследования, что все виды использованных нами методов профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение, значимо способствуют снижению степени кровоточивости десны, и, следовательно, воспалительной реакции тканей пародонта. В наибольшей степени это касается генетически предрасположенных больных, у которых использовался комплекс процедур.

Среднее значение *глубины пародонтальных карманов* у больных пародонтитом, проходящих ортодонтическое лечение, оказалась равной 4,29 мм. Статистически значимых различий по этому показателю между пациентами основной группы и группы сравнения не было обнаружено, они оказались практически идентичны. Как нам казалось, ожидать существенных изменений у больных пародонтитом глубины пародонтальных карманов в ходе исследования не следовало. Ведь у них не проводили хирургических вмешательств, направленных на устранение карманов. И, действительно, такой динамики, значимой статистически не выявлено. Тем не менее, мы приводим результаты сравнительного изучения этого показателя в подгруппах (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Изменения средних показателей глубины пародонтальных карманов у пациентов в ходе исследования (мм,  $M \pm m$ , n,  $\Delta$ , t, p)

Под-группы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	4,3±0,37	4,2±0,35	- 0,1	<b>0,2</b>	= <b>0,85</b>
«ОХМ»	25	3,9±0,42	3,5±0,40	- 0,4	<b>0,7</b>	= <b>0,51</b>
«ОХК»	27	4,2±0,44	3,6±0,41	- 0,6	<b>1,0</b>	= <b>0,34</b>
«ОУН»	20	4,5±0,39	4,4±0,38	- 0,1	<b>0,2</b>	= <b>0,86</b>
«ОУМ»	21	4,6±0,40	4,4±0,39	- 0,2	<b>0,4</b>	= <b>0,73</b>
«ОУК»	21	4,5±0,38	4,2±0,36	- 0,3	<b>0,6</b>	= <b>0,56</b>
«СХ»	31	3,9±0,46	4,3±0,51	+ 0,4	<b>0,6</b>	= <b>0,57</b>
«СУ»	27	4,4±0,45	4,8±0,46	+ 0,4	<b>0,6</b>	= <b>0,54</b>

Это мы сделали для демонстрации выявленной нами, но не доказанной статистически тенденции. Во всех подгруппах основной группы отмечено, хоть и незначительное, но уменьшение средних значений показателя глубины пародонтальных карманов: от 0,1 до 0,6 мм ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения, наоборот, отмечено увеличение средней глубины карманов на 0,4 мм. И вот тут уже различие между группой сравнения и подгруппой «ОХК» оказалось статистически значимо ( $t = 7,51$ ,  $p < 0,05$ ). Следовательно, можно заключить, что комплекс использованных нами профилактических и лечебных мероприятий благоприятно сказывается на величине пародонтальных карманов у больных пародонтитом в отличие от традиционных методов, сопровождающих ортодонтическое лечение у таких больных.

В целом, результаты клинического наблюдения и обследования пациентов показали, что предложенные нами мероприятия по профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта эффективны в уменьшении количества зубного налета, степени кровоточивости десны, а в сравнении с традиционными методами способствуют и незначительному уменьшению глубины пародонтальных карманов. Проведенные нами рентгенологические исследования также показали, что спустя 6 месяцев ортодонтического лечения в основной группе больных не было выявлено увеличения резорбции костной ткани альвеолярных отростков, в частности межальвеолярных перегородок. В основной группе больных с помощью рентгенологического метода не обнаружено резорбции костной ткани под влиянием ортодонтических нагрузок. В группе сравнения визуально на 12 ортопантограммах мы отметили небольшое увеличение периодонтальной щели и резорбцию межальвеолярных перегородок. У 5 больных в группе сравнения отмечена резорбция твердых тканей корней зубов, чего не наблюдалось ни на одной рентгенограмме у больных основной группы. Исходя из этого, можно предположить, что проведение комплекса предложенных нами мероприятий, включающих и аутосеротерапию, способствует предотвращению резорбции корней зубов под влиянием ортодонтических сил.

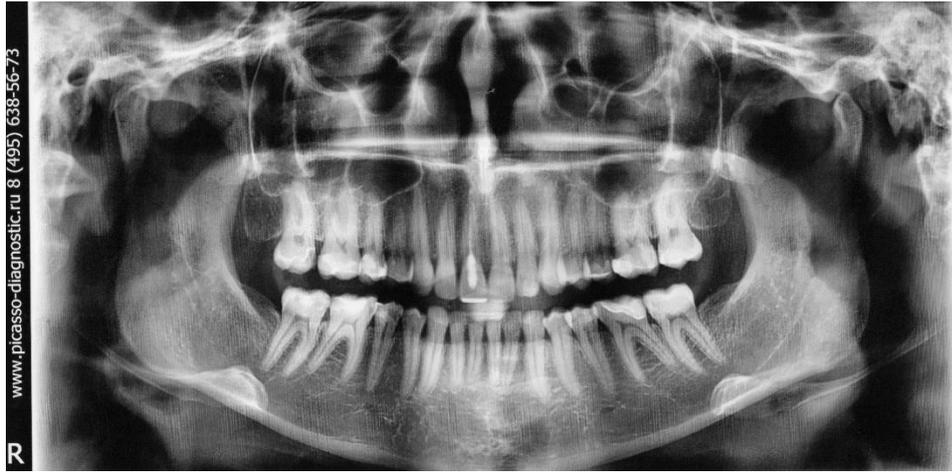


Рисунок 3.1 – Ортопантограммы пациентов, прошедших ортодонтическое лечение из подгрупп «ОХК» и «ОУК». После перемещения зубов резорбции корней не выявлено

### 3.3 Результаты молекулярно-биологического исследования микрофлоры пародонтальных карманов у больных пародонтитом

В нашем исследовании по изучению микрофлоры пародонтальных карманов мы отказались от использования микробиологических методов идентификации, подразумевающих культивирование микроорганизмов на питательных средах *in vitro*. С нашей точки зрения эти методы не обладают необходимой информативностью, поскольку в разных биотопах полости рта, включая и пародонтальные карманы, микрофлора обитает в виде биопленки, свойства которой *in vitro* существенно отличаются от реальных в условиях ее обитания *in vivo*. К тому же в доступной литературе множество работ, основанных именно на использовании культивационных методов исследования микроорганизмов. Для изучения микрофлоры пародонтальных карманов мы использовали гораздо более точную методику ПЦР-диагностики, а также некоторые биохимические методы, позволяющие опосредованно оценивать метаболическую активность микрофлоры в условиях ее жизнедеятельности в полости рта. С помощью ПЦР-методики, проводимой в реальном времени нам удалось изучить состав и динамику микрофлоры пародонтальных карманов как в основной, так и в группе сравнения.

В таблице 3.4 приведены результаты оценки общей бактериальной массы в пробах их пародонтальных карманов больных пародонтитом в ходе исследования. Если анализировать исходные показатели (в начале исследования), то можно заключить, что как основная, так и группа сравнения были практически идентичны по этому показателю.

Таблица 3.4 – Изменения показателя общей бактериальной массы в пробах из пародонтальных карманов у пациентов в ходе исследования

(lg ГЭ/мл,  $M \pm m$ ,  $\Delta$ , n, t, p)

Под-группы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	6,2±0,14	5,6±0,12	– <b>0,6</b>	3,3	< 0,05
«ОХМ»	25	6,1±0,22	5,2±0,20	– <b>0,9</b>	3,0	< 0,05
«ОХК»	27	6,3±0,24	4,8±0,19	– <b>1,5</b>	4,9	< 0,05
«ОУН»	20	6,8±0,21	6,2±0,20	– 0,6	<b>1,7</b>	= <b>0,11</b>
«ОУМ»	21	6,7±0,22	6,0±0,20	– <b>0,7</b>	2,4	< 0,05
«ОУК»	21	6,7±0,19	5,8±0,18	– <b>0,9</b>	6,9	< 0,05
«СХ»	31	6,2±0,26	6,3±0,27	+ 0,1	<b>0,3</b>	= <b>0,79</b>
«СУ»	27	6,6±0,20	6,9±0,22	+ 0,3	<b>1,0</b>	= <b>0,33</b>

Примечание: норма показателя – < 6,5.

Среднее его значение в основной группе составило 6,47 lg ГЭ/мл, а в группе сравнения – 6,40 lg ГЭ/мл ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий между отдельными подгруппами мы также не выявили.

Через 6 месяцев от начала ортодонтического лечения во всех подгруппах основной группы отмечено уменьшение общей бактериальной массы в пробах из пародонтальных карманов. При этом, во всех подгруппах основной группы, кроме подгруппы «ОУН» выявлено статистически значимое изменение показателей ( $p < 0,05$ ). Эти изменения колебались от 0,6 до 1,5 lg ГЭ/мл. Наибольшим оно было в подгруппе «ОХК» основной группы, где применяли комплекс профилактических и лечебных мероприятий. Несколько меньшие значения изменения показателя отмечены в подгруппах «ОХМ» и «ОУК», где также использовались инъекции аутологичной сыворотки крови (0,9 lg ГЭ/мл). В группе сравнения отмечено по истечении 6 месяцев слабое увеличение общей бактериальной массы в пробах их пародонтальных карманов. Это увеличение не было статистически значимым ( $p > 0,05$ ). Сравнение средних значений показателя между основной группой и группой сравнения выявило статистически значимое различие ( $t = 5,9$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно заключить, что использование «НанАргола» и инъекций аутологичной сыворотки крови у больных пародонтитом, проходящих ортодонтическое лечение, способствует статистически значимому уменьшению общей бактериальной массы в пробах из пародонтальных карманов. Этому могут способствовать ротовые ванночки с «НанАрголом», но, по-видимому, в большей степени – репрограммирование макрофагов пародонта в фенотип M2 под влиянием обедненной клетками аутологичной сыворотки крови.

«Пародонтоскрин», представляющий собой ПЦР-методику в реальном времени и позволяющий по ДНК идентифицировать основные пародонтопатогенные микроорганизмы в пробах из пародонтальных карманов больных, позволил нам проанализировать количественную динамику содержания этих микроорганизмов у обследованных пациентов. В таблице 3.5 приведены результаты анализа изменений содержания в пародонтальных карманах больных пародонтитом *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Таблица 3.5 – Изменения количества *Actinobacillus actinomycetemcomitans* в пробах из пародонтальных карманов у пациентов в ходе исследования (lg ГЭ/мл, M±m, Δ, n, t, p)

Подгруппы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения (Δ)	t	p
«ОХН»	28	4,6±0,20	4,0±0,17	– <b>0,6</b>	2,3	< 0,05
«ОХМ»	25	4,5±0,24	3,6±0,21	– <b>0,9</b>	2,8	< 0,05
«ОХК»	27	4,3±0,26	3,3±0,22	– <b>1,0</b>	2,9	< 0,05
«ОУН»	20	4,5±0,23	4,1±0,19	– 0,4	<b>1,3</b>	= <b>0,20</b>
«ОУМ»	21	4,6±0,27	3,8±0,20	– <b>0,8</b>	2,4	< 0,05
«ОУК»	21	4,7±0,23	3,5±0,21	– <b>1,2</b>	3,9	< 0,05
«СХ»	31	4,6±0,30	4,6±0,33	0	<b>0</b>	= <b>1,00</b>
«СУ»	27	4,7±0,28	4,9±0,32	+ 0,2	<b>0,5</b>	= <b>0,64</b>

Примечание: норма показателя – < 4,0.

При первичном обследовании ни одна из подгрупп больных не имела количественного содержания *Actinobacillus actinomycetemcomitans* в диапазоне нормы, что свидетельствовало о его влиянии на развитие пародонтита. В начале исследования мы не обнаружили различий между средними показателями содержания микроорганизмов в карманах у больных основной и группы сравнения ( $p > 0,05$ ). То есть, эти две группы можно считать идентичными по рассматриваемому показателю. За период наблюдения за больными (6 месяцев) были выявлены статистически значимые изменения показателя у больных всех подгрупп основной группы ( $< 0,05$ ) за исключением подгруппы «ОУН». В группе сравнения таких изменений не наблюдалось (подгруппа «СХ») или они были незначительными в сторону увеличения содержания микроорганизмов (подгруппа «СУ»). Статистического подтверждения это не нашло. В основной группе наибольшие изменения отмечены при комбинированном использовании «НанАргола» и инъекций сыворотки (подгруппы «ОХК» и «ОУК»), что также подтверждает эффективность такой комбинации. Чуть меньшими, но статистически значимыми были изменения содержания *Actinobacillus actinomycetemcomitans* в пробах из пародонтальных карманов у больных, у которых использовали только инъекции аутологичной сыворотки. Различие между подгруппой «ОХК» и «ОУК» оказалось статистически не значимым ( $t = 1,41$ ,  $p = 0,18$ ), то есть генетическая предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта не оказала влияние на динамику показателя.

Другой пародонтопатоген – *Porphyromorans gingivalis* также показал снижение своего содержания в пародонтальных карманах у больных основной группы (таблица 3.6). Здесь следует отметить, что при первичном обследовании больных ни в одной из подгрупп не было выявлено количество *Porphyromorans gingivalis* в пределах нормы, что подтверждает роль этого микроорганизма в развитии пародонтита, как указывали и другие исследователи [2].

Как и в предыдущих случаях, группа сравнения и основная группа в начале исследования оказались идентичными по показателю ( $p > 0,05$ ). А спустя 6 месяцев во всех подгруппах основной группы мы наблюдали уменьшение содержания *Porphyromorans gingivalis* в пробах из пародонтальных карманов. Оно оказалось

максимальным в подгруппе «ОХК», где комбинировали ротовые ванночки с «НанАрголом» и инъекциями аутологичной сыворотки.

Таблица 3.6 – Изменения количества *Porphyromonas gingivalis* в пробах из пародонтальных карманов у пациентов в ходе исследования (lg ГЭ/мл, M±m, Δ, n, t, p)

Под-группы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения (Δ)	t	p
«ОХН»	28	5,1±0,15	4,4±0,13	– <b>0,7</b>	3,5	< 0,05
«ОХМ»	25	5,0±0,24	3,4±0,18	– <b>1,6</b>	5,4	< 0,05
«ОХК»	27	5,1±0,22	3,1±0,17	– <b>2,0</b>	7,2	< 0,05
«ОУН»	20	5,3±0,21	4,9±0,19	– 0,4	<b>1,4</b>	= <b>0,18</b>
«ОУМ»	21	5,2±0,22	4,5±0,18	– <b>0,7</b>	2,6	< 0,05
«ОУК»	21	5,2±0,20	4,2±0,18	– <b>1,0</b>	3,7	< 0,05
«СХ»	31	5,0±0,38	5,1±0,43	+ 0,1	<b>0,2</b>	= <b>0,86</b>
«СУ»	27	5,2±0,23	5,3±0,19	+ 0,1	<b>0,3</b>	= <b>0,74</b>

Примечание: норма показателя – < 5,0.

Выраженным и статистически значимым было снижение содержания микроорганизма в пародонтальных карманах у больных подгруппы «ОУК», имеющих генетическую предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта. Здесь, в отличие от показателя *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, различие между двумя этими подгруппами оказалось статистически значимым (t=7,07, p<0,0001). Следовательно, генетическая предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта не в лучшую сторону влияет на подавление роста в пародонтальных карманах *Porphyromorans gingivalis*, а именно – уменьшает эффект такого подавления ровно в 2 раза. Как и в предыдущих случаях, у больных группы сравнения через 6 месяцев отмечено слабое, не значимое статистически, увеличение содержания микроорганизма в пробах из пародонтальных карманов.

Следующий микроорганизм, анализ содержания которого мы провели в пробах из пародонтальных карманов больных – *Prevotella intermedia*. Идентичность

обеих групп больных по показателю количества *Prevotella intermedia* в пробах из пародонтальных карманов, как и в предыдущих случаях, была подтверждена статистически (таблица 3.7). К сожалению, как и в предыдущих случаях, среднее содержание микроорганизма в пробах из пародонтальных карманов почти во всех подгруппах (за исключением подгруппы «ОХК») превышало значение нормы.

Таблица 3.7 – Изменения количества *Prevotella intermedia* в пробах из пародонтальных карманов у пациентов в ходе исследования (lg ГЭ/мл, M±m, Δ, n, t, p)

Под- группы па- циентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения (Δ)	t	p
«ОХН»	28	4,6±0,12	4,1±0,10	– <b>0,5</b>	3,2	< 0,05
«ОХМ»	25	4,5±0,20	3,5±0,12	– <b>1,0</b>	4,3	< 0,05
«ОХК»	27	4,4±0,21	3,1±0,13	– <b>1,3</b>	5,3	< 0,05
«ОУН»	20	4,6±0,19	4,2±0,17	– 0,4	<b>1,6</b>	<b>= 0,14</b>
«ОУМ»	21	4,6±0,18	3,7±0,17	– <b>0,9</b>	3,6	< 0,05
«ОУК»	21	4,8±0,17	3,5±0,15	– <b>1,3</b>	5,7	< 0,05
«СХ»	31	4,5±0,21	4,5±0,22	0	<b>0</b>	<b>= 1,0</b>
«СУ»	27	4,7±0,18	4,8±0,21	+ 0,1	<b>0,4</b>	<b>= 0,72</b>

Примечание: норма показателя – < 4,5.

В отличие от предыдущего анализа, в случае с *Prevotella intermedia* не было никаких различий в редукции количества микроорганизма между подгруппами «ОХК» и «ОУК». Спустя 6 месяцев и в той, и в другой подгруппе наблюдали одинаково выраженное снижение количества микроорганизмов (в среднем – 1,3 lg ГЭ/мл). Кроме подгруппы «ОУН» изменения показателя во всех подгруппах основной группы оказались статистически значимыми (<0,05). В группе сравнения количество микроорганизмов в пробах из пародонтальных карманов практически не изменилось (p>0,05). Различие между показателями редукции количества *Prevotella intermedia* у больных подгрупп «ОХК», «ОУК» и группы сравнения было статисти-

чески значимым ( $t=9,9$ ,  $p<0,0001$ ). Это говорит о том, что комплекс профилактических и лечебных мероприятий, использованных нами у больных пародонтитом в ходе ортодонтического лечения достоверно способствует уменьшению количества *Prevotella intermedia* в пробах из пародонтальных карманов в сравнении с традиционными средствами.

Динамика количественного содержания *Tannerella forsythia* в пробах из пародонтальных карманов у больных пародонтитом представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Изменения количества *Tannerella forsythia* в пробах из пародонтальных карманов у пациентов в ходе исследования (lg ГЭ/мл,  $M\pm m$ ,  $\Delta$ , n, t, p)

Подгруппы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	4,2±0,19	4,1±0,18	- 0,1	<b>0,4</b>	<b>= 0,71</b>
«ОХМ»	25	4,4±0,26	3,7±0,20	- <b>0,7</b>	2,1	< 0,05
«ОХК»	27	4,0±0,28	3,2±0,21	- <b>0,8</b>	2,3	< 0,05
«ОУН»	20	4,1±0,25	4,1±0,22	0	<b>0</b>	<b>= 1,0</b>
«ОУМ»	21	4,2±0,25	3,6±0,21	- 0,6	<b>1,8</b>	<b>= 0,09</b>
«ОУК»	21	4,0±0,22	3,2±0,19	- <b>0,8</b>	2,8	< 0,05
«СХ»	31	4,1±0,29	4,1±0,28	0	<b>0</b>	<b>= 1,0</b>
«СУ»	27	4,0±0,23	4,1±0,25	+ 0,1	<b>0,3</b>	<b>= 0,77</b>

Примечание: норма показателя – < 5,0.

Этот микроорганизм оказался единственным, содержание которого в среднем не превышало нормального значения и колебалось от 4,0 до 4,4 lg ГЭ/мл. Учитывая мнение S.S. Socransky с соавт. (1998, 1999), что «красный комплекс» микроорганизмов является «конечной стадией» развития патогенности и устойчивости микроорганизмов к защитным системам хозяина и специфическую роль в образовании поддесневого биотопа именно *Tannerella forsythia*, мы считаем, что показате-

тели содержания этого микроорганизма в норме у наших больных как раз характерен для легкой и средней степеней тяжести пародонта и указывает на имеющиеся резервные возможности факторов защиты в тканях пародонта.

При тождественности групп обследованных по этому показателю в начале исследования мы наблюдали разной степени его уменьшение в подгруппах основной группы и слабое увеличение или отсутствие изменений в подгруппах группы сравнения. Здесь динамика показателя была не столь выраженной, как в случаях с предыдущими описанными пародонтопатогенами. Статистически значимые изменения через 6 месяцев нам удалось выявить только в подгруппах «ОХМ», «ОХК» и «ОУК». То есть там, где использовался либо комплекс мероприятий, либо инъекции аутологичной сыворотки у больных без генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта. Несмотря на то, что динамика показателя между двумя исследованиями была выражена незначительно (от 0,1 до 0,8 Ig ГЭ/мл), статистический анализ позволил нам определить значимое различие между подгруппами «ОХК», «ОУК» и группой сравнения ( $t=6,36$ ,  $p<0,0001$ ). Следовательно, использованные нами в комплексе профилактические и лечебные мероприятия достоверно способствовали уменьшению содержания *Tannerella forsythia* в пробах из пародонтальных карманов больных.

Следующий микроорганизм, количество которого нам удалось определить в пробах из пародонтальных карманов – *Treponema denticola*. Как следует из таблицы 3.9, начальные значения показателя в обеих группах были сопоставимы: в среднем 3,7 в основной группе и 3,8 в группе сравнения ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.9 – Изменения количества *Treponema denticola* в пробах из пародонтальных карманов у пациентов в ходе исследования (lg ГЭ/мл, M±m, Δ, n, t, p)

Под-группы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения (Δ)	t	p
«ОХН»	28	3,7±0,10	3,5±0,10	– 0,2	<b>1,4</b>	<b>= 0,17</b>
«ОХМ»	25	3,7±0,18	3,1±0,15	– <b>0,6</b>	2,6	< 0,05
«ОХК»	27	3,6±0,17	2,8±0,12	– <b>0,8</b>	3,8	< 0,05
«ОУН»	20	3,8±0,17	3,6±0,12	– 0,2	<b>1,0</b>	<b>= 0,35</b>
«ОУМ»	21	3,9±0,18	3,2±0,13	– <b>0,7</b>	3,2	< 0,05
«ОУК»	21	3,7±0,17	2,9±0,10	– <b>0,8</b>	4,1	< 0,05
«СХ»	31	3,6±0,22	3,7±0,18	+ 0,1	<b>0,4</b>	<b>= 0,73</b>
«СУ»	27	4,0±0,20	4,3±0,24	+ 0,3	<b>1,0</b>	<b>= 0,35</b>

Примечание: норма показателя – < 3,5.

Обращает на себя внимание, что во всех подгруппах количество микроорганизмов данного вида в начале исследования превышало норму. Причем, это было в большей степени выражено в подгруппах, где были объединены пациенты с генетической предрасположенностью к воспалительным заболеваниям пародонта: «ОУН» – 3,8; «ОУМ» – 3,9; «СУ» – 4,0. Эта находка подтверждает вывод, сделанный В.Н. Царевым с соавт. (2015), о том, что при полиморфизме генов интерлейкинов наблюдается повышенное содержание в пародонтальных карманах таких микроорганизмов, как *Treponema denticola* и *Prevotella intermedia* [85]. Их повышенное содержание, наряду с другими микроорганизмами – пародонтопатогенами характеризует дисбиотические нарушения в биотопе пародонтального кармана у больных с генетической предрасположенностью к воспалительным заболеваниям пародонта.

Спустя 6 месяцев ортодонтического лечения нами были обнаружены статистически значимые изменения количества *Treponema denticola* в пародонтальных карманах только в тех подгруппах основной группы, где использовали инъекции

аутологичной сыворотки крови ( $p < 0,05$ ). Там, где больные применяли только ротовые ванночки с «НанАрголом», статистически значимых изменений не было, поскольку они были очень слабыми. Максимально выраженные изменения ( $0,8 \text{ Ig ГЭ/мл}$ ) отмечены в тех подгруппах, в которых использовали комбинацию аутосыворотки и «НанАргола»: «ОХК» и «ОУК». При этом выраженность изменений была одинаковой как у тех больных, которые имели генетическую предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта, так и у тех, кто таковой не имели. В подгруппах сравнения отмечено слабое, не достоверное статистически, увеличение количества микроорганизмов. Различия между средними значениями динамики показателя в основной и группе сравнения оказались статистически значимы ( $t=5,54, p < 0,0001$ ).

Таким образом, было выявлено, что использование инъекций аутологичной сыворотки крови и сочетание их с ротовыми ванночками «НанАргола» способствовало у больных пародонтитом на фоне ортодонтического лечения достоверному уменьшению количества *Treponema denticola* в пробах из пародонтальных карманов.

Известно, что на фоне снижения защитных сил организма при пародонтите и неблагоприятных местных условиях, каковыми является длительное использование несъемной ортодонтической аппаратуры, в микробиоме полости рта может усиленно развиваться грибковая инфекция. ПЦР-диагностика в реальном времени позволяет количественно определить наличие грибов рода *Candida*. Результаты такой оценки представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Изменения количества *Candida albicans* в пробах из пародонтальных карманов у пациентов в ходе исследования

(lg ГЭ/мл, M±m, Δ, n, t, p)

Под-группы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения (Δ)	t	p
«ОХН»	28	4,7±0,31	4,5±0,30	– 0,2	<b>0,5</b>	<b>= 0,65</b>
«ОХМ»	25	4,5±0,48	4,0±0,44	– 0,5	<b>0,8</b>	<b>= 0,46</b>
«ОХК»	27	4,7±0,50	3,6±0,47	– 1,1	<b>1,6</b>	<b>= 0,14</b>
«ОУН»	20	4,6±0,46	4,4±0,42	– 0,2	<b>0,3</b>	<b>= 0,75</b>
«ОУМ»	21	4,5±0,44	3,9±0,37	– 0,6	<b>1,0</b>	<b>= 0,32</b>
«ОУК»	21	4,8±0,39	3,4±0,33	<b>– 1,4</b>	2,7	<b>&lt; 0,05</b>
«СХ»	31	4,3±0,52	4,6±0,55	+ 0,3	<b>0,4</b>	<b>= 0,70</b>
«СУ»	27	4,7±0,42	4,9±0,47	+ 0,2	<b>0,3</b>	<b>= 0,76</b>

Примечание: норма показателя – < 4,5.

Как и во всех предыдущих случаях начальные значения количественного показателя *Candida albicans* в пробах из пародонтальных карманов у обследованных основной и группы сравнения статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ ). Лишь в одной подгруппе «СХ» они были в пределах нормы, в остальных подгруппах – либо на границе этой нормы или выше ее, что характерно для больных пародонтитом. В отличие от всех предыдущих случаев диагностики микрофлоры в пародонтальных карманах, в случае с *Candida albicans* по истечении 6 месяцев мы наблюдали статистически значимое изменение количества грибов только в одной подгруппе – «ОУК». Это подгруппа основной группы, где использовали комбинацию ротовых ванночек с «НанАрголом» и инъекциями аутологичной сыворотки крови у больных с полиморфизмом генов интерлейкинов. Это говорит о том, что такая комбинация лечебно-профилактических мероприятий эффективна у больных с генетической предрасположенностью к воспалительным заболеваниям пародонта. Во всех остальных подгруппах основной группы также наблюдали уменьшение показателя в среднем от 0,2 до 1,1 lg ГЭ/мл, но статистически это не было

подтверждено. В группе сравнения также отмечено не достоверное статистически слабое увеличение количества *Candida albicans* в пробах из пародонтальных карманов больных.

Различия между средними значениями показателей в основной и группе сравнения оказались статистически значимы ( $t=2,08$ ,  $p=0,04$ ). Таким образом, можно заключить, что обсемененность пародонтальных карманов *Candida albicans* достоверно уменьшается под влиянием комплекса предложенных нами лечебно-профилактических процедур у больных пародонтитом, имеющих генетическую предрасположенность к этому заболеванию. У пациентов без такой предрасположенности также отмечено уменьшение количества грибов в пародонтальных карманах, но не подтвержденное статистически в нашем исследовании.

Резюмируя результаты молекулярно-биологических исследований содержимого пародонтальных карманов у больных пародонтитом, проходящих курс ортодонтического лечения, можно сделать вывод о том, что, во-первых, практически все они имеют в начале исследования дисбиотические изменения в микробном пейзаже этого биотопа. Во-вторых, использованные нами в целях профилактики и лечения воспалительной реакции пародонта ротовые ванночки с нанодисперсным противомикробным препаратом «НанАргол» и инъекции аутологичной обедненной клетками сыворотки крови, эффективны в подавлении основных пародонтопатогенов пародонтального кармана. Комбинация этих двух методов демонстрирует наибольшую эффективность. А в-третьих, предложенная нами схема профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с пародонтитом на фоне длительного ортодонтического лечения достаточно эффективна даже у тех, кто имеет генетическую предрасположенность к пародонтиту в сравнении с традиционными способами поддержания гомеостаза в тканях пародонта. В то же время, проведенное исследование показало, что только одних противомикробных препаратов, используемых местно в виде ротовых ванночек, недостаточно для выраженного влияния на количественный состав биотопа пародонтальных карманов, требуется еще и стимуляция факторов защиты со стороны тканей пародонта.

Оценку такого действия на местный гомеостаз и факторы защиты со стороны макроорганизма хозяина мы попытались провести с помощью биохимических методов.

### 3.4. Результаты биохимических и иммунологических исследований

*Эластаза нейтрофилов* или нейтральная сериновая протеаза количественно составляет наибольшую часть продуктов азурофильных гранул. Помимо волокон эластина этот фермент действует на коллаген типов I, II, III, IV, гликопротеины (фибронектин и протеогликаны). Эластаза нейтрофилов гидролизует (разрушает) эластин соединительной ткани. Поэтому по показателю эластазы нейтрофилов можно судить о протеолитической активности ротовой жидкости и степени активации нейтрофилов при воспалительных заболеваниях пародонта.

В таблице 3.11 представлены результаты оценки концентрации эластазы нейтрофилов в ротовой жидкости. При анализе таблицы первое, на что важно обратить внимание, это тот факт, что во всех подгруппах обследованных средние значения показателя были существенно выше референтного значения, а именно – на 88,5% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.11 Изменения концентрации эластазы нейтрофилов в ротовой жидкости у пациентов в ходе исследования (нг/мл,  $M \pm m$ ,  $\Delta$ ,  $n$ ,  $p$ )

Подгруппы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	432,7±72,1	303,5±65,3	- 129,2	<b>1,3</b>	= <b>0,19</b>
«ОХМ»	25	441,1±68,8	237,2±51,2	- <b>203,9</b>	2,38	< 0,05
«ОХК»	27	405,3±65,4	212,8±50,7	- <b>192,5</b>	2,33	< 0,05
«ОУН»	20	472,2±75,3	423,2±69,1	- 49,0	<b>0,48</b>	= <b>0,63</b>
«ОУМ»	21	454,0±70,3	274,7±57,6	- 179,3	<b>2,0</b>	= <b>0,06</b>
«ОУК»	21	449,6±54,6	258,2±53,2	- <b>191,4</b>	2,5	< 0,05
«СХ»	31	428,8±64,3	477,3±71,7	+ 48,5	<b>0,5</b>	= <b>0,62</b>
«СУ»	27	436,1±65,6	482,7±73,2	+ 46,6	<b>0,5</b>	= <b>0,64</b>

Примечание: референтное значение – 233,4±18 нг/мл.

Это, по нашему мнению, может быть связано с наличием большого количества нейтрофилов в ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта и их лизисом. В течение 6 месяцев наблюдения только в одной подгруппе – «ОХК» показатель снизился ниже референтного значения. В подгруппах «ОХМ» и «ОУК» наблюдалось статистически значимое уменьшение показателя ( $<0,05$ ), но не достигавшего значений ниже референтного. Минимальным было уменьшение показателя в тех подгруппах, где использовали только ротовые ванночки с «НанАрголом». В группе сравнения отмечено незначительное увеличение показателя, не подтвержденное статистически. Таким образом, можно заключить, что воспалительные заболевания пародонта у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение, сопровождаются существенным, почти в 2 раза увеличением концентрации эластазы в ротовой жидкости. Это может служить косвенным признаком активной экскурсии нейтрофилов из десневой жидкости в ротовую с их последующим ферментативным лизисом. Антисептические ротовые ванночки крайне слабо влияют на изученный показатель. А вот инъекции аутологичной сыворотки крови демонстрируют существенное влияние на концентрацию эластазы нейтрофилов в ротовой жидкости, практически приводя этот показатель в норму, характерную для здоровых пациентов.

Оксидативный (окислительный) стресс – это нарушение баланса между уровнем активных форм кислорода (АФК) (радикалы кислорода, комплексные радикалы кислорода с галогенами – пероксинитрит, гипохлорит) и содержанием антиоксидантов. Оксидативный стресс – компонент патогенеза многочисленных заболеваний (воспалительные, дегенеративные, опухолевые и т.д.), а также процесса старения за счет перекисного окисления липидов (результат – повреждение мембран клеток), белков (соответственно нарушается их функционирование) и ДНК (нарушение репликации и транскрипции).

Среди антиоксидантов ведущая роль принадлежит глутатиону, который обладает антиоксидантными свойствами за счет тиоловых групп ( $-SH$ ), которые отдают свои протоны для восстановления окисленных липидов, белков и ДНК, обра-

зую при данном окислении дисульфидные связи. То есть высокое содержание восстановленного глутатиона (тиоловый статус), свидетельствует о наличии антиоксидантной защиты, достаточной для предотвращения оксидативного стресса и связанных с ним повреждений липидов, белков и ДНК.

Мы изучили тиоловый статус сыворотки крови обследованных пациентов (таблица 3.12). Таким образом, мы попытались оценить общую реакцию организма больных на оксидативный стресс, обусловленный как воспалительными заболеваниями пародонта, так и проводящимся у них ортодонтическим лечением.

Таблица 3.12 – Изменения показателей тиолового статуса сыворотки крови у пациентов в ходе исследования (мкмоль/л,  $M \pm m$ ,  $\Delta$ , n, t, p)

Подгруппы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	296,5±28,3	328,2±29,8	+ 31,7	<b>0,77</b>	= <b>0,44</b>
«ОХМ»	25	284,3±27,4	377,1±31,0	+ <b>92,8</b>	2,2	< 0,05
«ОХК»	27	297,6±27,9	418,2±32,2	+ <b>120,6</b>	2,8	< 0,05
«ОУН»	20	284,2±29,6	319,4±30,8	+ 35,2	<b>0,82</b>	= <b>0,42</b>
«ОУМ»	21	279,1±28,7	376,6±30,1	+ <b>97,5</b>	2,3	< 0,05
«ОУК»	21	288,4±28,1	403,5±29,8	+ <b>115,1</b>	2,8	< 0,05
«СХ»	31	269,5±25,4	254,2±27,0	- 15,3	<b>0,4</b>	= <b>0,68</b>
«СУ»	27	272,2±26,7	248,8±28,1	- 23,4	<b>0,6</b>	= <b>0,55</b>

Примечание: референтное значение – 515±21 мкмоль/л.

Анализ таблицы показывает, что в начале исследования и лечения тиоловый статус у обследованных больных обеих групп был существенно ниже референтного значения и не достигал его в среднем на 44,9% ( $p < 0,05$ ). В процессе наблюдения в течение 6 месяцев во всех подгруппах основной группы отмечено увеличение средних значений показателя, которые, однако, не достигали референтного значения. Наиболее выраженными и статистически достоверными были изменения показателей тиолового статуса у больных подгрупп «ОХМ», «ОХК», «ОУМ» и «ОУК», то есть там, где мы использовали инъекции аутологичной сыворотки крови. В подгруппах, где пациенты применяли только ротовые ванночки с «НанАрголом» увеличение показателя было очень слабым, а в группе сравнения, наоборот, отмечено

не достоверное статистически, но снижение показателя еще более выраженное, чем в начале исследования. Различия между средними показателями динамики тиолового статуса в основной и группе сравнения оказались статистически значимы ( $t=2,93$ ,  $p=0,005$ ). Таким образом, можно заключить, что проведенный курс лечебно-профилактических мероприятий привел к статистически достоверному повышению тиолового статуса сыворотки крови, хотя и не достигшего референтного значения. Основное влияние на изменение этого показателя обусловлено использованием инъекций аутологичной сыворотки крови.

Тот же самый показатель мы оценили и в ротовой жидкости. Результаты этих исследований представлены в таблице 3.13.

Как и в крови, средние начальные значения показателя тиолового статуса ротовой жидкости оказались существенно ниже референтного значения, в среднем – на 57,5% ( $p<0,05$ ). Как и в предыдущем случае, следует заметить, что основная и группа сравнения по показателю в начале исследования были идентичны. Спустя 6 месяцев статистически значимое изменение показателя в сторону его увеличения было выявлено только в подгруппе «ОХК». Во всех других подгруппах основной группы также отмечено увеличение средних значений тиолового статуса ротовой жидкости, но не значимое статистически.

Таблица 3.13 – Изменения показателей тиолового статуса ротовой жидкости у пациентов в ходе исследования (мкмоль/л,  $M\pm m$ ,  $\Delta$ ,  $n$ ,  $t$ ,  $p$ )

Подгруппы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	58,6±15,6	82,4±16,9	+ 23,8	<b>1,0</b>	= <b>0,31</b>
«ОХМ»	25	59,4±16,2	98,3±17,2	+ 38,9	<b>1,7</b>	= <b>0,11</b>
«ОХК»	27	60,8±15,8	124,4±18,7	+ <b>63,6</b>	2,6	< 0,05
«ОҮН»	20	55,2±16,7	80,6±17,9	+ 25,4	<b>1,0</b>	= <b>0,31</b>
«ОҮМ»	21	57,4±16,9	79,5±17,4	+ 22,1	<b>1,0</b>	= <b>0,37</b>
«ОҮК»	21	54,0±16,0	95,7±17,5	+ 41,7	<b>1,8</b>	= <b>0,09</b>
«СХ»	31	61,2±14,5	58,5±14,2	- 2,7	<b>0,1</b>	= <b>0,89</b>
«СҮ»	27	55,8±15,7	55,1±15,4	- 0,7	<b>0,02</b>	= <b>0,99</b>

Примечание: референтное значение – 136±19 мкмоль/л

В группе сравнения практически не было изменений показателя, хотя и отмечена слабая тенденция его снижения. Различия между показателями динамики в основной и группе сравнения оказались не достоверны ( $t=1,29$ ,  $p=0,2$ ). Таким образом, в ротовой жидкости тиоловый статус изменился в лучшую сторону за период наблюдения только в подгруппе больных без генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта и где использовали комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Мы предполагаем, что различие в динамике тиолового статуса в крови и ротовой жидкости обусловлено проводимым ортодонтическим лечением – местным оксидативным стрессом в полости рта.

С помощью иммуно-биохимических методов нам показалось интересным оценить функциональную активность клеточного звена врожденного иммунитета. Имеются ввиду нейтрофилы крови и их кислородзависимая микробоцидность. С этой целью провели оценку спонтанного и индуцированного НСТ-теста.

Спонтанный (базальный) НСТ-тест указывает на степень активации кислород-зависимых механизмов фагоцитов под влиянием внутренних причин, например, инфекции. Индуцированный (стимулированный) НСТ-тест указывает на потенциальную способность нейтрофилов к активации под действием внешних факторов (бактерий и их продуктов: зимозана, пирогенала). В таблице 3.14 приведены результаты оценки спонтанного НСТ-теста в крови пациентов.

Таблица 3.14 – Изменения показателей спонтанного НСТ-теста в крови у пациентов в ходе исследования (%;  $M \pm m$ ,  $\Delta$ ,  $n$ ,  $t$ ,  $p$ )

Подгруппы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	16,2 $\pm$ 1,45	13,9 $\pm$ 1,27	- 2,3	<b>1,2</b>	<b>= 0,24</b>
«ОХМ»	25	15,9 $\pm$ 1,51	12,3 $\pm$ 1,42	- 3,6	<b>1,7</b>	<b>= 0,09</b>
«ОХК»	27	16,0 $\pm$ 1,48	11,2 $\pm$ 1,40	- <b>4,8</b>	2,4	< 0,05
«ОУН»	20	19,5 $\pm$ 1,59	16,8 $\pm$ 1,42	- 2,7	<b>1,3</b>	<b>= 0,21</b>
«ОУМ»	21	20,3 $\pm$ 1,75	15,2 $\pm$ 1,66	- <b>5,1</b>	2,1	< 0,05
«ОУК»	21	20,8 $\pm$ 1,78	15,3 $\pm$ 1,59	- <b>5,5</b>	2,3	< 0,05
«СХ»	31	16,7 $\pm$ 1,19	17,2 $\pm$ 1,21	+ 0,5	<b>0,3</b>	<b>= 0,77</b>
«СУ»	27	20,3 $\pm$ 1,22	22,4 $\pm$ 1,25	+ 2,1	<b>1,2</b>	<b>= 0,23</b>

Примечание: референтные значения – 0 - 10%.

Как оказалось, в начале наблюдения за больными средние значения теста во всех подгруппах были повышены в 1,5 – 2 раза в сравнении с референтными значениями ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев наблюдалось уменьшение средних значений показателя, статистически значимое в подгруппах «ОХК», «ОУМ» и «ОУК». В других подгруппах изменения были незначительными, а в группе сравнения они происходили в сторону увеличения показателя, но не значимо статистически. Повышенные значения НСТ-теста в начале исследования свидетельствовали об активации клеточного звена врожденного иммунитета. Причем, в наибольшей степени это было выражено в подгруппах больных, имеющих полиморфизм генов интерлейкинов. В процессе наблюдения в основной группе под влиянием лечебно-профилактических мероприятий произошло снижение активации клеточного звена врожденного иммунитета, но оно не достигло показателей, характерных для здоровых пациентов. Как и в предыдущих наблюдениях, наибольшая динамика наблюдалась под влиянием инъекций аутологичной сыворотки крови или комбинации предложенных мероприятий.

Результаты индуцированного НСТ-теста у больных приведены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Изменения показателей индуцированного НСТ-теста в крови у пациентов в ходе исследования (% ,  $M \pm m$ ,  $\Delta$ ,  $n$ ,  $t$ ,  $p$ )

Под- группы па- циентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	60,8±2,77	60,4±2,79	- 0,4	<b>0,1</b>	= <b>0,92</b>
«ОХМ»	25	61,1±2,82	58,3±2,88	- 2,8	<b>0,7</b>	= <b>0,49</b>
«ОХК»	27	59,7±2,80	55,4±2,75	- 4,3	<b>1,1</b>	= <b>0,28</b>
«ОУН»	20	62,3±2,91	69,6±2,96	+ 7,3	<b>1,8</b>	= <b>0,09</b>
«ОУМ»	21	61,9±2,84	74,3±2,87	+ <b>12,4</b>	3,1	< 0,05
«ОУК»	21	63,3±2,89	79,5±2,89	+ <b>16,2</b>	4,0	= 0,0003
«СХ»	31	59,2±2,16	60,1±2,23	+ 0,9	<b>0,3</b>	= <b>0,77</b>
«СУ»	27	63,0±2,88	59,8±2,65	- 3,2	<b>0,8</b>	= <b>0,42</b>

Примечание: референтные значения – 40 - 80%.

Здесь, в отличие от спонтанного НСТ-теста средние значения показателей во всех подгруппах в начале исследования находились в диапазоне референтных значений. В ходе наблюдения произошло статистически значимое увеличение показателей только в двух подгруппах основной группы: «ОУМ» и «ОУК». Однако и это увеличение не вышло за границы референтного диапазона показателя. Таким образом, можно сделать вывод, что по показателям индуцированного НСТ-теста в крови потенциальная микробоцидная активность нейтрофилов оставалась у обследованных на нормальном уровне.

Изучая биохимические изменения в ротовой жидкости и крови пациентов мы, конечно, не могли обойти такой важный показатель, как концентрация лизоцима в ротовой жидкости. Этот фермент оказывает влияние на микрофлору полости рта и показатель, характеризующий его концентрацию может оказаться интересен, поскольку наши пациенты применяли местно противомикробный препарат.

Результаты исследования приведены в таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Изменения концентрации лизоцима в ротовой жидкости у пациентов в ходе исследования (мкг/мл,  $M \pm m$ ,  $\Delta$ ,  $n$ ,  $t$ ,  $p$ )

Под-группы пациентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	76,3±8,38	69,2±8,32	- 7,1	<b>0,6</b>	<b>= 0,55</b>
«ОХМ»	25	77,5±8,56	71,8±8,47	- 5,7	<b>0,5</b>	<b>= 0,64</b>
«ОХК»	27	79,1±8,41	74,3±8,36	- 4,8	<b>0,4</b>	<b>= 0,69</b>
«ОУН»	20	42,3±8,74	51,6±8,80	+ 9,3	<b>0,8</b>	<b>= 0,46</b>
«ОУМ»	21	47,1±8,71	58,3±8,82	+ 11,2	<b>0,9</b>	<b>= 0,37</b>
«ОУК»	21	44,9±8,68	59,2±8,81	+ 14,3	<b>1,2</b>	<b>= 0,25</b>
«СХ»	31	79,2±8,08	76,8±7,86	- 2,4	<b>0,2</b>	<b>= 0,83</b>
«СУ»	27	45,0±8,58	55,8±8,40	+ 10,8	<b>0,9</b>	<b>= 0,37</b>

Примечание: референтные значения – 21 - 95 мкг/мл.

Из таблицы следует, что в начале исследования средние значения показателей концентрации лизоцима в ротовой жидкости обследованных находились в границах референтных значений. В процессе наблюдения за 6 месяцев произошли разнонаправленные изменения показателей. При этом статистически значимых изменений ни в одной подгруппе больных выявлено не было. Однако в подгруппах «ОУМ» и «ОУК» наблюдалась тенденция увеличения показателя, что можно рассматривать как положительный эффект проведения лечебно-профилактических мероприятий. Таким образом, изучение концентрации лизоцима в ротовой жидкости не позволило нам выявить значимых изменений.

Полагая, что пародонтопатогенная микрофлора полости рта у больных воспалительными заболеваниями пародонта является, главным образом, уреазопозитивной и способна в значительной степени продуцировать фермент уреазу, мы изучили ее активность в ротовой жидкости с помощью анализатора «АМА RUT Reader», который по нашим более ранним наблюдениям достаточно точно отражает ситуацию с этим показателем в смешанной слюне. Результаты этого исследования приведены в таблице 3.17. В полости рта уреазы имеет исключительно микробное происхождение, поэтому показатель ее активности практически напрямую характеризует метаболическую активность уреазопозитивной микрофлоры в полости рта.

Таблица 3.17 – Изменения показателя активности уреазы в ротовой жидкости у пациентов в ходе исследования по данным «АМА RUT Reader»

(баллы,  $M \pm m$ ,  $\Delta$ , n, t, p)

Под- группы па- циентов	n	В начале исследования	Через 6 месяцев	Изменения ( $\Delta$ )	t	p
«ОХН»	28	2,15±0,04	0,59±0,02	– <b>1,56</b>	34,9	< 0,05
«ОХМ»	25	2,18±0,05	1,49±0,02	– <b>0,69</b>	12,8	< 0,05
«ОХК»	27	2,10±0,04	0,32±0,01	– <b>1,78</b>	43,2	< 0,05
«ОУН»	20	2,34±0,06	0,66±0,02	– <b>0,62</b>	26,6	< 0,05
«ОУМ»	21	2,37±0,06	1,72±0,04	– <b>0,65</b>	9,1	< 0,05
«ОУК»	21	2,28±0,06	0,44±0,02	– <b>1,84</b>	29,1	< 0,05
«СХ»	31	2,15±0,03	2,22±0,03	+ 0,07	<b>1,7</b>	= <b>0,10</b>
«СУ»	27	2,30±0,04	2,39±0,03	+ 0,09	<b>1,8</b>	= <b>0,08</b>

Действительно, во всех подгруппах основной группы нам удалось выявить статистически значимое уменьшение активности микробной уреазы. Оно было наиболее выражено в подгруппах «ОХК» и «ОУК» основной группы, где мы использовали комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Учитывая, что в начале исследования основная группа и группа сравнения не отличались по средним значениям показателей ( $p > 0,05$ ), мы обнаружили, что в группе сравнения за период 6 месяцев активность уреазы слабо увеличилась. Это увеличение не было статистически значимым, поэтому его можно не учитывать. А снижение показателя в основной группе свидетельствовало о заметном подавлении метаболической активности уреазопозитивной микрофлоры в полости рта. То, что такое изменение было хорошо выражено и в подгруппах «ОХН», «ОХК» и «ОУК» свидетельствует о том, что свою лепту в подавление активности пародонтопатогенной микрофлоры внесли и ротовые ванночки с «НанАрголом». Таким образом, использование ротовых ванночек с «НанАрголом» благоприятно сказывается в плане подавления уреазной активности микробиоты полости рта.

Резюмируя результаты биохимических и иммунологических исследований, проведенных у обследованных пациентов, можно заключить, что предложенный нами комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающий применение ротовых ванночек с «НанАрголом» и инъекций аутологичной сыворотки крови не только положительно влияют на характер иммунного ответа организма, но и дополняют друг друга, что делает такое сочетание достаточно эффективным в профилактике и лечении воспалительных заболеваний пародонта во время проведения курса ортодонтического лечения.

Помимо функциональных лабораторных методов исследования, характеризующих как активность микрофлоры полости рта, так и ответных защитных реакций организма обследованных больных нам было интересно проанализировать и структурные изменения в тканях пародонта, которые предположительно должны были произойти в течение 6 месяцев лечения. Для этого мы провели гистологическое исследование биоптатов, полученных непосредственно у больных до начала лечения и спустя 6 месяцев по методике, описанной в главе 2.

### 3.5 Результаты гистоморфологического исследования биоптатов тканей пародонта

Биоптаты у больных, как описано в главе 2, брали до начала ортодонтического лечения и использования лечебно-диагностических процедур, а также по истечении 6 месяцев курса ортодонтического лечения у больных подгрупп «ОХМ» (основная группа) и «СХ» (группа сравнения). Эти подгруппы были взяты для гистоморфологического исследования потому, что именно в подгруппе «ОХМ» осуществляли профилактику и лечение воспалительных заболеваний пародонта путем использования инъекций аутологичной обедненной клетками сыворотки крови, которая содержала факторы активации макрофагов и репрограммирования их в фенотип M2. А в подгруппе «СХ» таких мероприятий не проводили (контроль).

До лечения больных в подгруппе «ОХМ» в биоптатах тканей десны в многослойном плоском неороговевающем эпителии наблюдали акантоз и паракератоз. В ряде наблюдений отмечали истинные эрозивные дефекты с тканевым детритом на поверхности. В подлежащей соединительной строме наблюдали выраженную воспалительную инфильтрацию, выявляли отек, полнокровные сосуды и очаговые кровоизлияния. Плотность клеточного инфильтрата составляла  $483 \pm 12,4$  клеток в поле зрения (нейтрофильные лейкоциты –  $37,7 \pm 1,61\%$ , лимфоциты –  $41,1 \pm 1,22\%$ , плазматические клетки –  $11,7 \pm 0,84\%$ , фибробласты –  $8,1 \pm 0,31\%$  и макрофаги –  $1,4 \pm 0,40\%$ ).

По истечении 6 месяцев лечения в подгруппе «ОХМ» патологических изменений в многослойном плоском неороговевающем эпителии не выявляли. В подлежащей строме воспалительная инфильтрация не наблюдалась. При окраске по Вейгер-Ван-Гизону выявлялись зрелые коллагеновые волокна и фиброциты. На рисунке 3.2 приведены примеры результатов микроскопического исследования препаратов тканей пародонта до и после проведения курсов инъекций аутологичной сыворотки крови.

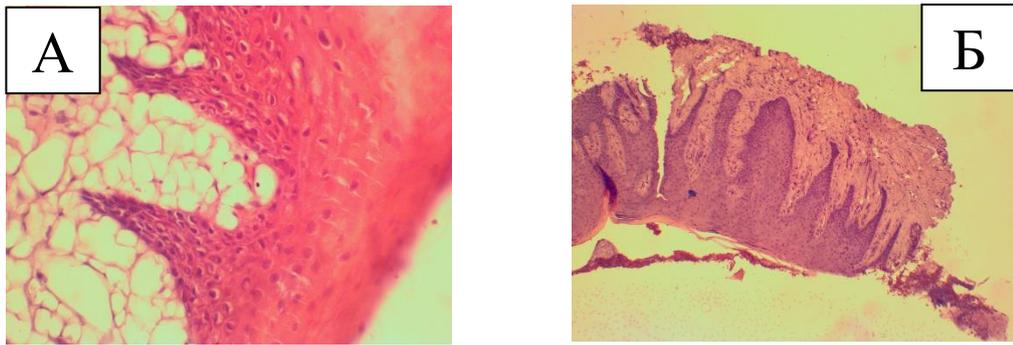


Рисунок 3.2 – Гистопрепараты тканей пародонта до (А, ув.  $\times 400$ ) и после (Б, ув.  $\times 40$ ) проведения курсов инъекций аутологичной сыворотки крови у больного К.А.Н. 38 лет из подгруппы «ОХМ» с хроническим генерализованным пародонти- том средней степени тяжести (гематоксилин-эозин)

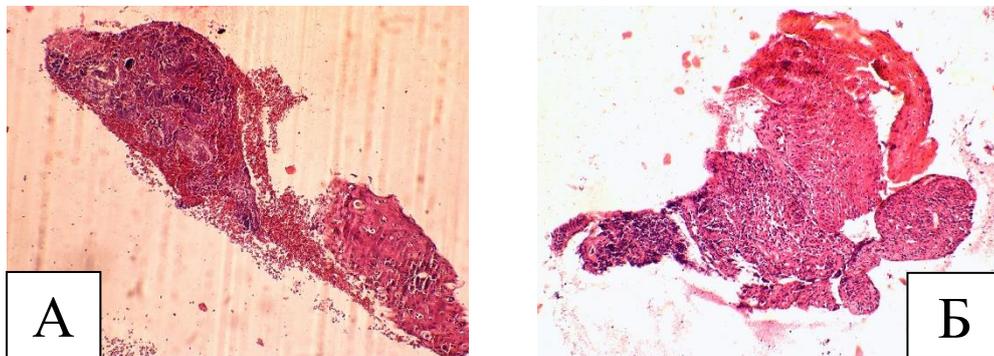


Рисунок 3.3 – Гистопрепараты тканей пародонта до (А, ув.  $\times 40$ ) и после (Б, ув.  $\times 40$ ) проведения традиционных лечебно-профилактических мероприятий у больной Г.М.А. 44 лет из подгруппы «СХ» с хроническим генерализованным пародонти- том средней степени тяжести (гематоксилин-эозин)

Здесь мы приводим лишь два примера с гистопрепаратами, так как выявлен- ные изменения или их отсутствие были практически тождественны во всех иссле- дованных биоптатах десны.

Плотность клеточного инфильтрата составляла  $85 \pm 2,7$  клеток в поле зрения (нейтрофильные лейкоциты –  $3,7 \pm 0,91\%$ , лимфоциты –  $25,9 \pm 1,13\%$ , плазматиче- ские клетки –  $1,5 \pm 0,30\%$ , фибробласты –  $12,9 \pm 1,07\%$ , фиброциты –  $49,4 \pm 1,96\%$ , макрофаги –  $6,6 \pm 0,44\%$ ).

После применения традиционных методов в подгруппе «СХ» в строме под многослойным плоским неороговевающим эпителием выявляли полнокровные сосуды и гиперкератоз эпителия, а также липоматоз в подлежащей строме. В ряде случаев наблюдали замедление созревания соединительной ткани, в строме отмечали только формирование грануляционной ткани с умеренной воспалительной реакцией и выраженной васкуляризацией (рисунок 3.3).

Статистический анализ полученных цифровых результатов показал наличие значимых различий между изученными морфологическими показателями в подгруппе «ОХМ» до и после лечения во всех случаях исследований ( $p < 0,0001$ ). В подгруппе «СХ» нам не удалось выявить статистически значимых различий между цифровыми показателями до и по истечении 6 месяцев лечения ( $p > 0,05$ ).

Резюмируя результаты морфофункциональных исследований можно заключить, что этот метод позволил нам достаточно объективно оценить характер происходящих в тканях пародонта изменений под влиянием инъекций аутологичной сыворотки крови. В биоптатах из подгруппы «ОХМ» выявлено явное уменьшение признаков воспаления в десневой ткани, чего нельзя сказать о группе сравнения, где эти изменения были минимальны или совсем отсутствовали.

Таким образом, комплекс проведенных у обследованных больных клинических, молекулярно-биологических, биохимических и гистоморфологических исследований позволяет нам сделать вывод о том, что комплекс предложенных нами в качестве профилактических и лечебных мероприятий ротовых ванночек с противомикробным нанодисперсным препаратом «НанАргол» и курсов инъекций аутологичной обедненной клетками сыворотки крови хорошо дополняют друг друга и являются вариантом эффективного предотвращения прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта в ходе длительного ортодонтического лечения.

Для иллюстрации полученных результатов с использованием цифровых данных, изложенных выше, приводим ряд клинических примеров.

**Пример 1.** Больная Р.М.Ф., 44 лет обратилась к стоматологу по поводу веерообразного расхождения передних верхних зубов (рисунки 3.4 – 3.6). С молодого возраста страдает хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Тремы и диастемы в области верхнего и нижнего зубного ряда. Выраженная протрузия резцов верхней и нижней челюсти. При проведении молекулярно-генетического исследования был выявлен полиморфизм генов IL-1 $\alpha$ . Больная была включена в подгруппу «ОУК» основной группы. На протяжении первых 6 месяцев ортодонтического лечения ей проводился комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включавший использование ротовых ванночек с «НанАрголом» и ауто-серотерапию. Ортодонтическое лечение длилось более 2 лет. По его окончании результат устроил больную, воспалительные явления в тканях пародонта существенно уменьшились.



До проведения ортодонтического лечения



После проведения ортодонтического лечения

Рисунок 3.4 – Фотографии внешнего вида больной Р.М.Ф., 44 лет из подгруппы «ОУК» до и после проведения ортодонтического лечения по поводу веерообразного расхождения передних зубов.

Диагноз: бипротрузия, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести



До проведения  
ортодонтического лечения



После проведения  
ортодонтического лечения

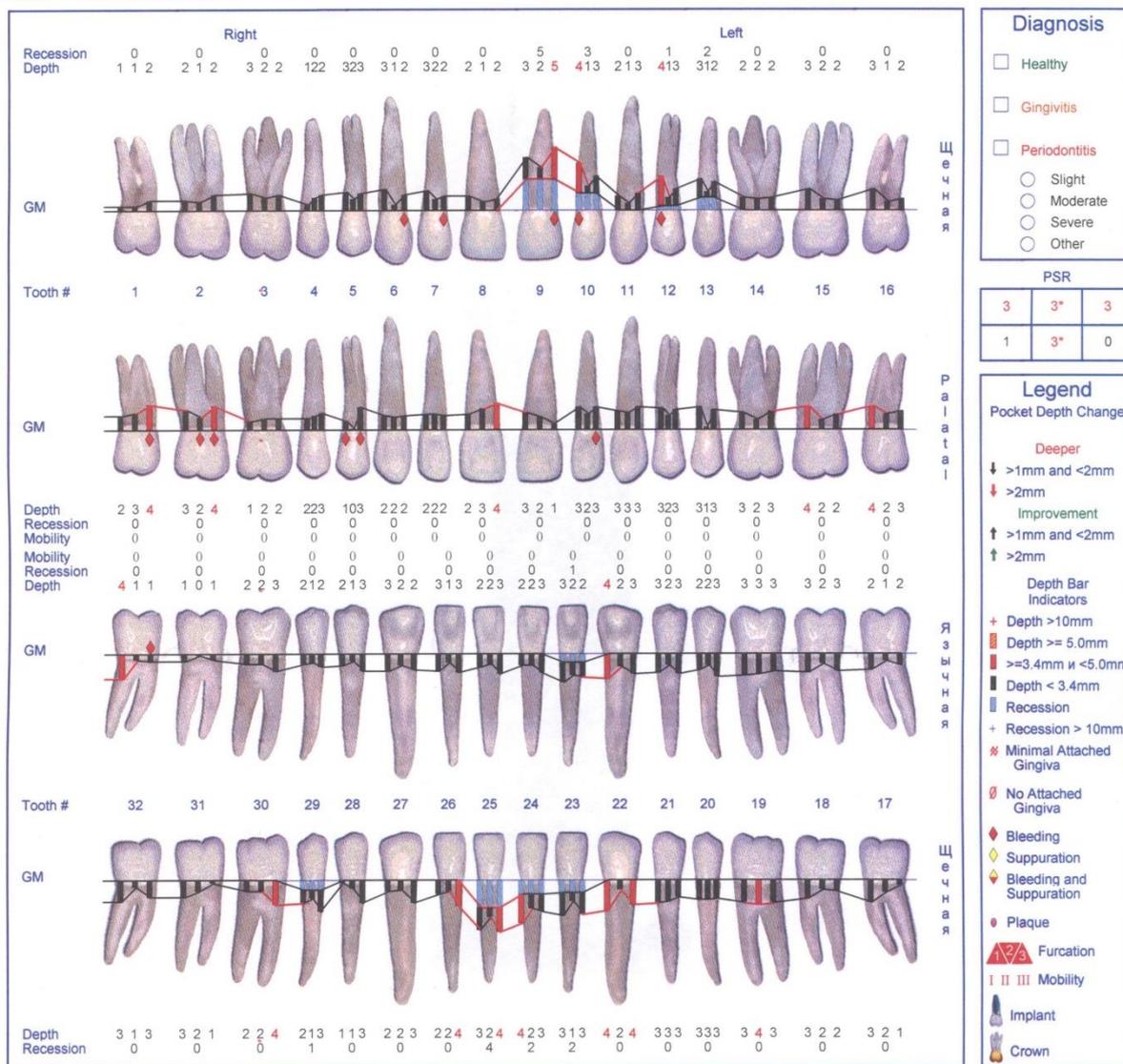


Рисунок 3.5 – Фотографии зубных рядов больной Р.М.Ф., 44 лет из под-  
группы «ОУК» до и после проведения ортодонтического лечения по поводу  
веерообразного расхождения передних зубов.  
Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит  
средней степени тяжести

Periodontal Chart



Chart #: \_\_\_\_\_  
 Name: Елена Анатольевна Ананьева  
 Examiner: \_\_\_\_\_  
 Date: December 06, 2011, 07:12

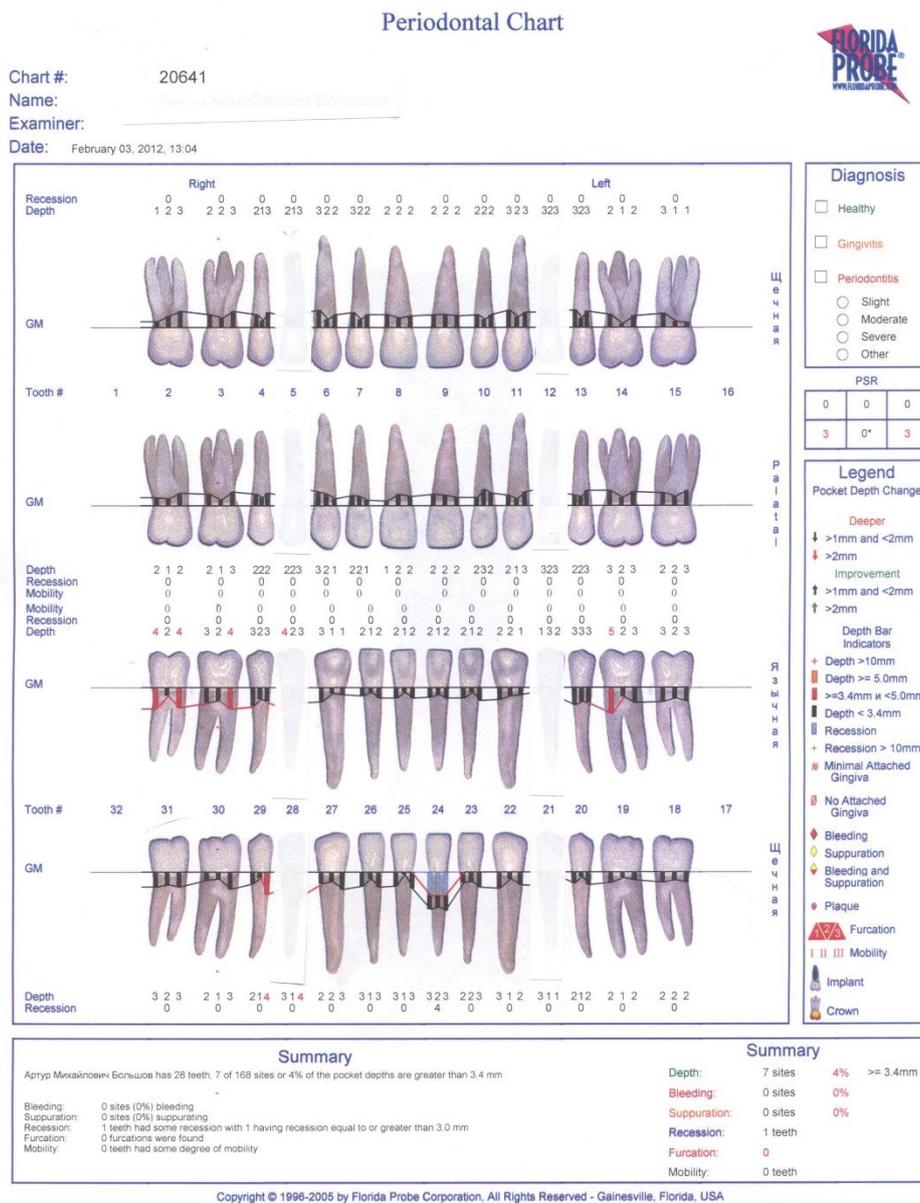


Summary		Summary	
Елена Анатольевна Ананьева has 32 teeth, 17 of 192 sites or 8% of the pocket depths are greater than 3.4 mm		Depth:	17 sites 9% >= 3.4mm
Bleeding:	12 sites (6%) bleeding	Bleeding:	12 sites 6%
Suppuration:	0 sites (0%) suppurating	Suppuration:	0 sites 0%
Recession:	8 teeth had some recession with 2 having recession equal to or greater than 3.0 mm	Recession:	8 teeth
Furcation:	0 furcations were found	Furcation:	0
Mobility:	0 teeth had some degree of mobility	Mobility:	0 teeth

Copyright © 1996-2005 by Florida Probe Corporation, All Rights Reserved - Gainesville, Florida, USA

Рисунок 3.6 – Результаты первичного пародонтологического обследования больной Р.М.Ф., 44 лет из подгруппы «ОУК» (Florida probe)

**Пример 2.** Больной В.Р.В., 17 лет обратился с жалобами на «некрасивый прикус», обусловленный скученным положением зубов, обнажение шеек некоторых зубов, гиперестезию твердых тканей. При проведении молекулярно-генетического исследования был выявлен полиморфизм генов IL-1α. Пародонтологическое обследование позволило поставить диагноз хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести (рисунки 3.7 – 3.8).



**Рисунок 3.7 – Результат первичного пародонтологического обследования больного В.Р.В., 17 лет из подгруппы «ОУМ» в начале**  
**Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести**

Больной был включен в подгруппу «ОУМ». Было проведено удаление первых премоляров с последующим перемещением зубов с помощью брекет-систем. Активный период ортодонтического лечения длился 1 год. Достигнут удовлетворительный результат ортодонтического и пародонтологического лечения.



В начале ортодонтического лечения



На этапе ортодонтического лечения с удалением четырех премоляров. Устранение протрузии резцов верхней и нижней челюсти, за счет ретракции фронтальной группы зубов (клыков)

Рисунок 3.8 – Фотографии зубных рядов больного В.Р.В., 17 лет из подгруппы «ОУМ» в начале и в конце ортодонтического лечения по поводу веерообразного смещения и скученного положения передних зубов. Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести





Рисунок 3.10 – Фотографии внешнего вида и зубных рядов больной К.Л.М., 25 лет из подгруппы «ОХН» после лечения: устранена про-  
трузия. Смыкание зубов по клыкам по первому классу. Устранены  
рецессии десны.

Диагноз: хронический локализованный пародонтит средней степени  
тяжести в области жевательных зубов

Приведенные примеры лишь кратко характеризуют характер патологии и проведенное комплексное лечение больных. Рамки рукописи не позволяют привести целый ряд других интересных с нашей точки зрения, клинических случаев.

Представленные в настоящей главе результаты собственных исследований достаточно интересны и требуют дополнительного обсуждения.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приступая к нашему исследованию, мы, прежде всего, исходя из результатов анализа информационных источников и собственного клинического опыта, озадачились вопросом: почему эффективность ортодонтического лечения взрослых больных, имеющих воспалительные заболевания пародонта, остается невысокой?

Действительно, частота осложнений при лечении таких пациентов высока. К сожалению, врач-ортодонт сталкивается с ситуацией, когда из-за выраженной воспалительной реакции тканей пародонта ортодонтическое лечение приходится прекращать, срочно проводить пародонтологическое лечение и потом начинать все снова. Либо в ходе лечения врач вынужден прибегнуть к уменьшению ортодонтических сил в используемых аппаратах, что, естественно, удлиняет период лечения, а момент успеха отдалается.

Оказывается, что рекомендованных СтАР профилактических и лечебных мероприятий во время проведения ортодонтического лечения недостаточно [24]. С одной стороны, даже тщательная индивидуальная и периодически проводимая профессиональная гигиена не оказывают желаемого эффекта на активность ротовой микрофлоры. Особенно это касается больных пародонтитом. Пародонтолог в этих случаях вынужден назначать больному антисептические полоскания. Как правило, такие процедуры назначаются без учета чувствительности штаммов микрофлоры к антисептикам. Это провоцирует развитие в полости рта дисбиоза. На поддесневую микрофлору такие полоскания практически не влияют.

Кроме того, следует помнить, что такое противомикробное воздействие проводится на фоне не меняющейся, а подчас и ухудшающейся резистентности организма, и тканей пародонта, в частности [89, 112, 115].

Учитывая вышеизложенное, мы предприняли попытку, используя современные возможности нанотехнологий и клеточной биологии предложить патогенетически обоснованную концепцию «бинарного терапевтического воздействия» при

ортодонтическом лечении такого контингента больных. Эта концепция предполагает для ускорения ортодонтического лечения, профилактики осложнений и повышения в целом его эффективности одновременное воздействие на биотопы зубного налета, пародонтальных карманов и влияние на защитные факторы клеточного иммунитета со стороны тканей пародонта. Разумеется, «НанАргол» был выбран нами, как пример достаточно активного противомикробного препарата с пролонгированным действием. Этот препарат по своей активности сопоставим с хлоргексидином, но, как правило, не провоцирует развития дисбиоза, поскольку достаточно избирательно действует на анаэробную микрофлору, сохраняя баланс основных симбиотических штаммов микроорганизмов в полости рта.

Таким образом, можно сказать, что мы осуществляли у наших пациентов контролируемую регуляцию активности биотопа зубного налета с помощью современного нанопрепарата «Нанаргол». Действительно, в ходе исследования наблюдали выраженное уменьшение количества зубного налета у пациентов основной группы, особенно тогда, когда использовался комплекс препаратов (рисунок 4.1).

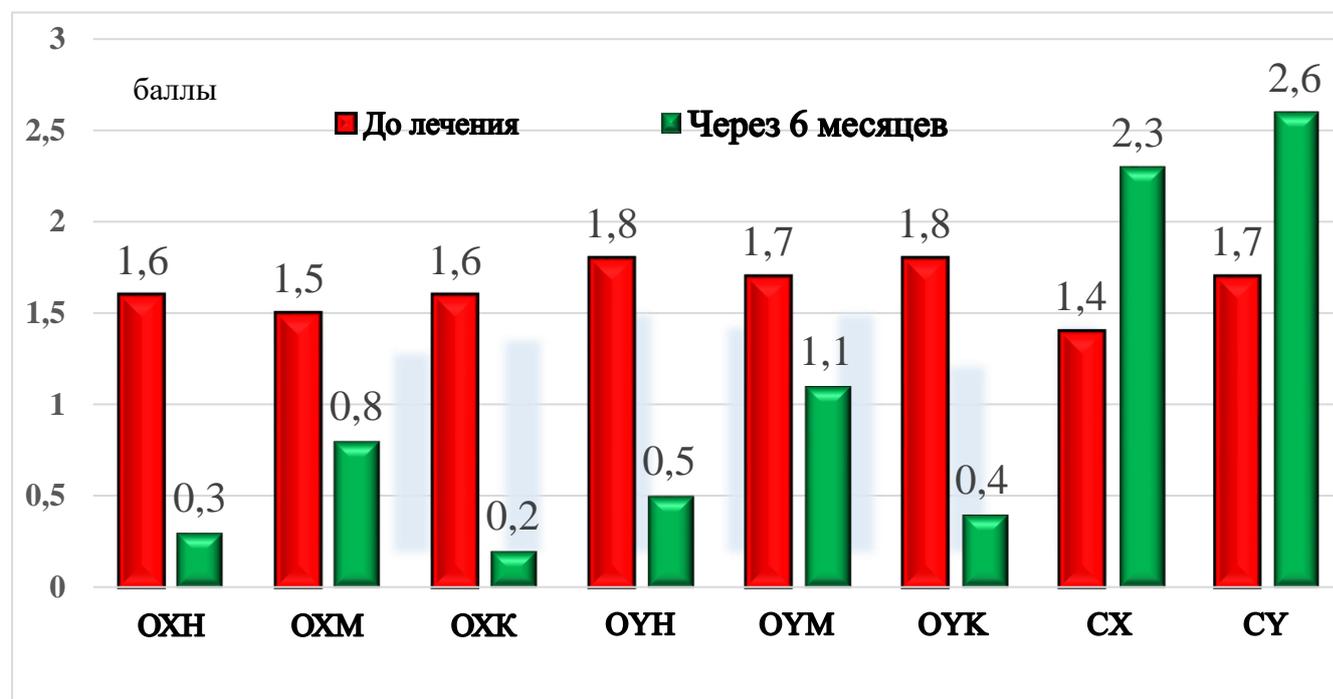


Рисунок 4.1 – Изменения показателя зубного налета у пациентов в ходе исследования (баллы)

Это «одна из сторон медали». Вторая – использование методики репрограммирования макрофагов. В пародонтологии не так давно, но используется обогащенная тромбоцитами аутоплазма крови с целью стимуляции в тканях пародонта репаративных процессов. Эта методика получила название плазмолифтинга. Она заключается в получении аутоплазмы крови с помощью специального протокола центрифугирования в пробирках, содержащих антикоагулянт.

Методика репрограммирования макрофагов, внедряемая у нас в стране профессором И.Ю. Малышевым [112], существенно отличается от метода плазмолифтинга. Она апробирована и усовершенствована Ш.Л. Шиманским [113] и Е.И. Будащевой [11, 117]. Венозная кровь при этом забирается в вакуумные пробирки без антикоагулянта, что позволяет получить не плазму, а сыворотку. Разработан специальный двухэтапный алгоритм центрифугирования с «мягким стартом» для деликатного отделения клеточных элементов крови. В сыворотке после центрифугирования остаются только низкомолекулярные факторы активации макрофагов. Их низкая концентрация в составе сыворотки способствует достаточно быстрому репрограммированию макрофагов тканей пародонта в фенотип M2. Именно этот эффект мы попытались использовать в процессе проведенного исследования [11, 36].

Сочетание двух разнонаправленных лечебно-профилактических мероприятий у больных в процессе ортодонтического лечения – одного на регуляцию активности заинтересованных биотопов, а другое – на стимуляцию факторов клеточной защиты тканей пародонта позволило нам получить достаточно выраженный и подтвержденный статистически эффект. Следует подчеркнуть, что этот эффект подтвержден нами не только клинически, но и с помощью более точных и информативных методов: биохимических, иммунологических, гистоморфологических.

При изучении характера микрофлоры в пародонтальных карманах мы преднамеренно отказались от микробиологических методов культивирования микрофлоры, поскольку считаем, что эти методы устарели и в свете концепции биопленки полости рта не дают достаточной информации о характере биотопа. Мы использовали ПЦР-методику в реальном времени, которая реализуется посредством

диагностического набора «Пародонтоскрин». Это очень точная методика, позволяющая получать качественную и количественную информацию о составе исследуемого образца. Количественные изменения бактериальной массы в содержимом пародонтальных карманов наглядно представлены на рисунке 4.2.

Для оценки активности уреазопозитивной микрофлоры в полости рта, которая преимущественно является пародонтопатогенной, мы использовали быструю и портативную методику определения уреазной активности в ротовой жидкости, то есть опять же – непосредственно в полости рта в условиях реального функционирования микробиома. Поэтому мы считаем, что полученные нами данные репрезентативны и в некоторой степени корректируют аналогичные, имеющиеся в публикациях и полученные с помощью методик, реализуемых *in vitro* (рисунок 4.3).

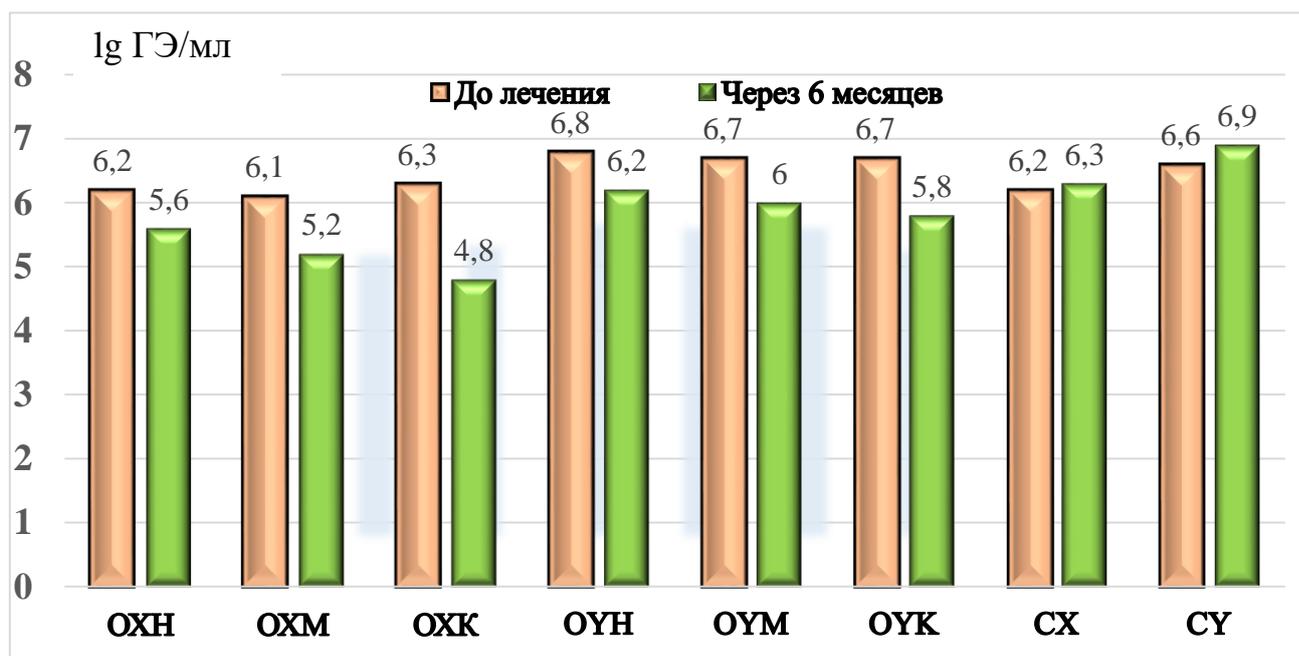


Рисунок 4.2 – Изменения показателя общей бактериальной массы в пробах из пародонтальных карманов пациентов в ходе исследования (lg ГЭ/мл)

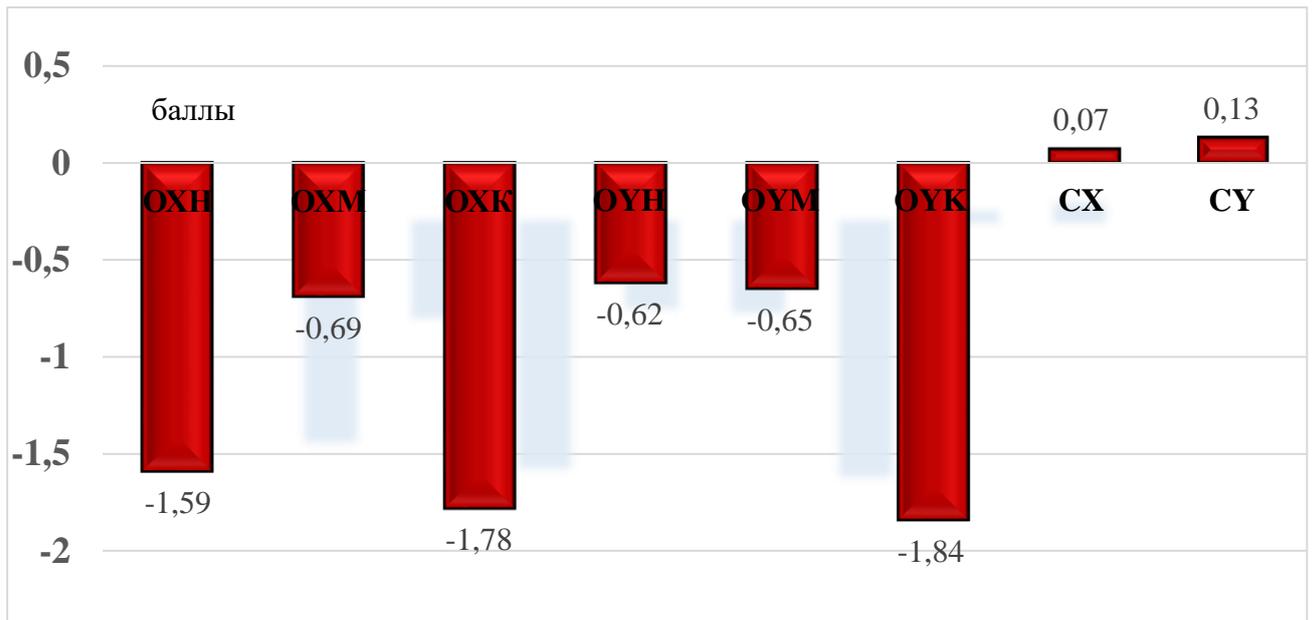


Рисунок 4.3 – Изменения ( $\Delta$ ) показателя активности уреазы в ротовой жидкости пациентов в ходе исследования по данным «AMA RUT Reader» (баллы)

Мы не случайно среди множества биохимических и иммунологических методов выбрали те, которые фигурируют в работе. С нашей точки зрения, именно эти методы достаточно точно оценивают степень воспалительной реакции в тканях пародонта и выраженность защитных ответов. В частности, НСТ-тест и показатель эластазы нейтрофилов детально характеризуют функциональную активность нейтрофилов и наличие активной инфекции в тканях. Тиоловый статус – наличие местного оксидативного стресса в полости рта, спровоцированного ортодонтической аппаратурой, и его выраженность. Фермент лизоцим оказывает непосредственное влияние на ротовую микрофлору и потому был нам интересен в плане использования противомикробных препаратов.

Полученные с помощью биохимических и иммунологических методов результаты в полной степени были подтверждены нами при проведении гистоморфологического исследования. При этом было выявлено значительное уменьшение симптомов воспаления в тканях пародонта на клеточном и тканевом уровнях, продемонстрированы процессы ремоделирования и регенерации тканей.

Еще одним немаловажным моментом, заслуживающим обсуждения, является проведенное нами молекулярно-генетическое исследование. Работы в этом направлении только начинаются и, преимущественно, за рубежом. Однако и наши пародонтологи в последние годы обратили серьезное внимание на роль генетики в развитии заболеваний пародонта в связи с появлением современных методов молекулярно-биологического исследования. Почему этот вопрос важен? Ответ на него содержится в результатах нашего исследования. Оказалось, что практически 12 – 14% взрослых пациентов, проходящих ортодонтическое лечение, имеют генетическую предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта. Возможно, этим объясняются случаи упорного течения гингивита и пародонтита у некоторых больных, особенно в процессе ортодонтического лечения. Мы считаем, что современная стоматология не должна обходить стороной вопросы генетической предрасположенности, а больные, имеющие ее, должны выделяться в особые группы риска, к которым должен осуществляться очень внимательный подход со стороны стоматологов всех специальностей.

Поскольку в ходе описания результатов исследований мы уже частично давали свою оценку полученным фактам, считаем, что более глубокое погружение в проблематику вопроса будет возможно при продолжении начатых в этом диссертационном исследовании поисковых работ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из проблем, стоящих перед врачами-ортодонтами, которые предпринимают лечение больных воспалительными заболеваниями пародонта, мы поставили цель оценить эффективность комплексного подхода к профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта в ходе ортодонтического лечения взрослых пациентов с применением современных консервативных методов и персонализированной диагностики. Для этого было обследовано 650 пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении и имеющих разной степени выраженности воспалительные заболевания пародонта. Среди них с помощью молекулярно-биологических методов были выявлены пациенты, имеющие генетическую предрасположенность к этой патологии из-за наличия полиморфизма генов  $IL-1\alpha$  и  $IL-1\beta$ . 190 добровольцев были впоследствии объединены в две группы: основную и сравнения. В каждой из них были выделены подгруппы больных с полиморфизмом генов. Исходя из анализа литературных источников и собственного практического опыта была предложена концепция «бинарного терапевтического воздействия» в процессе ортодонтического лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта, подразумевающая одновременное проведение ортодонтического лечения и воздействия на активность биотопов зубного налета и пародонтальных карманов, с одной стороны, и влияние на факторы клеточной защиты тканей пародонта, с другой стороны.

С помощью молекулярно-биологического метода в реальном времени и аналитического метода оценки активности микробной уреазы в полости рта *in vivo* определено благоприятное влияние на активность ротовой биопленки противомикробного воздействия современного нанопрепарата «НанАргола» в качестве ротовых ванночек. Использованная методика репрограммирования макрофагов тканей пародонта путем проведения курсов аутосеротерапии показала по результатам биохимического, иммунологического и гистоморфологического исследований поло-

жительное влияние на редукцию воспаления и усиление защитных клеточных реакций со стороны тканей пародонта. Предложенная методика персонифицированного подхода к диагностике, профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, пациентов, проходящих ортодонтическое лечение, а также предложенная концепция «бинарного терапевтического воздействия» с помощью современных лечебно-профилактических методов отвечает интересам этого контингента больных и устремлениям врача-ортодонта.

## ВЫВОДЫ

1. На основе анализа литературных данных и собственного клинического опыта предложен комплекс профилактических и лечебных мероприятий у взрослых больных воспалительными заболеваниями пародонта, реализуемых в ходе ортодонтического лечения. Комплекс включает в себя применение современных противомикробных нанопрепаратов, воздействующих на биотоп зубного налета, а также методику репрограммирования макрофагов тканей пародонта в противовоспалительный фенотип M2.
2. По результатам молекулярно-генетического исследования полиморфизма генов интерлейкинов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  12,2 – 14,3% взрослых пациентов, пациентов, проходящих ортодонтическое лечение, в возрасте от 16 до 44 лет русской национальности, проживающих в г. Москве, имеют предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта.
3. Использование в течение первых 6 месяцев ортодонтического лечения трех курсов предложенных комплексных профилактических и лечебных мероприятий статистически значительно уменьшает индекс гигиены в среднем на 0,6 – 0,8 балла, в основном за счет применения противомикробного нанопрепарата. При этом показатель кровоточивости десны также снижался в среднем на 1,2 – 1,6 балла, наиболее значимо у пациентов, имеющих генетическую предрасположенность. Выявлено незначительное уменьшение глубины пародонтальных карманов – в среднем от 0,1 до 0,6 мм, в отличие от пациентов с рекомендованной СТАР пародонтологической поддержкой ортодонтического лечения.
4. В исследованиях *in vivo* в реальном времени под влиянием предложенных мероприятий отмечено значимое уменьшение в содержимом пародонтальных карманов у больных пародонтитом общей бактериальной массы в среднем на 0,6 – 1,5 lg ГЭ/мл, а также пяти основных пародонтопатогенов и грибов рода *Candida* как у имеющих, так и не имеющих генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта больных.

5. Применение методики репрограммирования макрофагов тканей пародонта в фенотип M2, как в виде монотерапии, так и в сочетании с местным противомикробным воздействием достоверно улучшает биохимические и иммунологические показатели крови и ротовой жидкости независимо от генетической предрасположенности больных. При этом в тканях пародонта морфологически уменьшается воспалительная реакция и наблюдаются процессы ремоделирования ткани, выражающиеся в созревании коллагеновых волокон и фибробластов.

6. На основе анализа современных информационных источников предложена концепция «бинарного терапевтического воздействия», которая подразумевает одновременное применение методов местной регуляции активности ротовой биопленки и влияния на защитные свойства тканей пародонта.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачу-ортодонту следует использовать молекулярно-генетические исследования по выявлению полиморфизма генов интерлейкинов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Это позволяет выделить пациентов, имеющих предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта и учесть это при подготовке и реализации ортодонтического лечения с целью предупреждения осложнений.
2. Для подавления пародонтопатогенной микрофлоры полости рта у больных воспалительными заболеваниями пародонта в ходе ортодонтического лечения рекомендовано применение современного нанодисперсного препарата «Нанаргол», регулирующего активность биотопа зубного налета.
3. Для снижения или предупреждения воспалительной реакции в тканях пародонта во время ортодонтического лечения рекомендовано использование разработанной методики репрограммирования макрофагов в противовоспалительный фенотип M2 путем проведения курсов аутосеротерапии.
4. С целью повышения эффективности лечения и профилактики осложнений врачу-ортодонт и пародонтологу необходимо использовать предложенную концепцию «бинарного терапевтического воздействия», подразумевающую одновременное влияние на ротовую микробиоту и защитную функцию тканей пародонта.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЗП – воспалительные заболевания пародонта

МРМ – методика репрограммирования макрофагов

CSF – колониестимулирующий фактор

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

HIF – фактор, индуцируемый гипоксией

IFN- $\gamma$  – интерферон-гамма

IL – интерлейкин

LPS – липополисахарид

NK – натуральные киллеры

Th1 – Т-хелперы

*Группы и подгруппы обследованных:*

«ОХ» – подгруппа основной группы без генетической предрасположенности к ВЗП

«ОУ» – подгруппа основной группы с генетической предрасположенностью к ВЗП

«СХ» – подгруппа группы сравнения без генетической предрасположенности к ВЗП

«СУ» – подгруппа группы сравнения с генетической предрасположенностью к ВЗП

«ОХН» – подгруппа основной группы без генетической предрасположенности к ВЗП, где использовали противомикробный препарат НанАргоЛ

«ОХМ» – подгруппа основной группы без генетической предрасположенности к ВЗП, где использовали методику репрограммирования макрофагов тканей пародонта

«ОХК» – подгруппа основной группы без генетической предрасположенности к ВЗП, где использовали противомикробный препарат НанАргоЛ и методику репрограммирования макрофагов тканей пародонта

«ОУН» – подгруппа основной группы с генетической предрасположенностью к ВЗП, где использовали противомикробный препарат НанАргол

«ОУМ» – подгруппа основной группы с генетической предрасположенностью к ВЗП, где использовали методику репрограммирования макрофагов тканей пародонта

«ОУК» – подгруппа основной группы с генетической предрасположенностью к ВЗП, где использовали противомикробный препарат НанАргол и методику репрограммирования макрофагов тканей пародонта

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдрахманов, А. К. Ювенильный пародонтит – видовая принадлежность выделенных микроорганизмов / А.К. Абдрахманов, Е.В. Мамаева, Г.Ю. Яковлева, О.Н. Ильинская // *Стоматология детского возраста и профилактика*, 2016, № 3 (58), С. 4 – 9.
2. Аймадинова, Н. К. Взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров с клиническими признаками и факторами риска пародонтита / Аймадинова Нелли Камильевна (Дисс...канд. мед.наук), М., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017, 161 с.
3. Алимский, А. В. Изучение возрастной динамики распространенности аномалий зубочелюстной системы среди детского населения / А. В. Алимский, А. Я. Долгоаршинных // *Ортодонтия*. – 2008. - № 2 (42) – С. 10 - 11.
4. Аникиенко, А. А. Аппаратурное ортодонтическое лечение и его подчинение физиологическим законам раздражения / А. А. Аникиенко, Н. В. Панкратова, Л. С. Персин // М. : МИА, 2010. – 112 с.
5. Арсенина, О. И. Диагностика и лечение воспалительных процессов в пародонте, возникших при ортодонтическом лечении / О.И. Арсенина, А.С. Григорьян, О.А. Фролова, О.В. Петрунина // *Институт стоматологии*. 2005. Т. 1. № 26. С. 50-55.
6. Архипов, С.А. Исследование макрофагов в БЦЖ-гранулемах и различных компартментах системы мононуклеарных фагоцитов / С.А. Архипов, В.А. Шкурупий, М.В. Соломатина, Е.С. Ахраменко, Д.А. Ильин // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2012, Том 154, № 10, С. 462 – 465.
7. Бакерникова, Т. М. Дефекты зубных рядов у детей и сравнительная оценка различных методик протезирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Бакерникова Татьяна Михайловна ; [ТГМА]. – Тверь, 2008. - 25 с.
8. Беньковский, Т. М. Клиническая оценка гигиены полости рта пациентов, пользующихся ортодонтическими аппаратами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. :

14.01.14 / Беньковский Владислав Вячеславович ; [СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова]. – СПб, 2011. – 25 с.

9. Блашкова, С. Л. Особенности процессов иммунной регуляции в тканях пародонта у лиц, находящихся на ортодонтическом лечении / С.Л. Блашкова, И.Г. Мустафин, Г.Р. Халиуллина // Пародонтология, 2016, № 3 (80), С. 23 – 26.

10. Будашова, Е. И. Аутосеротерапия при лечении больных хроническим пародонтитом: клиническая и иммунологическая эффективность / Е.И. Будашова, Ю.И. Юсупова, Ш.Л. Шиманский, В.А. Румянцев // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста (Материалы III Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов), Рязань, 2017, 189 с., С. 48 – 50.

11. Будашова Е.И., Румянцев В.А., Федотова Т.А. Эффективность использования аутосеротерапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом Сборник материалов научно-практической конференции “Актуальные проблемы стоматологии”, посвященной 80-летнему юбилею Юнусова Юлдаша Ходжимуратовича // Бухара, (Республика Узбекистан) 2017, 155 с., С. 17 – 19.

12. Будихина, А. С.  $\beta$ -дефензины: свойства и функции / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Российский аллергологический журнал. 2008. №3. С. 15-21.

13. Буляков, Р. Т. Опыт применения аквакинетического метода для лечения периимплантита / Р.Т. Буляков, О.А. Гуляева, Т.С. Чемикосова, Д.Н. Тухватуллина, Г.А. Саляхова, М.И. Гумерова, Р.И. Сабитова // Проблемы стоматологии. 2012 №4. С. 24-29.

14. Буляков, Р. Т. Клиническая оценка состояния тканей пародонта после консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени с применением методов разрушения биопленки / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова, О.А. Гуляева // Пародонтология. 2015 №1. С. 68 -77.

15. Быкова, Е. В. Лигатурная и пассивно-самолигирующая техника при ортодонтическом лечении пациентов с различным состоянием тканей пародонта / Е.В. Быкова // Институт стоматологии. 2009. Т. 3. № 44. С. 36-38.

16. Вахней, С. Н. Ортодонтия в комплексном лечении больных с хроническим генерализованным пародонтитом взрослых / С.Н. Вахней, А.Ю. Февралева // Пародонтология. 2007. № 1. С. 38-45.
17. Воробьев, А. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : / А. А. Воробьев, А. С. Быков, М. Н. Бойченко. – М. : Медицина, 2011. – 691 с.
18. Воробьев, Д. В. Обоснование применения профессиональной гигиены полости рта при ортодонтическом лечении по результатам исследования биомаркеров десневой жидкости : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Воробьев Дмитрий Валентинович ; [СГМУ им. В. И. Разумовского]. – Саратов, 2013. – 26 с.
19. Гаврилова, О. А. Возрастные изменения микробиоценоза смешанной слюны и налета с поверхности зубов при декомпенсированном течении кариозного процесса / О. А. Гаврилова, Ю. В. Червинец // Институт стоматологии. – 2009. - № 1 (42). – С. 80 – 81.
20. Гаврилова, О. А. Анализ факторов риска формирования стоматологических заболеваний при лечении зубочелюстных деформаций / О.А. Гаврилова, А.С. Хохлова, Е.Н. Федотова, А.А. Яганов, Ю.Е. Ратникова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3. № 3. С. 603.
21. Гаврилова, О. А. Влияние длительности ортодонтического лечения на структуру микробиоты ротовой жидкости и зубного налета / О.А. Гаврилова, Ю.В. Червинец, А.С. Матлаева // Институт стоматологии. 2014. №2. — С.42-44.
22. Газизуллина, О. Р. Предикторы эффективности ортодонтического лечения детей Текст. : дисс. канд. мед. наук / О. Р. Газизуллина // Казань, 2009.-119 с.
23. Геворкян, Т. В. Состояние органов и тканей полости рта при коррекции зубоальвеолярных аномалий и деформаций с использованием стоматологических капп : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Геворкян Татьяна Владимировна ; [МГМУ им. Сеченова]. – Москва, 2014. – 23 с.
24. Герасимова, Л. П. Эффективность метода Perio-Flow в комплексе поддерживающей пародонтальной терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями па-

родонта при ортодонтическом лечении / Л.П. Герасимова, О.А. Гуляева, Т.С. Чемикосова, Д.Н. Тухваттулина, О.М. Дубова // Пародонтология, 2016, № 3 (80), С. 72 – 76.

25. Гизатуллина, О. С. Распространенность воспалительных заболеваний пародонта у молодых людей в возрасте 18 - 19 лет / О.С. Гизатуллина, Г.М. Ахметова, И.М. Филиппова, А.К. Абдрахманов // Стоматологическое здоровье детей в XXI веке. Сборник научных статей // Казанский государственный медицинский университет, Казань, 2017, С. 60-65.

26. Гинали, Н. В. Техника прямой дуги в ортодонтии / Н. В. Гинали, Е. П. Евневич, С. А. Василевский // Смоленск, 2015. – Гл. 16. – С. 267 – 285.

27. Гонтарев, С. Н. Методы фитотерапии в практике ортодонтического лечения / С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, Д.О. Замулин, М.О. Мишенин // Актуальные вопросы клинической стоматологии (Сборник научных работ) 2016, С. 32-35.

28.. Гонтарев, С. Н. Воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта при использовании съемной и несъемной ортодонтической аппаратуры / С.Н. Гонтарев, Ю.А. Чернышова, И.Е. Федорова, И.С. Гонтарева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, Белгород, 2013. Т. 22. № 11-1 (154). С. 15-18.

29. Грудянов, А.М. Изучение клинической эффективности ополаскивателя на основе эфирных масел в процессе проведения ортодонтического лечения / А.М. Грудянов, М.Г. Курчанинова, А.М. Куксенко // Пародонтология. 2010. № 2. С. 29-32.

30. Гуломов, С. С. Определение эффективности лечения хронического катарального гингивита в детском возрасте путем воздействия на патогенную микрофлору / С. С. Гуломов, Ф. К. Усманов // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2010. - № 3 - С. 32 - 34.

31. Гуляева, О. А. Применение метода Perio-Flow в комплексном лечении пародонтита средней степени тяжести / О.А. Гуляева, Р.Т. Буляков, Т.С. Чемикосова, Д.Н. Тухваттулина // Проблемы стоматологии. 2012. № 2. С. 14-18.

32. Гуненкова, И. В. Сравнительная характеристика результатов социологических исследований по ортодонтии за период с 2004 по 2009 г. (мониторинговое исследование) / И.В. Гуненкова, С.В. Текучева, К.И. Свиридова, И.Ю. Михайлова // Стоматология, – 2010. – № 6. – С. 64 – 69.
33. Гуненкова, И В. Показатели качества жизни при ортодонтическом лечении несъемной аппаратурой Текст. / К. Г. Гуревич, Е. Г. Фабрикант, Н. С. Погосян // Ортодонтия. 2008. - № 1. - С. 8-10.
34. Данилова, М. А. Структурный анализ факторов риска возникновения зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста / М. А. Данилова, О. А. Царькова, М. Л. Пономарева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – Т. 13. - № 2 (49). – С. 15 - 17.
35. Дармограй, В. Н. Лечение травматических поражений слизистой оболочки полости рта у ортодонтических пациентов препаратами растительного происхождения / В.Н. Дармограй, Н.Е. Митин, А.В. Севбитов, А.С. Невдах // Материалы Межрегиональной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова с международным участием // Рязань.- 2014. с. 413.
36. Денис А.Г. Репрограммирование макрофагов – новая стратегия борьбы с воспалением в тканях пародонта // II Межрегиональный инновационный молодежный конвент «Сочетанные поражения тканей зубов и пародонта» (Материалы конференции), Тверь, 2013, ООО «ВНИИТ», 80 с., С. 10 – 13.
37. Денисова, Ю. Л. Периодонтальный статус у больных с зубочелюстно-лицевыми аномалиями в период ортодонтического лечения современной несъемной техникой / Ю. Л. Денисова // Стоматология детского возраста и профилактика. 2004.- № 2.- С. 55-57.
38. Денисова, Ю. Л. Особенности ортодонтического лечения взрослых с патологией пародонта (Учебно-методическое пособие) / Ю. Л. Денисова // Минск, БГМУ, 2007, 23 с.

39. Денисова, Ю. Л. Состояние альвеолярной костной ткани пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом (пародонтитом) в сочетании с зубочелюстными деформациями / Ю. Л. Денисова, Л. Н. Дедова // Пародонтология. - 2013. - № 1 (66). – С. 12 – 15.
40. Децык, О. Р. Оценка состояния микрофлоры полости рта у пациентов, находящихся на лечении с помощью несъемной ортодонтической аппаратуры / О. Р. Децык [и др.] // Ортодонтия. – 2009. - № 4 (48). – 28 – 31.
41. Долидзе, А. Г. Определение эффективности современных методов ортодонтического лечения аномалий зубочелюстной системы Текст. : автореф. дис. . канд. мед. наук / А. Г. Долидзе. // Нижний Новгород, 2009. - 23 с.
42. Дрогомирецкая, М.С. Выбор оптимальной схемы лечебно-диагностических мероприятий при патологии пародонта в процессе ортодонтического лечения М.С. Дрогомирецкая // Вестник стоматологии. 2010. № 1 (70). С. 55-58.
43. Жигулина В.В., Румянцев В.А. Матриксные металлопротеиназы при пародонтите / В.В. Жигулина, В.А. Румянцев // Вестник Тверского государственного университета, Серия «Химия», 2016, № 3, С. 134 – 144.
44. Захаров В.В., Галочкина А.Б., Румянцев В.А. Особенности состояния крови у сотрудников полиции, больных хроническим генерализованным пародонтитом / В.В. Захаров [и др.] // Медицинский вестник МВД, 2012, Т. 61, № 6, С. 58 – 60.
45. Использование методов полимеразноцепной реакции для идентификации маркерных пародонтопатогенов при оценке выраженности зубочелюстных аномалий у детского населения / Д. А. Доменюк, А. Г. Карслиева [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – Т. 13. - № 3 (50). – С. 26 - 33.
46. Изучение динамики микробиологического статуса пациентов с несъемными ортодонтическими конструкциями. лабораторное обоснование выбора профилактического средства на основе бактериофагов / Картон Е.А., Исаджанян К.Е., Пашкова Г.С., [и др.] // Ортодонтия. 2015. № 1 (69). С. 28-34.
47. Кетлинский С. А. Th-17 – новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных / С.А. Кетлинский // Цитокины и воспаление. 2009. №2. С. 3-15.

48. Киргизова, Е. С. Клиническая оценка эффективности применения противовоспалительных препаратов при лечении несъемной аппаратуры / Е. С. Киргизова, Л. С. Персин // Ортодонтия. – 2008. - № 2 (42). – С. 37 - 39.
49. Косюга, С. Ю. Распространенность зубочелюстных аномалий у школьников Нижнего Новгорода / С. Ю. Косюга, С. А. Белякова // Форум стоматологии. – 2014. - № 4. – С. 54.
50. Крошкина, Н.В. Направленность дифференцировки M1 и M2 популяций децидуальных макрофагов в ранние сроки гестации / Н.В. Крошкина // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2011, № 2, С. 38 – 39.
51. Куватбаева, У.А. Факторы риска заболеваний пародонта у лиц с брекет-системами (по данным литературы) / У.А. Куватбаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017. № 3. С. 179-184.
52. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние твердых тканей зубов, распространенность зубочелюстных аномалий, потребность в протезировании / Э. М. Кузьмина // Москва, МГМСУ, 2009. – 236 с.
53. Костина Е.М., Молотилев Б.А., Левашова О.А., Осипов М.В. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ4, ИЛ10, ИЛ17А и ТНФА у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой / Е.М. Костина, Б.А. Молотилев, О.А. Левашова, М.В. Осипов // Иммунопатология, аллергология, инфектология 2013, №1:53–58.
54. Куприянова, О. Г. Разработка и внедрение методики определения показаний к ортодонтическому лечению аномалий зубочелюстной системы с сохранением или удалением зубов (Автореф. дисс... к.м.н.) / О. Г. Куприянова // Нижний Новгород, НижГМА, 2016, 23 с.
55. Курчанинова, М.Г. Сравнительное изучение эффективности различных методов гигиены полости рта при проведении ортодонтического лечения (Автореф. дисс...к.м.н.) / М.Г. Курчанинова.- М.- 2010.- 14 с.
56. Левкович, Д. В. Изменение микрофлоры полости рта на ранних стадиях ортодонтического лечения на несъемной аппаратуре (Автореф. дис. ... к.м.н.) / Левкович Дарья Владимировна ; [СПбГМУ им. И. П. Павлова]. – СПб, 2011. – 18 с.

57. Леонтьев, В.К. Антибактериальная активность коллоидных растворов металлов и их оксидов по микроорганизмам зубной биопленки / В.К. Леонтьев, И.П. Погорельский, Г.А. Фролов, Я.Н. Карасенков // Современная стоматология – эффективность профилактики и лечения. Нанотехнологии в стоматологии (Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием), Россия, Тверь 27-28.11.2014, С. 175 – 178.
58. Лопухова, Н. Б. Анализ причин неудачного и особенности повторного ортодонтического лечения взрослых (Автореф. дис. ... к.м.н.) / Лопухова Наталья Бэртовна ; [ТГМА]. – Тверь, 1995. – 24 с.
58. Луста, К.А. Роль провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в атерогенезе / К.А. Луста, А.Н. Орехов // Клиническая и экспериментальная морфология, 2014, № 3, С. 64 – 76.
59. Любомирский, Г.Б. Применение препарата Камистад в процессе ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий в подростковом периоде / Г.Б. Любомирский, Т.В. Любомирская, Э.Г. Любомирская // Стоматолог-практик. 2013. №4. С. 50-51.
60. Лямина, С.В. Особенности фагоцитарной и миграционной активности альвеолярных макрофагов М1 и М2 фенотипов / С.В. Лямина, Т.Ю. Веденикин, С.В. Круглов [и др.] // Фундаментальные исследования, 2011, № 11, С. 536 – 539.
61. Лямина, С.В. Репрограммирование альвеолярных макрофагов – новая возможность управления иммунным ответом / С.В. Лямина, С.В. Круглов, С.В. Калищ, И.Ю. Малышев // Вестник Волгоградского ГМУ, 2011, № 43, Выпуск 4, С. 42 – 46.
62. Лямина, С.В. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D, как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов / С.В. Лямина, С.В. Круглов, Т.Ю. Веденикин, И.Ю. Малышев // Фундаментальные исследования, 2011, № 11, С. 90 – 97.
63. Максимова, Н.В. Оценка эффективности фотодинамической антибактериальной терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении / Н.В. Максимова, В.Э. Тихонов // В мире научных открытий. 2016. № 11 (83). С. 99-107.

64. Мамчур, В. И. Дефензины — эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы) / В.И. Мамчур, А.Э. Левых // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15. № 2. С. 58-64.
65. Матлаева, А. С. Клинические и микробиологические особенности изменений тканей и органов полости рта на этапах лечения несъемной ортодонтической аппаратурой (Дисс...к.м.н.) / А. С. Матлаева // Тверь.— 2015, 174 с.
66. Медведева, Е. Ю. Диагностика и лечение рецессии десны у пациентов с зубочелюстными аномалиями (Автореф. дис. ... к.м.н.) / Медведева Елена Юрьевна ; [Северо-Западный гос. мед. ун-т]. — Санкт-Петербург : [б. и.], 2015 . — 30 с. : рис., табл. - Библиогр.: с. 28-29 .
67. Мелехов, С.В. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом / С.В. Мелехов, Н.В. Колесникова, Е.С. Овчаренко // Пародонтология.- 2013.- №1.- С. 3-9.
68. Моисеев Д.А., Юсупова Ю.И., Рябиков М.Д., Румянцев В.А. Купрал-кюретаж при лечении ортодонтических пациентов с хроническим пародонтитом / Д.А. Моисеев, Ю.И. Юсупова, М.Д. Рябиков, В.А. Румянцев / «Актуальные проблемы современной стоматологии» Материалы научно-практической конференции с международным участием (Сборник научных трудов под ред. проф. А.М. Шамсиева) // Проблемы биологии и медицины (Самарканд, Республика Узбекистан), 2017, № 4,1 (98), с. 91.
69. Наумович, Д. Н. Профилактика кариеса зубов и болезней периодонта у детей в процессе ортодонтического лечения (Автореф. дис. ... к.м.н.) / Д. Н. Наумович Л. С. Персин / Ортодонтия. Диагностика, виды зубочелюстных аномалий / М. : Ортодент - Инфо, 2009. — 360 с.
70. Невдах, А.С. Применение цитоморфологического исследования для контроля качества проведенного лечения травм СОПР у ортодонтических пациентов / А.С. Невдах // Стоматология. Тезисы VII научно-практической конференции молодых ученых. — 2016.- № 3(95). - с. 88.
71. Невдах, А.С. Опыт применения визуального полуколичественного метода контроля скорости заживления травм слизистой оболочки рта на ортодонтическом

приеме / А.С. Невдах // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова / ред.: Р.Е. Калинин, В.А. Кирюшин, И.А. Сучков.- ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. - Рязань: РИО РязГМУ.- 2016. - С. 111 – 113.

72. Невдах, А.С. Сравнительная оценка лечения травм слизистой оболочки полости рта при использовании несъемной ортодонтической аппаратуры (Автореф. дисс...к.м.н.) / Невдах Анна Сергеевна, 14.01.14 – стоматология // М.- ПМГМ им. И.М. Сеченова.- 2017.- 24 с.

73. Невдах, А.С. Способ лечения травматических поражений слизистой оболочки полости рта в процессе ортодонтического лечения / А.С. Невдах, В.Н. Дармограй, А.В. Севбитов, □и др.□ // Патент на изобретение № 2577240. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений 11.02.2016г., заявка № 2014149724, опубл. Бюл. № 7 от 10.03.2016 г.

74. Невдах, А.С. Использование фотопланиметрического исследования в оценке качества лечения травматических поражений слизистой оболочки полости рта у ортодонтических пациентов / А.С. Невдах, Н.Е. Митин, А.В. Севбитов, В.В. Платонова // Материалы XXVII Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов «Биомедсистемы 2014».- Рязань.- 2014.- с. 292.

75. Невдах, А.С. Анализ частоты травматических осложнений ортодонтического лечения в зависимости от вида применяемых брекетов / А.С. Невдах, А.В. Севбитов, В.В. Платонова // Материалы Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста».- Рязань: РязГМУ им. И.П. Павлова.- 2015. - С. 191 – 192.

76. Невдах, А.С. Динамика заживления травматических поражений слизистой оболочки полости рта исходя из вида применяемых лекарственных средств / А.С. Невдах, А.В. Севбитов, В.В. Платонова // Материалы Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста».- Рязань: РязГМУ им. И.П. Павлова.- 2015.- С.192 –193.

77. Невдах, А.С. Фитоэкдистероиды как перспективная основа препаратов для лечения травматических повреждений слизистой оболочки рта у ортодонтических пациентов / Невдах, А.В. Севбитов, В.В. Платонова, О.И. Слюсар // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017.- № 2. - С. 63 – 66.
78. Нурмагомедов, А. Ю. Зубочелюстные аномалии у взрослых / А. Ю. Нурмагомедов, Р. М. Жигунов // Стоматолог-практик. 2008. - № 2. - С. 40-42.
79. Овчаренко, Е.С. Клинико-лабораторная оценка отдаленных результатов эффективности комплексной терапии пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и дистальным глубоким прикусом / Е.С. Овчаренко, И.Ю. Майчуб, Е.Л. Виниченко, Л.С. Ермошенко, А.Г. Уварова // Пародонтология. 2016. Т. 21. № 3 (80). С. 78-82.
80. Орехова, Л.Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, Ю.С. Бурлакова // Пародонтология. 2016. № 1. С. 34-39.
81. Орехова, Л.Ю. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении заболеваний пародонта / Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода, М.Л. Обоева // Пародонтология. 2015. № 1. С. 44-49.
82. Оценка адаптационных процессов при использовании съемной ортодонтической аппаратуры у детей / Д. А. Доменюк [др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. - Т. 12. - № 1 (44). – С. 50 - 57.
83. Петрунина, О. В. Клинико-цитологическая диагностика воспалительных осложнений в тканях пародонта при ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники (Автореф. дис. ... к.м.н.) / О. В. Петрунина, - М., 2008. –25 с.
84. Петрухина, Н. Б. Патогенетические особенности хронических воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с метаболическим синдромом, ассоциированных с дисбиозом пищеварительного тракта / Петрухина Наталия Борисовна (Автореф. дисс.... д.м.н.), М., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017, 48 с.
85. Применение новых молекулярно-биологических систем для диагностики и прогнозирования заболеваний пародонта : пособие для врачей / В.Н. Царев [и др.]. - М., 2005. - 24 с.

86. Пузырева, Л.В. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов // Инфекция и иммунитет, 2016, Том 6, № 2, С. 103 – 108.
87. Разина И.Н. Клинико-микробиологическое обоснование применения лазерных технологий в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (Автореф. дисс...к.м.н.) / Разина Ирина Николаевна // Тверь, ТГМУ, 2017, 25 с.
88. Ризванова, Ф.Ф. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф. Ризванова, О.И. Пикуза, Р.А. Файзуллина [и др.] // Практическая медицина. 2010. Т. 6, № 45. С. 41–43.
89. Румянцев, В.А. Лечение больных хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения с применением Имудона / В.А. Румянцев, В.С. Афоненкова, Е.Д. Бруй [и др.] // Medicine. Science and education (Ереван), 2014, № 17, С. 166 – 168.
90. Румянцев, В.А. Компьютерные технологии в диагностике и лечении пародонтита / В.А. Румянцев, С.И. Виноградова, Е.В. Битюкова [и др.] // II Межрегиональный инновационный молодежный конвент «Сочетанные поражения тканей зубов и пародонта» (Материалы конференции), Тверь, 2013, ООО «ВНИИТ», 80 с., С. 52 – 56.
91. Румянцев, В.А. Новый метод комплексного лечения эндодонто-пародонтальных поражений с помощью наноимпрегнации и купрал-кюретажа / В.А. Румянцев, Т.А. Федотова, М.В. Заблоцкая [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал, 2017, том 16, № 4, С. 4 – 9.
92. Сахно, Л.В. Фенотипические и функциональные особенности M2-подобных макрофагов человека / Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, Е.Я. Шевела [и др.] // Бюллетень СО РАМН, 2014, Том 34, № 4, С. 18 – 24.
93. Сашкина, Т. И. Патогенетические основы неполной регенерации при хроническом генерализованном пародонтите / Сашкина Татьяна Ивановна (Дисс...докт. мед.наук), М., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2017, 206 с.

94. Севбитов, А.В. Травма слизистой оболочки полости рта в процессе ортодонтического лечения / А.В. Севбитов, А.С. Невдах // Материалы Межрегиональной научной конференции РГМУ имени академика И.П. Павлова с международным участием под общей редакцией Заслуженного работника высшей школы РФ, проф. В.А. Кирюшина. - Рязань. - 2014.-С. 413
95. Севбитов, А.В. Оценка качества лечения травматических поражений слизистой оболочки рта у ортодонтических пациентов / А.В. Севбитов, А.С. Невдах, В.В. Платонова // Dental Forum. Материалы VII Всероссийской конференции «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний».- 2015.- № 4(59).- с. 80.
96. Севбитов, А.В. Возможности применения фитоэкдистероидов для лечения травматических поражений слизистой оболочки рта у пациентов старших возрастных групп / А.В. Севбитов, А.С. Невдах, В.В. Платонова // Сборник IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Социальная геронтология». - М.: ВНИМГЦ.- 2015.- С. 141 – 143.
97. Севбитов, А.В. Новый подход к лечению травматогенных эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки полости рта у ортодонтических пациентов / А.В. Севбитов, А.С. Невдах, В.В. Платонова // Пародонтология, 2016, № 3 (80), С. 12 – 14.
98. Севбитов, А.В. Оценка качества жизни ортодонтических пациентов, имеющих травматические поражения на СОПР / А.В. Севбитов, А.С. Невдах, В.В. Платонова [и др.] // Труды международного симпозиума «Надежность и Качество». - Пенза: ПГУ.- 2015.- том 2. - С. 368 – 369.
99. Севбитов, А.В. Изучение возможности повышения качества лечения травматических поражений СОПР элементами несъемной ортодонтической техники / А.В. Севбитов, А.С. Невдах, В.В. Платонова // Пародонтология.- 2016.- № 3(80). - С. 12 – 14.
100. Соловьев, В.А. Статистический анализ в медицинских исследованиях (учебное пособие) / В.А. Соловьев, Д.В. Баженов, Т.В. Шинкаренко // Тверь, 2011, 81 с.

101. Спицына, О. Б. Разработка критериев и уровней оценки качества ортодонтического лечения / О.Б. Спицына, В.Н. Трезубов, В.В. Трезубов, О.А. Волковой Институт стоматологии.- 2017. № 74 (1).- С. 54.
102. Спицына, О. Б. Оценка качества ортодонтического лечения пациентов с различными формами зубочелюстных аномалий (Дисс... к.м.н.) / Спицына Ольга Борисовна // Великий Новгород, 2018, 153 с.
103. Суетенков, Д.Е. Микрофлора полости рта при применении несъемной ортодонтической техники у пациентов с болезнями желудочно-кишечного тракта / Д.Е. Суетенков, Е.А. Рыжова, К.Э. Каграманов [и др.] // Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции.- 2010.- Т. 19. № 3. С. 45-47.
104. Трезубов, В. Н. Изучение эффективности антисептической композиции, содержащей серебро, при лечении протетических и аппаратурных поражений слизистой оболочки полости рта / В. Н. Трезубов [и др.] // Стоматология. - 2010. - Т. 89 - С. 54 - 56.
105. Туровцев, В.В. Представление данных в медицине, фармации и биологии. Точечные и интервальные оценки ( $M \pm m$ ). Корреляционное отношение / В.В. Туровцев // Верхневолжский медицинский журнал, 2008, том 6, № 2, С. 53 – 58.
106. Улитовский, С. Б. Гигиена в ортодонтии / С. Б. Улитовский. – СПб. : изд-во «Человек», 2012. – 105 – 111 с.
107. Хорошилкина, Ф. Я. Руководство по ортодонтии / Ф. Я. Хорошилкина. – М. : Медицина, 2011. – 221 с.
108. Цыган, В.Н. Генетический полиморфизм цитокинов / В.Н. Цыган, А.М. Иванов, Т.А. Камилова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010. Т. 2, № 30. С. 211–219.
109. Червинец, Ю. В. Формирование биопленок антагонистическими штаммами лактобацилл полости рта / Ю. В. Червинец [и др.] // Стоматология. – 2012. – Т. 91. - № 1. – С. 16 – 19.

110. Шиманский, Ш.Л. Оценка клинической эффективности методики репрограммирования макрофагов в комплексной терапии хронического пародонтита / Ш.Л. Шиманский // Клиническая стоматология, 2016, № 4, С. 34 – 37.
111. Шиманский, Ш.Л. Роль фенотипа и пластичности макрофагов в развитии воспалительной реакции при экспериментальном гингивите у мышей разных генетических линий / Ш.Л. Шиманский, И.А. Суворова, В.Н. Чиликин [и др.] // Dental forum, 2015, № 1, С. 21 – 24.
112. Шиманский, Ш.Л. Фагоцитарная защита пародонта и способы ее активации (обзор литературы) / Ш.Л. Шиманский, В.Н. Чиликин, И.Ю. Малышев, [и др.] // Стоматология, 2013, № 5, С. 60 – 65.
113. Шиманский, Ш.Л. Оценка роли па-родонтопатогенной микрофлоры полости рта в развитии хронической обструктивной болезни легких / Ш.Л. Шиманский, В.Н. Чиликин, В.А. Румянцев, Л.К. Есаян // Medicine. Science and education, Ереван (Республика Армения), 2017, № 22, С. 101-104.
114. Шишкина, В.С. Роль про- и противовоспалительных макрофагов М1 и М2 в развитии атеросклеротического поражения [Дисс...к.б.н.] / В.С. Шишкина // М., МГУ, 2014, 168 с.
115. Шлепова, А.И. Имудон в лечении больных с обострением хронического пародонтита / А.И. Шлепова, В.С. Афоненкова // Молодежь и медицинская наука (Материалы II межвузовской научно-практической конференции молодых ученых 20.11.2014), Тверь, РИЦ ТГМА, 261 с., С. 171 – 173.
116. Юсупова, Ю.И. Лечение ортодонтических пациентов с хроническим пародонтитом методом купрал-кюретажа / Ю.И. Юсупова, М.Д. Рябиков, Э.Г. Балаян [и др.] // Стоматолог-практик, 2017, № 2, С. 50 – 51.
117. Юсупова, Ю.И. [и др.] Роль пародонтопатогенной микрофлоры полости рта в развитии хронической обструктивной болезни легких Молодёжь и медицинская наука [Электронный ресурс] : материалы V Межвузовской науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием Твер. гос. мед. ун-та; редкол.: М. Н. Калинин

[и др.]; И. Ю. Колесникова (отв. ред.). — Электрон. Издан // Тверь: РИЦ ТГМУ., 2018. — 535 с. — Режим доступа: [repo.tvergma.ru.](http://repo.tvergma.ru/), С. 520 - 524.

118. Agrawal N., Kundu D., Agrawal K., Singhal A. Comparison of longitudinal changes in clinical periodontal parameters of canines and first molars treated with fixed orthodontic appliances // *A.J.Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2016, Vol. 149(3), P. 325-330.

119. Amasyali M., Enhos S., Uysal T., Saygun I., Kilic A., Bedir O. Effect of a self-etching adhesive containing an antibacterial monomer on clinical periodontal parameters and subgingival microbiologic composition in orthodontic patients // *A.J.Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2011, Vol.140(4), P. e147-153.

120. Benoit M., Desnues B., Mege J.L. Macrophage polarization in bacterial infections // *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, № 6, P. 3733 – 3739.

121. Billiau A., Matthys P. Interferon-gamma: a historical perspective // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009, Vol. 20, № 2, P. 97 – 113.

122. Biswas S.K., Mantovani A. Orchestration of metabolism by macrophages // *Cell Metab.*, 2012, Vol. 15, № 4, P. 432 – 437.

123. Boyer S, Fontanel F, Danan M, Olivier M, Bouter D, Brion M. Severe periodontitis and orthodontics: evaluation of long-term results // *Int. Orthod.*, 2011 Vol. 9(3), P. 259-273.

124. Cao T., Xu L., Shi J., Zhou Y. Combined orthodontic-periodontal treatment in periodontal patients with anteriorly displaced incisors // *A.J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2015, Vol. 148(5), P. 805-813.

125. Calvani M., Comito G., Giannoni E., Chiarugi P. Time-dependent stabilization of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  by different intracellular sources of reactive oxygen species // *PLoS One*, 2012, Vol. 7, e38388.

126. Carlin L.M., Stamatiades E.G., Auffray C. et al. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal // *Cell*, 2013, Vol. 53, № 2, P. 362 – 375.

127. Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Mendoza-Mendoza A, Iglesias-Linares A, Soto-Pineda L, Solano-Reina E. Integrated periodontal, orthodontic, and prosthodontic

- treatment in a case of severe generalized aggressive periodontitis // *Quintessence Int.*, 2013, Vol. 44(7), P. 481-485.
128. Chawla A., Nguyen K.D., Goh Y.P. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature reviews // Immunology*, 2011, Vol. 11, № 11, P. 738 – 749.
129. Chen C., Pore N., Behrooz A. et al. Regulation of mRNA by hypoxia-inducible factor. 1. Interaction between H-ras and hypoxia // *J. Biol. Chem.*, 2001, Vol. 276, P. 9519 – 9525.
130. Collins P.E., Carmody R.J. The regulation of endotoxin tolerance and its impact on macrophage activation // *Crit. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 35, № 4, P. 293 – 323.
131. Consolaro A. In adults: 47.2% have periodontitis! How about in orthodontic patients? // *Dental Press J Orthod.* 2013, Vol. 18(1), P. 3-5.
132. Corbacho de Melo M.M., Cardoso M.G., Faber .J, Sobral A. Risk factors for periodontal changes in adult patients with banded second molars during orthodontic treatment // *Angle Orthod.*, 2012, Vol. 82(2), P. 224-228.
133. Covarrubias A.J., Aksoylar H.I., Horng T. Control of macrophage metabolism and activation by mTOR and Akt signaling // *Seminars in Immunol.*, 2015, Vol. 27, № 4, P. 286 – 296.
134. Derton N., Derton R., Perini A., Gracco A., Fornaciari P.A. Orthodontic treatment in periodontal patients: a case report with 7 years follow-up // *Int. Orthod.*, 2011, Vol. 9(1), P. 92-109.
135. Dhingra K., Vandana K.L. Management of gingival inflammation in orthodontic patients with ozonated water irrigation--a pilot study // *Int. J. Dent. Hyg.*, 2011, Vol. 9(4), P. 296-302.
136. European orthodontic health insurances Text. / Karlbergsv: Committee of European Health Insurances, 2010, 22 p.
137. Farronato G., Giannini L., Galbiati G., Cannalire P., Martinelli G., Tubertini I., Maspero C. Oral tissues and orthodontic treatment: common side effect // *Minerva Stomatol.*, 2013, Vol. 62(11-12), P. 431-446.
138. Fleming B.D., Mosser D.M. Regulatory macrophages: setting the threshold for therapy // *Eur. J. Immunol*, 2011, Vol. 41, № 9, P. 2498 – 2502.

139. Folco A.A., Benítez-Rogé S.C., Iglesias M., Calabrese D., Pelizardi C., Rosa A., Brusca M.I., Hecht P., Mateu M.E. Gingival response in orthodontic patients: Comparative study between self-ligating and conventional brackets // *Acta Odontol. Latinoam.* 2014, Vol. 27(3), P. 120-124.
140. Freemerman A.J., Johnson A.R., Sacks G.N. et al. Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype // *J. Biol. Chem.*, 2014, Vol. 289, P. 7884 – 7896.
141. Fu L.B., Yu J.L, Liu W.H. Biological characteristics of defensin its disease-resistance genetic engineering // *Yi Chuan.*, 2011, Vol. 33, P. 512-519.
142. Gregor J. Petersilka Subgingival air-polishing in the treatment of periodontal biofilm infections// *Periodontol.*, 2000, № 55, P. 124-142.
143. Gyawali R, Bhattarai B. Orthodontic Management in Aggressive Periodontitis // *Int. Sch. Res. Notices*, 2017, Vol. 16: 8098154.
144. Han J.Y. A comparative study of combined periodontal and orthodontic treatment with fixed appliances and clear aligners in patients with periodontitis // *J. Periodont. Implant. Sci.*, 2015, Vol. 45(6), P. 193-204.
145. Hazan-Molina H., Levin L., Einy S., Aizenbud D. Aggressive periodontitis diagnosed during or before orthodontic treatment // *Acta Odontol. Scand.*, 2013, Vol. 71(5), P. 1023-1031.
146. He D., Kou X., Luo Q. et al. Enhanced M1/M2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption // *J. Dent. Res.*, 2015, Vol. 94, № 1, P. 129 – 139.
147. Hollox E.J. Copy number variation of beta-defensins and relevance disease // *Cytogenet. Genome Res.* 2008. Vol. 123. № 1-4. P. 148-155.
148. Ishihara Y., Tomikawa K., Deguchi T., Honjo T., Suzuki K., Kono T., Kuboki T., Kamioka H., Takashiba S., Yamashiro T. Interdisciplinary orthodontic treatment for a patient with generalized aggressive periodontitis: Assessment of IgG antibodies to identify type of periodontitis and correct timing of treatment // *A.J. Orthod. Dentofacial. Orthop.*, 2015, Vol. 147(6), P. 766-780.

149. Jaguin M., Houlbert N., Fardel O., Lecreur V. Polarization profiles of human M-CSF-generated macrophages and comparison of M1-markers in classically activated macrophages from GM-CSF and M-CSF origin // *Cell Immunol.*, 2013, Vol. 281, № 1, P. 51 – 61.
150. Jenkins S.J., Ruckerl D., Thomas G.D. et al. IL-4 directly signals tissue-resident macrophages to proliferate beyond homeostatic levels controlled by CSF-1 // *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, № 11, P. 2477 – 2491.
151. Jenner R.G., Young R.A. Insights into host responses against pathogens from transcriptional profiling // *Nat. Rev. Mikrobiol.*, 2005, Vol. 3, № 4, P. 281 – 294.
152. Kang D.Y., Choi S.H., Jung Y.S., Hwang C.J. Interdisciplinary treatment for an adult patient with anterior open bite, severe periodontitis, and intellectual disability // *J. Craniofac. Surg.*, 2015, Vol. 26(3), P. e240-244.
153. Kapellos T.S., Taylor L., Lee H. et al. A novel real time imaging platform to quantify macrophage phagocytosis // *Biochem. Pharmacol.*, 2016, Vol. 15, № 116, P. 107 – 119.
154. Kirschneck C., Batschkus S., Proff P., Köstler J., Spanier G., Schröder A. Valid gene expression normalization by RT-qPCR in studies on hPDL fibroblasts with focus on orthodontic tooth movement and periodontitis // *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7 (1), p. 14751.
155. Kirschneck C., Fanghänel J., Wahlmann U., Wolf M., Roldán J.C., Proff P. Interactive effects of periodontitis and orthodontic tooth movement on dental root resorption, tooth movement velocity and alveolar bone loss in a rat model // *Ann. Anat.*, 2017, Vol. 210, P. 32-43.
156. Khorsand A., Paknejad M., Yaghobee S., Ghahroudi A.A., Bashizadefakhar H., Khatami M., Shirazi M. Periodontal parameters following orthodontic treatment in patients with aggressive periodontitis: A before-after clinical study // *Dent. Res. J. (Isfahan)*, 2013, Vol. 10(6), :P. 744-751.
157. Krawczyk C.M., Holowka T., Sun J. et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation // *Blood*, 2010, Vol. 115, P. 4742 – 4749.
158. Lai Y., Gallo R.L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides he multiple roles in immune defense // *Trends Immunol.* 2009. Vol. 30. N P. 131-141.

159. Lee J.W., Lee S.J., Lee C.K., Kim B.O. Orthodontic treatment for maxillary anterior pathologic tooth migration by periodontitis using clear aligner // *J. Periodont. Implant. Sci.*, 2011, Vol. 41(1), P. 44-50.
160. Levin, L. Awareness of orthodontists regarding oral hygiene performance during active orthodontic treatment / L. Levin, Y. Berlin-Broner, M. Ashkenazi // *Eur. J. Paediatr. Dent.* - 2012. - № 13 (3). - P. 187-191.
161. Lugo-Villarino G., Verollet C., Maridonneau-Parini I., Neyrolles O. Macrophage polarization: convergence point targeted by mycobacterium tuberculosis and HIV // *Front. Immunol.*, 2011, Vol. 2, p. 43.
162. Ma Z.G., Yang C., Fang B., Xia Y.H., Mao L.X., Feng Y.M. Three-D imaging of dental alveolar bone change after fixed orthodontic treatment in patients with periodontitis // *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, Vol. 15 (2), P. 2385-2391.
163. Mole D.R., Blancher C., Copley R.R. et al. Genome-wide association of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha DNA binding with expression profiling of hypoxia-inducible transcripts // *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 284, P. 16767 – 16775.
164. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation // *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, № 12, 958-969.
165. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K. et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines // *Immunity*, 2014, Vol. 41, № 1, P. 14 – 20.
166. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets // *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, P. 723 – 737.
167. Murray P.J., Wynn T.A. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization // *J. Leukoc. Biol.*, 2011, Vol. 89, № 4, P. 557 – 563.
168. Nevdah Anna, Shakaryants Alia, Elena Ergesheva, Vitaly Borisov, Andrew Sevbitov. The effect of herbal ointment in the treatment of mechanical injuries of the oral mucosa of orthodontic patients // *Int. Dent. J.*- 2017.- 67 (Suppl.1).- P. 2 – 67.
169. Niyonsaba R., Ushio H., Nakano N. et al. Antimicrobial peptides hum beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines // *J. Invest. Dermatol.* 2007. Vol. 127. №3. P. 594-604.

170. Ogihara S., Wang H.L. Periodontal regeneration with or without limited orthodontics for the treatment of 2- or 3-wall infrabony defects // *J. Periodontol.*, 2010, Vol. 81(12), P. 1734-1742.
171. Okamoto T., Gohil K., Finkelstein E.I. et al. Multiple contributing roles for NOS2 in LPS-induced acute airway inflammation in mice // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Molec. Physiol.*, 2004, Vol. 286, № 1, P. 198 – 209.
172. Pantel A., Teixeira A., Haddad E. et al. Direct type I IFN but not MDA5/TLR3 activation of dendritic cells is required for maturation and metabolic shift to glycolysis after poly IC stimulation // *PLoS Biol.*, 2014, Vol. 12, e1001759.
173. Pesce L.T., Ramalingam T.R., Mentink-Kane M.M. et al. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis // *PLoS Pathog.*, 2009, Vol. 5, № 4, e1000371.
174. Peters B.M., Shirliff M.E., Jabra-Rizk M.A. Antimicrobial peptide primeval molecules or future drugs? // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6. №1 P. e1001067.
175. Raes G., Brys L., Dahal B.K. et al. Macrophage galactose-type C-type lectins as novel markers for alternatively activated macrophages elicited by parasitic infections and allergic airway inflammation // *Leuk. Biol.*, 2005, Vol. 77, № 3, P. 321 – 327.
176. Sharma K., Mangat S., Kichorchandra M.S., Handa A., Bindhumadhav S., Meena M. Correlation of Orthodontic Treatment by Fixed or Myofunctional Appliances and Periodontitis: A Retrospective Study // *J. Contemp. Dent. Pract.*, 2017, Vol. 18(4), P. 322-325.
177. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, № 3, P. 787 – 795.
178. Sim H.Y., Kim H.S., Jung D.U., Lee H., Lee J.W., Han K., Yun K.I. Association between orthodontic treatment and periodontal diseases: Results from a national survey // *Angle Orthod.*, 2017, Vol. 87(5), P. 651-657.
179. Stein M. Keshav S., Harris N., Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation // *Exp. Med.*, 1992, Vol. 176, № 1, P. 287 – 292.

180. Steinstraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F. Host defense peptide; and their anti-microbial-immunomodulatory duality // *Immunobiology*, 2011, № 216(3), P. 322-333.
181. Tarique A.A., Logan J., Thomas E. et al. Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2015, Vol. 53, № 5, P. 676 – 688.
182. Varol C., Mildner A., Jung S. Macrophages: development and tissue specialization // *Annu. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 33, P. 643 – 675.
183. Vats D. et al. Oxidative metabolism and PGC-1beta attenuate macrophage-mediated inflammation // *Cell Metabol.*, 2006, Vol. 4, № 1, P. 13 – 24.
184. Xie Y., Zhao Q., Tan Z., Yang S. Orthodontic treatment in a periodontal patient with pathologic migration of anterior teeth // *A.J. Orthod. Dentofacial. Orthop.*, 2014, Vol. 145(5), P. 685-693.
185. Zasčiurinskienė E., Basevičienė N., Lindsten R., Slotte C., Jansson H., Bjerklin K. Orthodontic treatment simultaneous to or after periodontal cause-related treatment in periodontitis susceptible patients. Part I: Clinical outcome. A randomized clinical trial // *J. Clin. Periodontol.*, 2018, Vol. 45(2), P. 213-224.
186. Zhang J., Zhou S., Li R., Cao T., Zheng H., Wang X., Zhou Y., Du N., Chen F., Lin J. Magnetic bead-based salivary peptidome profiling for periodontal-orthodontic treatment // *Proteome Sci.*, 2012, Vol. 10(1), p. 63.
187. Zhang J., Zhang A.M., Zhang Z.M., Jia J.L., Sui X.X., Yu L.R., Liu H.T. Efficacy of combined orthodontic-periodontic treatment for patients with periodontitis and its effect on inflammatory cytokines: A comparative study // *A.J. Orthod. Dentofacial. Orthop.*, 2017, Vol. 152(4), P. 494-500.