Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

Саулин Михаил Петрович

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

14.03.03 – Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
д-р мед. наук, проф. С. Б. Болевич

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12

1.1. Современные представления о механизмах патогенеза хронического генерализованного пародонтита 12

1.2. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная защита 20

1.3. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе пародонтита 27

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 34

2.1. Материалы и методы экспериментальных исследований 34

2.2. Материалы и методы клинических исследований 35

2.2.1. Клиническая характеристика обследованных больных 35

2.2.2. Методы исследования 38

2.3. Методы статистической обработки материала 44

ГЛАВА 3. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ (СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ) ПОКАЗАТЕЛИ СЛЮНЫ У КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ПАРОДОНТИТЕ 46

3.1. Содержание белка и МДА в слюне и активность ЩФ и каталазы слюны у крыс в норме 46

3.2. Влияние антиоксидантной терапии, кальция D_3 и их комбинации на показатели слюны крыс с моделированным пародонтитом 46

ГЛАВА 4. СОДЕРЖАНИЕ ОБЩЕГО БЕЛКА, КОЛЛАГЕНА, ЭЛАСТИНА И СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ГЛИКОЗОАМИНОГЛИКАНОВ В ТКАНИ ДЕСНЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ПАРОДОНТИТЕ 52

4.1. Содержание общего белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозоаминогликанов в ткани десны крыс в норме 52

4.2. Влияние антиоксидантной терапии, кальция D_3 и их комбинации на показатели ткани десны экспериментальных крыс с моделированным пародонтитом 52

ГЛАВА 5. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ (СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ) ПОКАЗАТЕЛИ СЛЮНЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ 58

ГЛАВА 6. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРАДОНТИТОМ 61

6.1. Показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, МДАп и АПАп у здоровых доноров 61

6.2. Показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, МДАп и АПАп у больных хроническим генерализованным пародонтитом в фазе обострения 63

6.3. Показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, МДАп и АПАп в зависимости от тяжести течения хронического генерализованного пародонтита 67

6.4. Показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, МДАп и АПАп у больных хроническим генерализованным пародонтитом в фазе ремиссии 71

6.5. Показатели психофизиологического статуса у больных с хроническим генерализованным пародонтитом 75

ГЛАВА 7. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРЕПАРАТАМИ, ВЛИЯЮЩИМИ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ 79

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 93

Практические рекомендации 99

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 100

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 101

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Определение психофизиологического статуса больного путем выяснения степени выраженности стоматологической тревожности, личностной тревожности, ситуационной тревожности и депрессии 130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Воспалительные заболевания пародонта остаются актуальной проблемой стоматологии [234, 91, 139] несмотря на совершенствование и внедрение в практику новых хирургических, терапевтических и ортопедических методов лечения. По данным Всемирной организации здравоохранения, эти заболевания являются агрессивными и практически не поддаются лечению, а распространенность их, по данным разных авторов, варьирует от 35 % до 95 % [20, 65, 199, 76, 185, 144, 97]

Наряду с этим проблему актуализирует рост заболеваемости ввиду затруднения ранней диагностики, трудности в достижении стойкой ремиссии, а также взаимосвязь позднего обращения и неоднозначность подходов к лечению. [201] Кроме того, до сих пор остается спорным вопрос первостепенности этиопатогенеза. [172, 205]. Все большее внимание исследователей отводится на изучение эндогенных и экзогенных причин возникновения пародонтита, однако до сих пор данный вопрос остается дискутабельным среди врачей и ученых [11, 3, 62, 70, 203, 142, 234].

На сегодняшний день общепризнанным мнением является то, что под влиянием экзогенных или эндогенных факторов происходит активация находящихся в зубном налете вирусов и бактерий и присоединение к ним других микроорганизмов [45, 53, 47, 105, 159, 233, 207, 201, 135, 157].

Изменения защитных сил организма, локальные изменения кислотно-щелочного равновесия, гипоксия и другие неблагоприятные факторы делают среду удобной для размножения патогенных микроорганизмов, что и вызывает увеличение активности оппортунистической инфекции и присоединение воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта [8, 48, 35, 112, 95, 103].

Важную роль в патогенезе пародонтита как воспалительно-деструктивного заболевания принимают свободнорадикальные процессы (СРП). Однако исследования, посвященные изучению СРП у больных с заболеваниями пародонта немногочисленны, а результаты их противоречивы [15, 62, 13, 246, 88, 109, 79, 136]. Поэтому актуальным является проведение экспериментально-клинического исследования с объективизацией системной и местной роли кислородных и перекисно-липидных СРП.

Цель исследования: выявить особенности воспалительного и свободнорадикальных процессов в слюне и в десне у экспериментальных крыс с моделированным пародонтитом, а также особенности данных процессов в слюне и крови больных с хроническим генерализованным пародонтитом и определить возможности их коррекции.

Изучить особенности воспалительного и свободнорадикальных процессов в слюне, десне и крови экспериментальных животных и пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести и выявить их взаимосвязь с психофизиологическим статусом для определения возможности коррекции воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта.

Задачи исследования

1. Выявить особенности воспаления и течения свободнорадикальных процессов у крыс с моделированным пародонтитом по содержанию белка, щелочной фосфатазы, малонового диальдегида и каталазы в слюне, а также по содержанию белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов в тканях десны.

2. Обосновать возможность коррекции интенсивности воспаления и свободнорадикальных процессов у крыс с моделированным пародонтитом при использовании антиоксидантной терапии, регуляторов кальциево-фосфорного обмена и их комбинации.

3. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения и ремиссии установить особенности психофизиологического статуса, течения воспаления и свободнорадикальных процессов по неинвазивным маркерам слюны и по показателям плазмы крови.

4. Определить закономерности течения свободнорадикальных процессов и их взаимосвязь с тревогой и депрессией у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести.

5. Установить влияние и оценить эффективность антиоксидантной терапии, в том числе при ее комбинации с регулятором кальциево-фосфорного обмена, на свободнорадикальные процессы, клинический и психофизиологический статус пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести. При неэффективности медикаментозной терапии у больных с тяжелым течением хронического генерализованного пародонтита оценить необходимость и эффективность применения хирургического лечения.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное сравнительное клинико-экспериментальное исследование маркеров воспаления (белка и щелочной фосфатазы в слюне и белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов в десне) и свободнорадикальных процессов (МДА и каталазы в слюне) у крыс с моделированным пародонтитом и маркеров свободнорадикальных процессов в плазме крови (показателей интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, МДАп и АПАп) и показателей психофизиологического статуса (личностной и ситуационной тревожности и депрессии) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести.

Обнаружено, что в слюне крыс увеличивается содержание белка, щелочной фосфатазы и малонового диальдегида и снижается активность каталазы. В десне крыс снижается содержание белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов. Выявлено,что антиоксидантная терапия, регуляторы кальциево-фосфорного обмена и их комбинация снижают уровень белка, щелочной фосфатазы и малонового диальдегида в слюне и увеличивают уровень белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов в десне, а также увеличивают активность каталазы в слюне крыс с моделированным пародонтитом.

Впервые установлено, что в слюне у больных с хроническим генерализованным пародонтитом увеличивается содержание белка, щелочной фосфатазы

и малонового диальдегида и снижается активность каталазы, что сопоставимо коррелирует с аналогичными показателями у крыс; все стоматологические индексы и показатели психофизиологического статуса (личностной и ситуационной тревожности и депрессии) были выше нормы. Показано, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в фазе обострения, а также с нарастанием тяжести течения увеличивается генерация АФК лейкоцитами и содержание МДАп и снижается АПАп с одновременным увеличением стоматологических индексов и показателей психофизиологического статуса. В фазе ремиссии показатели свободнорадикальных процессов и стоматологические индексы, а также показатели психофизиологического статуса снижаются и увеличивается антиоксидантная защита.

В эксперименте и на клиническом материале доказана эффективность антиоксидантной терапии и ее комбинации с препаратом, регулирующим кальциево-фосфорный обмен, применение которых снижает уровень воспалительных и свободнорадикальных процессов, а также показатели психофизиологического статуса у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания, однако практически не влияют на уровень аналогичных показателей у больных с тяжелым течением хронического генерализованного пародонтита. У последних выявлена эффективность хирургического лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования позволили предложить слюну как объект для определения маркеров воспаления и свободнорадикальных процессов, а также для контроля эффективности антиоксидантной терапии у больных с хроническим генерализованным пародонтитом, что, несомненно, будет, в силу своих неинвазивных характеристик, гораздо легче внедрять в клиническую практику. Полученные данные подтвердили необходимость персонифицированного подхода к выбору антиоксидантной терапии у больных с легким и средним течением хронического генерализованного пародонтита. У больных с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелого течения из-за неэффективности антиоксидантной терапии необходимо применять хирургическое лечение.

Методология и методы исследования

В диссертационном исследовании предпринят комплексный методологический подход. В процессе работы использовались следующие общенаучные и клинико-экспериментальные методы: метод научного наблюдения и эксперимента; статистический метод; метод системного анализа, сравнения и аналогии; метод теоретическоего исследования и синтеза полученных в результате эксперимента данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлена активация воспалительных и свободнорадикальных процессов с преобладанием катаболизма в ротовой полости животных с моделированным пародонтитом.

2. Обоснована возможность коррекции интенсивности воспаления и свободнорадикальных процессов у крыс с моделированным пародонтитом при использовании антиоксидантной терапии, регуляторов кальциево-фосфорного обмена и их комбинации. В слюне крыс с моделированным пародонтитом увеличивается содержание общего белка, малонового диальдегида и щелочной фосфатазы и снижение содержания каталазы. Антиоксидантная терапия снижает уровень белка и малонового диальдегида, а также увеличивает активность каталазы. Регулятор кальциево-фосфорного обмена нормализует содержание белка и активность щелочной фосфатазы. В ткани десны крыс с моделированным пародонтитом зарегистрировано снижение содержания общего белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов. Антиоксидантная терапия увеличивает все вышеуказанные показатели, однако они остаются ниже нормы. Регулятор кальциево-фосфорного обмена увеличивает уровень коллагена. Комбинированное лечение полностью нормализует все исследуемые показатели ткани десны и слюны крыс.

3. Судя по показателям слюны (содержание белка и малонового диальдегида в слюне, а также содержание и активность щелочной фосфатазы и каталазы слюны) у больных хроническим генерализованным пародонтитом в фазе обострения развивается выраженная воспалительная реакция и цитолиз на фоне усиления

свободнорадикальных процессов и снижения антиоксидантной активности. Кроме того, в фазе обострения заболевания происходит закономерное достоверное повышение как базального, так и стимулированного показателя интенсивности хемилюминесценции, увеличение содержания МДА в плазме крови и достоверное снижение антиперекисной активности плазмы по сравнению со здоровыми донорами. Одновременно у данных больных увеличиваются показатели психофизиологического статуса (личностной и ситуационной тревожности и депрессии). В фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения наблюдается закономерное, достоверное снижение как базального, так и стимулированного показателя интенсивности хемилюминесценции, снижение содержания МДА в плазме крови и достоверное повышение антиперекисной активности плазмы, однако все показатели остаются недостоверно выше нормы.

4. У больных хроническим генерализованным пародонтитом со средней и тяжелой степенью тяжести происходит закономерное достоверное повышение как базального, так и стимулированного показателя интенсивности хемилюминесценции, увеличение содержания МДАп и достоверное снижение антиперекисной активности плазмы, а также повышение психофизиологических показателей по сравнению с больными с хроническим генерализованным пародонтитом легкого течения; у пациентов с тяжелым течением заболевания закономерно повышаются как базальный, так и стимулированный показатели интенсивности хемилюминесценции, содержание МДАп крови и достоверное снижение антиперекисной активности плазмы, а также повышение показателей тревоги и депрессии по сравнению с пациентами с заболеванием средней степени тяжести.

5. Результатом включения больным хроническим генерализованным пародонтитом в традиционную терапию антиоксидантной терапии является как лучший терапевтический эффект, так и более выраженное снижение показателей интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов и МДАп и увеличение АПАп, а также снижение показателей ситуационной и личностной тревожности и депрессии; более выраженный эффект получен у больных хроническим

генерализованным пародонтитом, получающих дополнительно регулятор кальциево-фосфорного обмена.

6. У больных с тяжелым течением антиоксидантная терапия не приводила к клиническому улучшению, а также к снижению показателей свободнорадикальных процессов и психофизиологического статуса. Данные анализа конусно-лучевой компьютерной томографии с помощью определения плотности костной ткани в единицах Хаунсфилда говорят о том, что плотность костной ткани увеличивается быстрее при применении у больных с тяжелой степенью хронического генерализованного пародонтита хирургических методов лечения.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автор подготовил обзор данных отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сформулировал цель и задачи диссертационной работы. Автором составлена компьютерная база данных 106 больных с хроническим генерализованным пародонтитом, проведена аналитическая и статистическая обработка, даны научное обоснование и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и даны практические рекомендации. Автор самостоятельно проводил лабораторные исследования. Автор принимал участие в постановке задач, их практической и клинико-лабораторной реализации, в обсуждении результатов в научных публикациях и докладах и их внедрении в практику.

Внедрение результатов диссертации в практику

Полученные результаты включены в программу преподавания (лекции, семинарские занятия и др.) по подготовке ординаторов и слушателей на кафедре патологии человека лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, также в программу преподавания учебного центра для стоматологов ООО «ШтернКлиник» (г. Москва) и в клиническую практику стоматологических клиник: ООО «ЛОТОС» (г. Москва), ООО «Семейный стоматолог» (г. Саров), ООО «Новая медицина» (г. Орехово-Зуево) и ООО «Стоматологическая поликлиника Доктор-А» (г. Саратов).

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы обусловлена использованием достаточного по объему клинического материала с применением различных клинико-инструментальных методов обследования и лечения больных, а также валидными методами исследования и статистической обработки полученного материала.

Материалы диссертационной работы доложены на XI Межрегиональной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Научно-исследовательские компетенции в стоматологии», YSRP-2018 (Саратов, 2018).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры патологии человека лечебного факультета и кафедры патологии Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ 14 сентября 2018 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 3 работы – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 2 научные статьи на английском языке в международных журналах, входящих в базу данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, списка литературы, включающего 247 источников, из которых 62 отечественных и 185 зарубежных, и приложения. Работа иллюстрирована 41 рисунком и 5 таблицами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 4, 5, 9 и 10 паспорта специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о механизмах патогенеза хронического генерализованного пародонтита

На сегодняшний день одной из актуальных проблем стоматологии является проблема воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность этих заболеваний с возрастом неуклонно увеличивается (до 95 % до 45 лет и до 99 % у людей старше 45 лет) [20, 191, 188, 123]. Их агрессивность и резистентность к терапии связана с неизученными вопросами этиологии и патогенеза [100, 215].

Клинические проявления в начале заболевания малоинформативны и скудны, что усложняет своевременную диагностику и отодвигает начало соответствующих лечебных и реабилитационных мероприятий. Заболевание нередко протекает на фоне расстройств пищеварения, обмена веществ, сенсибилизации, инфицированности организма, аутоиммунных заболеваний и др. [84, 63, 175, 167, 153, 74]. Это позволяет считать заболевания пародонта междисциплинарной медико-социальной проблемой.

Нарушения метаболизма, гемодинамики, иммунологические и нейрорегуляторные нарушения и сдвиги микробиоценоза (при сахарном диабете, остеопорозе и др.) оказывают прямое воздействие на состояние пародонта у пациентов [32, 225, 133, 73, 183, 77, 204, 205]. Аналогичным действием обладают различные гормональные, эндокринные и генетические нарушения [121, 229, 247, 111, 221]. Поэтому локальная тактика лечения пораженного пародонта у таких больных может не дать ожидаемых результатов [2, 21, 239, 240].

Кроме того, потеря зубов приводит к нарушению адекватного питания и нарушению функции желудочно-кишечного тракта. Таким образом,

прогрессирование болезней пародонта взаимопотенциирует прогрессирование соматической патологии [51].

По классификации ВОЗ все заболевания пародонта можно разделить на следующие нозологические формы: гингивит (воспаление десны), пародонтит (воспаление тканей пародонта), пародонтоз (дистрофическое поражение пародонта), идиопатические заболевания пародонта (с прогрессирующим лизисом тканей) и пародонтомы (дистрофическое поражение пародонта) [12, 24, 26, 27, 31, 36, 190].

Пародонтит представляет собой воспаление тканей пародонта, характеризующееся прогрессирующей деструкцией периодонта и кости. Течение у него может быть острым, хроническим, обострившимся (в том числе абсцедирующим), ремиссией. По тяжести течения он может быть легким, средней степени тяжести и тяжелым, а по распространенности – локализованным и генерализованным [24, 26, 27, 31, 36].

Причины и механизмы развития воспалительных заболеваний пародонта до конца еще не выяснены. Доказано, что без бляшки не бывает пародонтита [208, 102]. В настоящее время считается, что основной этиологический фактор развития болезней пародонта – это микробы и их токсины [234, 176, 229]. Основной патогенетический фактор – воспаление, возникающее в ответ на инвазию пародонтопатогенной микрофлоры в ткани пародонта, выраженность которого зависит от ряда системных и местных факторов [130].

Одной из первых гипотез развития пародонтита была гипотеза о неспецифическом инфицировании налетом (1960–1973 годы), которая подразумевала, что воспалительные заболевания пародонта развиваются вследствие неспецифического инфицирования микроорганизмами зубной бляшки. Предполагалось, что пародонтит возникает вследствие роста бактериальной микрофлоры зубной бляшки. Однако экспериментальным путем обнаружено, что не у всех подопытных собак развивался пародонтит, хотя происходило увеличение биомассы зубной бляшки [234, 121].

В 1975 году лидерство захватила специфическая гипотеза налета. На зубной бляшке была обнаружена специфичная микрофлора, т. н. пародонтопатогенные бактерии [176, 133, 153, 102]. Таким образом, в 1985 году была введена новая теория развития пародонтита – теория оппортунистической инфекции.

На сегодняшний день общепризнанным мнением является то, что под влиянием экзогенных или эндогенных факторов происходит активация находящихся в зубном налете микроорганизмов, которые таким образом замещают другие бактерии. Следовательно, изменения защитных сил организма, локальные изменения кислотно-щелочного равновесия, гипоксия, анаэробная ниша и др. делают среду удобной для размножения патогенных бактерий, что и вызывает увеличение активности оппортунистической инфекции и развитие воспалительных заболеваний пародонта [129, 183, 136].

Если у больного имеется сниженное поступление в организм протеинов и витаминов при дисбалансе пищевого рациона, несоблюдение гигиены полости рта, неправильный прикус или неправильная форма зубов, то все это может привести к развитию пародонтита [232, 119, 219]. К пародонтиту может привести и пища, которая не влияет на очистку зубов (кашицеобразная пища). Пародонтит может возникнуть и вследствие обрабатывания пищи одними и теми же группами зубов, т. е. функциональная перегрузка одних участков челюсти. Воспаление десны, или пародонтоз, нередко приводит к появлению пародонтита. При этом немаловажную роль играют хронические неинфекционные заболевания, плохие условия окружающей среды и труда, нарушения обмена веществ [65, 123, 225].

Длительное течение пародонтита может привести к еще более серьезным проблемам, включая повышение уровня сахара в крови [154, 165], а также повышенный риск инфаркта и инсульта [225, 81, 184, 150, 152, 203, 227, 78]. Заболевания десен может, кроме того, влиять на плод беременной женщины. У беременных женщин с пародонтитом выше риск преждевременных родов [239, 162, 209].

В полости рта содержится до 300 млн микроорганизмов. Ферменты и токсины, вырабатываемые микроорганизмами, вызывают их прилипание, инвазию

и колонизацию, а также при прямом воздействии повреждение тканей пародонта, и непрямом – развитие хронического воспаления и иммунопатологических процессов [77, 147].

Микроорганизмы воздействуют на пародонт через зубную бляшку, которую можно определить невооруженным глазом уже через 24–48 часов от момента прекращения чистки зубов. Она имеет вид зубного налета белого, сероватого или желтоватого цвета. Движение пищевого комка, языка, губ, а также ток слюны препятствуют росту зубной бляшки, особенно на верхних 2/3 коронки зубов. Поэтому зубная бляшка в основном локализуется в придесневых областях и промежутках между зубами [208]. Зубная бляшка может быть наддесневой и состоять преимущественно из грамм «+» микроорганизмов и поддесневой, которая состоит из грамм « – » бактерий [208]. У людей со здоровыми деснами на зубах имеется небольшая бляшка, состоящая из грам «+» бактерий: Str. mitior, Str. sanguis, актиномицет (A. naeslundii и A. viscosus), коринобактерий, а также небольшого числа грам « – » кокков (Neisseria, Veillonella) [229].

Главным причинным фактором в патогенезе заболеваний пародонта являются пародонтопатогенные бактерии [176, 229, 245]. К основным бактериям данной группы относят Actinomyces viscosus и Actinobacillus actinomycetemcomitans, а также Porphyromonas gingivalis [217, 102, 226].

Процесс формирования зубной бляшки включает три стадии: первая – формирование пелликулы (первые 2 часа), вторая – первичное микробное обсеменение (2–24 часа) и третья – вторичное микробное обсеменение (свыше 24 часов) [208].

Пелликула – это гликопротеиновая пленка, толщиной 0,1–0,9 мкм, которая соединена с поверхностью зуба за счет вандервальсовых гидрофобных и электростатических сил. Пелликула формируется из остатков пищевых масс, продуктов жизнедеятельности бактерий, содержимого слюны и десневой жидкости. Формирование пелликулы начинается с гидроксилапатита, на поверхности которого находятся отрицательно заряженные фосфатные группы, взаимодействующие с положительно заряженными компонентами слюны или

десневой жидкости [42]. С одной стороны, это защитный барьер, который препятствует деминерализации эмали, с другой – пелликула содержит субстраты, к которым прикрепляются бактерии из окружающей среды [146]. Первичное микробное обсеменение наблюдается на пелликуле уже через 2 часа после чистки зубов. Сначала это грамположительные микроорганизмы (стрептококки, лактобактерии, нейссерии) [244]. Они приклеиваются к гликопротеинам пелликулы адгезинами. У Acttinomices viscosus это белковые фимбрии [146, 135]. У Str. sanguis – молекулы декстрана [143, 244]. Адгезины формируют крепкие связи с белками пелликулы, богатыми пролином. Streptococcus mutans обладает высокой адгезивной активностью за счет рецепторов типа лектина к а-галактозидным рецепторам гликопротеина слюны [245]. Все они являются аэробными микроорганизмами. К началу вторых суток микробный налет представлен грамположительными бактериями (Str.sanguis, mitis, mutans, aeroginoza) и грамположительными палочками (Actinomices viscosus, naeslundii). Эти микроорганизмы способны к коагрегации с другими видами. На этом этапе полностью меняется видовой состав микроорганизмов: происходят увеличение грамотрицательной флоры и переход к анаэробному типу дыхания. Доказанным является прямое взаимодействие между микроорганизмами: Str.sanguis и Fusobacterium nucleatum [129, 102, 171, 227], к последней из которых путем коагуляции поверхностных белков прикрепляются Porphoromonas gingivalis и Treponema denticola [217, 127, 219]. Actinomices viscosus способна к прямой коагрегации с Prevotella loeschei и Capnocytophagea ochracia [102].

Основой этой коагуляции является специфическое стереохимическое взаимодействие протеиновых и углеводных молекул, располагающихся на стенках бактерий. В последующем к этому процессу присоединяются и менее специфические механизмы, такие как гидрофобные, электростатические силы и силы Ван-дер-Ваальса. [148, 145, 160].

В патогенезе воспалительных процессов в тканях пародонта ведущую роль играют следующие микроорганизмы:

- Actinobacillus actinomycetem comitans является физиологической микрофлорой ротовой полости. Однако при определенных условиях капсула, которая содержит вещества, ингибирующие образование ДНК и коллагена, может способствовать альтерации околозубных тканей. Кроме того, данные бактерии могут генерировать лейкотоксин, влияющий на нейтрофилы, и бактериоцин, убивающий конкурентные микроорганизмы [146, 135];
- Porphyromas gingivalis выделяет индол, связывает и разрушает фибриноген, генерирует коллагеназу, склеивает эритроциты [217, 101, 128, 219, 171, 87, 115];
- Bacteroides forsythus, как и другие бактероиды, обладает способностью прилипания к поверхности эпителия и генерирует вещества, повреждающие его [100, 229];
- Prevotella intermedia, Prevotella melanogenica генерируют фосфолипазу А, повреждающую мембраны эпителиальных клеток, что, соответственно, приводит к их гибели [67, 149];
- Fusobacterium nucleatum выделяют индол, фосфолипазу А, лейкоцитин, который вызывает гибель различных клеток [223, 171, 64];
- главные виды актиномицетов (Actinomycetus viscosus, A. odontolyticus, A. naeslundii, A. israeli) при расщеплении углеводов секретируют кислые продукты, которые обладают агрессивными свойствами и могут повреждать пародонт. Увеличение количества актиномицетов (особенно A. viscosus) в наддесневой зубной бляшке приводит к развитию острого пародонтита [135, 190];
- Veillonella parvula содержит ферменты, нейтрализующие кислые вещества метаболизма других бактерий, и представляет собой антагониста кариесогенных стрептококков [100, 229].

Проницаемость эпителия десневой борозды увеличивается вследствие действия антигенов и токсинов зубной бляшки, что, в свою очередь, приводит к повышенному выделению сулькулярной жидкости. Под ее влиянием бактерии совместно с лейкотоксинами (полипептид, выделенный из экссудата, способный активизировать комплекс антиген-антитело) увеличивают проницаемость капилляров, способствуя выходу в соединительную ткань десны и десневую

жидкость фагоцитов. В результате их повреждения выделяются лизосомальные ферменты – стартовые площадки воспаления [234, 208, 176, 118].

При пародонтите наблюдается гиперактивация лейкоцитов, макрофагов и тромбоцитов [101]. Процесс накопления в очагах воспаления гиперактивированных лейкоцитов и тромбоцитов является основой развития деструкции тканей. Лейкоциты осуществляют процесс фагоцитоза бактерий, продуктов распада тканей и разрушают их своими лизосомными ферментами (такими как протеазы, пептидазы, оксидазы, дезоксирибонуклеазы и липазы). Из арахидоновой кислоты, выделяющейся из мембран лейкоцитов, образуются лейкотриены, тромбоксаны простагландины, которые играют важную роль в возникновении воспаления [22, 26].

Наряду с вышесказанным стоит отметить, что активированные лейкоциты начинают активно выделять АФК, которые, в свою очередь, вызывают повреждение пародонта как непосредственно, так и через инициацию СПОЛ [202]. В результате изменения кислотности среды нарушается созревание остеобластов и активизируется образование остеокластов [20, 146].

Еще одним патогенным фактором пародонтита является травматическая окклюзия. Травматическая окклюзия дополнительно повреждает воспаленный пародонт. Синергизм этих двух компонентов является более разрушительным, чем каждый из этих факторов в отдельности [199].

Повреждение ткани пародонта приводит к нарушению работы рецепторов, нервных проводников. В свою очередь, это понижает их сенситивность, в результате чего образуется «денервация», своеобразное структурное и функциональное отстранение участка поврежденного пародонта от нервных воздействий [168, 207]. Таким образом, может происходить нарушение работы пародонто-мускулярного рефлекса. В результате сила мышечных сокращений будет значительно выше, чем резервные силы пародонта, т. е. жевание и глотание из физиологических процессов превращаются в деструктивные [26].

Следует сказать, что нарушение функции слюнных желез (гипосаливация, ксеростомия) также приводит к пародонтиту. При этом происходит снижение

механического удаления остатков пищи. Это, в свою очередь, может способствовать образованию условий для размножения микроорганизмов [180, 158, 238].

Кроме того, образование и секреция иммуноглобулина А, который препятствует прикреплению бактерий к поверхности зуба, могут снижаться вследствие увеличения вязкости слюны, снижения темпов и скорости ее секреции [183]. На развитие пародонтита могут влиять и такие факторы, как возраст, нервное перенапряжение, генетика (синдром Чедиака–Хигаси, циклическая нейтропения, повышенная реактивность ИЛ-1), эндокриннопатии (сахарный диабет, беременность, дисфункция половых желез), курение, аутоиммунные заболевания, СПИД, серповидно-клеточная анемия, синдром мальабсорбции (гипо- и авитаминозы), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дерматологические болезни и др. [84, 154].

Однако существуют и механизмы защиты пародонта от микробной агрессии. В первую очередь на количество и агрессивность микробов влияют нервная и эндокринная системы (системная регуляция), а также цитокины (местная регуляция). Оба механизма регуляции действуют совместно, причем нейро-эндокринное воздействие происходит через местную цитокиновую сеть. ДНК и экзотоксины, выделяемые бактериями, увеличивают образование цитокинов, которые более активно действуют на клетки, чем их индукторы [111, 118, 147].

Барьерная функция ротового эпителия десны и зубов эффективно осуществляется через поверхность десны, а также слущивании эпителиальных клеток, потока слюны и многих ее компонентов. В процессе роста зуба образуется своеобразная десневая борозда как следствие прорезывания коронковой части эпителиального слоя десны. После альтерации эпителия борозды в результате его слабой защищенности это нередко приводит к колонизации его бактериями. Длительное взаимодействие бактериальной флоры с мягкими тканями, окружающими зуб, резко повышает риск развития пародонтита [24, 26, 27, 31, 36, 51].

Ротовая жидкость и самоочищение зубов в процессе жевания входят в т. н. гигиену рта и являются важными механизмами защиты, влияющими на

прилипание бактерий и предотвращающими колонизацию десневой борозды [24, 26, 27, 31].

Естественно, что важнейшим защитным фактором пародонта являются полиморфноядерные лейкоциты и моноциты [24, 26].

Метаболический баланс микроорганизмов полости рта и его слизистой оболочки зависит от механизмов эпителиальных клеток, ингибирующих рост бактерий и убивающих их. Но они не абсолютны, поэтому в норме на поверхности слизистой оболочки между эпителиальными клетками и нормальной микрофлорой складываются сбалансированные отношения «обоюдной выгоды» [51].

Недостаточность факторов защиты с одновременным ростом факторов агрессии, наряду с системными и/или локальными факторами, приводит к возникновению болезней пародонта, главным образом к пародонтиту и гингивиту. Это приводит к разрушению зубодесневого соединения с формированием пародонтального кармана, апикальной миграции десневого эпителия, изъязвлению эпителиального покрова с замещением его грануляционной тканью, разрушению периодонтальной связки и костной ткани альвеолярного отростка, выделению интерлейкина 1, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли, интерферону γ, простогландину Е2 и др., что в конечном счете ведет к стимуляции дифференцировки, пролиферации и повышению активности остеокластов и ингибированию остеобластов. Клинически это проявляется в расшатанности зубов, кровоточивости десен и запахе изо рта, изменении положения зубов, появлении щелей между зубами, гноетечении из зуба. С прогрессированием пародонтита появляются боль и абсцессы [36, 51].

1.2. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная защита

Существование свободных радикалов (СР), известных в химии с начала XX-го века [124] было обнаружено в биологических системах в 1954 году [96]. В том же году Gerschman предположил, что вредные эффекты гипербарического кислорода и рентгеновского облучения имели общий механизм, включающий радикальные и

нерадикальные частицы, возникающие в результате частичного восстановления кислорода [181]. Вскоре после этого Harman предположил, что эти виды, в настоящее время называемые активными формами кислорода (АФК), могут играть роль в процессе старения [134].

Прогресс в области изучения СР произошел в 1969 году, когда был выделен фермент супероксиддисмутазы (СОД) [164]. СОД вдохновила большое количество исследований, которые способствовали познанию АФК, хотя в течение нескольких десятилетий считалось, что они вызывают исключительно разрушительные эффекты. Эту точку зрения в основном подтверждают данные о том, что АФК легко реагируют с большинством биологических макромолекул, вызывая их окислительную модификацию, что в конечном итоге приводит к потере их функции [86]. На самом деле АФК включают такие вещества, как гидроксильный радикал (•OH), реакционная способность которого настолько высока, что он реагирует очень близко к месту его образования [132], и другие виды, такие как супероксид (O_2•-) и перекись водорода (H_2O_2), которые менее реакционноспособны.

Свободный радикал – это атом или молекула с одним неспаренным электроном. Хотя молекулярный кислород (O_2) имеет два неспаренных электрона на двух разных орбитах, он не является СР, однако, быстро реагирует с большинством других радикалов, образуя другие СР, которые более реактивные и вызывают селективное окисление молекул липидов, белков или ДНК [4, 131].

Кислород, или молекулярный кислород, жизненно важен для выживания всех аэробных организмов. При аэробном метаболизме в нормальных клетках из одной молекулы кислорода образуется 30–32 молекулы аденозинтрифосфата (АТФ). Во время этого процесса кислород восстанавливается в воду (4 электронное восстановление).

В норме клетки используют кислород для производства АТФ и воды (95–98 % кислорода) и АФК ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2, HO·, $^1O_2$, примерно 2–5 % кислорода). Однако при повреждении митохондрий после воздействия патогенных факторов или при наличии митохондриальной дисфункции нарушается механизм транспорта

электронов в дыхательной цепи митохондрий. Это приводит к резкому увеличению образования АФК в результате одноэлектронного восстановления кислорода [4].

САР представляет собой СР (частицы с одним неспаренным электроном), как и гидроксильный радикал. Перекись водорода не является свободным радикалом, но является предшественником СР. Ионы окислительно-восстановительного металла (Fe^{2+} или Fe^{3+} или Cu^{+}) реагируют с перекисью водорода с образованием гидроксильных радикалов (реакция Фентона). Синглетный кислород – это не свободный радикал, а фотовозбужденныый вид кислорода. С точки зрения реакционной способности с биологическими компонентами (нуклеиновыми кислотами, белками и липидами) гидроксильный радикал является наиболее реактивным, и время жизни этого вида в присутствии большинства биологических компонентов чрезвычайно короткое (10^{-9}с). Не существует селективности для реакций гидроксильного радикала – этот вид будет реагировать с большинством соединений с почти контролируемой диффузией скоростью. САР намного менее реактивен и намного более избирателен. Его время жизни в биологических системах составляет несколько секунд. САР быстро реагирует с другой молекулой САР (реакция самодисмутации) с образованием перекиси водорода [132, 131]. Перекись водорода является относительно стабильной АФК (период полураспада месяцы). Однако она быстро разрушается антиоксидантными ферментами (каталаза, глутатионпероксидаза), или посредством реакции Хабера – Вейсса образуется гидроксильный радикал при катализе железа [132, 243]. Синглетный кислород быстро реагирует с гистидиновыми и цистединовыми группами, присутствующими в белках, ненасыщенных липидах и некоторых нуклеиновых кислотах [131]. Обычно этот вид имеет период полураспада около 10 мкс.

Фагоциты (макрофаги, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы) защищают организм фагоцитируя чужеродные бактерии с помощью САР и его производных во время дыхательного взрыва [4]. САР сам по себе является лишь слабо микробицидным, оксиданты, образующиеся из САР, – сильно микробицидными. Было показано, что фермент, ответственный за образование САР, является мембраносвязанным флавопротеином NADPH-оксидазой, которая использует

NADPH в качестве кофактора. Этот фермент клетки вступает в контакт с бактериями и другими соответствующими стимулами. Активная сборка NADPH-оксидазы состоит из нескольких компонентов цитозоля и плазматической мембраны и катализирует одноэлектронное восстановление кислорода до CAP за счет NADPH [4, 83].

Фагоцит обнаруживает бактерии, помеченные как чужеродные (то есть покрытые комплементом или иммунной системой) [32]. Плазматическая мембрана фагоцитов окружает бактерии и поглощает микрозонд в фагоцитарную вакуоль. Фермент NADPH-оксидаза селективно активируется в стенке вакуоля, генерируя CAP и перекись водорода в вакуольном просвете. Активация NADPH-оксидазы требует транслокации нескольких ключевых цитозольных белков ($p44^{phox}$, $p67^{phox}$, $p40^{phox}$ и rac2) в мембрану. NADPH-оксидаза не является отдельным ферментом, но представляет собой мультиэнзимный комплекс. Несколько изоформ NADPH-оксидазы экспрессируются в клетках млекопитающих. NADPH является донором электронов для всех изоформ NADPH-оксидазы. Каждая из этих изоформ содержит каталитическую субъединицу ядра NADPH-оксидазы и несколько регуляторных субъединиц, которые расположены в цитозольной и мембранной части. Различные компоненты собраны на плазматической мембране в функционально активной HADPH-оксидазы, которая переносит HADPH к кислороду, продуцирующему CAP или H_2O_2. Некоторые NADPH-оксидазы образуют CAP, а другие образуют H_2O_2. Но их единственная известная функция – генерировать АФК [4].

Дальше из CAP и перекиси водорода образуется гидроксильный радикал, который является мощным антимикробным окислителем [108].

Кроме NADPH-оксидазы существует еще несколько ферментных источников АФК. Ксантин/ксантиноксидаза восстанавливает кислород с помощью одноэлектронного, а также двухэлектронного механизма восстановления, образуя CAP или H_2O_2 [125]. Другими ферментами, которые были предложены для генерирования АФК, являются цитохром Р-450, циклооксигеназы, липоксигеназы и др.

Синглетный кислород, или электронно-возбужденный кислород, отличается от молекулярного кислорода своей электронной конфигурацией. В то время как

кислород, которым мы дышим, находится в триплетном состоянии с двумя неспаренными электронами и относительно взаимодействует с биологическими компонентами, у синглетного кислорода нет неспаренного электрона, и оба электрона занимают одну и ту же молекулярную орбиту, оставляя пустую орбиту для реакции с другими молекулами. В отличие от молекулярного кислорода, синглетный кислород быстро реагирует с большинством биологических компонентов и вызывает окислительное повреждение (например, превращение ненасыщенной молекулы липида в молекулу перекиси липида) [132, 151].

Аэробные организмы защищаются от АФК с помощью ферментативных и неферментативных механизмов детоксикации. Ферментативные механизмы детоксикации включают антиоксидантные ферменты (СОД, каталаза и пероксидазы), антиоксиданты с малой молекулярной массой (витамин Е, витамин С, глутатион, убихинон, бета-каротин и т. д.) и адаптивный механизм, приводящий к экспрессии антиоксидантных генов.

Существует по крайней мере три типа СОД: медьсодержащая и цинксодержащая СОД (цитозольная), магнезийсодержащая СОД (митохондриальная) и внеклеточная СОД. СОД каталитически улучшает нормальную дисмутацию САР (O_2•- + O_2• - + $2H^+$ → H_2O_2 + O_2). Константа скорости нормального дисмутации составляет $10^5 M^{-1}$ $с^{-1}$. В присутствии каталитического количества СОД константа скорости увеличивается до $10^9 M^{-1}$ $с^{-1}$. Другими словами, скорость этой реакции увеличивается в 10^4 раза.

САР восстанавливает Cu^{2+}, образуя Cu^+ и O_2, а другая молекула САР окисляет Cu^+ до Cu^{2+}, образуя перекись водорода. Таким образом, СОД не предотвращает образование H_2O_2. В некоторых случаях СОД фактически увеличивает образование H_2O_2 в клетках. В отличие от САР, H_2O_2 является более стабильным и может свободно диффундировать в клетках. H_2O_2 подвергается действию ферментов каталазы и пероксидазы.

Как показано, каталаза восстанавливает H_2O_2 до O_2 и H_2O. Каталаза активно действует, когда уровень H_2O_2 низкий. При более высоких концентрациях на H_2O_2 действует фермент глутатионпероксидаза [236].

Помимо ферментативных механизмов защиты от АФК, существуют неферментативные антиоксиданты с небольшим молекулярным весом: аскорбиновая кислота (витамин С), альфа-токоферол (витамин Е), восстановленный глутатион, бета-каротин.

Антиоксиданты действуют по-разному. Важно учитывать локализацию антиоксидантов. Низкомолекулярные антиоксиданты не способны взаимодействовать с H_2O_2, так как они очень медленно реагируют с H_2O_2. Однако витамин Е, который является липофильным, будет реагировать с перекисным радикалом липида, образующимся в процессе ПОЛ. Радикал витамина Е реагирует с пероксидным радикалом липида, и эта реакция является событием обрыва цепи. В результате, витамин Е является очень эффективным антиоксидантом, разрушающим цепи, который может остановить ПОЛ. В отличие от витамина Е, витамин С является водорастворимым и быстро реагирует с множеством АФК, включая САР и гидроксильный радикал, образующий аскорбатный радикал, который реагирует с другим аскорбатным радикалом, образуя дегидроаскорбат и аскорбат. Поэтому аскорбат называют цитозольным антиоксидантом.

Что такое окислительный стресс (ОС)?

Это один из наиболее часто используемых терминов в биологии СР. ОС относится к дисбалансу между уровнями прооксидантов и антиоксидантов в пользу прооксидантов в клетках и тканях [94]. Этот сценарий приводит к модификации липидов, белков и ДНК. Такие модификации, или повреждения этих молекул, называют окислительным повреждением [120]. Прооксидант – это вид, который вызывает или способствует окислению. Антиоксидант молекула ингибирует образование прооксидантов и окисление. Антиоксиданты обычно присутствуют в низкой концентрации и тем не менее ингибируют окисление окисляемого субстрата [4].

ОС может возникнуть в результате снижения уровня антиоксидантов, антиоксидантных ферментов или дефектов в антиоксидантных механизмах, экспрессирующих антиоксидантный ген. Истощение пищевых антиоксидантов (например, витаминов Е, С и D, флавоноидов и каротиноидов) и микроэлементов

(например, железа, меди, цинка, селена), которые необходимы для правильного функционирования антиоксидантных ферментов (каталаза, SOD или глутатионпероксидаза) приводит к накоплению прооксидантов (АФК), что приводит к ОС. ОС может также возникать в результате увеличения выработки АФК в результате воздействия токсинов (например, параквата или сигаретного дыма) и активации эндогенных ферментов (например, NADPH-оксидазы) при хронических воспалительных состояниях [4].

Одним из последствий ОС является повреждение клеток, вызванное окислительным повреждением. Целями окислительного повреждения являются ДНК, липид и белок. Как пурин (аденин и гуанин), так и пиримидин (цитозин и тимин) реагируют с гидроксильным радикалом с образованием специфических продуктов [132].

Липиды (содержащие сопряженные двойные связи) подвергаются перекисному окислению в присутствии АФК. Арахидоновая кислота с четырьмя двойными связями более легко окисляется, чем линоленовая кислота (три двойные связи) и линолевая кислота (две двойные связи). Олеиновая кислота с одинарной двойной связью не подвергается перекисному окислению. Во время данной реакции происходит окисление нескольких молекул липида (LH). В процессе инициации окислители (гидроксильный радикал) выделяют аллильный водород, образующий углерод-центрированный липидный радикал. Этот радикал подвергается молекулярной перестройке с образованием более стабильного углерод-центрированного радикала (L•), который быстро реагирует с кислородом с образованием пероксидного радикала липида (LOO•) [5]. В фазе распространения LOO • отводит водород от другой молекулы липида, генерируя новый L• (который продолжает цепную реакцию) и гидропероксид липидов (LOOH) [5]. Этот процесс будет продолжаться вечно, если не будет остановлен фенольными антиоксидантами (витамином Е). В реакции терминации витамин Е отдает атом водорода частицы LOO • и образует соответствующий радикал витамина Е, который реагирует с другим LOO•, образуя нерадикальные продукты [5]. Эти липофильные фенольные антиоксиданты известны как антиоксиданты, разрушающие цепь.

1.3. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе пародонтита

Пародонтит является распространенным заболеванием, в развитии которого главную роль играет бактериальная инфекция. Он характеризуется дисрегуляцией воспалительного ответа хозяина, что в конечном итоге приводит к разрушению мягких и твердых тканей пародонта [85, 166]. Считается, что разрушение тканей при пародонтите является следствием чрезмерного воспалительного ответа на бактериальный налет. Это приводит к увеличению генерации АФК лейкоцитами [90, 91, 169, 201, 242, 174].

АФК очень активны, а время их жизни очень короткое. Они могут вызывать прямое повреждение тканей, что приводит к инициированию ПОЛ, повреждению ДНК и белков [93].

АФК играют критическую роль в разрушении тканей, связанном с пародонтитом, где они оказывает как прямое, так и косвенное влияние на разрушение кости. Непосредственно они могут вызывать цитотоксические эффекты и окислительное повреждение белков и ДНК. Они также могут влиять на рост клеток и прогрессирование клеточного цикла [89], вызывать апоптоз [99] фибробластов десны и деградацию матрикса за счет индукции матриксных протеиназ. Косвенно АФК действует как внутриклеточная сигнальная молекула во время остеокластогенеза, важный процесс в дегенерации твердых тканей.

АФК оказывают цитотоксическое действие, такое как ПОЛ и перекисное окисление фосфолипидов, как в отношении клеток, так и внеклеточного матрикса. Кроме того, агрегация белка посредством АФК-опосредованного окисления [116, 212, 213] приводит к разрушению гомеостаза клеток и тканей [137]. АФК также могут стимулировать деградацию внеклеточного матрикса, вызывая распад гликозаминогликанов [117] и матриксных протеиназ [194, 71, 197].

Помимо прямого цитотоксического эффекта, АФК могут косвенно способствовать дегенерации твердых тканей благодаря своей роли в остеокластогенезе. Внутриклеточные сигнальные молекулы, которые

обеспечивают остеокластогенез, сигнальный каскад, центральный для разрушения альвеолярной кости, включают АФК [25, 216]. При разрушении твердых тканей резорбция альвеолярной кости обусловлена остеокластами, тканеспецифичными макрофагами, созданными путем дифференцировки клеток-предшественников моноцитов и макрофагов на поверхности кости [222]. Генерация остеокластов требует физического контакта между клетками-предшественниками остеокластов и специфическими мезенхимными клетками, такими как стромальные клетки костного мозга или остеобласты [33]. Ключевым активатором рецептора остеокластогенного цитокина лиганда ядерного фактора-kB (RANKL) является мембраносвязанный белок на остеобластах и их предшественниках, который распознается рецептором RANK на макрофагах костного мозга, что побуждает их дифференцироваться в остеокласты [179, 178]. В нормальных физиологических условиях RANKL в основном экспрессируется мезенхимальными клетками линии остеобластов, но в состояниях скелетного воспаления [27], а также при пародонтите [82], RANKL продуцируется в большом количестве лимфоцитами. Другие ключевые факторы, вовлеченные в остеокластогенез, включают TRAF6 и RAC1 [69, 173, 141, 235]. Производство АФК в нейтрофилах частично обусловлено никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфатоксидазой (NOX) и путем разложения пурина, который значительно ускоряется в воспаленной ткани пародонта [66, 122]. Гомологи NOX, NOX1 и NOX2 комплементарно генерируют АФК во время остеокластогенеза [196].

В нескольких сообщениях высказано предположение, что АФК могут привести к активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и ядерного фактора каппа-энхансера легкой цепи активированных B-клеток (NF-kB) [104, 224]. NF-kB, который обеспечивает фосфорилирование и деградацию IκBα, был первым транскрипционным фактором, который, как было отмечено, реагирует на АФК [206]. Предварительная обработка остеокластов антиоксидантами для ингибирования окисления снижает активацию AKT, NF-kB, индуцированную RANKL, и активацию внеклеточного сигнала, регулируемого киназой (ERK) [195].

Повышение АФК является отличительным признаком воспаления, вызванного нейтрофилами [97, 138, 157, 210]. Нейтрофилы являются наиболее распространенными лейкоцитами в крови и относятся к первой линии защиты от бактериальной инфекции. После инициирования реакции хозяина патогенной биопленкой нейтрофилы становятся наиболее распространенными воспалительными клетками, собирающимися в ткани пародонта и десневой борозды, и считается, что они являются основным источником АФК при пародонтите [33, 170].

Деструкция тканей пародонта отчасти вызвана нейтрофилами, проявляющими чрезмерный воспалительный ответ на бактериальный налет [91, 201], при этом большой объем АФК также генерируется нейтрофилами в тканях пародонта с хроническим периодонтитом [33, 138].

Многочисленные исследования были сосредоточены на нейтрофилах периферической крови у пациентов с парадонтитом и показали, что их активность по выработке АФК выше по сравнению с нейтрофилами у здоровых людей [198, 98, 140, 126, 139, 156, 138, 103, 187]. Результаты показали, что нейтрофилы периферической крови людей с ХГП генерируют значительно больше АФК при стимуляции их очищенным опсонизированным иммуноглобулином золотистого стафилококка по сравнению с нейтрофилами периферической крови здоровых контролей [140, 126, 139, 138]. Исследование, проведенное Fredriksson и соавторами, подтвердило, что увеличение продукции АФК нейтрофилами у пациентов с пародонтитом происходит через стимуляцию пути FcγR, а не через рецептор комплемента CR3 или фермент внутриклеточной протеинкиназы C [98]. Гиперреактивность нейтрофилов была показана также у пациентов с пародонтитом при стимуляции неопсонизированным пародонтальным патогеном Fusobacterium nucleatum [138]. Исследование, проведенное Matthews, показало, что пародонтальная терапия может снижать выработку АФК, стимулированную FcγR (с или без праймирования Porphyromonas gingivalis и F. nucleatum), но не влияет на нестимулированные внеклеточные АФК [138]. В том же исследовании было отмечено, что нестимулированная продукция АФК была выше у пациентов

с пародонтитом, чем у здоровых людей, поэтому был сделан вывод, что как конститутивные, так и реактивные механизмы способствуют гиперреактивности нейтрофилов при пародонтите [138]. Недавнее исследование Ling et al. продемонстрировало, что нейтрофилы периферической крови пациентов с ХГП продуцировали больше САР как после стимуляции неопсонизированным F. nucleatum, P. gingivalis и форбол миристатацетатом, так и без нее. Это избыточное производство САР было уменьшено при применении нехирургической терапии, что указывает на то, что гиперактивность нейтрофилов связана как с реактивными, так и с конституциональными механизмами [156]. Кроме того, уровень САР, генерируемого нестимулированными нейтрофилами до терапии, значительно положительно коррелировал с уровнем С-реактивного белка в плазме [106]. Эта корреляция может быть частично объяснена тем фактом, что С-реактивный белок увеличивает toll-like рецепторы САР и таким образом увеличивает ОС [106]. Существуют также исследования, показывающие связь между NADPH-оксидазой и полиморфизмом FcγR и пародонтитом [114, 172]. Эти исследования подтверждают идею о том, что увеличение генерации АФК нейтрофилам при пародонтите может быть вызвано не только стимуляцией патогенами, но и генетической предрасположенностью [122].

Исследования in vitro показывают, что не только нейтрофилы, но и другие фагоциты и клетки тканей пародонта, например, моноциты, фибробласты десны и клетки периодонтальной связки, проявляют повышенную выработку АФК при стимуляции патогенами пародонта и/или их компонентами [33, 193, 89, 161]. Тем не менее их вклад в ОС при пародонтите еще предстоит выяснить в будущих исследованиях.

В нормальных физиологических условиях существует баланс между АФК и антиоксидантами. ОС возникает только тогда, когда система антиоксидантной защиты не может нейтрализовать повышенную выработку АФК [211]. Антиоксиданты могут быть классифицированы как две категории в зависимости от способа их функционирования [97]. Первая категория содержит профилактические антиоксиданты, включая ферментативные антиоксиданты, такие как

супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT), глутатионпероксидаза (GPx), глутатионредуктаза и ферменты репарации ДНК, а также некоторые секвестраторы ионов металлов, такие как альбумин. Вторая категория включает в себя антиоксиданты, разрушающие цепи, такие как аскорбиновая кислота (витамин С), каротиноиды (включая ретинол-витамин А), мочевая кислота, α-токоферол (витамин Е), восстановленный глутатион и полифенолы (флавеноиды) [202].

Активности SOD и CAT измеряли в тканях десны человека, и было обнаружено, что эти активности снижаются с увеличением глубины пародонтального кармана [41, 44, 113]. Активность SOD и GPx в слюне была снижена у пациентов с пародонтитом [144]. Кроме того, это исследование показало значительную отрицательную связь между уровнем 8-OHdG и MDA и активностями SOD и GPx, тогда как никакой корреляции между клиническими параметрами и ферментативными антиоксидантными активностями не наблюдалось. Другое исследование показало, что активность антиоксидантных ферментов SOD, CAT и глутатионредуктазы в слюне у пациентов с пародонтитом демонстрирует значительную отрицательную корреляцию с параметрами пародонта [41, 44, 107, 92, 80]. В отличие от этих исследований, Panjamurthy et al. показали, что активность ферментативных антиоксидантов, включая SOD, CAT, измеренную в плазме, эритроцитах и тканях десны, была повышена при пародонтите, тогда как активность неферментативных антиоксидантов, включая витамины Е, витамин С и уровень глутатиона, была снижена при пародонтите [182]. Аналогичным образом другое исследование Novakovic показало более высокую активность ферментативных антиоксидантов, включая SOD и GPx, и более низкую активность неферментативных антиоксидантов в слюне у пациентов с пародонтитом [200]. Кроме того, лечение пародонта привело к повышению активности альбуминов, мочевой кислоты и GPx и снижению активности СОД [200]. Было обнаружено, что активность мочевой кислоты ниже в слюне пациентов с пародонтитом, и было показано, что она отрицательно коррелирует с биомаркерами резорбции кости, такими как С-концевой телопептид коллагена типа I и матриксные металлопротеиназы-8 [201].

Таким образом, современные результаты о взаимосвязи между состоянием пародонта и активностью ферментативных антиоксидантов противоречивы. Метаанализ, проведенный в шести статьях, исследующих уровни циркулирующей СОД, не выявил существенных различий в этом параметре между пациентами с пародонтитом и здоровыми донорами [220]. Напротив, результаты для неферментативных антиоксидантов довольно согласуются, и они предполагают, что сниженная активность неферментативных антиоксидантов связана с пародонтитом. Таким образом, для уточнения взаимосвязи между ферментативной антиоксидантной активностью и пародонтитом все еще требуются дополнительные хорошо продуманные исследования.

Подобно производству АФК, многочисленные исследования показывают, что на изменения активности антиоксидантов при пародонтите влияют системные условия [79, 237, 217, 228, 155, 163, 231, 110]. Одно исследование показало, что женщины имеют более низкую активность витамина А и урата в сыворотке, чем мужчины [163]. Активность определенных антиоксидантов, таких как SOD, CAT и GPx, может быть увеличена курением среди людей с пародонтитом, и эти изменения рассматривались как защитный или адаптивный механизм [231]. Напротив, другое исследование показало, что у курильщиков нарушена активность СОД и глутатиона [155]. Курение также связано со снижением уровня СОД в GCF в слюне как у пациентов с пародонтитом, так и у здоровых людей [79]. Сахарный диабет может повышать активность СОД и экспрессию генов СОД1 в десневой ткани пациентов с пародонтитом [158, 228]. Однако более высокая активность СОД, КАТ и глутатионредуктазы была обнаружена в слюне и плазме у здоровых людей по сравнению с лицами с ХГП [110]. Также было обнаружено, что активность СОД снижается при беременности среди пациентов с пародонтитом [158].

Антиоксиданты обладают сильной защитной функцией против АФК, поэтому многочисленные исследования пытались изучить применение антиоксидантов в лечении пародонтита [41]. Было выявлено, что дополнительное лечение пародонта антиоксидантами, такими как витамин Е, таурин и ликопен, приводит к улучшению клинических параметров пародонта, более высокой активности

местных и системных антиоксидантов и более низким уровням местных и системных АФК по сравнению с обычным лечением пародонта [75, 241, 214]. В недавнем обзоре сделан вывод о полезном влиянии витамина С на поддержание здоровья пародонта у пожилых людей [72]. Другой недавний обзор был посвящен эффектам использования ликопина, витамина С, витамина Е, капсул с фруктами/овощами/ягодами и диетических вмешательств в пародонтальную терапию [230]. Это подтвердило, что только использование ликопина и витамина Е связано с улучшением клинических показателей [230]. Эти результаты указывают на перспективное использование антиоксидантов как для состояния пародонта, так и для системного окислительного статуса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе была проведена экспериментальная работа с участием 75 лабораторных животных, которым моделировали обусловленный СРП пародонтит с оценкой влияния роли СРП в слюне и тканях десны, а также с оценкой возможности различной медикаментозной коррекции данного заболевания. Полученные данные стали основой для проведения клинического этапа исследования с включением 106 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, у которых изучали системное и местное действие СРП, а также возможности и эффективность их фармакологической коррекции.

2.1. Материалы и методы экспериментальных исследований

В экспериментальное исследование были включены 75 крыс-самцов линии Wistar с массой тела 180–200 г в возрасте 16–18 недель, полученных из питомника РАН «Рапполово».

Все крысы были распределены на 5 групп: контрольную (n = 15); группу сравнения (n = 15); крыс (n = 15), получавших АО-терапию (цитофлавин в дозе 130,0 мг/кг/сут, аскорбиновую кислоту в дозе 4 мг/кг/сут); крыс (n = 15), получавших кальций D_3 в дозе 130,0 мг/кг/сут по кальцию, 51,4 МЕ/кг/сут по витамину D_3; крыс, получавших АО-терапию и кальций D_3.

Всех подопытных крыс (кроме контрольной группы) кормили смесью, содержавшей переокисленное подсолнечное масло (получая его нагреванием подсолнечного масла в течение 40 мин при температуре 130–150 °С с продуванием воздухом в присутствии окислительного катализатора – 0,1 % CuSO4) исходя из расчета 2 мл смеси в сутки, что приблизительно составляло 10 % пищевого

рациона. Данная смесь вызывала у крыс пародонтит, полностью соответствующий как по клиническим, так и по морфологическим признакам пародонтиту человека.

Все крысы находились под наблюдением 45 дней, после чего 15 крыс получали обычное подсолнечное масло и явились группой негативного контроля. Далее животным из третей, четвертой и пятой групп проводили лечение, соответствующее их отметке, путем интрагастрального введения вышеуказанных лекарств каждый день в течение 14 дней.

Эффективность лечения оценивали как по местным показателям (биохимия десны), так и системным показателям (биохимия слюны) действия препаратов.

За день до окончания исследования у крыс забирали слюну (после стимуляции 0,1 % гидрохлоридом пилокарпина суббукально). Чтобы получить необходимые супернатанты, слюну крыс центрифугировали при 6000 оборотов в мин в течение 20 мин. В получаемой жидкости определяли содержание белка (биуретовым методом), ЩФ (методом Бессея–Лоури–Брока), МДА (реакцией с 2-тиобарбитуровой кислотой) и каталазы (по реакции с молибденовым реактивом) [42, 27, 28, 29]. На следующий день крыс подвергали эвтаназии с помощью мгновенной декапитации, проводимой под эфирным наркозом. После эвтаназии у крыс забирали ткани для биохимического исследования ткани десны. Определяли содержание белка биуретовым методом и коллаген, эластин и сульфатированные гликозаминогликаны, образующие соединительнотканый матрикс, спектрофотометрически с использованием готовых биохимических наборов фирмы BIOCOLOR (Великобритания).

2.2. Материалы и методы клинических исследований

2.2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Нами наблюдалось 106 больных (51 человек мужского пола (48,1 %) и 55 – женского пола (51,9 %)) с ХГП в возрасте от 17 до 77 лет (средний возраст пациентов составил 49,81 ± 9,04 года). Контрольную группу составили 20

практически здоровых доноров в возрасте от 16 до 65 лет (средний возраст доноров составил 45,3 ± 2,1 года). Доноры отбирались таким образом, чтобы у них не присутствовали какие-либо острые или хронические заболевания, прежде всего воспалительные, и по данным анамнеза не было зафиксировано никаких аллергических заболеваний.

Используя результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, пациенты также отбирались с учетом того, чтобы у них не присутствовала сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и др. (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, различные патологии желудка, кишечника, печени, почек и т. д.), которая могла бы исказить результаты исследования.

Больные были обследованы в фазе обострения и ремиссии ХГП. В фазе ремиссии, в отличие от стадии обострения, отсутствуют какие-либо жалобы, нормальная окраска десны, тесно прилегающей к зубу, отсутствуют карманы в пародонте и нет каких-либо отложений.

По тяжести течения пациенты с ХГП были разделены на три группы: легкая, средняя и тяжелая (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии (признаки) тяжести пародонтита

Признаки	Пародонтит (степень тяжести)		
	легкая	средняя	тяжелая
1. Глубина кармана десны 2. Резорбция ткани костей 3. Подвижность зубов (степень)	до 4 мм до 1/3 отсутствует	до 5 мм 1/3– 1/2 I – II	Более 5 мм Более 1/2 II – III

Все больные были распределены на три группы. Группу сравнения образовали 32 (30,2 %) пациента в возрасте от 30 до 73 лет (средний возраст составил 45,76 ± 9,13 года), леченных традиционной терапией, включающей стандартный набор хирургических, терапевтических и ортопедических мероприятий. Основную группу образовали 39 (36,8 %) пациентов в возрасте от 28 до 76 лет (средний

возраст составил 50,33 ± 10,62 года), леченных дополнительно АО-терапией (цитофлавин по 1–2 таблетки 2 раза в сутки в течение 25 дней, аскорбиновая кислота по 2 драже (100 мг) 3 раза в день в течение 25 дней). Группу больных, состоящую из 18 пациентов (16,7 %), дополнительно получающих препарат кальция (кальций D_3) по 1 жевательной таблетке 2 раза в день в течение 30 дней, и группу, которую образовали 35 (33 %) пациентов в возрасте от 28 до 76 лет (средний возраст составил 49,76 ± 9,20 года). Группы больных были однородны и статистически не отличались друг от друга (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика больных с ХГП в исследуемых группах по возрасту, полу и тяжести течения заболевания

Показатель	Пациенты, леченные традиционной терапией (n = 32)	Пациенты, леченные дополнительно АО-терапией и ее сочетанием с кальцием D_3 (n = 39)	p	Всего (n = 106)
Возраст, годы	45,76 ± 9,13	50,33 ± 10,62	> 0,05	49,81 ± 9,04
Пол				
мужчины	19 (59,4 %)	20 (51,3 %)	>0,05	51 (48,1 %)
женщины	13 (40,6 %)	19 (48,7 %)	>0,05	55 (51,9 %)
Тяжесть заболевания				
легкая	10 (31,25 %)	14 (35,9 %)	>0,05	36 (34,0 %)
средняя	16 (50,00 %)	19 (48,7 %)	>0,05	53 (50,0 %)
тяжелая	6 (18,75 %)	6 (15,4 %)	>0,05	17 (16,0 %)

2.2.2. Методы исследования

Исследуемые показатели определяли до терапии и после 14 дней терапии, 30 дней терапии и 90 дней терапии, используя клинические, лабораторные и инструментальные способы исследования: 1) выяснение анамнеза и жалоб пациента; 2) локальный осмотр десны и зубов; 3) изучение уровня белка, ЩФ, МДА и каталазы в слюне; 4) определение ХЛ показателей генерации АФК лейкоцитами, МДАп и АПАп; 5) анализ ортопантомограммы, полученной рентгенологическим методом и определением степени уменьшения высоты межальвеолярной перегородки и степени обнаженности корней зубов; 6) измерение глубины пародонтальных карманов пародонтальным зондом; 7) пародонтальный индекс (ПИ); 8) индекс гигиены Федорова–Володкина (ИГ); 8) папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (PMA); 9) определение психофизиологического статуса больного путем выяснения степени выраженности стоматологической тревожности, личностной тревожности, ситуационной тревожности и депрессии (приложение 1, с. 132); 10) конусно-лучевая компьютерная томография полости рта с измерением плотности костной ткани в единицах Хаунсфилда.

Определение белка, ЩФ, МДА и каталазы в слюне осуществляли в ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА РФ. Чтобы получить необходимые супернатанты, предварительно замороженную слюну при -70 °С оттаивали и центрифугировали при 6000 оборотов в мин в течение 20 мин. В получаемой жидкости определяли содержание белка (биуретовым методом), ЩФ (методом Бессея–Лоури–Брока), МДА (реакцией с 2-тиобарбитуровой кислотой) и каталазы (по реакции с молибденовым реактивом) [12, 22, 24, 25] с использованием готовых биохимических наборов фирмы «Ольвекс Диагностикум» (Россия) и “Cell Biolabs Inc.” (США). Измерения проводили на 12-канальном спектрофотометре “Senergy-2” фирмы “BioTec” (США).

Для определения интенсивности СРП у пациентов с ХГП использовали следующие методики: забор крови, выделение из нее лейкоцитарной массы,

окраска и дифференциальный подсчет лейкоцитов, подготовка зимозана с его опсонизацией, фиксирование базальной и стимулированной зимозаном генерации АФК лейкоцитами люминолозависимой ХЛ, определение базальной и стимулированной перекисью водорода ХЛ плазмы (АПАп) и выяснение уровня МДАп методом спектрофотометрии.

Способ забора крови у больного. Проводили забор 10–12 мл крови из локтевой вены больного утром натощак в заранее приготовленную пробирку, содержащую 1 мл физраствора с pH 7,35 и 0,1 мл раствора гепарина (1 мл – 5000 ЕД) [192].

Способ выделения лейкоцитарной массы из цельной крови. Кровь при отстаивании (90 мин) либо при центрифугировании (500 об/мин, в течение 5–7 мин) разделяется на 3 слоя, из которых средний слой занимают лейкоциты. Отсепарированный данный слой дополнительно подвергали центрифугированию при 1000 оборотов в мин в течение 10 мин. Полученный таким образом осадок и состоял практически из одних лейкоцитов. Возможное присутствие эритроцитов в лейкоцитарной массе устраняли путем проведения осмолизиса добавлением 6 мл дистиллированной воды с pH 7,35 в течение 10 с. Добавлением 2 мл 3,6 % раствора хлорида натрия прекращали осмолизис. Полученную взвесь повторно центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин. Лейкоцитарный осадок ресуспендировали в 1 мл сильно забуференном физиологическом растворе, состоявшем из изотонического раствора 0,9 % хлорида натрия и фосфатно-щелочного буферного раствора (7,5+2,5 мл) с pH 7,35, и получали лейкоцитарную массу, свободную от эритроцитов [192].

Способ дифференциального подсчета лейкоцитов. К 0,02 мл суспензии лейкоцитов добавляли 0,38 % раствора уксусной кислоты и 1 каплю 1 % раствора метиленового синего. Полученную взвесь вставляли в водяную баню при 93–95 ^{o}C на 10–15 мин, после чего данную взвесь перемешивали и вносили ее в камеру Гаряева. При увеличении 20 х 15 считали раздельно клетки по их характерным признакам [192]. После подсчета клеток разводили лейкомассу физраствором таким образом, чтобы в 1 мл находился 2,5 млн фагоцитов (гранулоцитов и моноцитов).

Способ подготовки опсонизированного зимозана. 500 мг зимозана смешивали с 50 мл фосфатного буферного раствора и ставили на 60 мин в кипящую водяную баню. Суспензию помещали в центрифугу и при 3000 об/мин центрифугировали в течение 10 мин. С полученным осадком проводили предыдущие действия еще два раза, после чего добавляли 25 мл фосфатного буферного раствора. Полученная суспензия являлась матричной и состояла из 50 мг зимозана в 1 мл раствора. Суспензию хранили при температуре 10–15 ^{o}C. Чтобы получить опсонизированный зимозан, к 0,2 мл матричной суспензии зимозана добавляли 0,6 мл собственной плазмы исследуемого пациента и прогревали на водяной бане 45 мин при 37 ^{o}C, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин. Осадок, состоящий из частиц зимозана, прочно связанных с комплементом и лабильно связанных с ними, для освобождения от последних отмывали в 3 мл физраствора и помещали в центрифугу и при 1500 об/мин центрифугировали в течение 15 мин. К получаемой взвеси зимозана добавляли 0,25 мл физраствора с pH 7,35. Подсчитывали количество частиц зимозана в 0,02 мл полученной суспензии с помощью камеры Гаряева. Разводили взвесь зимозана в пропорции: один лейкоцит – 100 частей зимозана. Таким образом, получали суспензию опсонизированного зимозана, используемую в дальнейших исследованиях [192].

Способ исследования ХЛ показателей генерации АФК лейкоцитами люминолозависимым ХЛ методом. ХЛ показатели генерации АФК лейкоцитами проводили на хемилюминометре ЛКБ «Wallac» (Швеция) при стандартной температуре 36,9 °С. Фиксировали спонтанную ХЛ лейкоцитов (она же базальная ХЛ) после помещения в хемилюминометр стандартного объема количества лейкоцитов в физрастворе pH 7,35 (0,2 мл) со стандартной их концентрацией ($2{,}5x10^{3}$ лейкоцитов в 1 мкл, их суммарное количество $5x10^{5}$) при добавлении 20 мкл насыщенного изоосмолярного водного раствора люминола концентрацией 10^{-4} М, pH 7,35. Фиксировали первый пик ХЛ (базальная ХЛ), после чего добавляли опсонизированный зимозан и фиксировали второй пик ХЛ (стимулированная ХЛ). Рассчитывали показатель интенсивности ХЛ одного лейкоцита (ПИХЛ – базльный ПИХЛб и стимулированный – ПИХЛс) путем деления полученных пиков ХЛ

на количество лейкоцитов в измеряемом объеме, умноженного для удобства пользования на множитель 10^6 [192].

Способ исследования АПАп. На первом этапе получали плазму без тромбоцитов, после двойного центрифугирования при 3000 об/мин плазмы, обогащенной тромбоцитами. Измеряли ХЛ плазмы без тромбоцитов, которая отражала базальную ХЛ или ХЛ в покое. После добавления 0,05 мл 3 % раствора перекиси водорода фиксировали стимулированную ХЛ плазмы без тромбоцитов. Рассчитывали показатель отношения стимулированной ХЛ плазмы без тромбоцитов к базальной ХЛ плазмы без тромбоцитов. Данный показатель является величиной, обратно пропорциональной АПАп. Чем он меньше, тем больше АПАп, и наоборот [192].

Методика определения уровня МДАп. МДАп определяли по способу J. Douest [192]. При данной реакции тиобарбитуровоподобные продукты взаимодействуют с плазмой без тромбоцитов, с последующим добавлением н-бутанола для их экстракции. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине волны 532 нм.

Клиническую картину выраженности ХГП оценивали по стоматологическим индексам (индекс РМА, ПИ и ИГ).

Индекс РМА. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) позволяет судить о протяженности и тяжести гингивита. Индекс выражали в процентах. Оценку воспалительного процесса производили следующим образом: воспаление сосочка – 1 балл; воспаление края десны – 2 балла; воспаление альвеолярной десны – 3 балла. Оценивали состояние десны у каждого зуба. Индекс вычисляли по следующей формуле: РМА = Сумма показателей в баллах × 100/3 × число зубов у обследуемого, где 3 – коэффициент усреднения. Число зубов при целостности зубного ряда зависит от возраста обследуемого: 15 лет и старше – 30 зубов. При потере зубов исходили из фактического их наличия. Значение индекса при ограниченной распространенности патологического процесса достигает 25 %; при выраженных распространенности и интенсивности патологического процесса

показатели приближаются к 50 %, а при дальнейшем распространении патологического процесса и увеличении его тяжести – от 51 % и более [17].

Индекс ПИ. Пародонтальный индекс позволяет учесть наличие гингивита и других признаков патологии тканей пародонта: подвижность зубов, глубину клинического кармана и других. Использовали следующие оценки: при отсутствии изменений и воспаления – 0; при легком гингивите (воспаление десны не охватывает зуб со всех сторон) – 1; при гингивите без повреждения прикрепленного эпителия (клинический карман не определяется) – 2; при гингивите с образованием клинического кармана, но без нарушения функции и отсутствии подвижности зуба – 6; при выраженной деструкции всех тканей пародонта, подвижности зуба, а также его смещении – 8.

Оценивали состояние пародонта в области каждого имеющегося зуба – от 0 до 8 с учетом степени воспаления десны, подвижности зуба и глубины клинического кармана. В сомнительных случаях присваивали наивысшую из возможных оценок. Поскольку в своей работе мы использовали КЛКТ исследование нами была введена оценка «4» (допустимо правилами), при которой ведущим признаком служило состояние костной ткани, проявляющееся исчезновением замыкающих кортикальных пластинок на вершинах альвеолярного отростка в области каждого зуба.

Для расчета индекса полученные оценки складывали и делили на число имеющихся зубов по формуле:

ПИ = сумма оценок каждого зуба/число зубов

Значения индекса следующие:

0,1–1,0 – начальная и легкая степень патологии пародонта; 1,5–

4,0 – средняя степень патологии пародонта;

4,0–4,8 – тяжелая степень патологии пародонта [17].

Индекс ИГ. Для вычисления индекса окрашивали губную поверхность шести нижних фронтальных зубов йод-йодидно-калиевым раствором (калия йодид – 2 г; йод кристаллический – 1 г; вода дистиллированная – 40 мл). Количественную оценку производили по пятибалльной системе: окрашивание всей поверхности коронки зуба – 5 баллов; окрашивание 3/4 поверхности коронки зуба – 4 балла;

окрашивание 1/2 поверхности коронки зуба – 3 балла; окрашивание 1/4 поверхности коронки зуба – 2 балла; отсутствие окрашивания поверхности коронки зуба – 1 балл. Разделив сумму баллов на число обследованных зубов, получали показатель гигиены полости рта (индекс гигиены – ИГ). Расчет производили по формуле: ИГ = Ки (сумма оценок каждого зуба) / n где: ИГ – общий индекс очистки; Ки – гигиенический индекс очистки одного зуба; n – число обследованных зубов (обычно 6). Качество гигиены полости рта оценивали следующим образом: хороший ИГ – 1,1–1,5 балла; удовлетворительный ИГ – 1, 6–2,0 балла; неудовлетворительный ИГ – 2,1–2,5 балла; плохой ИГ – 2,6–3,4 балла; очень плохой ИГ – 3,5–5,0 баллов. При регулярном и правильном уходе за полостью рта индекс гигиены в пределах 1,1–1,6 баллов; значение ИГ 2,6 и более баллов свидетельствовало об отсутствии регулярного ухода за зубами [17].

Определение психофизиологического статуса больных. Психофизиолоогический статус пациентов определяли путем выяснения степени выраженности стоматологической тревожности по шкале Кораха (DAS), а также личностной тревожности, ситуационной тревожности и депрессии по шкале Спилбергера в адаптации Радюка. Шкала DAS включала в себя 4 вопроса с пятью вариантами ответа, направленными на выявление тревоги до и во время стоматологического вмешательства. Каждому из вариантов присваивался свой коэффициент, сумма коэффициентов по результатам тестирования и являлась результатом, готовым к интерпретации. Выраженная тревога (дентофобия) считалась у пациентов с 17 баллами и выше. Для прохождения теста Спилберегера в адаптации Радюка больному предлагалось прочитать суждения и отметить цифру, которая соответствовала его состоянию на данный момент времени. Для большей объективности рекомендовалось не раздумывать над суждениями и выбирать первый, пришедший в голову, ответ. О наличии депрессии судили по показателю интенсивности депрессии, который высчитывался, как и другие парметры, с помощью специального ключа к опроснику (см. приложение 1, с. 132).

Определение плотности костной ткани в единицах Хаунсфилда. Проводили при помощи компьютерной программы I-Cat vision, получая данные КЛКТ с компьютерного томографа Gendex CB-500 (США). Измерения проводились путем создания цифрового контура поражения в трех плоскостях. Фиксировался усредненный показатель плотности костной ткани, после чего этот контур подвергался копированию в единую базу данных в папку, соответствующую имени пациента. После проведения необходимого лечения и прошествии времени на повторной КЛКТ с помощью ранее сохраненного контура измерение и фиксация параметров проводились повторно.

2.3. Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистического программного обеспечения SPSS 23.0 и Statistica 10 for Windows . Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена при нормальном распределении в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (± SD) и стандартной ошибки среднего значения (m), а при отличном от нормального распределении – в виде медианы (Me), значений верхнего (75 %) и нижнего (25 %) квартилей, перцентилей (процентилей) с шагом 5 %, а также в виде 95 % доверительного интервала. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро-Вилка. Качественные переменные определялись абсолютными и относительными частотами (процентами).

Аналитическая статистика для сравнения независимых непараметрических выборок выполнялась с использованием критерия Манна–Уитни, для зависимых непараметрических выборок использовали критерий Уилкоксона. При нормальном распределении применяли t-тест Стьюдента для количественных данных или критерий суммы рангов Уилкоксона, Ньюмана-Кейлса для множественных

сравнений. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (хи-квадрат, анализ таблиц сопряженности). Значение вероятности менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую достоверность.

ГЛАВА 3. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ (СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ) ПОКАЗАТЕЛИ СЛЮНЫ У КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

3.1. Содержание белка и МДА в слюне и активность ЩФ и каталазы слюны у крыс в норме

У животных негативного контроля содержание белка в слюне в среднем составило 6,28 ± 0,29 г/л (квартиль 25 % – 5,77 г/л, 50 % (медиана) – 6,30 г/л, квартиль 75 % – 7,25 г/л), что соответствует нормальному уровню белка в слюне. У данной группы животных активность ЩФ в среднем составила 522,60 ± 4,26 МЕ/л (квартиль 25 % – 431 МЕ/л, 50 % (медиана) – 503 МЕ/л, квартиль 75 % – 555 МЕ/л), что соответствует умеренной активности данного фермента. Одновременно содержание МДА в слюне животных негативного контроля в среднем составило 1,21 ± 0,14 мкМ/л (квартиль 25 % – 0,98 мкМ/л, 50 % (медиана) – 1,27 мкМ/л, квартиль 75 % – 1,51 мкМ/л), что соответствует слабой интенсивности процессов ПОЛ. Также у данной группы животных активность каталазы в среднем составила 192,7 ± 8,1 мккат/л (квартиль 25 % – 167,0 мккат/л, 50 % (медиана) – 197,4 мккат/л, квартиль 75 % – 208,8 мккат/л), что соответствует умеренной активности данного фермента.

3.2. Влияние антиоксидантной терапии, кальция D_3 и их комбинации на показатели слюны крыс с моделированным пародонтитом

Влияние исследуемых препаратов на содержание белка стимулированной пилокарпином слюны крыс с пародонтитом представлено на рисунке 1.

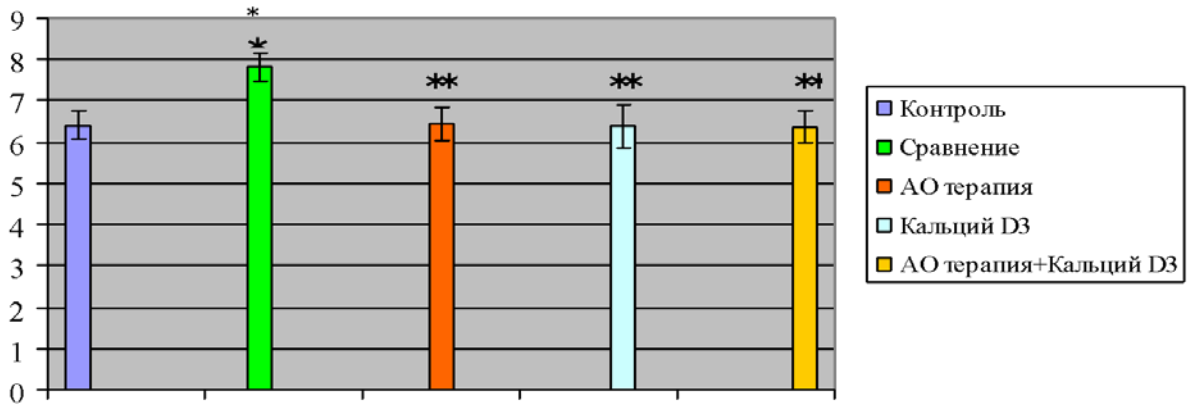

Рисунок 1 – Содержание белка (г/л) в слюне крыс в норме (контроль; n = 10), у крыс с пародонтитом до лечения (сравнение; n = 10) и у крыс после лечения АО-терапией (n = 10), кальцием D_3 (n = 10) и АО-терапией с кальцием D_3 (n = 10):
* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения;
# – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей АО-терапию;
– $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей кальций D_3

В группе сравнения содержание белка в слюне крыс с пародонтитом в среднем составило 7,79 ± 0,34 г/л (квартиль 25 % – 7,10 г/л, 50 % (медиана) – 7,81 г/л, квартиль 75 % – 8,73 г/л), что в 1,2 раза больше, чем в контроле ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию, аналогичный показатель в среднем составил 6,42±0,38 г/л (квартиль 25 % – 5,77 г/л, 50 % (медиана) – 6,38 г/л, квартиль 75 % – 7,43 г/л), что практически не отличается от контроля и в 1,2 раза меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). У крыс, получавших кальций D_3, аналогичный показатель в среднем составил 6,47 ± 0,53 г/л (квартиль 25% – 5,78 г/л, 50 % (медиана) – 6,53 г/л, квартиль 75 % – 7,38 г/л), что практически не отличается от контроля и группы, которая получала АО-терапию, и в 1,2 раза меньше, чем группа сравнения ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию с кальцием D_3, содержание белка в слюне в среднем составило 6,35 ± 0,38 г/л (квартиль 25 % – 5,93 г/л, 50 % (медиана) – 6,42 г/л, квартиль 75 % – 7,15 г/л), что практически не отличается от контроля и групп, получавших АО-терапию и кальций D_3 и в 1,2 раза меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Влияние исследуемых препаратов на активность ЩФ стимулированной пилокарпином слюны крыс с пародонтитом представлено на рисунке 2.

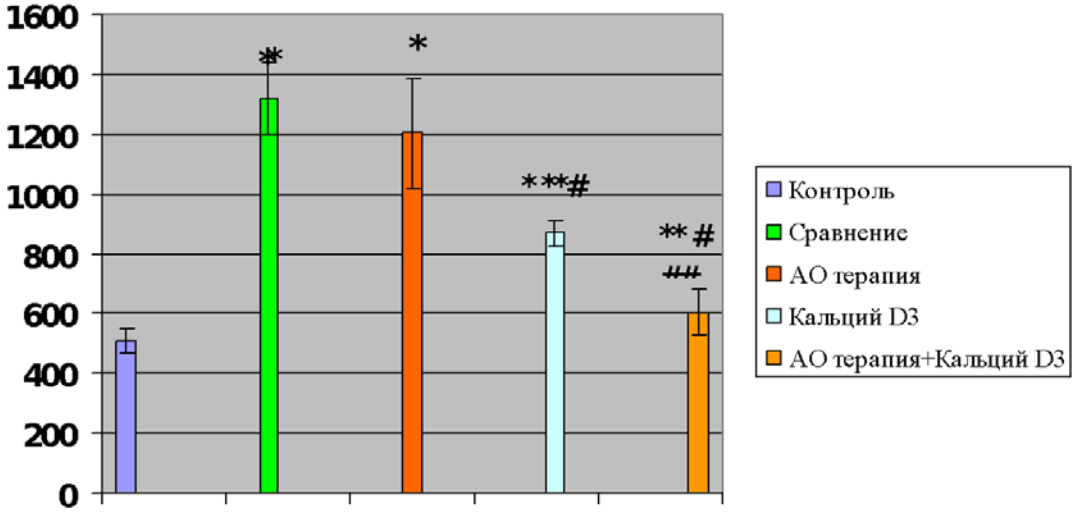

Рисунок 2 – Активность щелочной фосфатазы (МЕ/л) в слюне крыс в норме (контроль; n = 10), и у крыс с пародонтитом до лечения (сравнение; n = 10), и у крыс после лечения АО-терапией $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей АО-терапию; ## – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей кальций D_3

В группе сравнения активность ЩФ слюны крыс с пародонтитом в среднем составила 1308,6 ± 125,0 МЕ/л (квартиль 25 % – 957 МЕ/л, 50 % (медиана) – 1458 МЕ/л, квартиль 75 % – 1676 МЕ/л), что в 2,6 раза больше, чем в контроле ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию, аналогичный показатель в среднем составил 1199,8 ± 176,5 МЕ/л (квартиль 25 % – 675 МЕ/л, 50 % (медиана) – 1265 МЕ/л, квартиль 75 % – 1488 МЕ/л), что в 2,4 раза больше, чем в контроле ($p < 0,05$) и в 1,1 раза меньше, чем в группе сравнения ($p > 0,05$). У крыс, получавших кальций D_3, аналогичный показатель в среднем составил 872,4 ± 44,5 МЕ/л (квартиль 25 % – 753 МЕ/л, 50 % (медиана) – 835 МЕ/л, квартиль 75 % – 995 МЕ/л), что в 1,7 раза больше, чем в контроле ($p < 0,05$), в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) и в 1,4 раза меньше, чем в группе, которая получала АО-терапию ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию с кальцием D_3, активность ЩФ в слюне в среднем составила 558,3 ± 81,3 МЕ/л (квартиль 25 % – 448 МЕ/л, 50 % (медиана) – 519 МЕ/л, квартиль 75 % – 656 МЕ/л), что в 1,2 раза больше, чем в контроле ($p > 0,05$) и меньше, чем в группах сравнения, получавших АО-терапию и кальций D_3, в 2,2 раза, 2,0 раза и 1,4 раза соответственно (все $p < 0,05$).

Влияние исследуемых препаратов на содержание МДА в стимулированной пилокарпином слюне крыс с пародонтитом представлено на рисунке 3.

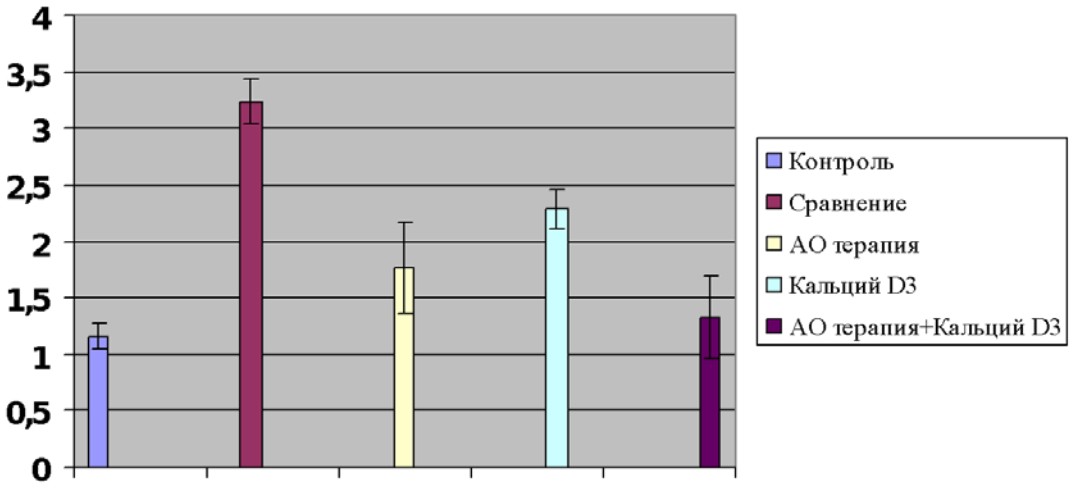

Рисунок 3 – Содержание МДА (мкМ/л) в слюне крыс в норме (контроль; n = 10), и у крыс с пародонтитом до лечения (сравнение; n = 10), и у крыс после лечения АО-терапиией (n = 10), кальцием D_3 (n = 10) и АО-терапией с кальцием D_3 (n=10); * – p< 0,05 по сравнению с контролем; ** – p < 0,05 по сравнению с группой сравнения; # – p < 0,05 по сравнению с группой, получавшей АО-терапию; ## – p < 0,05 по сравнению с группой, получавшей кальций D_3

В группе сравнения содержание МДА в слюне крыс с пародонтитом в среднем составило 3,27 ± 0,22 мкМ/л (квартиль 25 % – 2,82 МЕ/л, 50 % (медиана) – 3,25 мкМ/л, квартиль 75 % – 3,76 мкМ/л), что в 2,8 раза больше, чем в контроле (p < 0,05). У крыс, получавших АО-терапию, аналогичный показатель в среднем составил 1,72 ± 0,36 мкМ/л (квартиль 25 % – 0,65 мкМ/л, 50 % (медиана) – 1,45 мкМ/л, квартиль 75 % – 2,98 мкМ/л), что в 1,5 раза больше, чем в контроле (p > 0,05) и в 1,8 раза меньше, чем в группе сравнения (p < 0,05). У крыс, получавших кальций D_3, аналогичный показатель в среднем составил 2,32 ± 0,19 мкМ/л (квартиль 25 % – 2,02 мкМ/л, 50 % (медиана) – 2,13 мкМ/л, квартиль 75 % – 2,62 мкМ/л), что в 2,0 раза больше, чем в контроле (p < 0,05), в 1,4 раза меньше, чем в группе сравнения (p < 0,05) и в 1,3 раза больше, чем в группе, которая получала АО-терапию (p < 0,05). У крыс, получавших АО-терапию с кальцием D_3, содержание МДА в слюне в среднем составило 1,36 ± 0,38 мкМ/л (квартиль 25 % – 0,56 мкМ/л, 50 % (медиана) – 1,15 мкМ/л, квартиль 75 % – 1,79 мкМ/л), что в 1,2 раза больше, чем в контроле (p > 0,05) и меньше, чем

в группах сравнения, получавших АО-терапию и кальций D_3, в 2,4 раза, 1,3 раза и 1,7 раза соответственно (все $p < 0,05$).

Влияние исследуемых препаратов на активность каталазы стимулированной пилокарпином слюны крыс с пародонтитом представлено на рисунке 4.

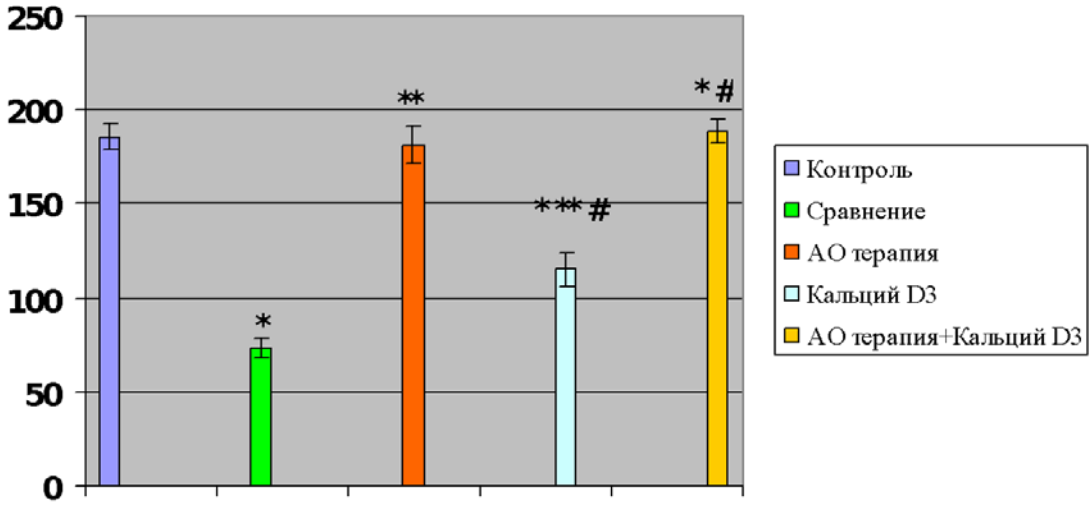

Рисунок 4 – Активность каталазы (мккат/л) в слюне крыс в норме (контроль; n = 10), и у крыс с пародонтитом до лечения (сравнение; n = 10), и у крыс после лечения АО-терапией (n = 10), кальцием D_3 (n = 10) и АО-терапией с кальцием D_3 (n = 10). * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей АО-терапию; ## – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей кальций D_3

В группе сравнения активность каталазы слюны крыс с пародонтитом в среднем составила 72,8 ± 6,2 мккат/л (квартиль 25 % – 60,1 мккат/л, 50 % (медиана) – 71,7 мккат/л, квартиль 75 % – 88,0 мккат/л), что в 2,5 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию, аналогичный показатель в среднем составил 179,3 ± 12,8 мккат/л (квартиль 25 % – 147,5 мккат/л, 50 % (медиана) – 182 мккат/л, квартиль 75 % – 223 мккат/л), что практически не отличается от контроля ($p > 0,05$) и в 2,5 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). У крыс, получавших кальций D_3, аналогичный показатель в среднем составил 114,3 ± 11,0 мккат/л (квартиль 25 % – 83,6 мккат/л, 50 % (медиана) – 122 мккат/л, квартиль 75 % – 146 мккат/л), что в 1,6 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$), в 1,6 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) и в 1,6 раза меньше, чем в группе, которая получала АО-терапию ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию

с кальцием D_3, активность каталазы в слюне в среднем составила 191,0 ± 9,3 мккат/л (квартиль 25 % – 168,5 мккат/л, 50 % (медиана) – 188 мккат/л, квартиль 75 % – 210,5 мккат/л), что практически не отличается от контроля ($p > 0,05$) и группы, которая получала АО-терапию ($p < 0,05$), и больше, чем в группах сравнения и получавших АО-терапию и кальций D_3 в 2,6 раза и 1,6 раза соответственно (все $p < 0,05$).

Таким образом, в группе сравнения у слюны крыс отмечалось увеличение содержания общего белка и МДА, увеличение активности ЩФ и снижение активности каталазы. У группы, получавшей АО-терапию, отмечена нормализация содержания белка и МДА, а также нормализация активности каталазы. Группа, получавшая кальций с витамином D3, характеризовалась нормализацией содержания белка и активности ЩФ. Комбинированное введение АО-терапии и кальция D3 полностью нормализовало все исследуемые показатели слюны крыс.

ГЛАВА 4. СОДЕРЖАНИЕ ОБЩЕГО БЕЛКА, КОЛЛАГЕНА, ЭЛАСТИНА И СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ГЛИКОЗОАМИНОГЛИКАНОВ В ТКАНИ ДЕСНЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

4.1. Содержание общего белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозоаминогликанов в ткани десны крыс в норме

У животных негативного контроля содержание белка в ткани десны крыс в среднем составило 201,0 ± 4 = 5,1 мг/г (квартиль 25 % – 176 мг/г, 50 % (медиана) – 201 мг/г, квартиль 75 % – 213 мг/г), что соответствует нормальному уровню белка в ткани десны крыс. У данной группы животных содержание коллагена в ткани десны крыс в среднем составило 65,70 ± 5,15 мкг/г (квартиль 25 % – 59 мкг/г, 50 % (медиана) – 63,3 мкг/г, квартиль 75% – 77,7 мкг/г). Одновременно содержание эластина в ткани десны крыс негативного контроля в среднем составило 33,8 ± 2,6 мкг/г (квартиль 25 % – 28,8 мкг/г, 50 % (медиана) – 31,4 мкг/г, квартиль 75% – 39,5 мкг/г). Также у данной группы животных содержание сульфатированных гликозоаминогликанов в ткани десны крыс в среднем составило 107,0 ± 7,9 мкг/г (квартиль 25 % – 95,8 мкг/г, 50 % (медиана) – 106,8 мкг/г, квартиль 75 % – 125,9 мкг/г).

4.2. Влияние антиоксидантной терапии, кальция D_3 и их комбинации на показатели ткани десны экспериментальных крыс с моделированным пародонтитом

Влияние исследуемых препаратов на содержание общего белка в ткани десны крыс с пародонтитом представлено на рисунке 5.

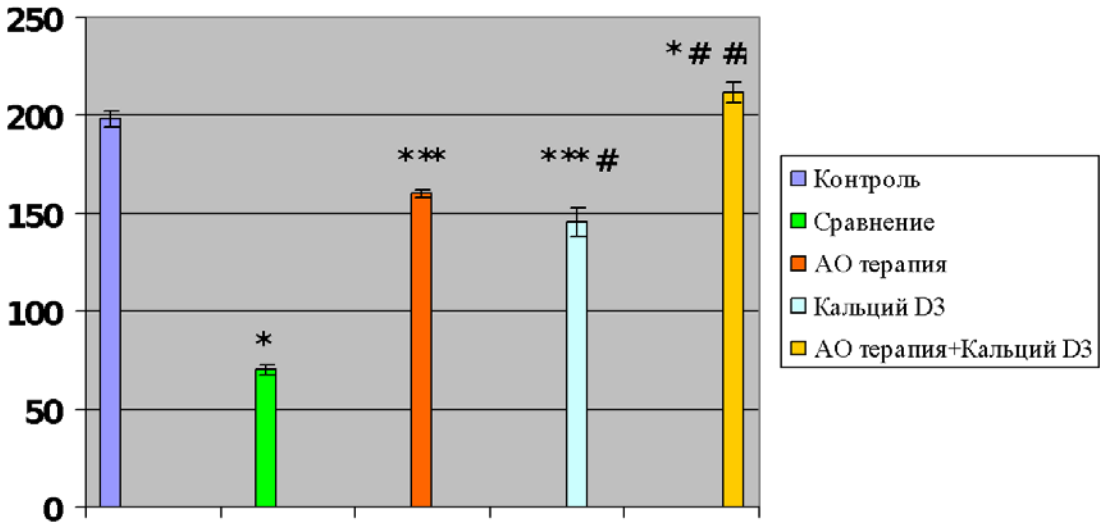

Рисунок 5 – Содержание общего белка (мг/г) в ткани десны крыс в норме (контроль; n = 10), и у крыс с пародонтитом до лечения (сравнение; n = 10), и у крыс после лечения АО-терапией (n = 10), кальцием D_3 (n = 10) и АО-терапией с кальцием D_3 (n = 10). * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей АО-терапию; ## – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей кальций D_3

В группе сравнения содержание общего белка в ткани десны крыс с пародонтитом в среднем составило 71,8 ± 2,9 мг/г (квартиль 25 % – 59 мг/г, 50 % (медиана) – 78 мг/г, квартиль 75 % – 86 мг/г), что в 2,8 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию, аналогичный показатель в среднем составил 161,2 ± 8,8 мг/г (квартиль 25 % – 155 мг/г, 50 % (медиана) – 156 мг/г, квартиль 75 % – 175 мг/г), что в 1,2 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$) и в 2,3 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). У крыс, получавших кальций D_3, аналогичный показатель в среднем составил 148,4 ± 6,8 мг/г (квартиль 25 % – 131 мг/г, 50 % (медиана) – 143 мг/г, квартиль 75 % – 157 мг/г), что в 1,4 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$), в 2,1 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) и в 1,1 раза меньше, чем в группе, которая получала АО-терапию ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию с кальцием D_3, содержание общего белка в ткани десны крыс в среднем составило 215,7 ± 10,4 мг/г (квартиль 25 % – 207 мг/г, 50 % (медиана) – 218 мг/г, квартиль 75 % – 231 мг/г), что практически не отличается от контроля и больше, чем в группах сравнения, получавших АО-терапию и кальций D_3 в 3,0 раза, 1,3 раза и 1,5 раза соответственно (все $p < 0,05$).

Влияние исследуемых препаратов на содержание коллагена в ткани десны крыс с пародонтитом представлено на рисунке 6.

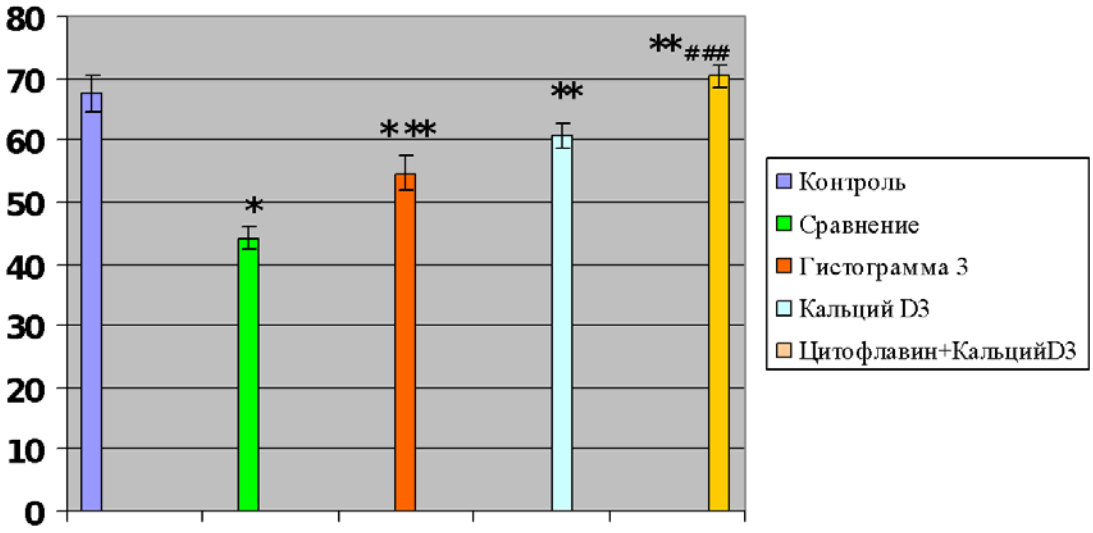

Рисунок 6 – Содержание коллагена (мкг/г) в ткани десны крыс в норме (контроль; n = 10), и у крыс с пародонтитом до лечения (сравнение; n = 10), и у крыс после лечения АО-терапией (n = 10), кальцием D_3 (n = 10) и АО-терапией с кальцием D_3 (n = 10). * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей АО-терапию; ## – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей кальций D_3

В группе сравнения содержание коллагена в ткани десны крыс с пародонтитом в среднем составило 42,7 ± 1,9 мкг/г (квартиль 25 % – 37,1 мкг/г, 50 % (медиана) – 43,7 мкг/г, квартиль 75 % – 55,2 мкг/г), что в 1,5 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию, аналогичный показатель в среднем составил 56,7 ± 2,6 мкг/г (квартиль 25 % – 48,6 мкг/г, 50 % (медиана) – 54 мкг/г, квартиль 75 % – 62,3 мкг/г), что в 1,2 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$) и в 1,2 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). У крыс, получавших кальций D_3, аналогичный показатель в среднем составил 61,4 ± 2,0 мкг/г (квартиль 25 % – 56,8 мкг/г, 50 % (медиана) – 65,6 мкг/г, квартиль 75 % – 71,2 мкг/г), что в 1,1 раза меньше, чем в контроле ($p > 0,05$), в 1,4 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) и в 1,1 раза больше, чем в группе, которая получала АО-терапию ($p > 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию с кальцием D_3, содержание коллагена в ткани десны в среднем составило 71,5 ± 1,4 мкг/г (квартиль 25 % – 68,5 мкг/г, 50 % (медиана) – 75 мкг/г, квартиль 75 % – 81,4 мкг/г), что практически не отличается

от контроля и больше, чем в группах сравнения, получавших АО-терапию и кальций D_3, в 1,6 раза, 1,3 раза и 1,2 раза соответственно (все $p < 0,05$).

Влияние исследуемых препаратов на содержание эластина в ткани десны крыс с пародонтитом представлено на рисунке 7.

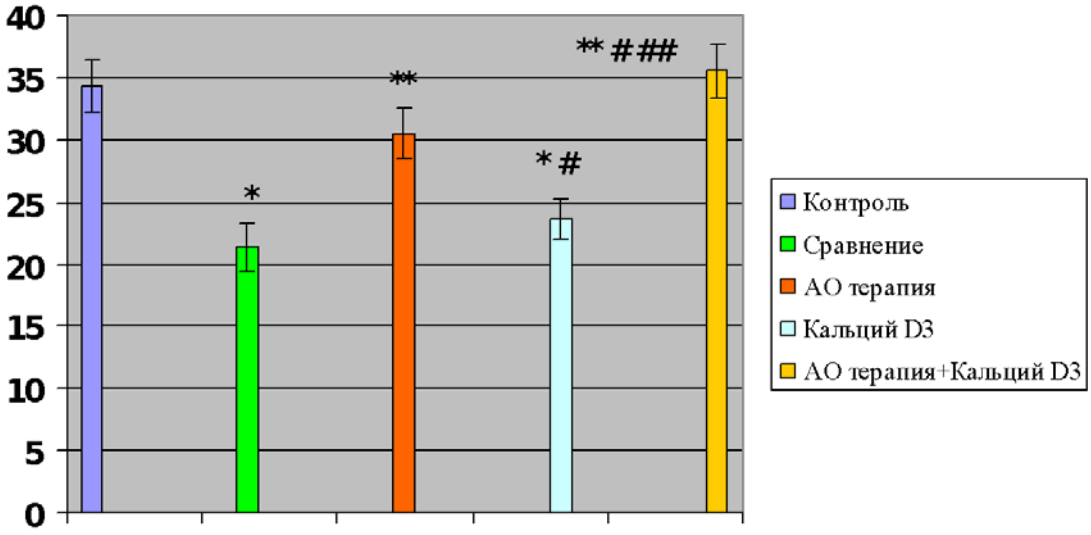

Рисунок 7 – Содержание эластина (мкг/г) в ткани десны крыс в норме (контроль; n = 10), и у крыс с пародонтитом до лечения (сравнение; n = 10), и у крыс после лечения АО-терапией (n = 10), кальцием D_3 (n = 10) и АО-терапией с кальцием D_3 (n = 10). * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей АО-терапию; ## – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей кальций D_3

В группе сравнения содержание эластина в ткани десны крыс с пародонтитом в среднем составило 23,1 ± 2,3 мкг/г (квартиль 25 % – 15,1 мкг/г, 50 % (медиана) – 21,0 мкг/г, квартиль 75 % – 25,8 мкг/г), что в 1,6 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию, аналогичный показатель в среднем составил 31,3 ± 2,1 мкг/г (квартиль 25 % – 22 мкг/г, 50 % (медиана) – 33,3 мкг/г, квартиль 75 % – 37,5 мкг/г), что в 1,1 раза меньше, чем в контроле ($p > 0,05$) и в 1,4 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). У крыс, получавших кальций D_3, аналогичный показатель в среднем составил 24,2 ± 1,6 мкг/г (квартиль 25 % – 17 мкг/г, 50 % (медиана) – 22,7 мкг/г, квартиль 75 % – 29,9 мкг/г), что в 1,5 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$), практически не отличается от группы сравнения ($p > 0,05$) и в 1,3 раза меньше, чем в группе, которая получала АО-терапию ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию с кальцием D_3, содержание эластина

в ткани десны в среднем составило 36,1 ± 2,5 мкг/г (квартиль 25 % – 25,4 мкг/г, 50 % (медиана) – 37,9 мкг/г, квартиль 75 % – 45,4 мкг/г), что практически не отличается от контроля и больше, чем в группах сравнения, получавших АО-терапию и кальций D_3 в 1,7 раза, 1,2 раза и 1,5 раза соответственно (все $p < 0,05$).

Влияние исследуемых препаратов на содержание сульфатированных гликозоаминогликанов в ткани десны крыс с пародонтитом представлено на рисунке 8.

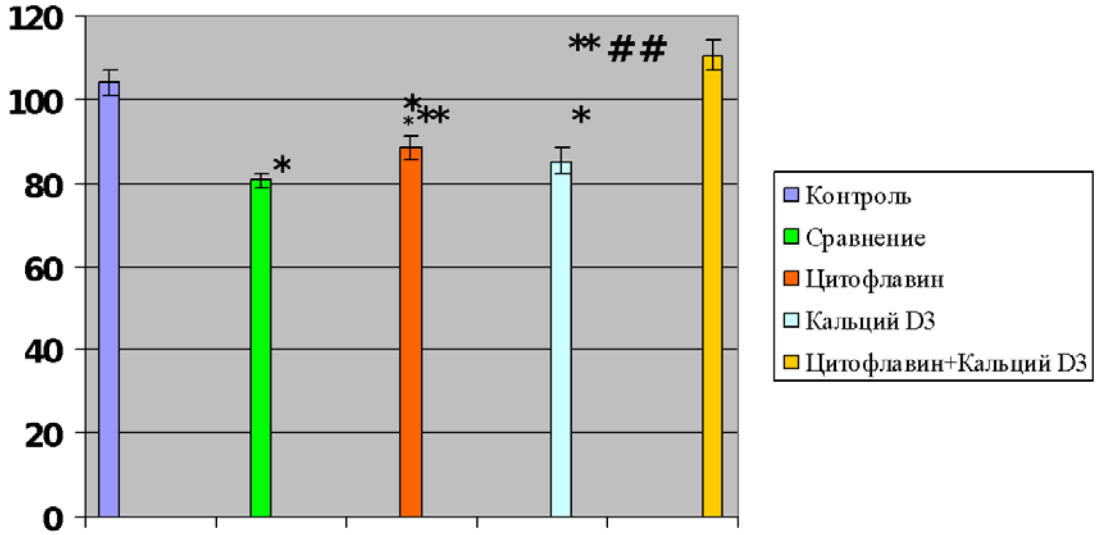

Рисунок 8 – Содержание сульфатированных гликозоаминогликанов (мкг/г) в ткани десны крыс в норме (контроль; n = 10), и у крыс с пародонтитом до лечения (сравнение; n = 10), и у крыс после лечения АО-терапией (n = 10), кальцием D_3 (n = 10) и АО-терапией с кальцием D_3 (n = 10). * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей АО-терапию; ## – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей кальций D_3

В группе сравнения содержание сульфатированных гликозоаминогликанов в ткани десны крыс с пародонтитом в среднем составило 81,1,8 ± 1,9 мкг/г (квартиль 25 % – 71,7 мкг/г, 50 % (медиана) – 83 мкг/г, квартиль 75 % – 88,9 мкг/г), что в 1,3 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию, аналогичный показатель в среднем составил 89,1 ± 2,9 мкг/г (квартиль 25 % – 76,6 мкг/г, 50 % (медиана) – 91,4 мкг/г, квартиль 75 % – 99,3 мкг/г), что в 1,2 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$) и в 1,1 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). У крыс, получавших кальций D_3, аналогичный показатель в среднем составил 82,4 ± 3,8 мкг/г (квартиль 25 % – 70,2 мкг/г, 50 % (медиана) – 86,9 мкг/г, квартиль

75 % – 99,1 мкг/г), что в 1,2 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$), в 1,1 раза больше, чем в группе сравнения ($p > 0,05$) и в 1,1 раза меньше, чем в группе, которая получала АО-терапию ($p > 0,05$). У крыс, получавших АО-терапию с кальцием D_3, содержание сульфатированных гликозоаминогликанов в ткани десны в среднем составило 108,9 ± 3,9 мг/г (квартиль 25 % – 99,2 мкг/г, 50 % (медиана) – 108 мкг/г, квартиль 75 % – 125,4 мкг/г), что практически не отличается от контроля и больше, чем в группах сравнения, получавших АО-терапию и кальций D_3, в 1,4 раза, 1,3 раза и 1,3 раза соответственно (все $p < 0,05$).

Таким образом, в группе сравнения в ткани десны крыс отмечено снижение содержания общего белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозоаминогликанов. У группы, получавшей АО-терапию, отмечено увеличение всех вышеуказанных показателей по сравнению с группой сравнения, однако они оставались ниже нормы. Группа, получавшая кальций с витамином D_3, характеризовалась дальнейшим увеличением коллагена. Комбинированное введение АО-терапии и кальция D3 полностью нормализовало все исследуемые показатели ткани десны крыс.

ГЛАВА 5. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ (СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ) ПОКАЗАТЕЛИ СЛЮНЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Содержание белка в слюне здоровых доноров и больных ХГП в фазе обострения представлена на рисунке 9.

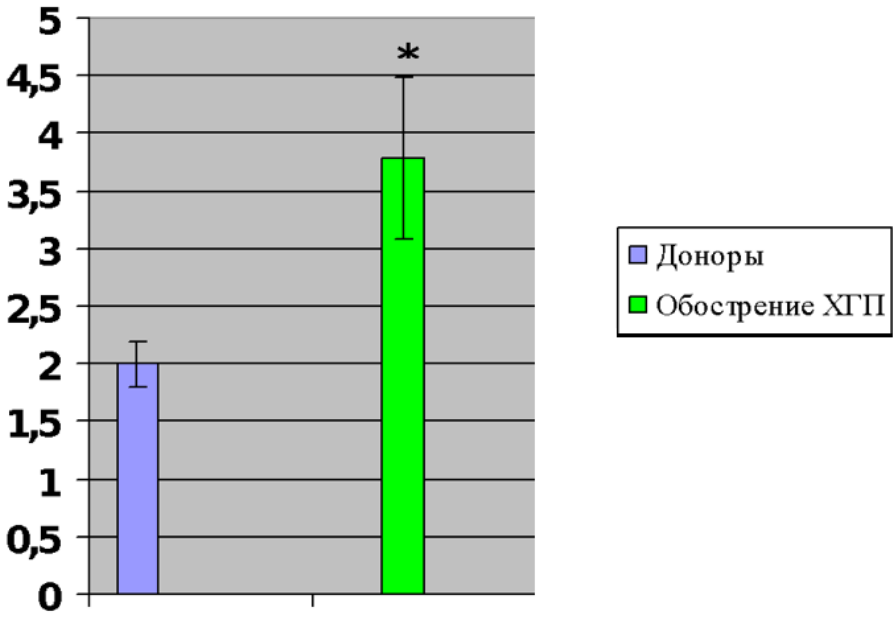

Рисунок 9 – Содержание белка (г/л) в слюне здоровых доноров (n = 10) и у больных ХГП в фазе обострения (n = 35)* – $p < 0,05$ по сравнению с донорами

У больных ХГП в стадии обострения по сравнению с контрольной группой (здоровые доноры) содержание белка в слюне увеличилось в 1,9 раза (с 2,00 ± 0,2 г/л до 3,89 ± 0,75 г/л; $p < 0,05$), что свидетельствует о выраженном воспалительном процессе у данных больных.

Уровень содержания и активности ЩФ в слюне здоровых доноров и больных ХГП в фазе обострения представлен на рисунке 10.

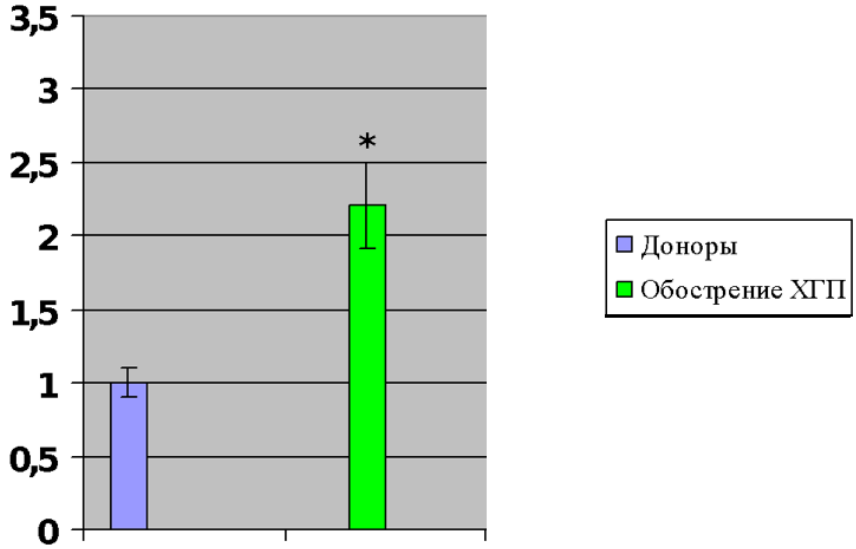

Рисунок 10 – Активность ЩФ (МЕ/л) в слюне здоровых доноров (n = 10) и у больных ХГП в фазе обострения (n = 35) * – p < 0,05 по сравнению с донорами

У больных ХГП в стадии обострения по сравнению с нормой содержание и активность ЩФ в слюне увеличилось в 2,2 раза (с 1,00 ± 0,10 МЕ/л до 2,23 ± 0,32 МЕ/л; p < 0,05), что свидетельствует о выраженном цитолизе.

Содержание МДА в слюне здоровых доноров и больных ХГП в фазе обострения представлено на рисунке 11.

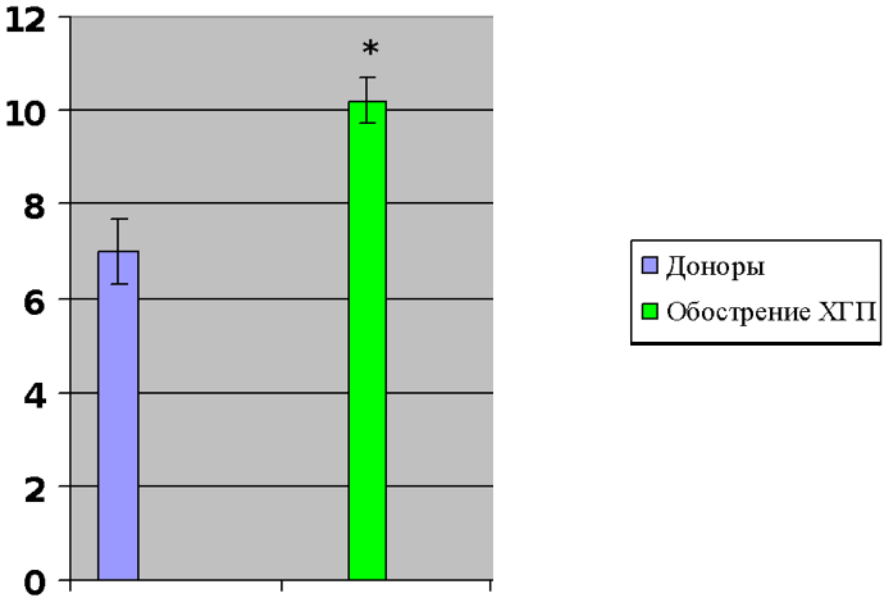

Рисунок 11 – Содержание МДА (мкМ/л) в слюне здоровых доноров (n = 10) и у больных ХГП в фазе обострения (n = 35).
* – p < 0,05 по сравнению с донорами

У больных ХГП в стадии обострения, по сравнению с контрольной группой (здоровые доноры), содержание МДА в слюне увеличилось в 1,5 раза (с 7,00 ± 0,70 мкМ/л до 10,32 ± 0,53 мкМ/л; $p < 0,05$), что свидетельствует об активизации свободнорадикальных процессов у данных больных.

Содержание и активность каталазы в слюне у здоровых доноров и больных ХГП в фазе обострения представлена на рисунке 12.

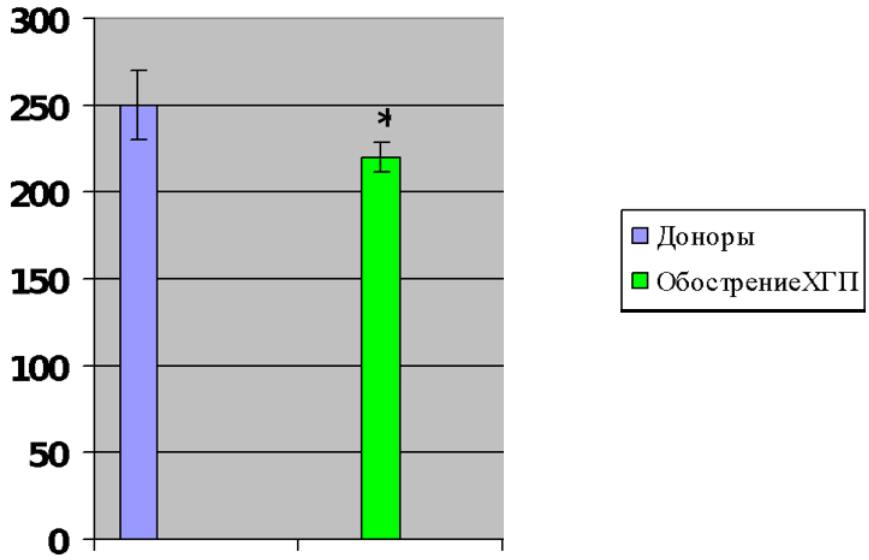

Рисунок 12 – Активность каталазы (МЕ/л) в слюне здоровых доноров (n = 10) и у больных ХГП в фазе обострения (n = 35).
* – $p<0,05$ по сравнению с донорами

У больных ХГП в стадии обострения, по сравнению с контрольной группой (здоровые доноры), содержание и активность каталазы в слюне снизилось в 1,1 раза (с 250,00 ± 20,0 МЕ/л до 221,67 ± 9,30 МЕ/л; $p < 0,05$), что свидетельствует о снижении антиоксидантной активности слюны.

Таким образом, судя по показателям слюны (содержание белка и МДА в слюне, а также содержание и активность ЩФ и каталазы слюны) у больных ХГП в фазе обострения развивается выраженная воспалительная реакция, цитолиз на фоне усиления свободнорадикальных процессов и снижения антиоксидантной активности.

ГЛАВА 6. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРАДОНТИТОМ

6.1. Показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, МДАп и АПАп у здоровых доноров

Значения показателей ГАФКЛ (ПИХЛб и ПИХЛс), СПОЛ (содержания МДА в плазме крови) и АПА плазмы (отношение индуцированной к спонтанной ХЛ плазмы) представлены в таблице 3.

Таблица 3 – ПИХЛб (мВ/сек.10^6 лейкоцитов), ПИХЛс (мВ/сек.10^6 лейкоцитов), содержание МДА в плазме (мкМ/л) и отношение индуцированной к спонтанной ХЛ плазмы у здоровых доноров

	ПИХЛб	ПИХЛс	Содержание МДА плазме	Отношение индуцированной к спонтанной ХЛ плазмы
Здоровые доноры	67,56 ± 5,23	448,61 ± 33,56	3,21 ± 0,15	2,76 ± 0,14

Для установления нормального значения ХЛ показателей ГАФКЛ обследовано 30 здоровых доноров, из них 12 мужчин и 18 женщин. Возраст доноров варьировался от 19 до 57 лет и в среднем составил 39,66 ± 1,67 года.

Величина ПИХЛб у доноров колебалась в широких пределах – от 18,36 – 133,15 мВ/сек.10^6 лейкоцитов. У 11 из них (37 %) ПИХЛб был равен 18,36–50,00 мВ/сек.10^6 лейкоцитов (нижние пределы нормы), у 13 (43 %) – 51,00–80,00 мВ/сек.10^6 лейкоцитов (средние пределы нормы), у 6 (20 %) – 80,00–133,15 мВ/сек.10^6 лейкоцитов (верхние пределы нормы). В среднем ПИХЛб у доноров составил 67,56 ± 5,23 мВ/сек.10^6 лейкоцитов.

Величина ПИХЛс у доноров колебалась от 101,38–733,35 мВ/сек.10^6 лейкоцитов. У 10 из них (35 %) ПИХЛс был равен 101,38–350,00 мВ/сек.10^6 лейкоцитов (нижние пределы нормы), у 13 (43 %) – 351,00–550,00 мВ/сек.10^6 лейкоцитов (средние пределы нормы), у 7 (22 %) – 551,00–733,35 мВ/сек.10^6 лейкоцитов (верхние пределы нормы). В среднем ПИХЛс у доноров составил 448,61 ± 33,56 мВ/сек.10^6 лейкоцитов.

Для установления нормального значения содержания МДА в плазме крови обследовано 45 здоровых доноров, из них 19 мужчин и 26 женщин. Возраст доноров варьировал от 18 до 50 лет и в среднем составил 33,0 ± 1,5 года.

Индивидуальное значение содержания МДА в плазме крови колебалось в пределах от 1,02 до 6,62 мкМ/л. У 13 из них (29 %) содержание МДА в плазме было равно 1,02 – 2,80 мкМ/л (нижние пределы нормы), у 21 (47 %) – 2,81 – 3,70 мкМ/л (средние пределы нормы), у 11 (24 %) – 3,71 – 6,62 мкМ/л (верхние пределы нормы). В среднем содержание МДА в плазме крови у доноров составило 3,21 ± 0,15 мкМ/л.

Для установления нормального значения показателя отношения индуцированной к спонтанной ХЛ плазмы, отражающего АПА плазмы, обследовано 15 здоровых доноров, из них 8 мужчин и 7 женщин, Возраст доноров варьировал от 19 до 46 лет и в среднем составил 31,3 ± 1,1 год.

Величина показателя отношения индуцированной к спонтанной ХЛ плазмы у доноров колебалась в пределах от 1,54 до 4,26. У 6 доноров (40 %) он был равен 1,54 – 2,72 (нижние пределы нормы), у 7 (47 %) – 2,78–3,06 (средние пределы нормы), у 2 (13 %) – 3,38–4,26 (верхний предел нормы). В среднем показатель отношения индуцированной к спонтанной ХЛ плазмы у доноров составил 2,76 ± 0,14.

6.2. Показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, МДАп и АПАп у больных хроническим генерализованным пародонтитом в фазе обострения

Базальный ХЛ-показатель ГАФКЛ у больных ХГП в фазе обострения в целом представлен на рисунке 13.

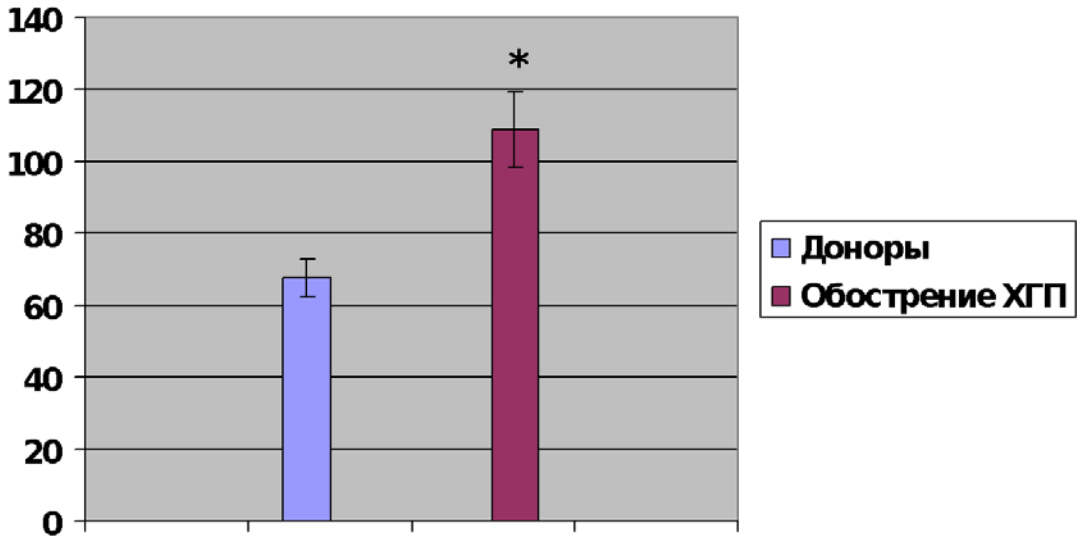

Рисунок 13 – ПИХЛб (мВ/с10^6л) у здоровых доноров и у больных ХГП в фазе обострения (n = 72); * – p < 0,05 по сравнению с здоровыми донорами

Значение ПИХЛб у больных ХГП (n = 72, рисунок 13), исследованного до начала лечения, варьировало в границах от 30,13 до 155,80 мВ/с.10^6л. У 26 пациентов (35 %) значение ПИХЛб было выше, чем значение ПИХЛб у доноров, у 15 пациентов (21 %) – варьировалось в пределах, близких к верхним границам нормы – от 84,40 до 131,20 мВ/с.10^6л, у 26 пациентов (36 %) варьировалось в пределах средних границ нормы – от 55,37 – 78,11 мВ/с.10^6л и у 6 пациентов (8 %) варьировалось в пределах нижних границ нормы – от 22,53–47,77 мВ/с.10^6л. Среднее значение ПИХЛб у больных ХГП составило 108,90 ± 10,67 мВ/с.10^6л, что в 1,6 раза выше, чем аналогичный показатель у доноров, p < 0,05.

Таким образом, сравнение ПИХЛб с контролем у основной части больных ХГП (56 %) позволяет утверждать, что значение этого показателя превышает нормальное (35 %) или попадает в верхние пределы нормы (21 %) при

одновременном уменьшении количества больных, у которых ПИХЛб соответствовал нижним пределам нормы (8 %).

Значения ПИХЛс у больных ХГП (n = 72, рисунок 14), исследованных до начала лечения, варьировали в широких пределах – от 122,00 до 2986,00 мВ/с.10^6л.

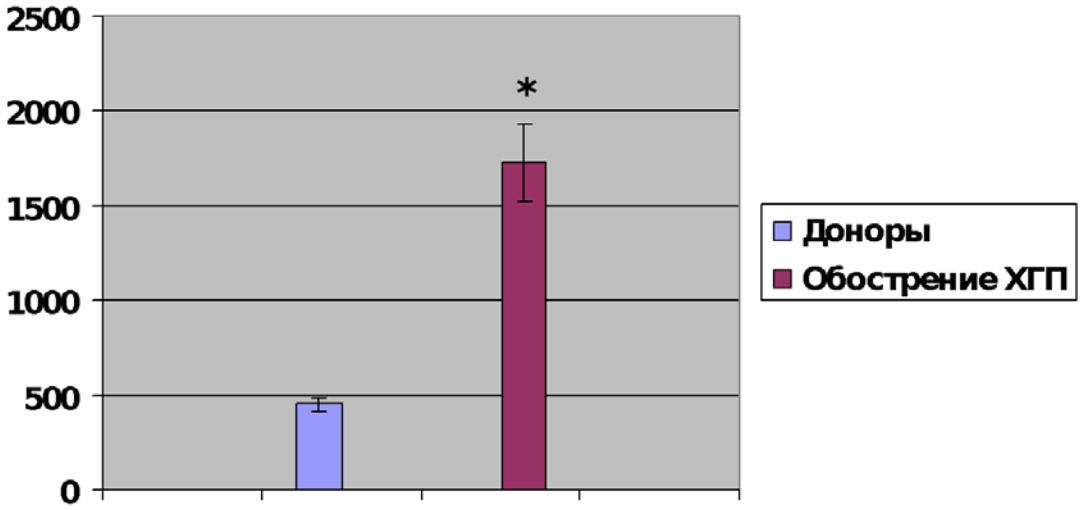

Рисунок 14 – ПИХЛс (мВ/с10^6 л) у здоровых доноров и у больных ХГП в фазе обострения (n = 72); * – p < 0,001 по сравнению с здоровыми донорами

У 23 пациентов (45 %) значение ПИХЛс было выше, чем значение ПИХЛс у доноров, у 11 пациентов (22 %) – варьировалось в пределах, близких к верхним границам нормы – от 573,99 до 722,12 мВ/с.10^6л, у 13 пациентов (25 %) варьировалось в пределах средних границ нормы – от 373,60 – 530,00 мВ/с.10^6л и у 4 пациентов (8 %) варьировалось в пределах нижних границ нормы – от 122,00 – 320,89 мВ/с.10^6л. Среднее значение ПИХЛб у больных ХГП составило 1726,53 ± 206,00 мВ/с.10^6л, что в 3,9 раза выше, чем аналогичный показатель у доноров, p < 0,05.

Таким образом, сравнивая ПИХЛс с контролем у основной части больных ХГП (67 %), можно сделать вывод, что значение этого показателя превышает нормальное (45 %) или попадает в верхние пределы нормы (22 %) при одновременном уменьшении количества больных, у которых ПИХЛс соответствовал нижним пределам нормы (8 %).

Уровень МДАп исследован до начала лечения у больных ХГП (n = 72, рисунок 15), варьировал от 1,30 до 11,56 мкМ/л.

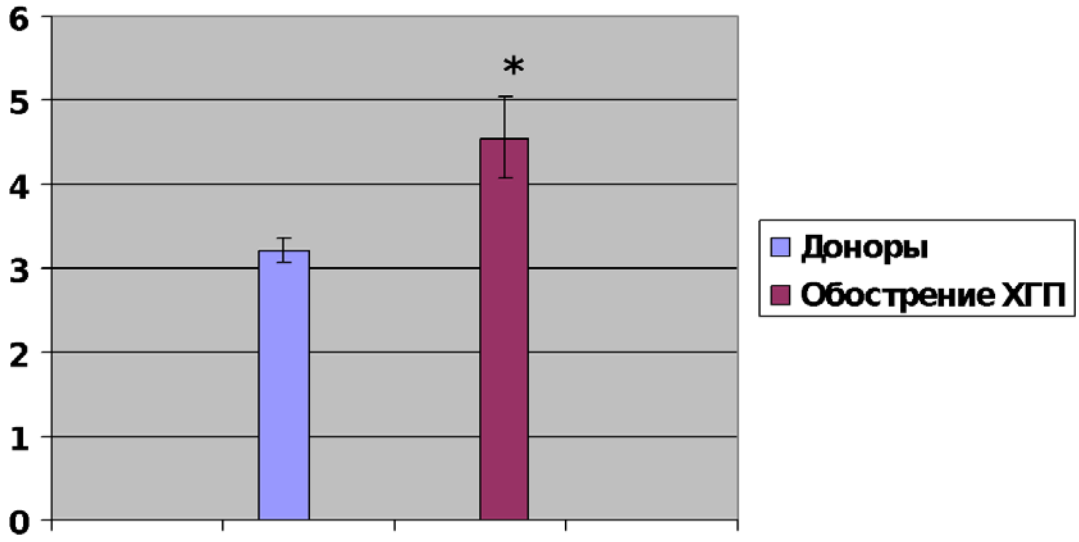

Рисунок 15 – Уровень МДАп (мкМ/л) у здоровых доноров и у больных ХГП в фазе обострения (n=72); * – $p < 0,05$ по сравнению с здоровыми донорами

У 16 больных (22 %) уровень МДАп превышал максимальный уровень МДАп у доноров, у 33 больных (46 %) он варьировался в верхних границах нормы – от 3,56 до 6,58 мкМ/л, у 10 больных (14 %) колебался в средних границах нормы – от 2,90 до 3,50 мкМ/л, у 13 пациентов (18 %) – варьировался в пределах нижних границах нормы – от 1,30 до 2,71 мкМ/л. В среднем уровень МДАп у больных ХГП составил 4,55 ± 0,43 мкМ/л, что в 1,4 раза выше, чем уровень МДАп у доноров ($p < 0,05$).

Таким образом, сравнивая уровень МДАп с контролем у основной части пациентов ХГП (68 %), можно сделать вывод, что значение этого показателя превышает нормальное (22 %) или попадает в верхние пределы нормы (46 %) при одновременном уменьшении количества больных, у которых уровень МДАп в плазме крови попадал в нижние границы нормы (18 %).

Величина показателя отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у больных ХГП (n = 72, рисунок 16) варьировалась в пределах от 2,50 до 14,56.

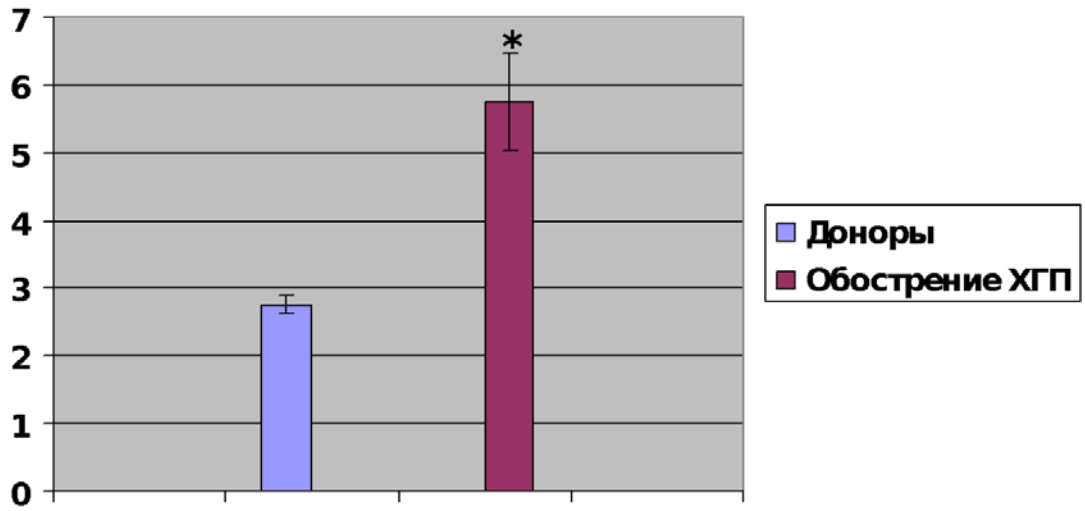

Рисунок 16 – Показатель отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у здоровых доноров и у больных ХГП в фазе обострения (n = 72);
* – p < 0,001 по сравнению со здоровыми донорами

У 9 больных (12 %) превышал норму, у 18 больных (25 %) – находился в верхних границах нормы – (3,41–4,25), у 34 больных (47 %) – в средних границах нормы – (2,80–3,00), у 13 больных (18 %) – в нижних границах нормы – (2,50–2,70). Средний показатель отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у больных ХГП в фазе обострения составил 5,75±0,73 мкМ/л, что в 2,1 раза выше, чем аналогичный показатель в контроле (p < 0,001).

Таким образом, сравнивая со здоровыми донорами, можно утверждать, что у 9 больных (12 %) показатель отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы в фазе обострения превысил нормальный, увеличилось число лиц, показатель которых попадал в верхние пределы нормы, и снизилось число лиц, показатель которых попадал в нижние пределы нормы.

Анализируя и обобщая вышеописанные данные, можно сделать вывод, что у больных ХГП в фазе обострения происходит: а) закономерное достоверное повышение как базального, так и стимулированного ПИХЛ по сравнению со здоровыми донорами; б) увеличение уровня МДАп по сравнению со здоровыми донорами (p < 0,05); достоверное снижение АПАп по сравнению со здоровыми донорами (p < 0,001).

6.3. Показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, МДАп и АПАп в зависимости от тяжести течения хронического генерализованного пародонтита

Учитывая предполагаемую патогенетическую роль АФК и ПОЛ в развитии ХГП, нам представилось целесообразным изучить ГАФКЛ, ПОЛ и АПАп у пациентов с легким, средним и тяжелым течением заболевания. Результаты исследования ГАФКЛ ХЛ-методом представлены на рисунках 17 и 18, уровень МДАп – на рисунке 19 – и АПАп – на рисунке 20.

При исследовании ПИХЛб у больных с легким течением заболевания (n = 24) данный показатель в среднем составил 94,58 ± 18,77 мВ/с.10^6л, что в 1,4 раза превышает средний ПИХЛб у доноров (однако p > 0,05); ПИХЛс в среднем составил 455,87 ± 57,98 мВ/с.10^6л, что аналогично такому же показателю в контроле (p > 0,05).

Уровень МДАп у больных ХГП легкого течения (n = 24) в среднем составил 3,85 ± 0,26 мкМ/л, что в 1,2 раза выше, чем средний уровень МДАп в контроле (p < 0,05).

Показатель отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у больных ХГП легкого течения (n = 24) в среднем составил 2,82 ± 0,17, что практически не отличается от контроля, p > 0,05.

Таким образом, у пациентов ХГП с легким течением достоверно увеличивается только уровень МДАп.

У больных ХГП со средним по тяжести течением (n = 35) ПИХЛб в среднем составил 175,66 ± 22,76 мВ/с.10^6л, что в 2,6 раза выше, чем средний ПИХЛб в контроле (p < 0,001); ПИХЛс в среднем составил 852,36 ± 98,22 мВ/с.10^6л, что в 1,9 раза выше, чем ПИХЛс в контроле (p < 0,001).

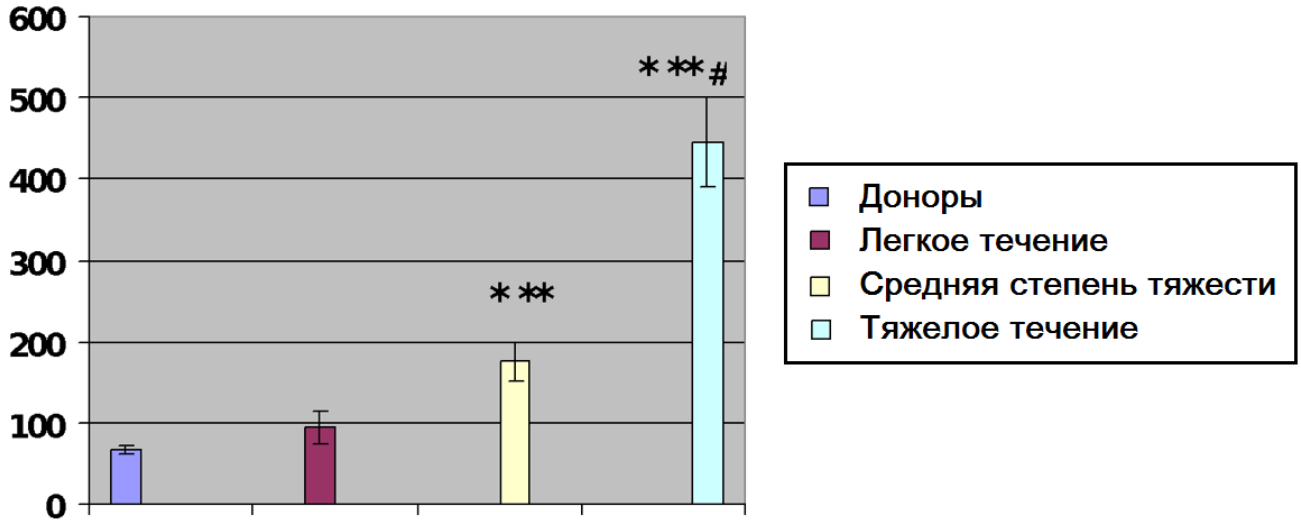

Рисунок 17 – ПИХЛб (мВ/с.10^6л) у здоровых доноров и у больных ХГП в зависимости от тяжести течения; * – p < 0,05 по сравнению с здоровыми донорами;
** – p < 0,05 по сравнению с пациентами с легким течением;
# – p < 0,05 по сравнению с пациентами со средним течением

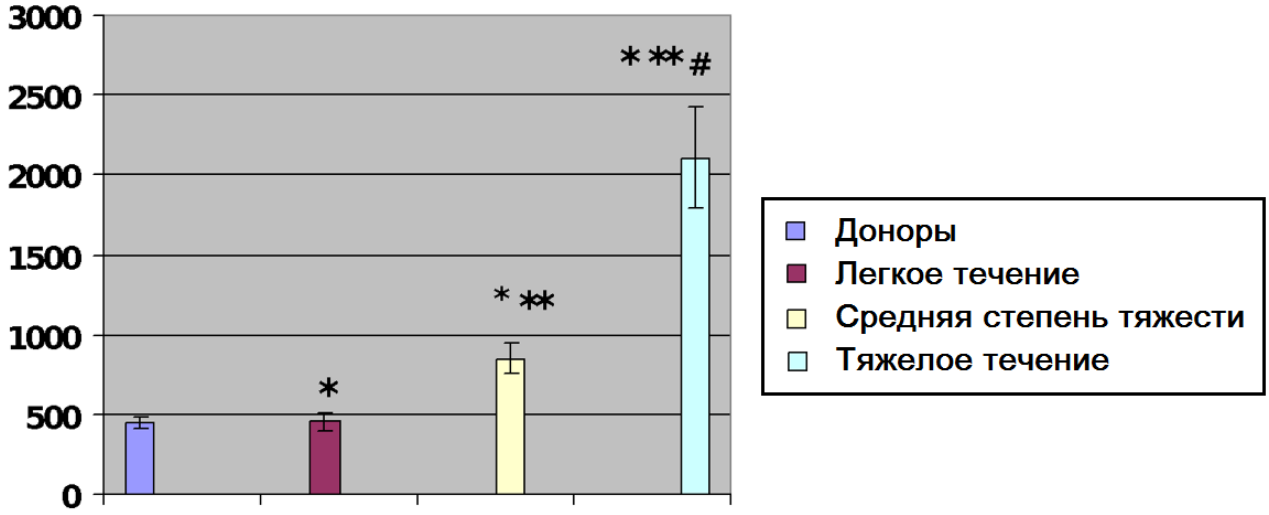

Рисунок 18 – ПИХЛс (мВ/с.10^6л) у здоровых доноров и у больных ХГП в зависимости от тяжести течения; * – p < 0,05 по сравнению со здоровыми донорами;
** – p < 0,05 по сравнению с пациентами с легким течением;
# – p < 0,05 по сравнению с пациентами со средним течением

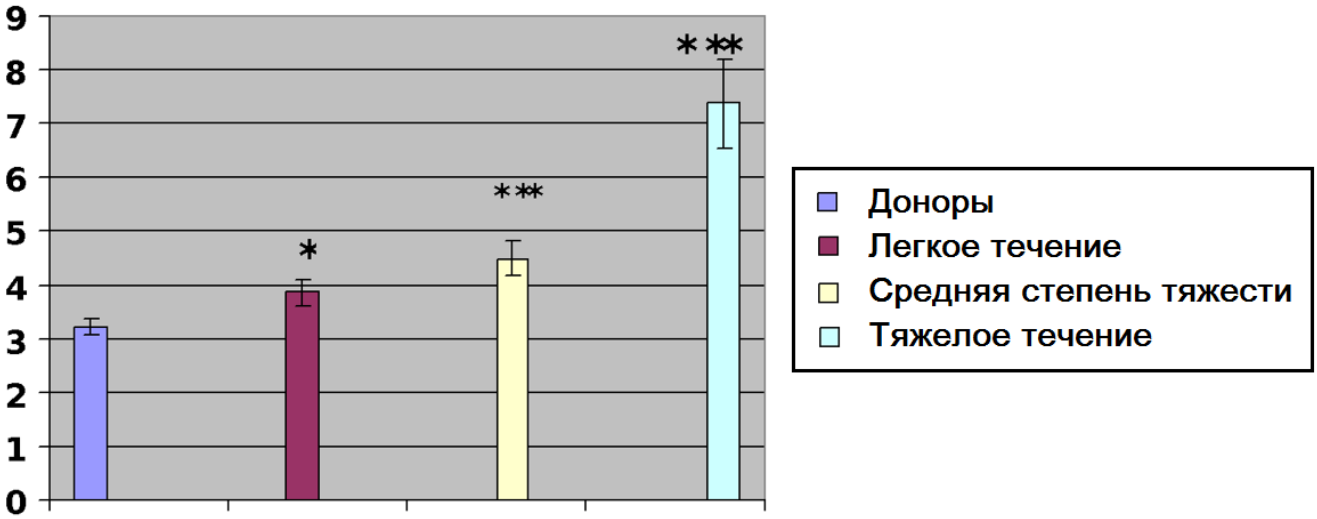

Рисунок 19 – Уровень МДАп (мкМ/л) у здоровых доноров и у больных ХГП в зависимости от тяжести течения; * – $p < 0,05$ по сравнению с здоровыми донорами; ** – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с легким течением; # – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами со средним течением

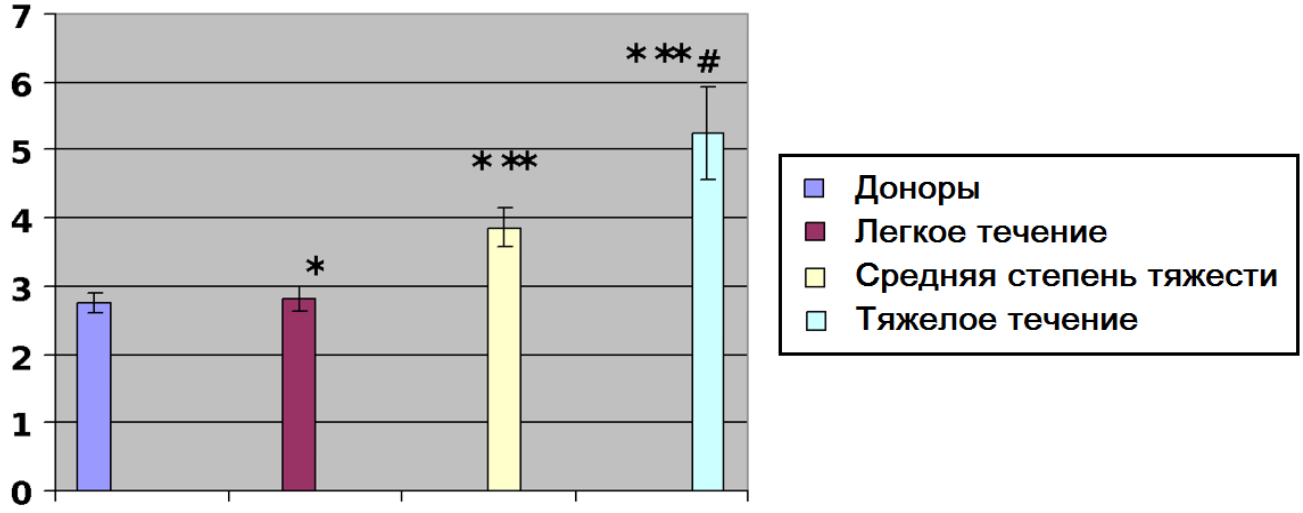

Рисунок 20 – Показатель отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у здоровых доноров и у больных ХГП в зависимости от тяжести течения; * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами; ** – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с легким течением; # – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами со средним течением

Уровень МДАп у больных ХГП средней степени тяжести ($n = 35$) в среднем составил 4,50 ± 0,32 мкМ/л, что в 1,4 раза выше, чем уровень МДАп в контроле ($p < 0,001$).

Показатель отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у больных ХГП со средним течением (n = 35) в среднем составил 3,86 ± 0,28, что в 1,4 раза выше, чем аналогичный показатель в контроле ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с течением средней степени тяжести болезни достоверно увеличивается ГАФКЛ (базальная и стимулированная), уровень МДАп и снижается АПАп.

У пациентов ХГП с тяжелым течением заболевания (n = 13) ПИХЛб в среднем составил 445,90 ± 54,00 мВ/с.10^6л, что в 6,6 раза выше аналогичного показателя в контроле ($p < 0,001$); ПИХЛс в среднем составил 2108,47 ± 317,78 мВ/с10^6л, что в 4,7 раза выше, чем аналогичный показатель в контроле ($p < 0,001$).

Уровень МДАп у больных ХГП тяжелого течения (n = 13) в среднем составил 7,38 ± 0,82 мкМ/л, что в 2,3 раза выше, чем аналогичный показатель в контроле ($p < 0,001$).

Показатель отношения стимулированной к бальной ХЛ плазмы у больных ХГП с тяжелым течением (n = 13) в среднем составил 5,24 ± 0,68, что в 1,9 раза выше, чем аналогичный показатель у доноров ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с тяжелым течением в фазе обострения достоверно увеличивается как базальная, так и стимулированная ГАФКЛ, уровень МДАп и снижается АПАп.

Сравнение ХЛ показателей ГАФКЛ при различных тяжестях течения ХГП позволило выявить следующие различия:

а) между ПИХЛб и ПИХЛс у больных с легким течением с одной стороны и больных со средним и тяжелым течением с другой стороны – в пользу повышения последних ($p<0,001$ для всех показателей) и между ПИХб и ПИХЛс у больных со средним и тяжелым течением – в пользу повышения последнего ($p < 0,001$ для обоих показателей).

б) у больных со средним и тяжелым течением в плазме крови был повышенный уровень МДАп по сравнению с больными легкого течения ($p < 0,05$ и $p < 0,001$), и у больных с тяжелым течением также больше, чем у больных со средним течением ($p < 0,001$).

в) АПАп была достоверно ниже у больных с тяжелым течением по сравнению с больными с легким и средним течением ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

6.4. Показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, МДАп и АПАп у больных хроническим генерализованным пародонтитом в фазе ремиссии

Для того чтобы доказать патогенетическую роль свободнорадикальных процессов в развитии ХГП, были изучены ГАФКЛ, ПОЛ и АПАп в фазе ремиссии этого заболевания.

Результаты исследования ПИХЛб у здоровых доноров и больных ХГП в фазе обострения и ремиссии представлены на рисунке 21.

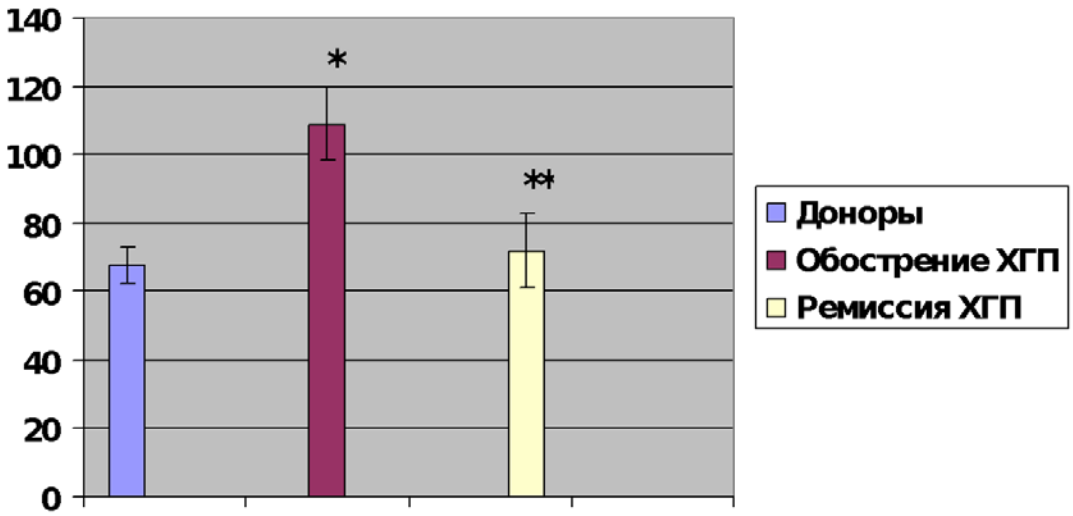

Рисунок 21 – ПИХЛб (мВ/с.10^6л) у здоровых доноров и у больных ХГП в фазе обострения и ремиссии; * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами; ** – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

Значение ПИХЛб у больных ХГП, исследованного после проведенного лечения ($n = 72$), варьировало от 21,55 до 150,00 мВ/с.10^6л. У 9 пациентов (13 %) значение ПИХЛб было выше, чем значение ПИХЛб в контроле, у 9 пациентов (13 %) колебалось в пределах, близких к верхним границам нормы – от 82,40 до 129,20 мВ/с.10^6л, у 28 пациентов (39 %) колебалось в пределах средней границы нормы – от 53,66–75,11 мВ/с.10^6л и у 25 пациентов (35 %) колебалось в пределах нижней

границы нормы – от 22,53–47,77 мВ/с.10^6л. Среднее значение ПИХЛб у больных ХГП составило 71,92 ± 10,67 мВ/с.10^6л.

Таким образом, по сравнению с фазой обострения у больных ХГП, в фазе ремиссии уменьшилось количество случаев с ПИХЛб, превышающим максимальное количество ПИХЛб у доноров (с 35 % до 13 %) и увеличилось число случаев с ПИХЛб в нижних пределах нормы (с 8 % до 35 %); соответственно, снизилось и среднее значение ПИХЛб, по сравнению с фазой обострения ($p < 0,001$), приблизилось к норме, однако не достигает ее ($p > 0,05$).

Результаты исследования ПИХЛс у здоровых доноров и больных ХГП в фазе обострения и ремиссии представлены на рисунке 22.

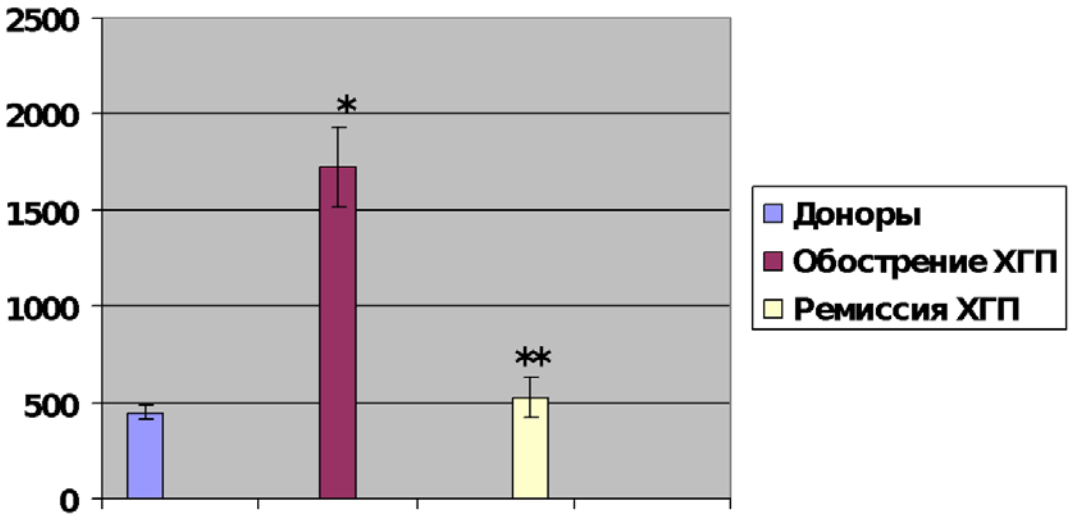

Рисунок 22 – ПИХЛс (мВ/с.10^6л) у здоровых доноров и у больных ХГП в фазе обострения и ремиссии; * – $p < 0,05$ по сравнению с здоровыми донорами; ** – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

Значения ПИХЛс у больных ХГП (n = 72) в фазе ремиссии варьировали в границах от 110,00 до 750,00 мВ/с.10^6л. У 9 пациентов (13 %) значение ПИХЛс было выше, чем значение ПИХЛс в контроле, у 5 пациентов (7 %) колебалось в пределах, близких к верхней границе нормы (553,97–710,12 мВ/с.10^6л), у 29 пациентов (40 %) колебалось в пределах, близких к средним границам нормы (333,80–510,00 мВ/с.10^6л), у 29 пациентов (40 %) ПИХЛс был в нижних границах нормы (110,00–29,67 мВ/с.10^6л). Среднее значение ПИХЛс у больных ХГП составило 526,53 ± 106,00 мВ/с.10^6л.

Таким образом, по сравнению с фазой обострения у больных ХГП в фазе ремиссии уменьшилось количество случаев с ПИХЛс, превышающим максимальное количество ПИХЛс у доноров (с 38 % до 13 %), и увеличилось число случаев с ПИХЛс в нижних пределах нормы (с 14 % до 40 %); соответственно, снизилось и среднее значение ПИХЛс по сравнению с фазой обострения ($p < 0,05$) и приближается к норме, однако остается несколько выше ее ($p > 0,05$).

Результаты исследования уровня МДАп у здоровых доноров и больных ХГП в фазе обострения и ремиссии представлены на рисунке 23.

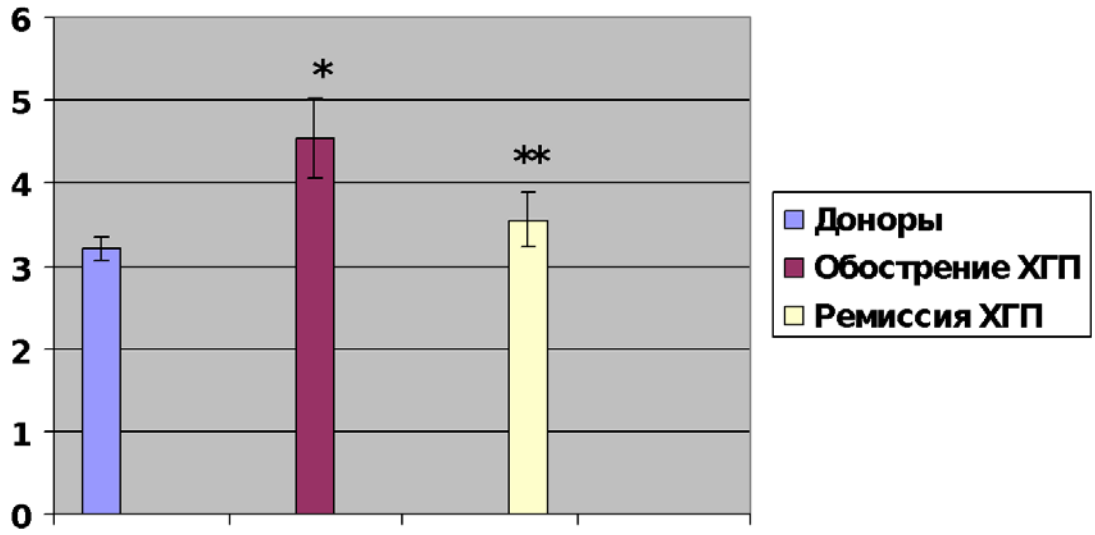

Рисунок 23 – Уровень МДАп (мкМ/л) у здоровых доноров и у больных ХГП в фазе обострения и ремиссии; * – $p < 0,05$ по сравнению с здоровыми донорами; ** – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

Уровень МДАп, исследованный до начала лечения у больных ХГП ($n = 72$), колебался от 1,15 до 7,56 мкМ/л. У 7 больных (9 %) уровень МДАп превышал максимальный уровень МДАп у доноров, у 12 больных (16 %) колебался в верхних границах нормы – от 3,80 до 6,60 мкМ/л, у 36 больных (50 %) колебался в средних границах нормы – от 3,01 до 3,80 мкМ/л, у 18 больных (25 %) – в пределах нижних границ нормы – от 1,15 до 2,91 мкМ/л. В среднем уровень МДАп у больных ХГП составил 3,55 ± 0,33 мкМ/л.

Таким образом, по сравнению с фазой обострения у больных ХГП в фазе ремиссии уменьшилось количество случаев, в которых уровень МДАп превышал максимальный уровень МДАп у доноров (с 22 % до 9 %) и число случаев, в которых

уровень МДАп в плазме находился в верхних пределах нормы (с 46 % до 16 %), и увеличилось количество случаев в нижнем пределе нормы (с 18 % до 25 %), соответственно, снизился и средний уровень МДАп по сравнению с фазой обострения ($p < 0,001$), однако остается выше нормы ($p > 0,05$).

Результаты исследования показателя отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у здоровых доноров и больных ХГП в фазе обострения и ремиссии представлены на рисунке 24.

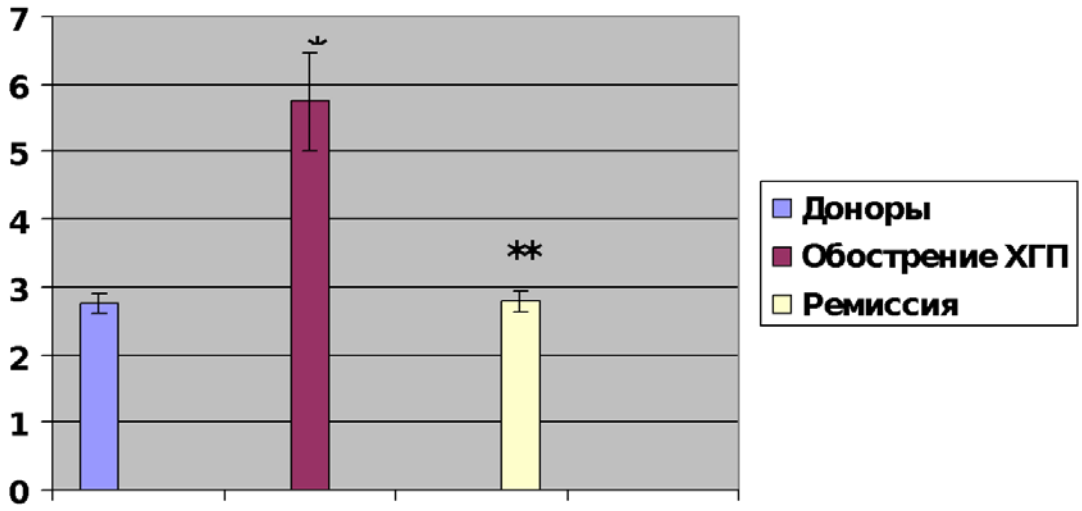

Рисунок 24 – Показатель отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у здоровых доноров и у больных ХГП в фазе обострения и ремиссии; * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами; ** – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

Величина показателя отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у больных ХГП ($n = 72$) в фазе ремиссии колебалась в пределах от 1,60 до 5,56 раза. У 9 больных (12 %) он превышал норму, у 27 больных (38 %) – находился в верхних границах нормы – (3,40–4,20), у 27 больных (38 %) – в средних границах нормы – (2,79–2,94), у 9 больных (12 %) – в нижних границах нормы – (1,60–2,71). Среднее значение показателя отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у больных ХГП в фазе ремиссии составило 2,80 ± 0,15 мкМ/л.

Таким образом, по сравнению с фазой обострения у больных ХГП в фазе ремиссии уменьшился данный средний показатель ($p < 0,05$), однако остается выше контроля ($p > 0,05$).

Анализируя и обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что у больных ХГП в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения: а) наблюдается закономерное, достоверное снижение как базальной, так и стимулированной ПИХЛ; б) происходит достоверное снижение уровня МДАп в плазме крови; в) достоверно усиливается АПАп; г) все показатели остаются выше нормы, однако $p > 0,05$.

6.5. Показатели психофизиологического статуса у больных с хроническим генерализованным пародонтитом

Анализ шкалы стоматологической тревожности Кораха DAS показал, что у 100 % опрошенных показатели тревоги ниже порога дентофобии. Средний балл стоматологической тревожности составил 7,38 ± 1,98 (Me = 7). Не испытывают никаких особенных переживаний перед стоматологическим вмешательством 57 % пациентов с ХГП, ожидая в очереди своего приема, расслабление чувствуют 57 % опрошенных, 48 % испытывают беспокойство, видя, как врач готовит к приему бормашину, и лишь 19 % при этом испытывают напряжение. В то же время как врач готовит инструменты к работе 43 % испытывают расслабление и 24 % чувствуют напряжение. При этом крайние показатели дентофобии, такие как страх, повышенную потливость и чувство тошноты не испытывает ни один пациент ни до, не во время посещения стоматолога. Таким образом, данные результаты позволяют нам косвенно судить о том, что показатели тревоги пациентов непосредственно не связаны с боязнью стоматологического вмешательства и стоматологическими фобиями.

Анализ шкалы самооценки уровня тревожности Спилберга выявил, что личностная тревога достоверно в 1,26 раза преобладает над реактивной ($p < 0,05$). Средний балл личностной тревожности составил 43,8 ± 1,5 (Me = 44), а реактивной – 33,1 ± 1,7 (Me = 35). Полученные данные свидетельствуют о психо-эмоциональной дезадаптации у пациентов с ХГП. В результате детального анализа шкалы реактивной тревожности Спилбергера мы получили следующие результаты: 68,5 % пациентов с ХГП обеспокоены возможными неудачами, 47,3 %

испытывают сожаление различной степни выраженности, 41,2 % озабочены неблагополучием.

Анализ первой части шкалы самооценки уровня тревожности Спилберга показал, что 61,3 % пациентов с ХГП обеспокоены возможными неудачами, 44,4 % встревожены, 40,3 % озабочены своим неблагополучием, 38,7 % нервничают, 32,3 % не испытывают чувства радости. 29,2 % описывают свое состояние как «я слишком возбужден, и мне не по себе». Менее выражены в категории реактивной тревожности изменения в пунктах, касающихся радости, уверенности в себе и удовлетворения. Так 82,3 %, 79,4 % и 76,8 % больных с ХГП ответили отрицательно на вопросы «мне радостно», «я уверен в себе» и «я доволен» соответственно.

Анализ личностной тревожности продемонстрировал следующие результаты: 74,5 % пациентов дали положительный ответ на вопрос «Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня», 73,3 % больных с ХГП дали положительный ответ на вопрос «Я принимаю все слишком близко к сердцу», 60,1 % дали утвердительный ответ на вопрос «Я слишком переживаю из-за пустяков»

Нами также изучены особенности ситуационной и личностной тревожности и депрессии, если они присутствовали у больных с ХГП, в фазе обострения и ремиссии (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели тревожности и депрессии в фазе обострения и ремиссии пародонтита по результатам теста Спилбергера

Тяжесть течения пародонтита	Ситуационная тревожность	Личностная тревожность	Депрессия
Контрольная группа	18,1 ± 3,9	21,4 ± 5,4	4,2±1,3
Фаза обострения	39,8 ± 2,7*	53,4 ± 4,0 *	16,6 ± 4,8*
Фаза ремиссии	27,4 ± 2,9	34,4 ± 4,2 *	10,4 ± 3,0*

Обозначения: ***** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Было выявлено, что у больных ХГП в фазе обострения увеличивается ситуационная тревожность, личностная тревожность, а также депрессия по сравнению с контролем. В фазе ремиссии все показатели снижаются, однако остаются выше нормы.

Нами также изучены особенности ситуационной и личностной тревожности и депрессии, если они присутствовали у больных с ХГП, в зависимости от тяжести течения (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели тревожности и депрессии при легком, среднем и тяжелом течении пародонтита по результатам теста Спилбергера до и после лечения АО-терапией

Тяжесть течения пародонтита	Ситуационная тревожность	Личностная тревожность	Депрессия
Контрольная группа	18,1 ± 3,9	21,4 ± 5,4	4,2±1,3
Легкая			
до лечения	33,8 ± 3,6*	46,1 ± 3,6 *	13,1 ± 2,4*
после лечения	20,5 ± 2,8 ##	29,1 ± 3,2##	6,2 ± 0,8##
Средняя степень тяжести			
до лечения	39,8 ± 2,7*	53,4 ± 4,0 *	16,6 ± 4,8*
после лечения	27,4 ± 2,9##	34,4 ± 4,2 * ##	10,4 ± 3,0*
Тяжелая			
до лечения	49,9 ± 5,0 * **	68,7 ± 5,1 * ** #	19,2 ± 4,4*
после лечения	55,9 ± 5,1* ** #	78,5 ± 7,2* ** #	24,6 ± 5,1* ** #

Обозначения: * – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой; ** – p < 0,05 по сравнению с легким течением; # – p < 0,05 по сравнению со средним течением; ## – p < 0,05 по сравнению с больными до лечения соответствующих групп.

Было выявлено, что с нарастанием тяжести течения ХГП у больных увеличивается ситуационная тревожность, личностная тревожность, а также депрессия. У больных с тяжелым течением ситуационная и личностная

тревожности были в 1,5 раза выше, чем у больных с легким течением ($p < 0,05$), а депрессия также 1,5 раза выше, однако $p > 0,05$.

Одновременно у больных с тяжелым течением после лечения АО нарастала ситуационная и личностная тревожность, усугублялась депрессия, в отличие от больных с легким и средним течением, у которых данная симптоматика практически исчезала.

ГЛАВА 7. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРЕПАРАТАМИ, ВЛИЯЮЩИМИ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Учитывая патогенетическую роль свободнорадикальных кислородных и липидных процессов в развитии ХГП, естественным является коррекция выявленных нарушений антиоксидантами.

Результаты влияния традиционной терапии, АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D_3 на ПИХЛб представлены на рисунке 25.

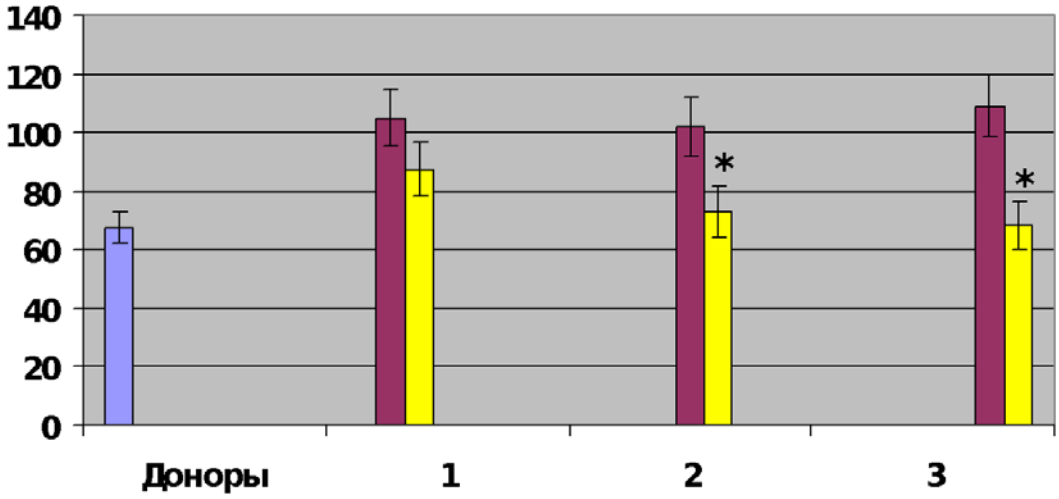

Рисунок 25 – ПИХЛб (мВ/с.10^6л) у здоровых доноров и у больных ХГП, получавших лечение традиционной терапией, АО-терапией и сочетанием АО-терапии с кальцием D_3;
1 – традиционная терапия, 2 – АО-терапия, 3 – сочетание АО-терапии с кальцием D_3;
□ – до лечения, □ – после лечения; * – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

У больных ХГП, получавших традиционную терапию (n = 32), ПИХЛб снижался в 1,2 раза ($p > 0,05$), а у больных ХГП, получавших АО-терапию (n = 39), и АО-терапию в сочетании с кальцием D3 (n = 18), – в 1,4 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Таким образом, ПИХЛб достоверно снижался только под влиянием АО и АО-терапии в комбинации с кальцием D_3.

Результаты влияния традиционной терапии, АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D_3 на ПИХЛс представлены на рисунке 26.

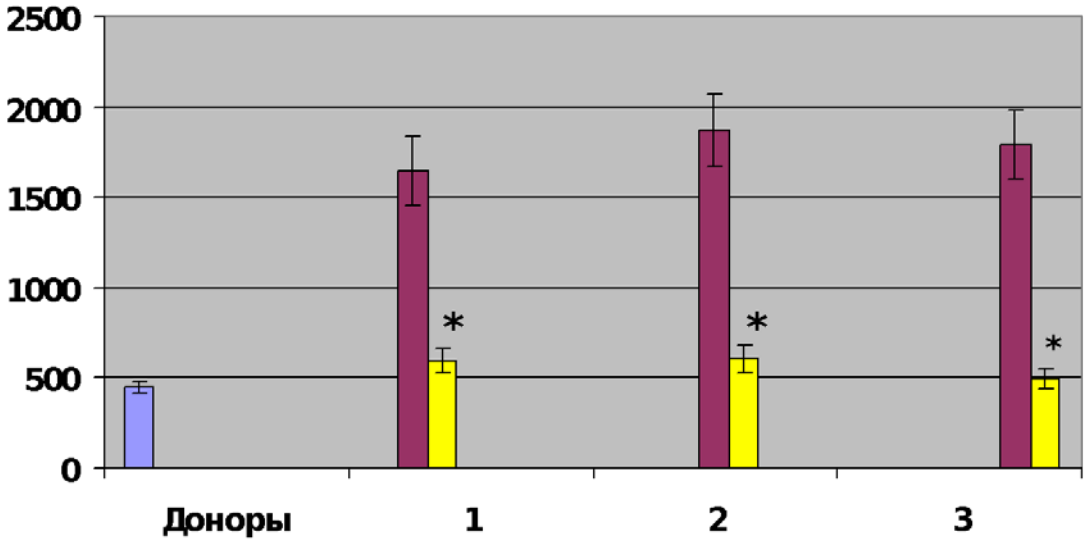

Рисунок 26 – ПИХЛс (мВ/с.10^6л) у здоровых доноров и у больных ХГП, получавших лечение традиционной терапией, АО-терапией и сочетанием АО-терапии с кальцием D_3: 1 – традиционная терапия, 2 – АО-терапия, 3 – сочетание АО-терапии с кальцием D_3; □ – до лечения, □ – после лечения; * – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

У больных ХГП, получавших традиционную терапию (n = 32), ПИХЛс снижался в 2,8 раз ($p < 0,05$), а у больных ХГП, получавших АО-терапию (n = 39) и АО-терапию в сочетании с кальцием D_3 (n = 18), – в 3,1 и 3,7 раза соответственно ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Таким образом, ПИХЛс достоверно в большей степени снижался у больных ХГП, получавших АО-терапию и АО-терапию в комбинации кальцием D_3 по сравнению с больными ХГП, получавшими только традиционную терапию.

Результаты влияния традиционной терапии, АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D_3 на уровень МДАп представлены на рисунке 27.

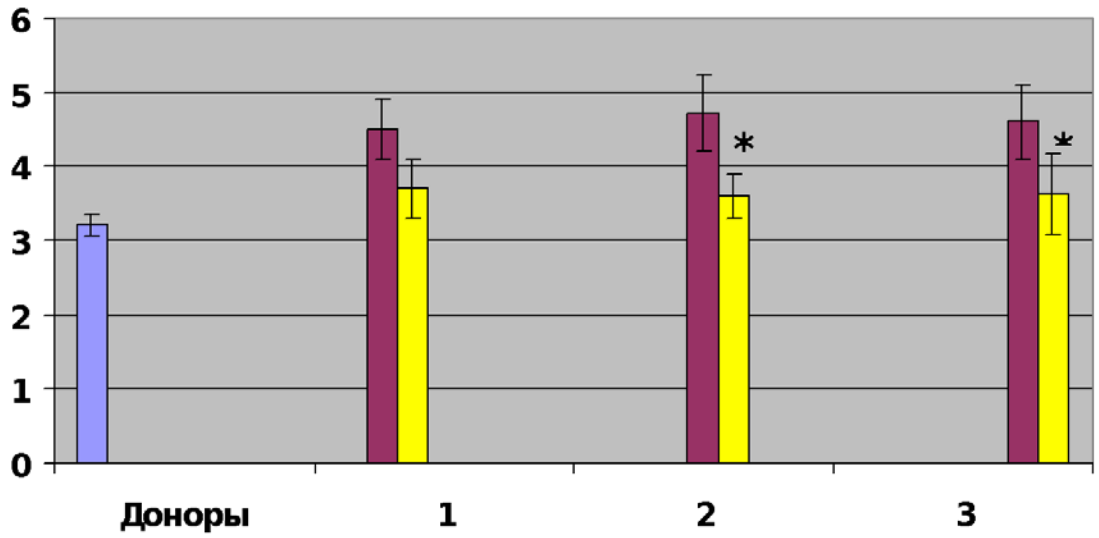

Рисунок 27 – Уровень МДАп (мкМ/л) у здоровых доноров и у больных ХГП, получавших лечение традиционной терапией, АО-терапией и сочетанием АО-терапии с кальцием D_3: 1 – традиционная терапия, 2 – АО-терапия, 3 – сочетание АО-терапии с кальцием D_3; □ – до лечения, □ – после лечения; * – $p<0,05$ по сравнению с фазой обострения

У больных ХГП, получавших традиционную терапию (n = 32), уровень МДАп снижался в 1,2 раза ($p > 0,05$), а у больных ХГП, получавших АО-терапию (n = 39) и АО-терапию в сочетании с кальцием D3 (n = 18), – в 1,3 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Таким образом, уровень МДАп достоверно снижался только под влиянием АО-терапии и АО-терапии в комбинации кальцием D_3.

Результаты влияния традиционной терапии, АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D_3 на АПАп представлены на рисунке 28.

У больных ХГП, получавших традиционную терапию (n = 32), показатель отношения стимулированной к спонтанной ХЛ плазмы снижался в 2,0 раза ($p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены у больных ХГП, получавших АО-терапию (n = 39) и АО-терапию в сочетании с кальцием D_3 (n = 18; в 2,0 и 2,0 раза соответственно; $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Таким образом, усиление АПАп достоверно происходило у всех больных независимо от метода лечения.

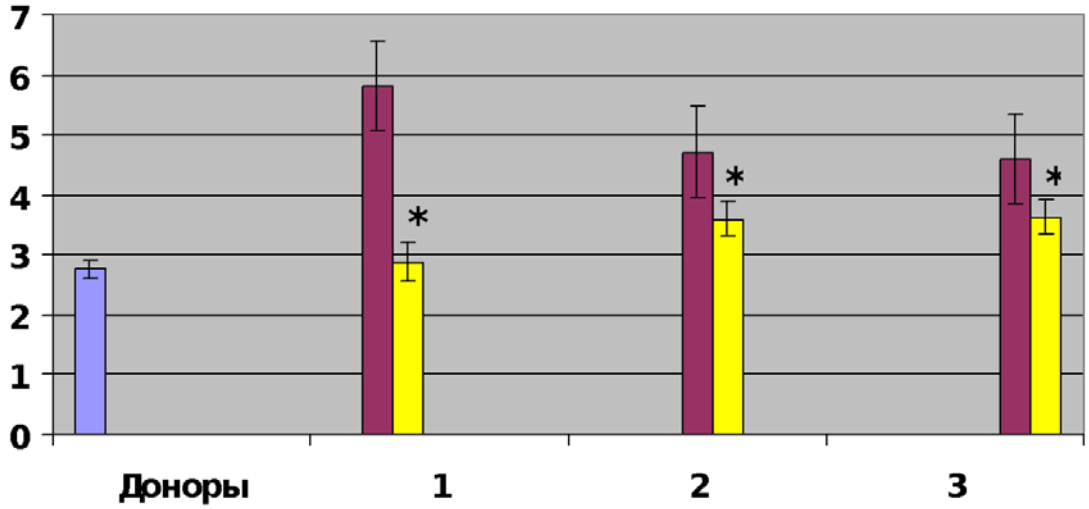

Рисунок 28 – Показатель отношения стимулированной к базальной ХЛ плазмы у здоровых доноров и у больных ХГП, получавших лечение традиционной терапией, АО-терапией и сочетанием АО-терапии с кальцием D_3:
1 – традиционная терапия; 2 – АО-терапия; 3 – сочетание АО-терапии с кальцием D_3;
□ – до лечения, □ – после лечения; * – $p<0,05$ по сравнению с фазой обострения

Наряду с улучшением показателей свободнорадикальных процессов у пациентов, принимавших АО-терапию, быстро исчезали признаки воспаления, слизистая становилась плотнее, приобретая бледно-розовый цвет. На 14-й день лечения более выраженно уменьшилась глубина пародонтального кармана – на 0,8–2,3 мм, в среднем – на 24 %. У больных, леченных традиционной терапией, среднее снижение глубины пародонтального кармана составило 16 % (на 0,2–1,3 мм). Разница между группами является достоверной ($p<0,05$).

Данные положительные изменения сопровождались более значимой и опережающей группу сравнения динамикой стоматологических шкал.

Результаты влияния традиционной терапии, АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D_3 на индекс гингивита PMA представлены на рисунке 29.

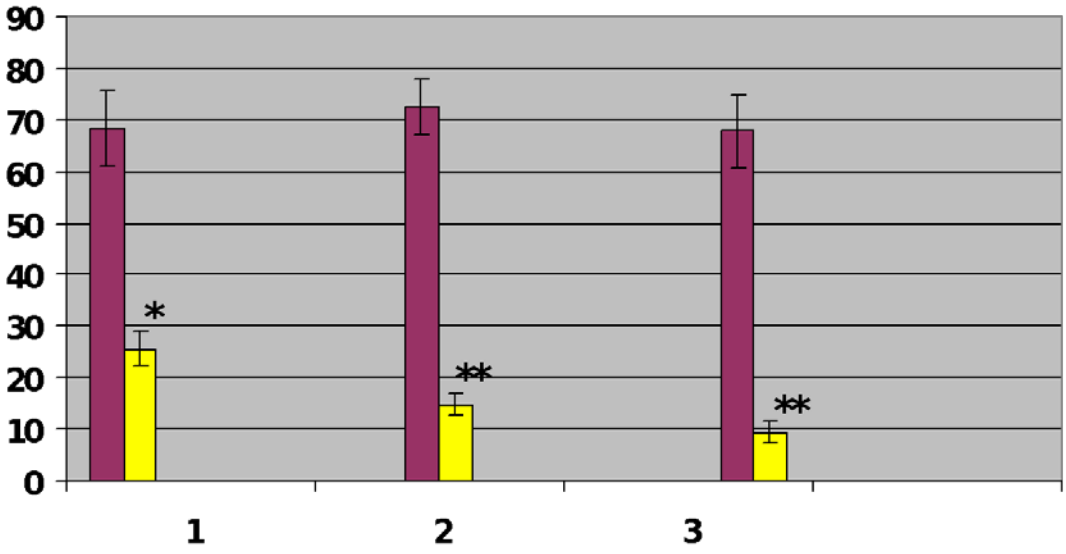

Рисунок 29 – Индекс гингивита РМА (%) у больных ХГП, получавших лечение традиционной терапией, АО-терапией и сочетанием АО-терапии с кальцием D_3:
1 – традиционная терапия, 2 – АО-терапия, 3 – сочетание АО-терапии с кальцием D_3;
□ – до лечения, □ – после лечения; * – $p<0,05$ по сравнению с фазой обострения

У больных ХГП, получавших традиционную терапию (n = 32), индекс гингивита РМА снизился в 2,7 раза ($p < 0,05$), а у больных ХГП, получавших АО-терапию (n = 39) и АО-терапию в сочетании с кальцием D_3 (n = 18), – в 4,9 и 7,2 раза соответственно ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Таким образом, индекс гингивита РМА достоверно больше снижался у больных, получающих АО-терапию и АО-терапию в сочетании с кальцием D_3 (при этом у 37 (94,9 %) пациентов воспалительные явления полностью исчезали), по сравнению с больными, получающими только традиционную терапию (при этом у 6 (18,8 %) больных оставались признаки воспаления различной степени тяжести).

Результаты влияния традиционной терапии, АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D_3 на пародонтальный индекс представлены на рисунке 30.

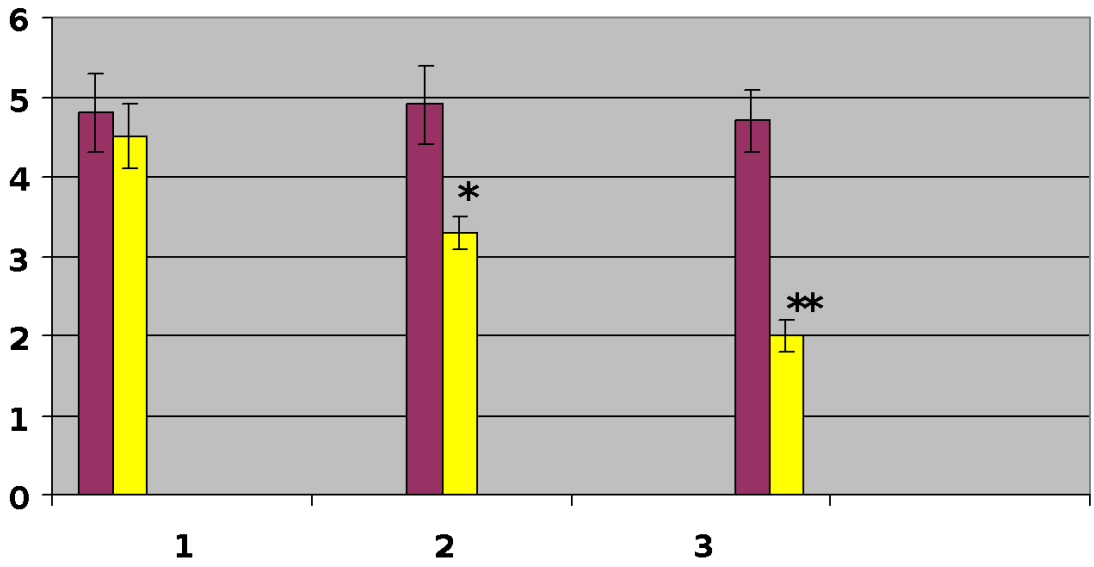

Рисунок 30 – Пародонтальный индекс у больных ХГП, получавших лечение традиционной терапией, АО-терапией и сочетанием АО-терапии с кальцием D_3:
1 – традиционная терапия, 2 – АО-терапия, 3 – сочетание АО-терапии с кальцием D_3;
□ – до лечения; □ – после лечения; * – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

У больных ХГП, получавших традиционную терапию (n = 32), пародонтальный индекс снизился в 1,1 раза ($p > 0,05$), а у больных ХГП, получавших АО-терапию (n = 39) и АО-терапию в сочетании с кальцием D_3 (n = 18), – в 1,5 и 2,4 раза соответственно ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Таким образом, пародонтальный индекс достоверно снижался только у больных, получающих АО-терапию и АО-терапию в сочетании с кальцием D_3.

Результаты влияния традиционной терапии, АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D_3 на индекс гигиены представлены на рисунке 31.

У больных ХГП, получавших традиционную терапию (n = 32), индекс гигиены снизился в 1,2 раза ($p > 0,05$), а у больных ХГП, получавших АО-терапию (n = 39) и АО-терапию в сочетании с кальцием D_3 (n = 18), – в 1,9 и 2,3 раза соответственно ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Таким образом, индекс гигиены достоверно снижался только у больных, получающих АО-терапию и АО-терапию в сочетании с кальцием D_3.

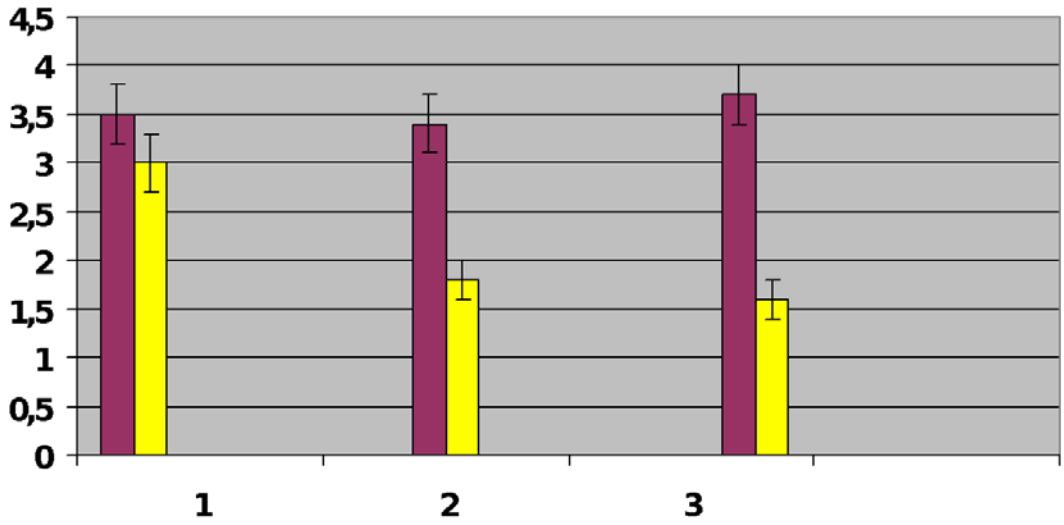

Рисунок 31 – Индекс гигиены у больных ХГП, получавших лечение традиционной терапией, АО-терапией и сочетанием АО-терапии с кальцием D_3:
1 – традиционная терапия; 2 – АО-терапия; 3 – сочетание АО-терапии с кальцием D_3;
□ – до лечения, □ – после лечения; * – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

На 14-й день лечения признаки воспаления не определялись у 32 (82,1 %) пациентов из группы, принимавших АО-терапию. У пациентов, принимавших традиционную терапию, ремиссия к 14-м суткам достигнута у 22 человек (68,8 %; $p < 0,05$), что дало возможность проводить радикальные операции в более ранние сроки и большему числу пациентов.

Анализ и обобщение вышеуказанных данных дают возможность сделать следующие выводы:

а) включение больным ХГП в комплексную терапию АО-терапии приводит наряду с лучшим терапевтическим эффектом к более выраженному снижению ГАФКЛ и ПОЛ и усилению АПАп;

б) более выраженный клинический эффект и значительное снижение ГАФКЛ и ПОЛ на фоне усиления АПАп получены у больных ХГП, получающих дополнительно кальций D_3.

Обнаружив в предыдущих исследованиях, что после проведенного лечения остаются определенные больные, у которых не обнаружено клинического эффекта, а также динамики изменений показателей свободнорадикальных процессов, нам

представилось целесообразным изучить влияние вышеуказанной терапии на больных ХГП в зависимости от тяжести течения.

Результаты влияния традиционной терапии, АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D3 на ПИХЛб у больных ХГП с легким, средним и тяжелым течением представлены на рисунках 32, 22 и 34.

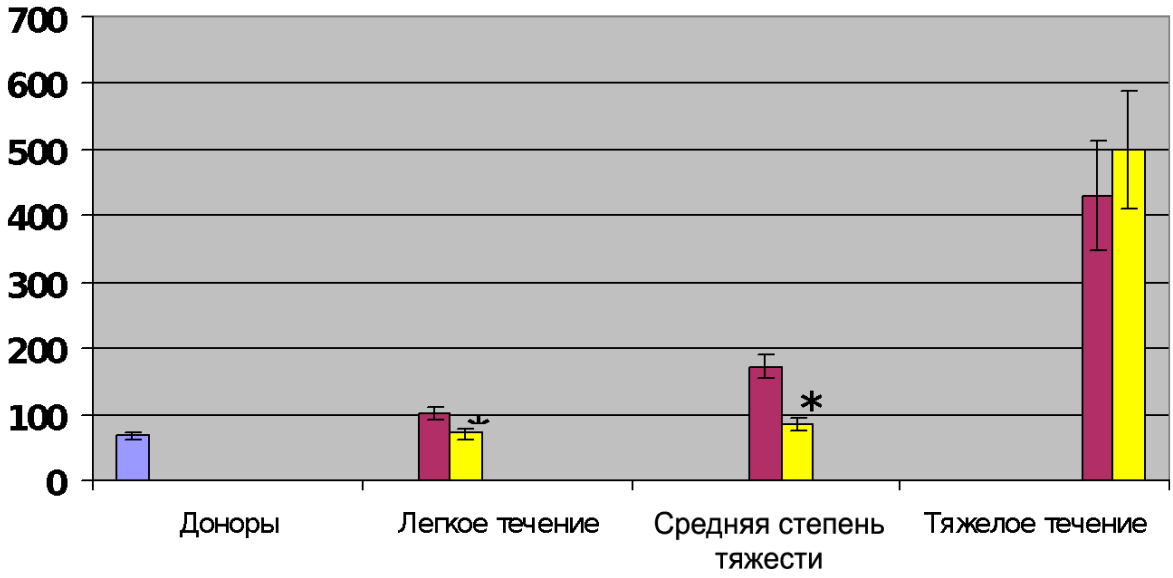

Рисунок 32 – ПИХЛб (мВ/с10^6л) у больных ХГП с легким (n = 9), средним (n = 10) и тяжелым (n = 4) течением, получавших лечение традиционной терапией:
□ – до лечения, □ – после лечения; * – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

У больных с легким течением происходило снижение ПИХЛб как под влиянием традиционной терапии, так и под влиянием АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D_3 (в 1,4, 1,5 и 1,4 раза соответственно; $p < 0,05$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно).

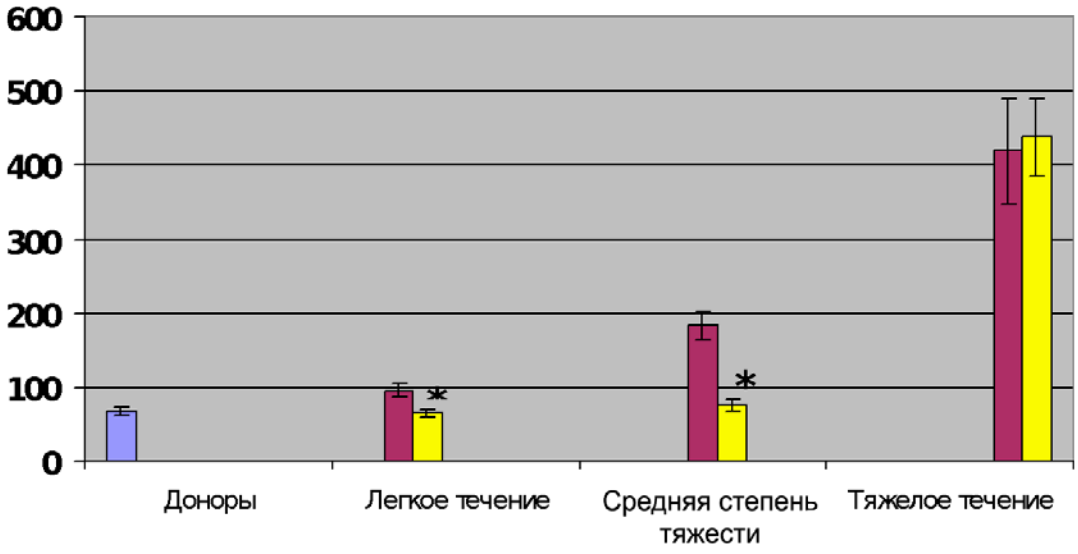

Рисунок 33 – ПИХЛб (мВ/с10^6л) у больных ХГП с легким (n = 9), средним (n = 15) и тяжелым (n = 4) течением, получавших лечение АО-терапией:
□ – до лечения, □ – после лечения; * – p < 0,05 по сравнению с фазой обострения

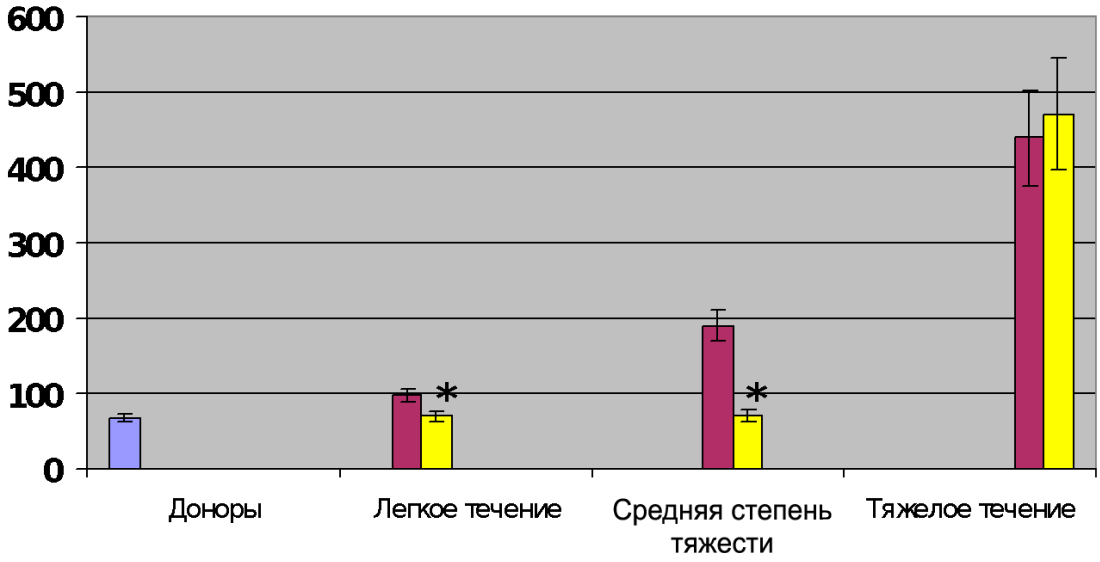

Рисунок 34 – ПИХЛб (мВ/с10^6л) у больных ХГП с легким (n = 6), средним (n = 10) и тяжелым (n = 4) течением, получавших лечение АО-терапией и кальцием D_3:
□ – до лечения, □ – после лечения; * – p < 0,05 по сравнению с фазой обострения

У больных со средним течением также происходило снижение ПИХЛб под влиянием вышеуказанной терапии (в 2,0, 2,4 и 2,7 раза соответственно; p < 0,05, p < 0,05 и p < 0,05 соответственно). Однако совершенно противоположные результаты были получены у больных с тяжелым течением. У всех трех групп

больных (получавших традиционную терапию, АО-терапию и АО-терапию в сочетании с кальцием D_3) происходило увеличение ПИХЛб (в 1,2, 1,1 и 1,1 раза соответственно; все $p > 0,05$). Таким образом, у больных ХГП тяжелого течения происходило увеличение ПИХЛб независимо от получаемой терапии.

Результаты влияния традиционной терапии, АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D3 на ПИХЛс у больных ХГП с легким, средним и тяжелым течением представлены на рисунках 35, 36 и 37.

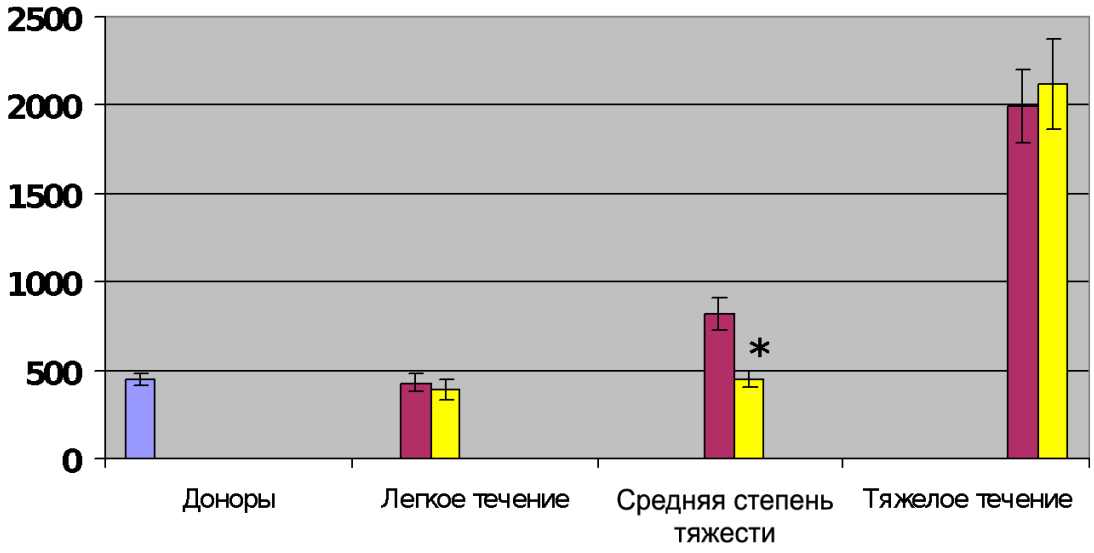

Рисунок 35 – ПИХЛс (мВ/с10^6л) у больных ХГП с легким (n = 9), средним (n = 10) и тяжелым (n = 4) течением, получавших лечение традиционной терапией: □ – до лечения, □ – после лечения; * – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

У больных с легким течением происходило снижение ПИХЛс как под влиянием традиционной терапии, так и под влиянием АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D_3 (в 1,1, 1,2 и 1,2 раза соответственно; однако все $p > 0,05$). У больных со средним течением также происходило снижение ПИХЛс под влиянием выше указанной терапии (в 1,8, 1,9 и 1,9 раза соответственно; $p < 0,05$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Однако совершенно противоположные результаты были получены у больных с тяжелым течением.

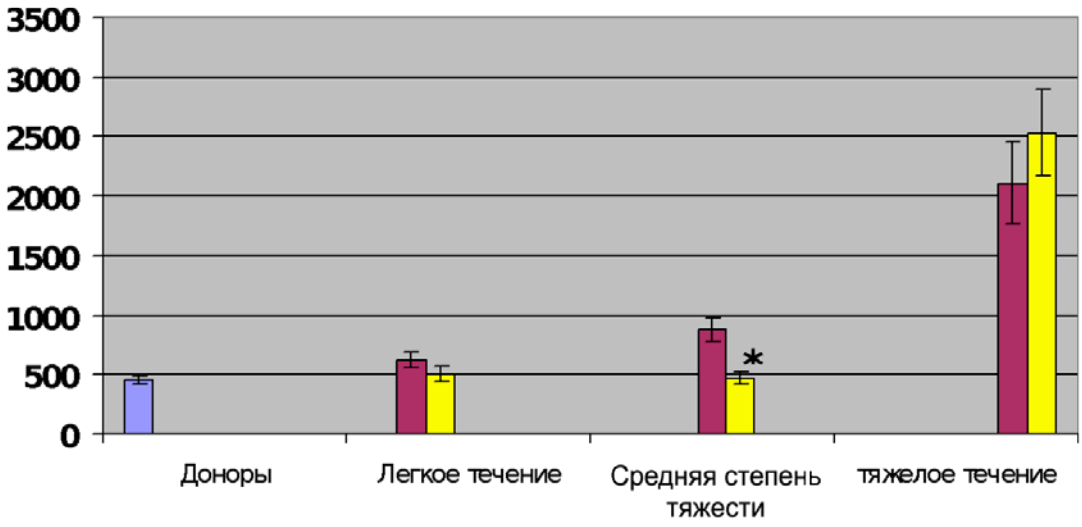

Рисунок 36 – ПИХЛс (мВ/с10^6л) у больных ХГП с легким (n = 9), средним (n = 15) и тяжелым (n = 4) течением, получавших лечение АО-терапией:
□ – до лечения, □ – после лечения; * – p < 0,05 по сравнению с фазой обострения

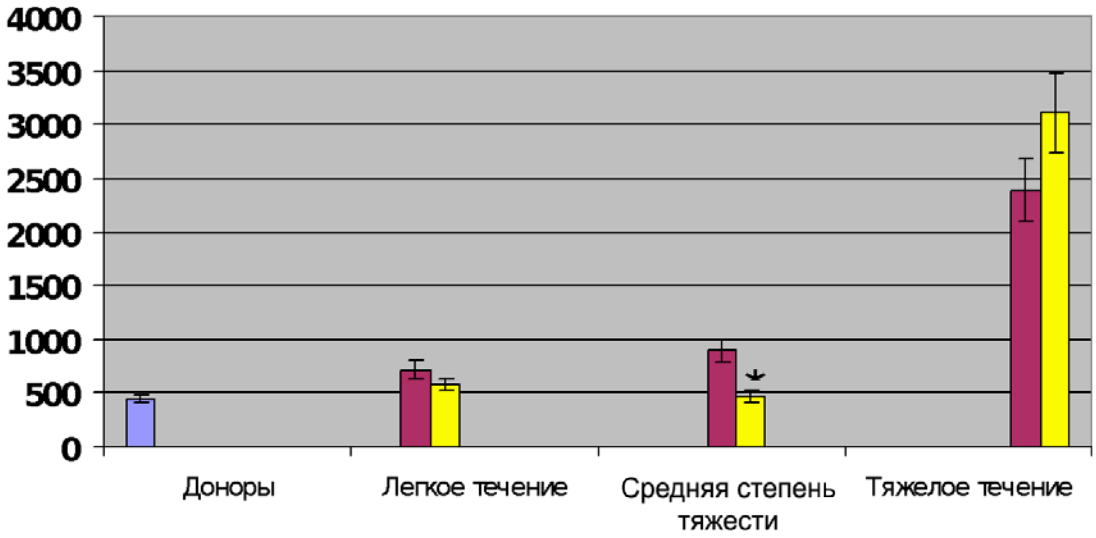

Рисунок 37 – ПИХЛс (мВ/с10^6л) у больных ХГП с легким (n = 6), средним (n = 10) и тяжелым (n = 4) течением, получавших лечение АО-терапией и кальцием D_3:
□ – до лечения, □ – после лечения; * – p < 0,05 по сравнению с фазой обострения

У всех трех групп больных (получавших традиционную терапию, АО-терапию и АО-терапию в сочетании с кальцием D3) происходило увеличение ПИХЛс (в 1,1, 1,2 и 1,3 раза соответственно; все p > 0,05). Таким образом, у больных ХГП тяжелого течения происходило увеличение ПИХЛс независимо от получаемой терапии.

Результаты влияния традиционной терапии, АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D3 на уровень МДАп у больных ХГП с легким, средним и тяжелым течением представлены на рисунках 38, 39 и 40.

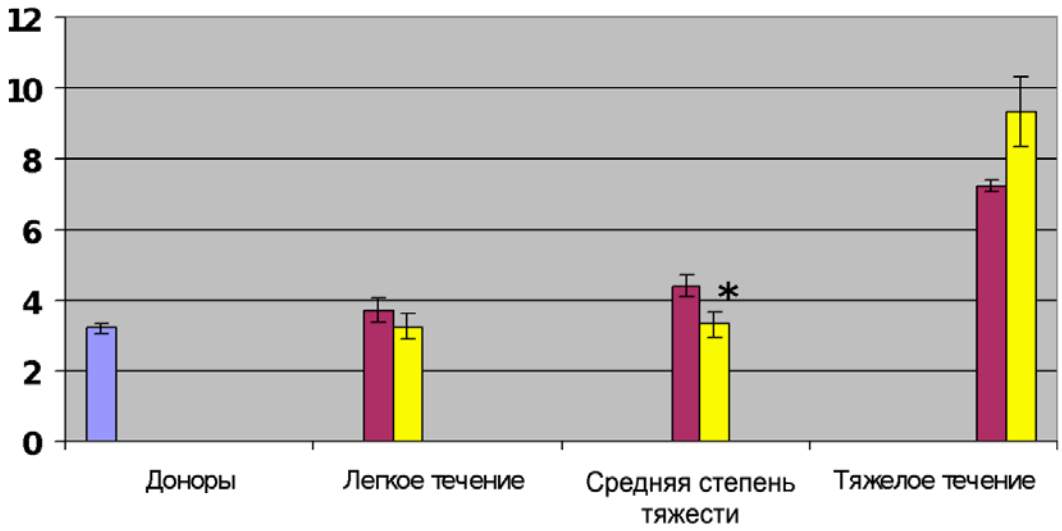

Рисунок 38 – Уровень МДАп (мкМ/л) у больных ХГП с легким (n = 9), средним (n = 10) и тяжелым (n = 4) течением, получавших лечение традиционной терапией:
□ – до лечения, □ – после лечения; * – p< 0,05 по сравнению с фазой обострения

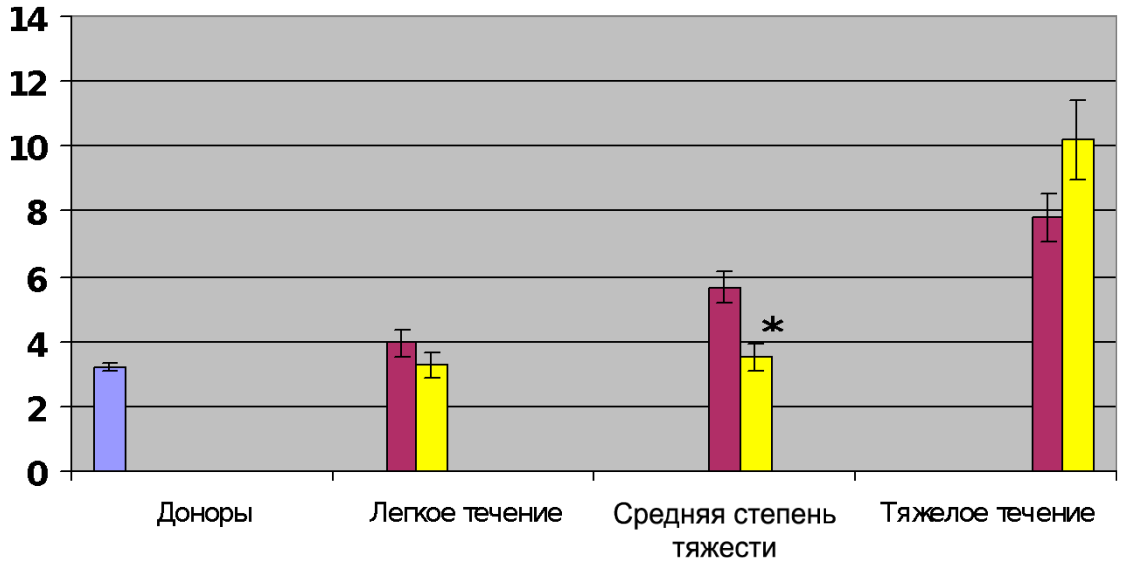

Рисунок 39 – Уровень МДАп (мкМ/л) у больных ХГП с легким (n = 9), средним (n = 15) и тяжелым (n = 4) течением, получавших лечение АО-терапией:
□ – до лечения, □ – после лечения; * – p<0,05 по сравнению с фазой обострения

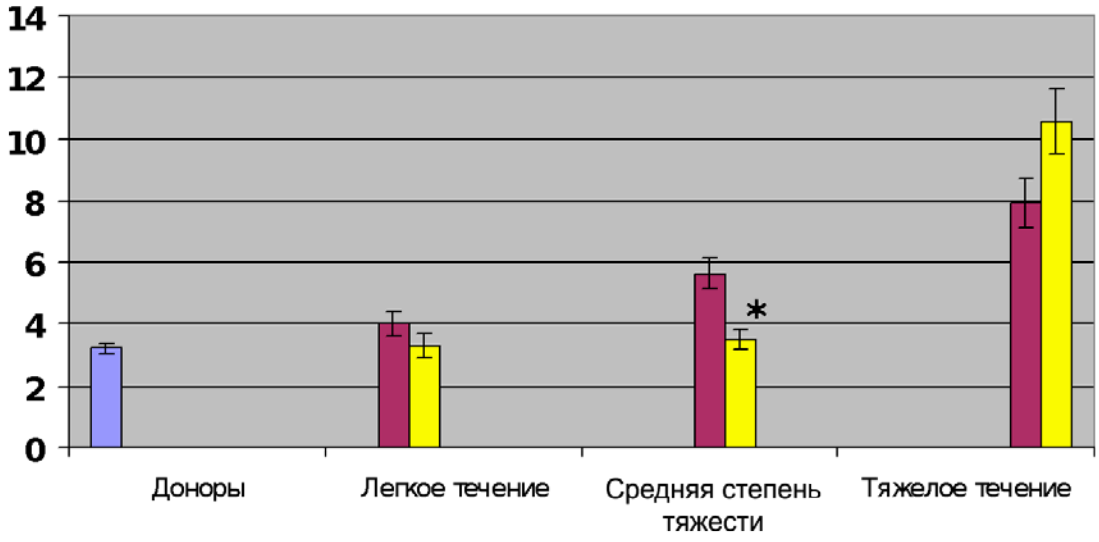

Рисунок 40 – Уровень МДАп (мкМ/л) у больных ХГП с легким (n = 6), средним (n = 10) и тяжелым (n = 4) течением, получавших лечение АО-терапией и кальцием D_3: □ – до лечения, □ – после лечения; * – $p < 0,05$ по сравнению с фазой обострения

У больных с легким течением происходило снижение уровня МДАп как под влиянием традиционной терапии, так и под влиянием АО-терапии и АО-терапии в сочетании с кальцием D_3 (в 1,1, 1,2 и 1,2 раза соответственно; все $p < 0,05$). У больных со средним течением также происходило снижение уровня МДАп под влиянием вышеуказанной терапии (в 1,3, 1,6 и 1,6 раза соответственно; $p < 0,05$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Однако совершенно противоположные результаты были получены у больных с тяжелым течением. У всех трех групп больных (получавших традиционную терапию, АО-терапию и АО-терапию в сочетании с кальцием D3) происходило увеличение уровня МДАп (в 1,3, 1,4 и 1,3 раза соответственно; все $p < 0,05$). Таким образом, у больных ХГП тяжелого течения происходило увеличение уровня МДАп независимо от получаемой терапии.

Кроме того, у больных с тяжелым течением не было клинического улучшения. Признаки воспаления не регрессировали, глубина пародонтального кармана не уменьшалась, не было динамики стоматологических шкал.

Таким образом, у больных с тяжелым течением антиоксидантная терапия не приводила к клиническому улучшению, а также к снижению показателей свободнорадикальных процессов.

В связи с этим мы пришли к выводу, что таким пациентам показано хирургическое лечение, включающее кюретаж пародонтальных карманов, пародонтальные лоскутные операции и удаление зубов.

У больных с тяжелым течением пародонтита после проведения хирургических манипуляций показатель в единицах Хаунсфилда увеличивался постепенно, на 90-е сутки в среднем в 3,2.

Данные анализа конусно-лучевой компьютерной томографии с помощью определения плотности костной ткани в единицах Хаунсфилда говорят о том, что плотность костной ткани увеличивается быстрее при применении у больных с тяжелой степенью хронического генерализованного пародонтита хирургических методов лечения. Это является косвенным признаком успешности проводимых манипуляций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пародонтит представляет собой воспаление тканей пародонта, характеризующееся прогрессирующей деструкцией пародонта и кости. Этиопатогенез воспалительных заболеваний пародонта окончательно не установлен. Доказано, что без бляшки не бывает пародонтита. В настоящее время считается, что основной этиологический фактор развития болезней пародонта – это микробы и их токсины. Основной патогенетический фактор – воспаление, возникающее в ответ на инвазию пародонтопатогенной микрофлоры в ткани пародонта, выраженность которого зависит от ряда системных и местных факторов.

На сегодняшний день общепризнанным мнением является то, что под влиянием экзогенных или эндогенных факторов происходит активация находящихся в зубном налете микроорганизмов, которые замещают другие бактерии [194, 203]. Таким образом, изменения защитных сил организма, локальные изменения кислотно-щелочного равновесия, гипоксия, анаэробная ниша и др. делают среду удобной для размножения патогенных бактерий, что и вызывает увеличение активности оппортунистической инфекции и способствует развитию воспалительных заболеваний пародонта.

Зубная бляшка, как один из главных инструментов воздействия микроорганизмов на пародонт, скапливается в придесневых областях и межзубных промежутках.

При пародонтите наблюдается гиперактивация лейкоцитов, макрофагов и тромбоцитов. Процесс накопления в очагах воспаления гиперактивированных лейкоцитов и тромбоцитов является основой развития деструкции тканей.

Активированные лейкоциты выделяют АФК в большом количестве, которые, в свою очередь, вызывают повреждение пародонта как непосредственно, так и через инициацию СПОЛ. В результате изменения кислотности среды нарушается созревание остеобластов и активизируется образование остеокластов [97, 127, 214].

В результате проведенных экспериментов было выявлено, что в слюне крыс с моделированным пародонтитом происходит увеличение общего белка вследствие воспаления и щелочной фосфатазы вследствие цитолиза с одновременным увеличением содержания МДА и снижением активности каталазы, что свидетельствует об активизации СРП и снижении АО-защиты. Наряду с этим у крыс с моделированным пародонтитом снижается содержание белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов, что свидетельствует о преобладании катаболизма при воспалении.

Аналогичные данные были получены и у больных с ХГП. В слюне было выявлено увеличение белка, ЩФ и содержания МДА при одновременном снижении каталазы. У этих же больных в крови были увеличены как ПИХЛб и ПИХЛс, так и уровень МДАп и снижена АПАп.

Таким образом, патогенез ХГП можно представить в виде рисунка 41, с. 96. При низком уровне гигиены полости рта, недостаточном самоочищении зубов, изменении количественного и качественного состава и повышении патогенности микрофлоры полости рта происходит усиление патогенного потенциала зубной бляшки. Микроорганизмы могут влиять на пародонт через выделение токсинов: экзотоксинов, метаболитов, эндотоксинов и энзимов.

Высвобождаемые ферменты способны оказывать литический эффект на соединительнотканый волоконный каркас пародонта (коллагеназа, протеаза), эпителиальные структуры (кератаза), поверхностные структуры клеток (нейраминидаза). Особенно это происходит при ослаблении общих защитных факторов организма (атеросклеротическое поражение сосудов, нарушение нейро-гуморальной регуляции, изменение иммунологической реактивности, заболевания внутренних органов, хроническое психоэмоциональное перенапряжение, интоксикации, гипо- и авитаминозы, генетическая предрасположенность) и при ослаблении местных защитных факторов пародонта (местные травматические факторы, функциональная перегрузка или недостаточность тканей пародонта, аномалии развития зубочелюстной системы, качественные и количественные изменения слюны и ротовой жидкости).

Рисунок 41 – Процесс возникновения ХПГ

Данные вещества активизируют лейкоциты, которые начинают усиленно генерировать АФК. АФК сами по себе вызывают повреждение и воспаление пародонта, а также через инициирование СПОЛ. Эти процессы происходят на фоне снижения АО-защиты.

Выявленные изменения СРП обосновывают потребность назначения антиоксидантных лекарств пациентам с ХГП в самые ранние сроки заболевания.

Применение АО-терапии у крыс приводило к снижению содержания МДА и активации каталазы слюны, а также восстановлению уровня белка. Регулятор кальциево-фосфорного обмена более выраженно снижал повышенную активность щелочной фосфатазы. Комбинированное введение смеси АО-терапии и регулятора кальциево-фосфорного обмена полностью нормализовало биохимические показатели слюны крыс с пародонтитом: уровень белка, активность щелочной фосфатазы, каталазы и уровня МДА.

АО-терапия приводила к увеличению уровня общего белка, коллагена и эластина. Введение крысам с пародонтитом регулятора кальциево-фосфорного обмена также приводило к повышению содержания белка и коллагена в тканях. Регулятор кальциево-фосфорного обмена не оказал влияния на уровень эластина и сульфатированных гликозаминогликанов. Комбинированное введение регулятора кальциево-фосфорного обмена и АО-терапии полностью нормализовало выявленные патологические изменения в тканях десны крыс с пародонтитом.

Анализируя применение АО-терапии у больных с ХГП, можно отметить ее выраженный эффект как на ГАФКЛ, так и на ПОЛ и АО-защиту. Важно отметить, что влияние АО-терапии зарегистрировано как на 14-е сутки, так и на 30-е сутки. Это свидетельствует о длительно текущих незатухающих процессах окислительного стресса у этих пациентов.

Положительная динамика параметров оксидантного стресса коррелировала с улучшением клинической картины заболевания и результатов лечения.

Однако у больных с тяжелым течением антиоксидантная терапия не приводила к клиническому улучшению, а также к снижению показателей свободнорадикальных процессов.

В связи с этим мы пришли к выводу, что им показано хирургическое лечение, включающее кюретаж пародонтальных карманов, пародонтальные лоскутные операции и удаление зубов.

У больных с тяжелым течением ХГП после проведения хирургических манипуляций показатель в единицах Хаунсфилда увеличивался постепенно,

на 90-е сутки в среднем в 3,2 раза. Данные анализа конусно-лучевой компьютерной томографии с помощью определения плотности костной ткани в единицах Хаунсфилда говорят о том, что плотность костной ткани увеличивается быстрее при применении у больных с тяжелой степенью ХГП хирургических методов лечения. Это является косвенным признаком успешности проводимых манипуляций.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. В слюне крыс с моделированным пародонтитом регистрируется достоверное увеличение содержания общего белка, щелочной фосфатазы и малонового диальдегида в 1,2, 2,6 и 2,8 раза соответственно, снижение активности каталазы в 2,5 раза, что свидетельствует о росте воспалительного и свободнорадикальных процессов на фоне снижения антиоксидантной защиты при обострении пародонтита. В ткани десны крыс наблюдается снижение уровня общего белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов в 2,8, 1,5, 1,6 и 1,3 раза соответственно, свидетельствуя о преобладании катаболических процессов в развитии воспаления пародонта.
2. Применение антиоксидантной терапии вызывает регресс воспаления и нормализацию свободнорадикальных процессов с усилением антиоксидантной защиты в слюне и ткани десны крыс с моделированным пародонтитом (в слюне уменьшается уровень белка в 1,2 раза, малонового диальдегида в 1,8 раза, увеличивается активность каталазы в 2,5 раза; в десне растёт уровень белка, коллагена, эластина в 2,3, 1,2, 1,4 раза соответственно). Использование регулятора кальциево-фосфорного обмена приводит к нормализации содержания белка в 1,2 раза и активности щелочной фосфатазы в 1,5 раза в слюне, увеличению белка в 2,1 раза и коллагена в 1,4 раза в тканях десны. Полноценная нормализация показателей слюны и ткани десны крыс с пародонтитом регистрируется при комбинированном назначении кальциево-фосфорной и антиоксидантной терапии.
3. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в фазе обострения в слюне содержание белка, щелочной фосфатазы и малонового

диальдегида увеличивается в 1,9, 2,2 и 1,5 раза соответственно и снижается активность каталазы в 1,1 раза, что демонстрирует развитие выраженной воспалительной реакции и цитолиза на фоне усиления свободнорадикальных процессов и снижения антиоксидантной активности; в плазме крови происходит закономерное повышение базального и стимулированного показателя интенсивности хемилюминесценции, малонового диальдегида в плазме крови по сравнению с нормой в 1,6, 3,9 и 1,4 раза соответственно на фоне достоверного снижения антиперекисной активности плазмы в 2,1 раза. Одновременно увеличиваются показатели личностной и ситуационной тревожности, а также депрессии. В фазе ремиссии эти показатели нормализуются, однако не достигают нормы.

4. При нарастании тяжести течения заболевания показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, перекисного окисления липидов увеличиваются, антиперекисная активность плазмы снижается, коррелируя с ростом показателей тревоги и депрессии. У пациентов с тяжелым течением ситуационная и личностная тревожность, а также депрессия в 1,5 раза выше, чем у пациентов с легким течением хронического генерализованного пародонтита.
5. Включение пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом в схему лечения антиоксидантной терапии приводит, наряду с лучшим психофизиологическим и клиническим эффектом, к более выраженному снижению показателей генерации активных форм кислорода, перекисного окисления липидов и усилению антиперекисной активности плазмы; более выраженный клинический эффект и значительное снижение свободнорадикальных процессов на фоне усиления антиперекисной активности плазмы наблюдаются у пациентов, получающих дополнительно регулятор кальциево-фосфорного обмена.
6. При тяжелом течении хронического генерализованного пародонтита, в отличие от пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания, антиоксидантная терапия не приводит к значимому психофизиологическому

и клиническому улучшению, а также снижению показателей свободнорадикальных и воспалительных процессов, что обосновывает целесообразность хирургического лечения. Проведение хирургических манипуляций в составе комплексного лечения тяжелого течения заболевания сопровождается улучшением клинической картины с увеличением плотности костной ткани на 90-е сутки в среднем в 3,2 раза.

Практические рекомендации

1. Слюна может быть использована как объект исследования для определения маркеров воспаления, свободнорадикальных процессов и антиоксидантного статуса у больных хроническим генерализованным пародонтитом. Исследуя данные маркеры в слюне, можно определить фазу заболевания, тяжесть течения и эффективность проводимой терапии. Данный метод является неинвазивным и доступен для использования в широкой клинической практике.

2. Больным с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней тяжести рекомендуется в традиционную терапию включать антиоксиданты для снижения уровня свободнорадикальных процессов и усиления антиоксидантной защиты, регулятор кальциево-фосфорного обмена (особенно в комбинации с антиоксидантами) для увеличения плотности костной ткани.

3. Больным с тяжелым течением хронического генерализованного пародонтита при неэффективности консервативной терапии, включая антиоксидантную терапию, показано хирургическое лечение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО – антиоксидант, антиоксидантный

АПАп – антиперекисная активность плазмы

АФК – реактивные (активные) формы кислорода

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГАФКЛ – генерация активных форм кислорода лейкоцитами

ИГ – индекс гигиены Федорова–Володкина

МДА – малоновый диальдегид

МДАп – содержание малонового диальдегида в плазме крови

ПИ – пародонтальный индекс

ПИХЛ – показатель интенсивности хемилюминесценции

ПИХЛб – базальный показатель интенсивности хемилюминесценции

ПИХЛс – стимулированный показатель интенсивности хемилюминесценции

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

САР – супероксидный анион радикал

СОД – супероксиддисмутаза

СПОЛ – свободнорадикальное перекисное окисление липидов

СРП – свободнорадикальные процессы

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ХЛ – хемилюминесценция

ЩФ – щелочная фосфатаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агрессивный пародонтит: характеристика, клиника, диагностика, алгоритмы лечения. Клиническое наблюдение / Е. В. Леонова, Н. Е. Абрамова, С. А. Туманова [и др.] // Институт стоматологии. – 2018. – № 1 (78). – С. 34–36.
2. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении пародонтита / П. В. Иванов, И. В. Маланьин, А. В. Стоматов и [др.] //Фундаментальные исследования. – 2008. – №. 11. – С. 23–27. – URL: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=3889 (дата обращения 04.09.2019).
3. Бельских О. А. Особенности клинического течения и лечение стоматологических заболеваний при хронической болезни почек : спец. 14.01.14 «Стоматология» : дис. … канд. мед. наук / Бельских Ольга Андреевна ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2016. – Место защиты: Первый Санкт-Петербургский гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова.
4. Болевич С. Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы : патогенетические, клинические и терапевтические аспекты : монография / С. Б. Болевич. – Москва : Медицина, 2006. – 253 с. ; ил. – ISBN 5-225-03944-8.
5. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, Г. М. Франк. – Москва : Наука, 1972. – С. 220.
6. Волкова О. В. Основы гистологии с гистологической техникой / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. – Москва : Медицина, 1971. – С. 271.
7. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции) / С. А. Румянцева, В. А. Ступин, В. В. Афанасьев [и др.]. – Москва : Медицинская книга, 2010. – 174 с. – ISBN 978-5-86093-409-2.

8. Галиуллина Э. Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза (обзор литературы) / Э. Ф. Галиуллина // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 2 (83). – С. 21–24.
9. Генерализованный пародонтит и дентальная имплантация: проблемы и пути решения / М. К. Искакова, Р. Н. Жартыбаев, А. К. Тлеубаев [и др.] // Вестн. КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2015. – №. 4. – С. 25–27.
10. Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острого нарушения мозгового кровообращения / С. А. Румянцева, Е. В. Силина, А. С. Орлова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. Т. 6. №. 4. С. 26–29. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=18367273 (дата обращения 04.09.2019).
11. Григорович Э. Ш. Хронический генерализованный пародонтит: клинико-морфологические и молекулярно-генетические основы гетерогенности заболевания, обоснование прогноза и персонификация терапии : автореф. дис. … д-ра мед. наук / Григорович Эльмира Шадидовна. – Москва, 2016. – 48 с.
12. Евдокимов А. И. Пародонтоз / А. И. Евдокимов. – Москва : Наука, 1967. – С. 4–10.
13. Ефимова А. С. Сахарный диабет и пародонтит как факторы риска по отношению друг к другу / А. С. Ефимова, Е. В. Волобуева // Стоматология славянских государств: сб. трудов IX междунар. научно-практ. конф., посвященной 140-летию Белгородского гос. нац. исследовательского ун-та. – Белгород : БелГУ, 2016. – С. 155–157.
14. Жданов М.С. Пародонтит / М. С. Жданов, А. З. Мамедханов // Студенческий вестник. – 2018. – № 13–2 (33). – С. 34–38.
15. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинико-диагностические и лечебные аспекты: учебно-метод. пособие / О. О. Янушевич, В. М. Гринин, В. А. Почтаренко [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-миедиа, 2010. – (Библиотека врача-специалиста. Стоматология).

16. Заболевания сердца и пародонтит в реальной клинической практике / С. В. Солодовникова, А. М. Литвяков, О. И. Данилова [и др.] // Боткинские чтения. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 247–248.
17. Индексы гигиены полости рта // StudFiles. – URL: https://bit.ly/2lwLW5J (date of access: 05.09.2019).
18. Ипполитов Е. В. Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандида-ассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии / Е. В. Ипполитов, Л. В. Диденко, В. Н. Царев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. –Т. 60, № 12. – С. 59–64.
19. Капранова В. В. Пародонтит как актуальная проблема стоматологии / В. В. Капранова, Р. И. Асадов, В. Д. Дорохова // Стоматология славянских государств: сб. трудов X Междунар. научно-практ. конф., посвященной 25-летию ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа». – 2017. – С. 196–199.
20. Карачунова А. И. Воспалительные заболевания пародонта как актуальная проблема современной стоматологии / А. И. Карачунова // Наука, образование, общество: тенденции и перспективы развития : сборник материалов VII Междунар. науч.-практич. конф. (Чебоксары, 24 сент. 2017). – Чебоксары, 2017. – С. 40–41.
21. Комплексное лечение генерализованного пародонтита тяжелой степени с применением депульпирования зуба / А. В. Цимбалистов, Э. Д. Сурдина, Г. Б. Шторина и [др.]. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2008. –.109 с. – ISBN 978-5-299-00381-9.
22. Конопля А. И. Местный иммунный и оксидантный статус при хроническом периодонтите в стадии обострения / А. И. Конопля, Д. Д. Голдобин, А. Л. Локтионов. – DOI 10.17116/stomat201796326-29 // Стоматология. – 2017. – № 96(3). – С. 26–29. – URL: https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2017/3/1003917352017031026 (дата обращения 04.09.2019).

23. Критические состояния в клинической практике / С. А. Румянцева, В. А. Ступин, В. В. Афанасьев [и др.]. – Москва : Медицинская книга, 2010. – 639 с. – ISBN 978-5-86093-408-4.
24. Курякина Н. В. Заболевания пародонта / Н. В. Курякина, Т. Ф. Кутепова. – Москва : Медицинская книга, 2003. – С. 161. – ISBN 5-86093-038-0.
25. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. – Москва : Медицина, 1987. – С. 58–60.
26. Логинова Н. Н. Патофизиология пародонта / Н. Н. Логинова, А. И. Воложин. – Москва : Московский мед. стоматол. ин-т, 1995. – 108 с.
27. Лукиных Л. М. Болезни пародонта. Клиника, диагностика, лечение и профилактика / Л. М. Лукиных, Е. Н. Жулев, И. Н. Чупрунова. – Нижний Новгород : НГМА, 2005. – С. 322. – ISBN 5-7032-0563-8.
28. Медицинские лабораторные технологии : справочник : в 2 т. Т. 2 / Под ред. А. И. Карпищенко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : Интермедика, 2002. – Т. 2. – 600 с. – ISBN 5-89720-039-4.
29. Меньшиков В. В. Клиническая лабораторная аналитика : в 3 т. Т. 2. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / В. В. Менщиков. – Москва : Лабинформ-РАМЛД, 1999. – 352 с. – ISBN 5-89429-003-1.
30. Методы исследований в профпатологии / Под ред. О. Г. Архиповой. – Москва : Медицина, 1988. – С. 156–170.
31. Мюллер Х. П. Пародонтология / Х. П. Мюллер. – Львов : ГалДент, 2004. – 256 с.
32. Низов А. А. Пародонтит и диабет: двусторонняя связь / А. А. Низов, Т. А. Оганнисян // Центральный научный вестник. – 2018. – Т. 3, № 9 (50). – С. 32–33.
33. Ордян Л. Л. Применение препарата цитофлавина в комплексной терапии хр. генерализованного пародонтита : спец. 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология», 14.01.14 «Стоматология» : дис. … канд. мед. наук / Ордян Лёва Леонидович ; Кубанский гос. мед. ун-т. – Старая Купавна, 2013 – 134 с. – Место защиты: Всерос. науч. центр по безопасности биол. актив. веществ.

34. Особенности свободнорадикальных процессов у коморбидных больных с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой / А. С. Орлова, Е. В. Силина, С. А. Румянцева [и др.]. – DOI 10.14412/2074-2711-2014-2S-34–41 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №. 6(2S). – С. 34–41. – URL: https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/422?locale=ru_RU (дата обращения 04.09.2019).

35. Оценка локального иммунитета полости рта при традиционной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Н. А. Васильева, А. И. Булгакова, Э. А. Имельбаева [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2018. Т. 14, № 3. – С. 11–16.

36. Пародонтит / Под ред. проф. Л. А. Дмитриевой. – Москва : МЕДпресс-информ, 2007. – 504 с. : ил. – ISBN 5-98322-305-4.

37. Пародонтит и соматические заболевания / Т. Р. Сутаева, С. Р. Минкаилова, П. Р. Багатаева [и др.] // Стоматология большого Урала на рубеже веков (К 100-летию Пермского гос. мед. ун-та им. академика Е. А. Вагнера: материалы всерос. конгресса ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. – 2015. – С. 104–108.

38. Пародонтит как вероятный фактор риска прогрессирования атеросклероза / Д. Ю. Крючков, И. Г. Романенко, О. Н. Крючкова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – № 3 (34). – С. 58–60.

39. Пародонтит как показание к операции удаления зуба. Распространенность пародонтита у лиц разных возрастных категорий / М. А. Камышан, Н. Н. Письменова, А. В. Ярошкевич [и др.] // Современные методы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний (К 25-летию общ. организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края»): сб. – 2018. – С. 280–283.

40. Пародонтит. XXI век: Руководство для врачей / К. Г. Гуревич, Л. А. Дмитриева, Л. М. Теблоева [и др.] ; под ред. О. О. Янушевича, Л. А. Дмитриевой, З. Э. Ревазовой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 482 с.

41. Петрович Ю. А. Резидуальный индекс слюны для оценки влияния антиоксидантов на баланс свободнорадикального окисления

и антиоксидантной защиты при воспалении тканей полости рта / Ю. А. Петрович, Т. В. Сухова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. – № 3. – С. 16–17.

42. Применение синтетического гидроксиапатита для обтурирования дентинных трубочек после одонтопрепарирования в эксперименте / А. А. Гонибова, М. А. Дзаурова, М. П. Саулин и [др.] // Российская стоматология. – 2017 – № 1 – С. 67–68. URL: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2017/1/1207264062017011066 (дата обращения 04.09.2019).
43. Прогностическая ценность свободнорадикальных процессов при остром нарушении мозгового кровообращения на фоне сосудистой коморбидности / Е. В. Силина, С. А. Румянцева, В. А. Ступин [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9. №. 4(47). – С. 84–85.
44. Просвирова Е. П. Изменение показателей СРО и АОЗ в смешанной слюне и десневой жидкости у пациентов с ХПГ в результате дополнительной антиоксидантной терапии мексидолом / Е. П. Просвирова, Л. А. Дмитриева, В. Л. Серенков // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины. – 2004. – С. 311—312. – URL: http://medtelecom.ru/wp-content/uploads/2014/01/silina/stomat3.pdf (дата обращения 04.09.2019).
45. Роль бактерий при заболеваниях пародонта / О. П. Перебейнос, П. Ю. Островский, С. И. Бойцанюк [и др.] // Молодий вчений. – 2015. – № 2–6 (17). – С. 648–651.
46. Смиян С. И. Генерализованный пародонтит и ревматоидный артрит: иммунологические аспекты взаимоотягощения / С. И. Смиян, И. П. Мазур, И. И. Билозецкий // Патологія. – 2014. – № 3 (32). – С. 16–21.
47. Состав микрофлоры корневых каналов и пародонтальных карманов у пациентов с диагнозом пародонтит тяжелой степени / А. В. Митронин, О. П. Дашкова, Д. Т. Галиева [и др.] // Стоматология – наука и практика, перспективы развития: материалы научно-практ. конф., посвященной 90-летию со дня рождения Л. П. Иванова (в рамках Всерос. студ. олимпиады с междунар. участием «Стоматология Юга-2017»). – 2017. – С. 112–113.

48. Состояние иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите / В. В. Масляков, Н. Л. Ерокина, А. В. Ильюхин [и др.] // Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – № 2 (38). – С. 105–109.

49. Сутаева Т. Р. Пародонтит у больных зобом в фазе эутиреоза / Т. Р. Сутаева, А. И. Абдураханов, Л. М. Магомедова // Актуальные вопросы клинической стоматологии: сб. научных работ. – 2015. – С. 187–189.

50. Теблоева Л. М. Остеоиммунология и пародонтит / Л. М. Теблоева, К. Г. Гуревич // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т. 58, № 3. – С. 67–72.

51. Терапевтическая стоматология : учебник для вузов. В 3 ч. / Под ред. Г. М. Барера. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Ч. 2. – 236 с. – ISBN 978-5-9704-2630-2.

52. Трухан Д. И. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? / Д. И. Трухан, Л. Ю. Трухан // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 73–79.

53. Улитовский С. Б. Проблемы пародонтологии и современные пути их решения / С. Б. Улитовский, Е. С. Алексеева, А. А Васянина // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 3 (76). – С. 33–36.

54. Хадыева М. Н. Хронический генерализированный пародонтит: сорбционно-аппликационная терапия и зубочелюстной тренинг / М. Н. Хадыева, С. С. Ксембаев. – Казань : Бриг, 2015. – 135 с.

55. Хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит: общие истоки, последовательный переход? (дискуссия) / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, М. М. Нестерова [и др.] // Вестн. Смоленской гос. мед. академии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 198–205.

56. Хронический генерализованный пародонтит как фактор риска развития хронической обструктивной болезни легких тяжелого течения / В. Ю. Чеснокова, Е. А. Волков, А. Г. Малявин // Доктор.Ру. – 2015. – № 3–4 (104–105). – С. 22–24.

57. Хронический генерализованный пародонтит: пролиферативная активность многослойного плоского эпителия десны / Е. М. Сперанская (Николаева), Н. Н. Голубцова, Л. Р. Мухамеджанова // Морфология в теории и практике: материалы Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 95-летию со дня рождения д-ра мед. наук, проф. Д. С. Гордон. – 2017. – С. 227–231.

58. Цепов Л. М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы) / Л. М. Цепов, Е. Л. Цепова, А.Л. Цепов // Пародонтология. – 2014. – Т. 19, № 3 (72). – С. 3–6.

59. Шилов А. М. Взаимосвязи дисбиоза пищеварительного тракта (пародонтит, энтероколит), атерогенной дислипидемии и нарушений углеводного обмена на ранних этапах метаб / А. М. Шилов, Н. Б. Петрухина, А. А. Марьяновский // Лечащий врач. – 2016. – № 2. – С. 7.

60. Ювенильный пародонтит – видовая принадлежность выделенных микроорганизмов / А. К. Абдрахманов, Е. В. Мамаева, Г. Ю. Яковлева [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 3 (58). – С. 4–9.

61. Янушевич О. О. Состояние тканей пародонта у населения в возрасте 35–44 лет в регионах России / О. О. Янушевич, И. Н. Кузьмина // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 43–45.

62. Ярмошук И. Р. Биохимические изменения под влиянием хирургического лечения больных генерализованный пародонтит с остеопенией / И. Р. Ярмошук, М. В. Тарнавская, Ю. И. Солоджук // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2016. – № 10–4 (18). – С. 64–69.

63. A cohort study of the impact of tooth loss and periodontal disease on respiratory events among COPD subjects: modulatory role of systemic biomarkers of inflammation. – DOI 10.1371/journal.pone.0068592 / S. P. Barros, R. Suruki, Z. G. Loewy, J. D. Beck, S. Offenbacher // PLoS ONE. 2013. – Vol. 8(8). URL: https://www.researchgate.net/publication/255957895_A_Cohort_Study_of_the_Impact_of_Tooth_Loss_and_Periodontal_Disease_on_Respiratory_Events_among

_COPD_Subjects_Modulatory_Role_of_Systemic_Biomarkers_of_Inflammation (date of accesses 04.09.2019).

64. A periodontal pathogen Treponema denticola hijacks the Fusobacterium nucleatum-driven host response / J. E. Shin, K. J. Baek, Y. S. Choi [et al.] // Immunology and Cell Biology. – 2013. – Vol. 91. – P. 503–510.

65. Abou Sulaiman A.E. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis / A. E. Abou Sulaiman, R. M. Shehadeh. – DOI 10.1902/jop.2010.100173 // Journal of Clinical Periodontology. – 2010. – Vol. 81(11), P. 1547–1554. – https://www.researchgate.net/publication/44693597_Assessment_of_Total_Antioxidant_Capacity_and_the_Use_of_Vitamin_C_in_the_Treatment_of_Non-Smokers_With_Chronic_Periodontitis (date of access: 04.09.2019).

66. Acceleration of purine degradation by periodontal diseases / V. M. Barnes, R. Teles, H. M. Trivedi, W. Devizio, T. Xu, M. W. Mitchell [et al.] // Journal of Dental Research. – 2009. – Vol. 88. – P. 851–855.

67. Acquisition of complement inhibitor serine protease factor I and its cofactors C4b-binding protein and factor H by Prevotella intermedia / S. Malm [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0034852 // PLoS One. – 2012. Vol. 7(4). – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22514678 (date of access: 03.09.2019).

68. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand / Y. Y. Kong, U. Feige, I. Sarosi [et al.] // Nature. – 1999. – Vol. 402. – P. 304–309.

69. Activation of the NADPH oxidase involves the small GTP-binding protein p21rac1 / A. Abo, E. Pick, A. Hall [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-31218-7www.nature.com // Nature. – 1991. – Vol. 353. P. 668–670. – URL: https://www.researchgate.net/publication/327208245_1SCIENtIFICREPORTS_2018_812784_DOI101038s41598-018-31218-7wwwnaturecomscientificreportsElectrophilic_nitroalkene-tocopherol_derivatives_synthesis_physicochemical_characterization_and_evaluation_of_ant (date of access: 04.09.2019).

70. Activation of the STAT1 Pathway Accelerates Periodontitis in Nos3-/- Mice / W. Wei, X. Xiao, J. Li [et al.] // Journal of Dental Research. – 2019. – Vol. 98 (9). – P. 1027–1036.

71. Age-dependent increases in interstitial collagenase and MAP Kinase levels are exacerbated by superoxide dismutase deficiencies / J. Dasgupta, S. Kar, H. Van Remmen, J. A. Melendez // Experimental Gerontology. – 2009. – Vol. 44. – P. 503–510.

72. Alagl A. S. Ascorbic acid: new role of an age-old micronutrient in the management of periodontal disease in older adults / A. S. Alagl, S. G. Bhat // Geriatrics & Gerontology International – 2015. – Vol. 15(3), P. 241–254.

73. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase / K. Lundberg [et al.] // Arthritis & Rheumatology. – 2008. – Vol. 58. – P. 3009–3019.

74. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis / D. A. Lowes, N. R. Webster, M. P. Murphy [et al.] // British Journal of Anaesthesia. – 2013. – Vol. 110 (3). – P. 472–480.

75. Arora N. The adjunctive use of systemic antioxidant therapy (lycopene) in nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a short-term evaluation / N. Arora, H. Avula, J. K. Avula // Quintessence international. – 2013. – Vol. 44(6). – P. 395–405.

76. Assessment of Periodontal Disease Among the Dental Prosthetic and Nonprosthetic Wearers in an Adult Rural Population in Mangalore Taluk, South India / M. S. Shetty, S. Jain, U. M. Prabhu [et al.] // Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. – 2019. – Vol. 11 (2). – S175–S179.

77. Association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a reality or just a dogma? / K. P. Peter [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2013. – Vol. 84. – P. 1717–1723.

78. Association between periodontal diseases and systemic diseases / P. Weidlich, R. Cimões, C. M. Pannuti [et al.] // Brazilian Oral Research. – 2008. – Vol. 22 (1). – P. 32–43.

79. Association of cigarette smoking with superoxide dismutase enzyme levels in subjects with chronic periodontitis / R. Agnihotri, P. Pandurang, S. U. Kamath, R. Goyal, S. Ballal, A. Y. Shanbhogue [et al.] DOI 10.1902/jop.2009.080545 // Journal of Clinical Periodontology. – 2009. – Vol. 80(4). – P. 657–662. – URL: https://www.researchgate.net/publication/24247154_Association_of_Cigarette_Smoking_With_Superoxide_Dismutase_Enzyme_Levels_in_Subjects_With_Chronic_Periodontitis (date of access: 04.09.2019).

80. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis / S. Trivedi, N. Lal, A. A. Mahdi [et al.] // The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry. – 2015. – Vol. 35. – P. 14–19.

81. Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke / N. Hosomi, S. Aoki, K. Matsuo [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2012. – Vol. 34 (5–6). – P. 385–392.

82. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease / T. Kawai, T. Matsuyama, Y. Hosokawa [et al.] // The American Journal of Pathology. – 2006. – Vol. 169. – P. 987–998.

83. Babior B. M. NADPH oxidase / B. M. Babior // Current Opinion in Immunology. 2004. – Vol. 16. – P. 42–47.

84. Bansal M. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review / M. Bansal, S. Rastogi, N. S. Vineeth // Journal of Medicine and Life. 2013. – Vol. 6(2). – P. 126–130.

85. Bartold P. M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review / P. M. Bartold, R. I. Marshall, D. R. Haynes // Journal of Clinical Periodontology. – 2005. – Vol. 76. – P. 2066–2074.

86. Bartosz G. Reactive oxygen species: destroyers or messengers? / G. Bartosz // Biochemical Pharmacology. – 2009. – Vol. 77(8). – P. 1303–1315.

87. Biphasic effect of gingipains from Porphyromonas gingivalis on the human complement system / K. Popadiak, J. Potempa, K. Riesbeck, A. M. Blom // The Journal of Immunology. – 2007. – Vol. 178(11). – P. 7242–7250.

88. Borgnakke W. S. Does Treatment of Periodontal Disease Influence Systemic Disease? / W. S. Borgnakke // Dental Clinics of North America. – 2015. – Vol. 59 (4). – P. 885–917.

89. Butyrate induces reactive oxygen species production and affects cell cycle progression in human gingival fibroblasts / M. C. Chang, Y. L. Tsai, Y. W. Chen [et al.] // Journal of Periodontal Research. – 2013. – Vol. 48. – P. 66–73.

90. Callaway D. A. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases / D. A. Callaway, J. X. Jiang // Journal of Bone and Mineral Metabolism. – 2015. – Vol. 33. – P. 359–370.

91. Canakci C. F. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases / C. F. Canakci, Y. Cicek, V. Canakci // Biochemistry (Moscow). – 2005. – Vol. 70. – P. 619–628.

92. Chapple I. L. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations / I. L. Chapple, M. R. Milward, T. Dietrich // The Journal of Nutrition. – 2007. – Vol. 137. – P. 657–664.

93. Chapple I. L. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction / I. L. Chapple, J. B. Matthews // Journal of Periodontal Research. – 2007. – Vol. 43. – P. 160–232.

94. Chapple L. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases / L. Chapple // The Journal of Clinical Periodontology. – 1997. – Vol. 24. – P. 287–296.

95. Characterization and serotype distribution of Aggregatibacter actinomycetemcomitans: Relationship of serotypes to herpesvirus and periodontal status in Indian subjects / V. M. Joshi, K. G. Bhat, M. S. Kugaji [et al.] // Microbial Pathogenesis. – 2017. – Vol. 110. – P. 189–195.

96. Commoner B. Free radicals in biological materials / B. Commoner, J. Townsend, G. E. Pake // Nature. – 1954. – Vol. 174(4432). – P. 689–691.

97. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? / L. Chapple, G. R. Brock, M. R. Milward, N. Ling, J. B. Matthews // The Journal of Clinical Periodontology. – 2007. – Vol. 34. – P. 103–110.

98. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis / M. I. Fredriksson, A. K. Gustafsson, K. G. Bergstrom [et al.] // Journal of Periodontology. – 2003. – Vol. 74. – P. 219–224.

99. Continuous presence of H(2)O(2) induces mitochondrial-mediated, MAPK- and caspase-independent growth inhibition and cytotoxicity in human gingival fibroblasts / J. Y. Yu, S. Y. Lee, Y. O. Son [et al.] // Toxicology in Vitro. – 2012. – Vol. 26. – P. 561–570.

100. Darveau R. P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis / R. P. Darveau // Nature Reviews Microbiology. – 2010. – Vol. 8. – P. 481–490.

101. Darveau R. P. Porphyromonas gingivalis as a potential community activist for disease / R. P. Darveau, G. Hajishengallis, M. A. Curtis // Journal of dental research. – 2012. – Vol. 91. – P. 816–820.

102. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept / G. Pizzo, R. Guiglia, L. L. Russo, G. Campisi // European Journal of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 21(6). – P. 496–502.

103. Differential activation of neutrophil extracellular traps by specific periodontal bacteria / P. White, P. Cooper, M. Milward [et al.] // Free Radical Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 75, Iss. 1. – P. S53.

104. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Droge // Physiological Reviews. – 2002. – Vol. 82. – P. 47–95.

105. Dysbiosis and Variation in Predicted Functions of the Granulation Tissue Microbiome in HPV Positive and Negative Severe Chronic Periodontitis / R. Chowdhry, N. Singh, D. K. Sahu [et al.]. – BioMed Research International. – 2019. – Vol. 14. – 2019. – URL: hhttps://bit.ly/2lVenu4 (date of access: 04.09.2019).

106. Effects of C-reactive protein on the neutrophil respiratory burst in vitro / M. R. Ling, I. L. Chapple, A. J. Creese [et al.] // Innate Immunity. – 2014. – Vol. 20. – P. 339–349.

107. Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid / I. L. Chapple, G. I. Mason, I. Garner, J. B. Matthews, G. H. Thorpe, S. R. Maxwell [et al.] // Annals of Clinical Biochemistry. – 1997. – Vol. 34(4). – P. 412–421.

108. Eradication of bacterial persisters with antibiotic-generated hydroxyl radicals / S. S. Grant, B. B. Kauffman, N. S. Chand [et al.] // Proceedings of the National Academy of Science of USA. – 2012. – Vol. 109. – P. 12147–12152.

109. Erythropoietin attenuates high glucose-induced oxidative stress and inhibition of osteogenic differentiation in periodontal ligament stem cell (PDLSCs) / D. H. Zheng, Z. Q. Han, X. X. Wang [et al.] // Chemico-Biological Interactions. – 2019. – Vol. 25 (305). – P. 40–47.

110. Evaluation of antioxidant enzymes activity and malondialdehyde levels in patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus / S. Trivedi, N. Lal, A. A. Mahdi [et al.] // Journal of Periodontology. – 2014. – Vol. 85. – P. 713–720.

111. Evaluation of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in patients with periodontitis and hyperlipidemia / Ö. Fentoğlu, F. Y. Kırzıoğlu, M. T. Bulut [et al.] // Journal of Periodontology. – 2015 – Vol. 86 (5). – P. 682–828.

112. Evaluation of microbiota associated with Herpesviruses in active sites of generalized aggressive periodontitis / C. Passariello, P. Gigola, L. Testarelli [et al.] // Ann Stomatol (Roma). – 2017. – Vol. 8 (2). – P. 59–70.

113. Factors for progression of periodontal diseases / S. D. Ellis, M. A. Tucci, F. G. Serio, R. B. Johnson // Journal of Oral Pathology and Medicine. – 1998. – Vol. 27. – P. 101–105.

114. Fcgamma receptor polymorphisms and their association with periodontal disease: a meta-analysis / N. L. Dimou, G. K. Nikolopoulos, S. J. Hamodrakas, P. G. Bagos // ournal Of Clinical Periodontology. – 2010. – Vol. 37. – P. 255–265.

115. FOXO responses to Porphyromonas gingivalis in epithelial cells / Q. Wang, M. Sztukowska, A. Ojo [et al.] // Cellular Microbiology. – 2015. – Vol. 17. – P. 1605–1617.

116. Friguet B. Protein repair and degradation during aging / B. Friguet // The Scientific World Journal. – 2002. – Vol. 2. – P. 248–254.

117. Fuchs B. Glycosaminoglycan degradation by selected reactive oxygen species / B. Fuchs, J. Schiller // Antioxidants & Redox Signaling. – 2014. – Vol. 21. – P. 1044–1062.

118. Gaffen S. L. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17 / S. L. Gaffen, G. Hajishengallis // Journal of Dental Research. – 2008. – Vol. 87. – P. 817–828.

119. Gaspirs B. Immunolocalization of inducible nitric oxide synthase in localized juvenile periodontitis patients / B. Gaspirs, A. Masera, U. Skaleric // Connective Tissue Research Impact. – 2002. – Vol. 43 (2–3). – P. 413–418.

120. Genco R. J. Prevention: Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis / R. J. Genco, T. E. Van Dyke // Nature Reviews Cardiology. – 2010. – Vol. 7. – P. 479–480.

121. Genetic characteristics and pathogenic mechanisms of periodontal pathogens / A. Amano [et al.] // Advances in Dental Research. – 2014. – Vol. 26(1). – P. 15–22.

122. Giannopoulou C. The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies / C. Giannopoulou, K. H. Krause, F. Muller // Seminars in Immunopathology. – 2008. – Vol. 30. – P. 273–278.

123. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review / J. E. Frencken, P. Sharma, L. Stenhouse [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2017. – Vol. 44 (18). – P. 94–105.

124. Gomberg M. An instance of trivalent carbon: triphenylmethyl / M. Gomberg // Journal of the American Chemical Society. – 1900. – Vol. 22 (2). – P. 757–771.

125. Grisham M. B. Metabolic sources of reactive oxygen metabolites during oxidant stress and ischemia with reperfusion / M. B. Grisham, D. N. Granger // Clinics in Chest Medicine. – 1989. – Vol. 10. – P. 71–81.

126. Gustafsson A. Increased release of free oxygen radicals from peripheral neutrophils in adult periodontitis after Fc delta-receptor stimulation / A. Gustafsson, B. Asman // Journal of Clinical Periodontology. – 1996. – Vol. 23. – P. 38–44.

127. Hajishengallis G. Beyond the red complex and into more complexity: The Polymicrobial Synergy and Dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology / G. Hajishengallis, R. J. Lamont // Molecular Oral Microbiology. – 2012. – Vol. 27. – P. 409–419.

128. Hajishengallis G. Breaking bad: Manipulation of the host response by Porphyromonas gingivalis / G. Hajishengallis, R. J. Lamont // European Journal of Immunology. – 2014. – Vol. 44. – P. 328–338.

129. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response / G. Hajishengallis // Trends Immunology. – 2014. – Vol. 35. – P. 3–11.

130. Hajishengallis G. The keystone-pathogen hypothesis / G. Hajishengallis, R. P. Darveau, M. A. Curtis // Nature Reviews Microbiology. – 2012. – Vol. 10. – P. 717–725.

131. Halliwell B. Free Radicals in Biology and Medicine / B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge. – 4th ed. – Oxford: Oxford University Press, 2007. – URL: https://bit.ly/2lQJarT (date of access: 02.09.2019).

132. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts / B. Halliwell // The FASEB Journal. – 1987. – Vol. 1(5). – P. 358–364.

133. Han Y. W. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation / Y. W. Han , X. Wang //Journal of Dental Research. – 2013. – Vol. 92. – P. 485–491.

134. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry / D. Harman // Journal of Gerontology. –1956. – Vol. 11 (3). – P. 298–300.

135. High incidence of Aggregatibacter actinomycetemcomitan sinfection in patients with cerebral infarction and diabetic renal failure: a cross-sectional study / M. Murakami, J.-I. Suzuki, S. Yamazaki [et al.] // BioMed Central Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13(1). – P. 557.

136. Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? / B. T. Rosier, M. de Jager, E. Zaura, B. P. Krom // Frontiers in Cellular Infection Microbiology. – 2014. – Vol. 4. – P. 92.

137. Hohn T. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins / T. Hohn, T. Jung, T. Grune // Free Radical Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 71. – P. 70–89.

138. Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis / J. B. Matthews, H. J. Wright, A. Roberts [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2016. – Vol. 43. – P. 1041–1049.

139. Hyper-reactive mononuclear cells and neutrophils in chronic periodontitis / A. Gustafsson, H. Ito, B. Asman [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2006. – Vol. 33. – P. 126–129.

140. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and FcgammaR-stimulation / M. Fredriksson, A. Gustafsson, B. Asman [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 1998. – Vol. 25. – P. 394–398.

141. Identifying the relative contributions of Rac1 and Rac2 to osteoclastogenesis / Y. Wang, D. Lebowitz, C. Sun [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2008. – Vol. 23. – P. 260–270.

142. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action / M. S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2017. – Vol. 44 (5). – P. 456–462.

143. Inaba H. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases—from molecular mechanisms to clinical cases: Implication of periodontal diseases in development of systemic diseases / H. Inaba, A. Amano // Journal of Pharmacological Sciences. – 2010. – Vol. 113(2). – P. 103–109.

144. Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients / C. F. Canakci, Y. Cicek, A. Yildirim, U. Sezer, V. Canakci // European Journal Of Dental Education. – 2005. – Vol. 3. – P. 100–106.

145. Increased micronuclei and nuclear abnormalities in buccal mucosa and oxidative damage in saliva from patients with chronic and aggressive periodontal diseases / A. L. Zamora-Perez, Y. M. Ortiz-García, B. P. Lazalde-Ramos [et al.] // Journal of Periodontal Research. – 2015. – Vol. 50 (1). – P. 28–36.

146. Induction of bone loss by pathobiont-mediated nod1 signaling in the oral cavity / Y. Jiao [et al.] // Cell Host Microbe. – 2013. – Vol. 13. – P. 595–601.

147. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis / W.-L. Sun, L.-L. Chen, S.-Z. Zhang [et al.] // Internal Medicine. – 2011. – Vol. 50 (15). – P. 1569–1574.

148. Insulin response genes in different stages of periodontal disease / N. Yu, S. P. Barros, S. Zhang [et al.] // Journal of Dental Research. – 2015. Vol. 94, Iss. 9. – P. 194S–200S.

149. Interpain A, a cysteine proteinase from Prevotella intermedia, inhibits complement by degrading complement factor C3 / M. Potempa [et al.]. – DOI 10.1371/journal.ppat.1000316 // PLoS Pathog. – 2009. Vol. 5. – URL: https://www.researchgate.net/publication/24044652_Interpain_A_a_Cysteine_Proteinase_from_Prevotella_intermedia_Inhibits_Complement_by_Degrading_Complement_Factor_C3 (date of accesses 05.09.2019).

150. Kebschull M. "Gum bug leave my heart alone": Epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis / M. Kebschull, R. T. Demmer, P. N. Papapanou // Journal of Dental Research. – 2010. – Vol. 89. – P. 879–902.

151. Kessel D. Adventures in photodynamic therapy: 1976–2008 / D. Kessel // Journal of Porphyrins and Phthalocyanines. – 2008. – Vol. 12. – P. 877–880.

152. Kumar P. S. Smoking and the subgingival ecosystem: a pathogen-enriched community / P. S. Kumar // Future Microbiol. – 2012. – Vol. 7. – P. 917–919.

153. Lamkanfi M. Mechanisms and functions of inflammasomes / M. Lamkanfi, V. M. Dixit // Cell. – 2014. – Vol. 157. – P. 1013–1022.

154. Lazenby M. G. The innate immune system and diabetes mellitus: the relevance of periodontitis? A hypothesis / M. G. Lazenby, M. A. Crook // Clinical Science. – 2010. – Vol. 119 (10). – P. 423–429.

155. Levels of lipid peroxides and antioxidants in smokers and nonsmokers / N. Garg, R. Singh, J. Dixit [et al.] // Journal of Periodontal Research. – 2006. – Vol. 41. – P. 405–410.

156. Ling M. R. Neutrophil superoxide release and plasma C-reactive protein levels pre- and post-periodontal therapy / M. R. Ling, I. L. Chapple, J. B. Matthews // Journal of Clinical Periodontology. – 2016. – Vol. 43. – P. 652–658.

157. Lipid peroxidation caused by oxygen radicals from Fusobacterium-stimulated neutrophils as a possible model for the emergence of periodontitis / M. Sheikhi , R. K. Bouhafs, K. J. Hammarstrom [et al.] // Oral Diseases. – 2001. – Vol. 7. – P. 41–46.

158. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? / E. Baltacıoğlu, P. Yuva, G. Aydın [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2014. – Vol. 85(10), P. 1432–1441.

159. Lipopolysaccharide from Escherichia coli stimulates osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells through Wnt/β-catenin-induced TAZ elevation / Y. Xing, Y. Zhang, L. Jia [et al.] // Molecular Oral Microbiology. – 2019. – Vol. 34 (1). – URL: https://bit.ly/2lYReqL (date of access: 04.09.2019).

160. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement / G. Hajishengallis [et al.] // Cell Host & Microbe. – 2011. – Vol. 10. – P. 497–506.

161. LPS from P. gingivalis and hypoxia increases oxidative stress in periodontal ligament fibroblasts and contributes to periodontitis / L. Golz, S. Memmert,

B. Rath-Deschner [et al.]. – DOI 10.1155/2014/986264 // Mediators of Inflammation. – 2014. – URL: https://bit.ly/2lTQlzD (date of access: 03.09.2019).

162. Madianos P.N. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms / P. N. Madianos, Y. A. Bobetsis, S. Offenbacher // Journal of Periodontology. – 2013. – Vol. 84(4). – P. 170–180.
163. Maxwell S. R. Prediction of serum total antioxidant activity from the concentration of individual serum antioxidants / S. R. Maxwell, T. Dietrich, I. L. Chapple // Clin. Chim. Acta . – 2006. – Vol. 372(1–2). – P. 188–194.
164. McCord J. M. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein) / J. M. McCord, I. Fridovich // The Journal of Biological Chemistry. – 1969. – Vol. 244(22). – P. 6049–6055.
165. Mealey B. L. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases / B. L. Mealey, L. F. Rose // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 2008. – Vol. 15(2). – P. 135–141.
166. Mercado F. B. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review / F. B. Mercado, R. I. Marshall, P. M. Bartold // Journal Of Clinical Periodontology. – 2003. – Vol. 30(9). – P. 761–772.
167. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? / P. Bullon, J. M. Morillo, M. C. Ramirez-Tortosa, J. L. Quiles, H. N. Newman, M. Battino // Journal of Dental Research. – 2009. – Vol. 88(6). – P. 503–518.
168. Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential / J. Carrion [et al.] / The Journal of Immunology. – 2012. – Vol. 189. – P. 3178–3187.
169. Micronutrients and superoxide dismutase in postmenopausal women with chronic periodontitis: a pilot interventional study / S. Daiya, R. K. Sharma, S. Tewari, S. C. Narula, P. Kumar Sehgal // Journal of periodontal & implant science. – 2014. – Vol. 44. – P. 207–213.
170. Miyasaki K. T. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria / K. T. Miyasaki // Journal of Periodontology. – 1991. – Journal of Periodontology. – Vol. 62. – P. 761–774.

171. Mouse model of experimental periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis/Fusobacterium nucleatum infection: bone loss and host response / D. Polak [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2009. – Vol. 36. – P. 406–410.

172. NADPH oxidase (CYBA) and FcgammaR polymorphisms as risk factors for aggressive periodontitis: a case-control association study / L. Nibali, M. Parkar, P. Brett, J. Knight [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2006. – Vol. 33. – P. 529–539.

173. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species are essential for differentiation of a mouse macrophage cell line (RAW264.7) into osteoclasts / H. Sasaki, H. Yamamoto, K. Tominaga, K. Masuda, T. Kawai, S. Teshima-Kondo [et al.] // Journal of Investigative Medicine. – 2009. – Vol. 56. – P. 33–41.

174. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis: A Web of Intrigue / P. C. White, I. J. Chicca, P. R. Cooper [et al.] // Journal of Dental Research. – 2016. – Vol. 95 (1). – P. 26–34.

175. Oral disease in relation to future risk of dementia and cognitive decline: prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: preterax and diamicron modified-release controlled evaluation (ADVANCE) trial / G.-D. Batty, Q. Li, R. Huxley [et al.] // European Psychiatry. – 2013. – Vol. 28(1). P. 49–52.

176. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota / K. Arimatsu [et al.] DOI: 10.1038/srep04828 // Scientific Reports. – 2014. – Vol. 4 : 4828. ISSN 2045-2322. – URL: https://www.researchgate.net/publication/262074893_Oral_pathobiont_induces_systemic_inflammation_and_metabolic_changes_associated_with_alteration_of_gut_microbiota (date of access: 04.09.2019).

177. Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells / N. Udagawa, N. Takahashi, T. Akatsu [et al.]

// Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1990. – Vol. 87. – P. 7260–7264.

178. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL / H. Yasuda, N. Shima, N. Nakagawa [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1998. – Vol. 95. – P. 3597–3602.
179. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation / D. L. Lacey, E. Timms, H. L. Tan [et al.] // Cell. – 1998. – Vol. 93. – P. 165–176.
180. Oxidative Stress Parameters in Saliva and Its Association with Periodontal Disease and Types of Bacteria / J. M. Almerich-Silla, J. M. Montiel-Company, S. Pastor [et al.] // Disease markers. – 2015. – ISSN 1875-8630. – URL: https://www.researchgate.net/publication/281063262_Oxidative_Stress_Parameters_in_Saliva_and_Its_Association_with_Periodontal_Disease_and_Types_of_Bacteria (date of access: 04.09.2019).
181. Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common / R. Gerschman, D. L. Gilbert, S. W. Nye [et al.] // Science. – 1954. – Vol. 119 (3097). – P. 623–626.
182. Panjamurthy K. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis / K. Panjamurthy, S. Manoharan, C. R. Ramachandran // Molecular and Cellular Biology. – 2005. – Vol. 10. – P. 255–264.
183. Papapanou P. N. Oral Microbiology and Immunology / P. N. Papapanou. – Under edirion R. J. Lamont, G. Hajishengallis, H. Jenkinson // ASM Press : Washington DC? 2014. – PP. 251–271.
184. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis / L. L. Humphrey, R. Fu, D. I. Buckley [et al.] // Journal of General Internal Medicine. – 2008. – Vol. 23 (12). – P. 2079–2086.
185. Periodontal Status of Chinese Adolescents: Findings from the 4th National Oral Health Survey / X. Chen, W. Ye, J. Y. Zhan [et al.] // The Chinese Journal of Dental Research. – 2018. – Vol. 21 (3). – P. 195–220.

186. Periodontitis and Periodontopathogens in Individuals Hospitalized in the Intensive Care Unit: A Case-Control Study / M. M. Araújo, B. N. Albuquerque, S. C. Cortelli [et al.] // Brazilian Dental Journal. – 2018. – Vol. 29 (3). – P. 301–308.

187. Periodontitis associates with a type 1 IFN signature in peripheral blood neutrophils / H. J. Wright, J. B. Matthews, I. L. C. Chapple [et al.] // Journal of Immunology. – 2008. – Vol. 181. – P. 5775–5784.

188. Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2014 / P. I. Eke, G. O. Thornton-Evans, L. Wei [et al.] // Journal of the American Dental Association. – 2018. – Vol. 149(7). – P. 576–588.

189. Periodontitis Stage III-IV, Grade C and Correlated Factors: A Histomorphometric Study / B. Buffoli, G. Garzetti, S. Calza [et al.] // Biomedicines. – 2019. – Vol. 7 (2). – P. 43.

190. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / P. N. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli [et al.] / Journal of Clinical Periodontology. – 2018. – Vol. 89(1). – P. 173–182.

191. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010 / P. I. Eke, B. A. Dye, L. Wei, G. O. Thornton-Evans, R. J. Genco // Journal of Dental Research. – 2012. – Vol. 91. – P. 914–920.

192. Protective role of carbon dioxide (CO2) in generation of reactive oxygen species / S. Bolevich, A. H. Kogan, V. Zivkovic [et al.] // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2016. – Vol. 411(1–2). – P. 317–30.

193. Mitochondrial dysfunction promoted by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis / P. Bullon, M. D. Cordero, J. L. Quiles [et al.] // Free Radical Biology and Medicine. 2011. – Vol. 50. – P. 1336–1343.

194. Reactive oxygen species control senescence-associated matrix metalloproteinase-1 through c-Jun-N-terminal kinase / J. Dasgupta, S. Kar, R. Liu, J. Joseph, B. Kalyanaraman, S. J. Remington [et al.] // The Journal of Cellular Physiology. – 2010. – Vol. 225. – P. 52–62.

195. Reactive oxygen species mediate RANK signaling in osteoclasts / H. Ha, H. B. Kwak, S. W. Lee [et al.] // Experimental Cell Research. – 2004. – Vol. 301. – P. 119–127.

196. Receptor activator of nuclear factor-κB ligand-induced mouse osteoclast differentiation is associated with switching between NADPH oxidase homologues / H. Sasaki, H. Yamamoto, K. Tominaga, K. Masuda [et al.] // Free Radical Biology and Medicine. – 2009. – Vol. 47. – P. 189–199.

197. Redox-control of matrix metalloproteinase-1: a critical link between free radicals, matrix remodeling and degenerative disease / S. Kar, S. Subbaram, P. M. Carrico [et al.] // Respiratory Physiology & Neurobiology. – 2010. – Vol. 174. – P. 299–306.

198. Refractory periodontitis population characterized by a hyperactive oral neutrophil phenotype / G. M. Aboodi, M. B. Goldberg, M. Glogauer. – DOI 10.1902/jop.2010.100508 // Journal of Clinical Periodontology. – 2011. – Vol. 82, P. 726–733. – https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00910/full (date of access: 04.09.2019).

199. Retrospective analysis of implant survival and the influence of periodontal disease and immediate placement on long-term results / C. I. Evian, R. Emling, E. S. Rosenberg [et al.] // International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. – 2004. – Vol. 19. – P. 393–398.

200. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome / N. Novakovic, T. Todorovic, M. Rakic, I. Milinkovic [et al.] // J Journal of Clinical Periodontology. – 2014. – Vol. 49. – P. 129–136.

201. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis / D. Miricescu, A. Totan, B. Calenic, B. Mocanu [et al.] // Acta Odontologica Scandinavica. – 2014. – Vol. 72. – P. 42–47.

202. Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis / L. Banasova, N. Kamodyova, K. Jansakova, L. Tothova, P. Stanko, J. Turna [et al.] // Clinical Oral Investigations. – 2015. – Vol. 19(2). P. 201–207.

203. Salivary oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis and acute coronary syndrome / T. T. Nguyen, L. Q. Ngo, A. Promsudthi, R. Surarit // Clin Oral Investig. – 2017. – Vol. 21(7). – P. 2345–2353.

204. Sanz M. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases / M. Sanz, K. Kornman // Journal Of Clinical Periodontology. – 2013. – Vol. 40(1 4). – P. 164–169.

205. Scher J. U. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? / J. U. Scher, W. A. Bretz, S. B. Abramson // Current opinion in rheumatology. – 2014. – Vol. 26. – P. 424–429.

206. Schreck R. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1 / R. Schreck, P. Rieber, P. A. Baeuerle // EMBO. – 1991. – Vol. 10. – P. 2247–2258.

207. Secondary lymphoid organ homing phenotype of human myeloid dendritic cells disrupted by an intracellular oral pathogen / B. Miles [et al.]. // Infection and immunity. – 2014. – Vol. 82. – P. 101–111.

208. Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions / C. J. Adler [et al.]. – DOI 10.1038/ng.2536 // Nature Genetics. – 2013. Vol. 45(4). – P. 450–455. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23416520 (date of access: 04.09.2019).

209. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the hisayama study / T. Saito, N. Yamaguchi, Y. Shimazaki [et al.] // Journal of Dental Research. – 2008. – Vol. 87(4). – P. 319–322.

210. Sheikhi M. Cytokine, elastase and oxygen radical release by Fusobacterium nucleatum-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis / M. Sheikhi, A. Gustafsson, C. Jarstrand // Journal of Clinical Periodontology. – 2000. – Vol. 27. – P. 758–762.

211. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants / H. Sies // Experimental Physiology. – 1997. – Vol. 82. – P. 291–295.

212. Squier T. C. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. T. C. Squier // Experimental Gerontology. – 2001. – Vol. 36. – P. 1539–1550.

213. Squier T. C. Protein oxidation and age-dependent alterations in calcium homeostasis / T. C. Squier, D. J. Bigelow // Frontiers in Bioscience. – 2000. – Vol. 5. – P. D504–D526.

214. Sree S. L. Evaluation of the efficacy of taurine as an antioxidant in the management of patients with chronic periodontitis / S. L. Sree, S. Sethupathy // Dental Research Journal. – 2014. – Vol. 11. – P. 228–233.

215. Stabholz A. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis / A. Stabholz, W. A. Soskolne, L. Shapira // Journal of Periodontology. – 2010. – Vol. 53. – P. 138–153.

216. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide / B. E. Bax, A. S. Alam, B. Banerji, C. M. Bax, P. J. Bevis, C. R. Stevens [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1995. – Vol. 183. – P. 1153–1158.

217. Structural dissection and in vivo effectiveness of a peptide inhibitor of Porphyromonas gingivalis adherence to Streptococcus gordonii / C. A. Daep, E. A. Novak, R. J. Lamont, D. R. Demuth // Infection and Immunity. – 2011. – Vol. 79. – P. 67–74.

218. Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis / F. A. Akalin, E. Isiksal, E. Baltacioglu, N. Renda, E. Karabulut // Archives of Oral Biology. – 2008. – Vol. 53(1). – P. 44–52.

219. Synergistic virulence of Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola in a murine periodontitis model / R. K. Orth, N. M. O'Brien-Simpson, S. G. Dashper, E. C. Reynolds // Molecular Microbiology. – 2011. – Vol. 26. – P. 229–240.

220. Systemic oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis: a meta-analysis / Z. Liu, Y. Liu, Y. Song [et al.]. – DOI 10.1155/2014/931083 // Disease Markers. – 2014. – URL: https://bit.ly/2ltsSFs (date of access: 03.09.2019).

221. Taylor G. W. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications / G. W. Taylor, W. S. Borgnakke // Oral Diseases. – 2008. – Vol. 14 (3). – P. 191–203.

222. Teitelbaum S. L. Bone resorption by osteoclasts / S. L. Teitelbaum // Science. – 2000. – Vol. 289. – P. 1504–1508.

223. Term stillbirth caused by oral Fusobacterium nucleatum / Y. W. Han [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2010. – Vol. 115. – P. 442–445.

224. Thannickal V. J. Reactive oxygen species in cell signaling / V. J. Thannickal, B. L. Fanburg // The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2000. –Vol. 279. – P. L1005–L1028.

225. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease / V. E. Friedewald, K. S. Kornman [et al.] // Journal of Periodontology. – 2009. – Vol. 80 (7). – P. 1021–1032.

226. The anti-phospholipid antibody-dependent and independent effects of periodontopathic bacteria on threatened preterm labor and preterm birth / C. Ye, S. Katagiri, N. Miyasaka [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2013. – Vol. 288 (1). – P. 65–72.

227. The association between periodontitis and systemic health: an overview / S. L. Shangase, G. U. Mohangi, S. Hassam-Essa [et al.] // Journal of the South African Dental Association. – 2013. – Vol. 68 (1). – P. 10–12.

228. The expression of antioxidant enzymes in the gingivae of type 2 diabetics with chronic periodontitis / P. M. Duarte, M. H. Napimoga, E. C. Fagnani, V. R. Santos, M. F. Bastos, F. V. Ribeiro [et al.] // Archives of Oral Biology. – 2012. – Vol. 57. – P. 161–168.

229. The human oral microbiome / F. E. Dewhirst [et al.] // The Journal of Bacteriology. – 2010. – Vol. 192. – P. 5002–5017.

230. The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: a systematic review / F. W. Muniz, S. B. Nogueira, F. L. Mendes, C. K. Rosing [et al.] // Archives of Oral Biology. – 2015. – Vol. 60. – P. 1203–1214.

231. The impact of smoking status on antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels in chronic periodontitis / M. O. Tonguc, O. Ozturk, R. Sutcu [et al.] // Journal of Periodontology. – 2011. – Vol. 82. – P. 1320–1328.

232. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss / M. A. Eskan [et al.] // Nature Immunology. – 2012. – Vol. 13. – P. 465–473.

233. The role of bacteriophages in periodontal health and disease / G. Pinto, M. D. Silva, M. Peddey [et al.] // Future Microbiology. – 2016. – Vol. 11. – P. 1359–1369.

234. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation / L. Abusleme [et al.] // The ISME Journal. – 2013. – Vol. 7. – P. 1016–1025.

235. The TRAF family of signal transducers mediates NF-κB activation by the TRANCE receptor / B. R. Wong, R. Josien, S. Y. Lee [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1998. – Vol. 273. – P. 28355–28359.

236. Thomas J. P., Girotti A. W. Reactivity of photochemically-generated lipid hydroperoxides in cell membranes with glutathione peroxidase / J. P. Thomas, A. W. Girotti // Photochemistry and Photobiology. – 1989. – Vol. 49 – P. 153–156.

237. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in pregnant women with chronic periodontitis / F. A. Akalin, E. Baltacioglu, A. Alver, E. Karabulut. – DOI 10.13140/RG.2.1.3811.6882 // Journal of Clinical Periodontology. – 2009. – Vol. 36(6), P. 458–467. – URL: https://www.researchgate.net/publication/292988682_Total_Antioxidant_Capacity_and_Superoxide_Dismutase_Activity_Levels_in_Serum_and_Gingival_Crevicular_Fluid_in_Pregnant_Women_With_Chronic_Periodontitis (date of access: 04.09.2019).

238. Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Status in Saliva of Periodontitis Patients in Relation to Bacterial Load / T. Zhang , O. Andrukhov, H. Haririan

[et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2016. – Vol. 5. – URL: https://bit.ly/2krAZBZ (date of access: 03.09.2019).

239. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS) / G. A. Macones, S. Parry, D. B. Nelson [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol. 202(2). – P. 147–148.
240. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial / J. P. Newnham, I. A. Newnham, C. M. Ball [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2009. – Vol. 114. – P. 1239–1248.
241. Vitamin E supplementation, superoxide dismutase status, and outcome of scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial / N. Singh, S. Chander Narula, R. Kumar Sharma [et al.] // Journal of Periodontology. – 2014. – Vol. 85. – P. 242–249.
242. Waddington R. J. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases / R. J. Waddington, R. Moseley, G. Embery // Oral Diseases. – 2000. – Vol. 6. – P. 138–151.
243. Wan J. In utero-initiated cancer: The role of reactive oxygen species / J. Wan, L. M. Winn // Birth Defects Research Part C Embryo Today. – 2006. – Vol. 78. – P. 326–32.
244. Whitmore S. E. Oral bacteria and cancer / S. E. Whitmore, R. J. Lamont // PLoS Pathogens. – 2014. – Vol. 10. – P. e1003933.
245. Whitmore S. E. The pathogenic persona of community-associated oral streptococci / S. E. Whitmore, R. J. Lamont // Molecular Microbiology. – 2011. – Vol. 81. – P. 305–314.
246. Wilensky A. The role of natural killer cells in periodontitis / A. Wilensky, S. Chaushu, L. Shapira // Journal of Periodontology. – 2015. – Vol. 69 (1). – P. 128–141.
247. Xenobiotics, Oxidative Stress, and Antioxidants / F. M. El-Demerdash, E. M. Tousson, J. Kurzepa, S. L. Habib. – DOI: 10.1155/2018/9758951 // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. – Vol. 1–2. – URL: https://www.researchgate.net/publication/325318858_Xenobiotics_Oxidative_Stress_and_Antioxidants (date of accesses 04.09.2019).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Определение психофизиологического статуса больного путем выяснения степени выраженности стоматологической тревожности, личностной тревожности, ситуационной тревожности и депрессии

Уважаемые пациенты!

Мне очень важно, чтобы во время приема вы чувствовали себя комфортно. Поэтому мы с коллегами проводим исследование, направленное на изучение дентофобии (боязни стоматологического вмешательства). Вам предлагается пройти несколько тестовых заданий. Буду благодарен за искренние ответы.

С Уважением, Ваш лечащий врач, Саулин Михаил Петрович

ФИО пациента_

Дата посещения 09.10.2016

Порядковый номер посещения_____

Шкала стоматологической тревожности Кораха DAS

1.Какие чувства Вы испытываете в день посещения стоматолога?

А. Ожидаю визита к стоматологу с нетерпением.

Б. Не испытываю никаких особых переживаний. 2

В. Испытываю некоторое беспокойство.

Г. Опасаюсь болезненных ощущений.

Д. Серьезно испуган возможными действиями врача.

2. Какие чувства Вы испытываете, ожидая своей очереди в коридоре у кабинета стоматолога?

А. Расслабление.

Б. Беспокойство. 2

В. Напряжение.

Г. Значительное напряжение.

Д. Страх, повышенную потливость, чувство тошноты.

3. Какие чувства Вы испытываете сидя в кресле стоматолога и наблюдая, как врач готовит к работе бормашину?

А. Расслабление.

Б. Беспокойство. 2

В. Напряжение.

Г. Значительное напряжение.

Д. Страх, повышенную потливость, чувство тошноты.

4. Какие чувства Вы испытываете сидя в кресле стоматолога и наблюдая, как врач готовит инструменты?

А. Расслабление.

Б. Беспокойство. 2

В. Напряжение.

Г. Значительное напряжение.

Д. Страх, повышенную потливость, чувство тошноты.

Д

8-факторный личностный опросник Спилбергера-Радюка

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведённых ниже предложений и выберите соответствующий ответ в зависимости от того, как Вы себя чувствуете В ДАННЫЙ МОМЕНТ. Отметьте номер Вашего ответа на «бланке ответов».

	Нет, это не так	Пожалуй, это так	Верно	Совершенно верно
1. У меня подвижный ум	1	2	3	4
2. Мне хочется дать кому-нибудь пинка	1	2	3	4
3. Я встревожен	1	2	3	4
4. Я чувствую безразличие	1	2	3	4
5. У меня живой ум	1	2	3	4
6. Я обеспокоен	1	2	3	4
7. Мне хочется кого-нибудь толкнуть	1	2	3	4
8. Я чувствую равнодушие	1	2	3	4
9. Мне хочется кого-нибудь ударить	1	2	3	4
10. У меня бодрый ум	1	2	3	4
11. Я чувствую тоску	1	2	3	4
12. Я переживаю	1	2	3	4
13. Я расслаблен	1	2	3	4
14. Я чувствую себя умственно активным	1	2	3	4
15. Я рассержен	1	2	3	4
16. Мне грустно	1	2	3	4
17. Я хочу многое узнать	1	2	3	4
18. Я чувствую уныние	1	2	3	4
19. Мне неспокойно	1	2	3	4
20. Я в агрессивном настроении	1	2	3	4
21. Мне интересен мир вокруг меня	1	2	3	4
22. Мне скучно	1	2	3	4
23. Я готов взорваться	1	2	3	4
24. Я нервничаю	1	2	3	4
25. Я чувствую обречённость	1	2	3	4
26. Мне хочется знать, что происходит вокруг	1	2	3	4
27. Я в гневе	1	2	3	4
28. Я озабочен	1	2	3	4
29. У меня пытливый ум	1	2	3	4
30. Я чувствую печаль	1	2	3	4
31. Я чувствую нервозность	1	2	3	4
32. Я в ярости	1	2	3	4
33. Я хочу о многом спросить	1	2	3	4
34. Я в отчаянии	1	2	3	4
35. Мне хочется съязвить	1	2	3	4
36. Я чувствую недостаток уверенности в себе	1	2	3	4
37. У меня придирчивое настроение	1	2	3	4
38. Я с пессимизмом думаю о будущем	1	2	3	4
39. Я спокоен	1	2	3	4
40. Я полон энергии	1	2	3	4

Вопросы 41 – 80 см. на следующей странице.

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведённых ниже предложений и выберите соответствующий ответ в зависимости от того, как Вы себя чувствуете ОБЫЧНО. Отметьте номер Вашего ответа на «бланке ответов».

	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
41. Я хочу многое узнать	1	2	(3)	4
42. Я чувствую опасность	1	(2)	3	4
43. Я вспыльчив	1	(2)	3	4
44. Я чувствую тоску	1	(2)	3	4
45. Мне интересен мир вокруг меня	1	2	(3)	4
46. В сердцах я могу нагрубить	1	2	(3)	4
47. Я чувствую угрозу	1	2	(3)	4
48. У меня на душе горестно	(1)	2	3	4
49. Я тревожусь из-за того, что может произойти что-то плохое	1	2	(3)	4
50. Я подавлен	1	(2)	3	4
51. Я любознателен	1	2	(3)	4
52. У меня взрывной характер	1	2	(3)	4
53. Мне интересно	1	2	(3)	4
54. Я испытываю панику	1	(2)	3	4
55. Сгоряча я могу наговорить грубостей	1	2	(3)	4
56. У меня мрачное настроение	1	(2)	3	4
57. Мне любопытно	1	2	(3)	4
58. Мне плохо	1	(2)	3	4
59. Я чувствую смятение	1	(2)	3	4
60. Мне хочется сорвать злость на кого-нибудь	(1)	2	3	4
61. Мне хочется кого-нибудь толкнуть	(1)	2	3	4
62. Я чувствую грусть	1	(2)	3	4
63. У меня подвижный ум	1	(2)	3	4
64. Я нервничаю	1	2	(3)	4
65. Я стремлюсь к умственной деятельности	1	2	3	(4)
66. Я чувствую обречённость	1	(2)	3	4
67. Я придираюсь к другим	1	(2)	3	4
68. Мне неуютно	1	(2)	3	4
69. Я чувствую себя умственно активным	1	(2)	3	4
70. Я чувствую себя уязвимым	1	(2)	3	4
71. Я сержусь	1	(2)	3	4
72. Я вижу будущее беспросветным	1	2	(3)	4
73. Я равнодушен ко всему	1	(2)	3	4
74. Когда я раздражён, мне хочется кого-нибудь ударить	1	2	(3)	4
75. Я бываю растерянным	1	(2)	3	4
76. Я уверен в будущем	1	2	(3)	4
77. Я спокоен	1	(2)	3	4
78. Мне хочется дать кому-нибудь пинка	1	(2)	3	4
79. Я ничем не интересуюсь	(1)	2	3	4
80. Я испытываю радость	1	2	(3)	4