

**федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ГОЛДОБИН ДАНИИЛ ДМИТРИЕВИЧ

**ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ НА СИСТЕМНОМ И МЕСТНОМ УРОВНЕ
И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЕРИОДОНТИТЕ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

**Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Локтионов А.Л.**

Курск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Роль микробных факторов в патогенезе периодонтита.....	10
1.2 Иммунные нарушения и их коррекция на системном и местном уровнях при стоматологических заболеваниях	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Клинические наблюдения.....	34
2.2 Информация о лекарственных препаратах, изученных в работе.....	35
2.3 Группы больных с хроническим периодонтитом в стадии обостре- ния, способы введения и дозировки препаратов, использованных в работе.....	38
2.4 Лабораторные исследования.....	39
2.5 Статистическая обработка результатов.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
3.1 Иммунные и оксидантные нарушения в крови и ротовой жидкости у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения, эффективность стандартного лечения.....	42
3.2 Коррекция иммунных и оксидантных нарушений в плазме крови больных хроническом гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.....	48
3.3 Коррекция иммунных и метаболических нарушений в полости рта у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.....	55
3.4 Сравнительная лабораторная эффективность различных сочетаний иммуномодуляторов, мембранопротекторов и антиоксидантов у боль- ных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обостре- ния.....	62

	стр.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73
ВЫВОДЫ.....	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы Хронический периодонтит относят к числу наиболее распространенных видов патологии периодонта, занимая третье место среди часто встречающихся стоматологических заболеваний. Нередко при этом заболевании возникает необходимость в удалении зубов. Вероятность развития и прогрессирующего течения хронического периодонтита во многом определяется рядом местных и общих факторов. Среди основных факторов, влияющих на результаты эндодонтического лечения, можно отметить не только опыт и квалификацию хирурга, но и состояние общей и местной иммунной резистентности, анатомические особенности структуры корневых каналов, наличие хронического персистирующего воспаления в краевом пародонте [9, 20, 43, 61, 219, 237, 247].

Несмотря на очевидность ведущей роли микрофлоры полости рта, попадающей в корневой канал, в этиологии воспалительных процессов в периапикальной области, в современной литературе существуют противоречия о приоритетной роли системных и местных механизмов иммунной системы в патогенезе хронического периодонтита [88, 89, 102]. Можно констатировать, что эффективность эндодонтического лечения, высокий процент рецидивов и осложнений хронического периодонтита необходимо оценивать с учетом имеющихся сдвигов показателей иммунной, оксидантной систем и состояния антиоксидантной защиты на системном и локальном уровнях [52, 57, 82].

Степень разработанности темы Анализ литературы убеждает в недостаточном внимании, уделяемом авторами оценке роли локальных нарушений иммунитета при хроническом периодонтите. При этом при других стоматологических заболеваниях, в частности, при хроническом катаральном гингивите, хроническом генерализованном пародонтите, остеомиелите челюстно-лицевой области установлена большая патогенетическая роль иммунных и метаболических нарушений, развивающихся в ротовой полости [122, 133, 147, 148, 173]. Цитокины, система комплемента и иммуноглобулины являются важными и универсальными в функциональном отношении группами гуморальных факторов иммунного

статуса, реализующими процессы воспаления. По мнению исследователей, ведущими в патогенезе периодонтита являются два вида реакций – образование комплекса «антиген – антитело», а также гиперчувствительность замедленного типа [80, 62, 150, 175].

Таким образом, актуальными являются исследования по изучению изменений системного и местного иммунитета при хроническом периодонтите, коррекции выявленных нарушений препаратами с противомикробным, антигистаминным, противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектами.

Цель исследования установить характер и степень иммунных и оксидантных нарушений в крови и ротовой жидкости у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения; разработать методы иммунореабилитации выявленных расстройств.

Задачи исследования:

1. Определить изменения системы цитокинов и комплемента в плазме крови и ротовой жидкости у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.
2. Выявить особенности оксидантных сдвигов на системном и местном уровне у пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.
3. Установить иммунореабилитационные возможности стандартного лечения хронического гранулирующего периодонтита в стадии обострения.
4. Оценить иммунокорригирующие эффекты гепона и вобэнзима без и в сочетании с эссенциале форте Н и каскатолом при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения.
5. Провести корреляционную оценку динамики лабораторных показателей плазмы крови и ротовой жидкости при применении вобэнзима, гепона и их сочетаний с эссенциале форте Н и каскатолом у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом.

6. Установить наиболее информативные иммунометаболические показатели для оценки динамики течения и эффективности лечения пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения

Научная новизна Впервые установлены особенности иммунных и оксидантных нарушений, изменений активности антиоксидантных систем в крови и ротовой жидкости у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения. В плазме крови у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения обнаружено повышение содержания провоспалительных и регуляторных цитокинов, активация системы комплемента и процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения уровня противовоспалительных цитокинов. В ротовой жидкости больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения, в отличие от системного уровня, выявлен дисбаланс противовоспалительных цитокинов и снижение активности антиоксидантных систем. Стандартное лечение недостаточно эффективно корригирует в крови, еще в меньшей степени в полости рта иммунные и оксидантные нарушения у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения. Впервые выявлено, что наибольшей клинико-лабораторной эффективностью при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения обладают комбинации иммуномодуляторов (вобэнзима и гепона) с эссентцале форте Н и каскатолом.

Теоретическая и практическая значимость Впервые определены иммунные и оксидантные показатели, обладающие наибольшей информативностью для оценки динамики течения и эффективности лечения больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения. В коррекции иммунометаболических нарушений в плазме крови и ротовой жидкости в условиях хронического гранулирующего периодонтита в стадии обострения сочетание вобэнзима с эссентцале форте Н и каскатолом оказалось эффективнее комбинации гепона с эссентцале форте Н и каскатолом и отдельного применения гепона или вобэнзима.

Материалы диссертации вошли в учебные рабочие программы и используются в лекционных курсах и на практических занятиях ряда кафедр Курского, Во-

ронезского, Московского медико-стоматологического государственных медицинских университетов, Белгородского национального исследовательского университета.

Рекомендации по применению комбинации вобэнзима или гепона с эссенциале форте Н и каскатолом с целью коррекции иммунных и метаболических нарушений в плазме крови и полости рта у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения используются в работе отделения челюстно-лицевой хирургии ЗАО «Группа компаний «Медси».

Методология и методы исследования В проведённом исследовании использовался комплексный подход оценки иммунных и оксидантных нарушений в плазме крови и ротовой жидкости при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения. Дизайн исследования был составлен в соответствии с этическими нормами, на основании информированного согласия пациентов на включение в клиническое исследование. Теоретическую и методологическую основы диссертации разрабатывали в соответствии с результатами, полученными отечественными и зарубежными учеными по данной проблеме. Работа выполнена с использованием необходимого количества пациентов, современного оборудования и методов исследования иммунного и оксидантного статуса, адекватных поставленным задачам и позволяющих получить репрезентативные и достоверные данные.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения в плазме крови и ротовой жидкости установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов, активация системы комплемента и перекисного окисления липидов. В полости рта дополнительно обнаружен дисбаланс противовоспалительных цитокинов и снижение активности антиоксидантных систем.

2. Стандартное лечение недостаточно эффективно корригирует иммунные и оксидантные нарушения в плазме крови и ротовой жидкости при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения.

3. Применение в комплексном лечении сочетания вобэнзима с эссенциале форте Н и каскатолом наиболее эффективно корректирует иммунометаболические нарушения, купирует клинические симптомы при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения.

4. Иммунные и оксидантные показатели крови и ротовой жидкости имеют достоверные прямые и обратные корреляционные связи, по силе и направленности которых наибольшую диагностическую ценность при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения имеют TNF, IL-2, IL-1Ra в крови, C5-компонент комплемента и активность супероксиддисмутазы – в полости рта.

Степень достоверности и апробация результатов Научные положения и выводы диссертационного исследования основаны на анализе лабораторного материала, полученного при проведении клинических наблюдений с использованием современных иммунологических и биохимических методов. Статистическая обработка осуществлялась с применением комплекса учетно-оценочных и аналитических показателей, адекватных математических методов, что определяет высокую достоверность результатов.

Основные положения диссертации представлены на XV Всероссийском научном форуме с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015); XXI Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 2015); XII Конференции иммунологов Урала (Пермь, 2015), совместном заседании кафедр клинической иммунологии и аллергологии, биохимии, оториноларингологии, фармакологии, клинической фармакологии, терапевтической стоматологии, биохимии Курского государственного медицинского университета (2016).

Публикации По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 6 оригинальных статей и 2 тезиса в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований. В работах содержится полный объем информации, касающейся темы диссертации.

Личный вклад автора Автором составлены план и дизайн исследования, выполнен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, проведены клинические наблюдения, сбор материала, проанализированы полученные результаты, сделаны выводы и рекомендации. В опубликованных работах, выполненных в соавторстве, автором разработана программа исследования, установлены характер и степень иммунных нарушений в крови и полости рта у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения. На основании полученных результатов разработаны методы иммунореабилитации выявленных расстройств. В совместных работах представлены результаты с долей личного участия автора 75-95%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология в области «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов».

Объем и структура диссертации Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 6 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, изложения собственных результатов, заключения, выводов, библиографического указателя, включающего 175 отечественных и 73 иностранных источников

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль микробных факторов в патогенезе периодонтита

Хронический периодонтит в настоящее время является достаточно часто встречающимся заболеванием даже в детском возрасте. Так, у подростков 12 лет распространённость периодонтита составляет 35-39%, а среднее число поражённых зубов у одного пациента – 0,69, а у лиц 18 лет эти параметры могут достигать 45% и 1,12 соответственно [2, 3, 11, 28, 66, 80, 187, 189].

Существуют литературные данные, свидетельствующие о том, что периодонтит в качестве основной причины утраты зубов у детей в возрасте 14-15 лет может быть от 5,5 до 8%. Увеличение процента лиц, у которых периодонтит является причиной утраты зубов наблюдается в возрасте от 35 до 44 лет и составляет 42%, а при достижении 65-летнего возраста и старше – достигает 78%. В среднем, начиная с 16 лет и вплоть до 64 лет по статистике на одного человека приходится 3,46 удалённых зубов, а при наличии болезней периодонта – может достигать – 5,57; в том числе – это 2,61 зуба, которые ранее подвергались эндодонтическому лечению [125, 159, 166, 200]. Периодонтит – это нередкое заболевание и по данным различных источников частота встречаемости в РФ колеблется от 88,3 до 95 % [6, 28, 80, 118, 202].

Исходя из данных статистических сборников и современных публикаций, хронический периодонтит относят к числу наиболее распространенных видов патологии периодонта. Хронические формы периодонтита занимают третье место среди часто встречающихся стоматологических заболеваний и нередко приводят к удалению зубов [30, 42, 55, 180, 191].

Развитие и прогрессирование любого воспалительного процесса, в том числе и периодонтита – это совокупность изменений общих и местных факторов. В число местных факторов многими авторами относятся: анатомические особенности корневых каналов, заболевания с локализацией у корня зуба, хроническое

перстистизирующее воспаление краевого пародонта, факторы локальной резистентности организма к инфекции. Среди системных факторов выделяют опыт и квалификацию врача, состояние общей резистентности организма [156, 159, 158, 218].

Во многом, причиной прогрессирования хронического периодонтита являются хронические соматические заболевания, обострение которых ещё в большей степени ухудшает течение болезней пародонта и снижает число успешного лечения этого заболевания [33, 125, 141].

Известно, что благоприятный прогноз существенно ухудшается при повторном эндодонтическом лечении, не превышая 67%. При первичном эндодонтическом вмешательстве успешность лечения достигает 90%. В этой связи объективна связь эффективности лечения со степенью деконтаминации корневого канала от патогенных бактерий. Несомненно, это оказывает существенное влияние на отдалённые результаты эндодонтического лечения. Важен тот факт, что обнаружение жизнеспособной микрофлоры в системе корневого канала перед установкой постоянной пломбы приводит к реинфицированию и обострению воспалительного процесса [100, 103, 105, 151, 204].

Приведённые эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространённости болезней пульпы и периапикальных тканей и низком качестве их лечения. А значительное повышение количества сопутствующих заболеваний среди пациентов способствует развитию одонтогенных очагов и отягощению течения фоновой патологии [215, 216, 222, 223, 224].

Исходя из клинического течения в настоящее время выделяют острый периодонтит, хронический периодонтит и корневую кисту как самостоятельную нозологическую единицу. Острый периодонтит исследователи подразделяют на: серозный и гнойный. Отличить эти фазы одного процесса практически невозможно, так как серозный компонент воспаления быстро трансформируется в гнойный и может зависеть от различных условий, в том числе от иммунной реактивности организма пациента [9, 11, 30, 80].

Более часто встречается периодонтит хронический. Заболевание протекает с менее выраженной воспалительной реакцией, и зависит от характера, степени повреждения тканей периодонта. Развитие острого периодонтита на фоне хронического может наблюдаться при воздействии неблагоприятных условий (грипп, переохлаждение организма и др.), однако клиническое течение острого периодонтита в этом случае имеет свои особенности. Объем и лечебная тактика при таком обострении хронического периодонтита направлены на купирование воспаления и деструктивных изменений в периодонте [15, 85, 86, 225, 226, 231].

В десятом пересмотре Международной классификации болезней, принятом ВОЗ в 1997 г., в классе *XI «Болезни органов пищеварения» (K00–K93), в разделе «Болезни полости рта, слюнных желёз и челюстей» (K00–K14) под шифром K04 представлены «Болезни пульпы и периапикальных тканей».

Важно отметить, что болезни пульпы и периапикальных тканей в МКБ-10 находятся под одним шифром, при этом классификация воспалительных заболеваний периапикальных тканей (периодонтитов) начинается с острого апикального периодонтита пульпарного происхождения. Всё это указывает на этиологическую и патогенетическую связь пульпитов и периодонтитов [113].

K04 Болезни пульпы и периапикальных тканей.

K04.4 Острый апикальный периодонтит пульпарного происхождения. Острый апикальный периодонтит.

K04.5 Хронический апикальный периодонтит. Апикальная гранулёма.

K04.6 Периапикальный абсцесс с полостью.

K04.7 Периапикальный абсцесс без полости.

K04.8 Корневая киста.

K04.9 Другие и неуточнённые болезни пульпы и периапикальных тканей.

В настоящее время используется адаптированный вариант МКБ-10, введенный в действие приказом Минздрава Российской Федерации от 27.05.97 № 170. Дата введения: 01.01.99 г. Краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го

пересмотра, принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения [175].

Верхушечный периодонтит в зависимости от этиологических факторов разделяют на две основные группы.

- Инфекционной природы.
- Неинфекционной природы, из которых чаще всего встречаются:
 - обусловленный механическими факторами (травматический);
 - возникающий под действием химических веществ (медикаментозный, токсический);
 - аллергический [113, 175].

В ротовой полости по различным данным обнаруживается от 300 до 500 видов микроорганизмов. Основную массу составляют бактерии: до 50% – это грамположительные кокки (стрептококки и пептострептококки), 20-25% – грамположительные палочки (дифтероиды) и 20-25% – грамотрицательные анаэробные кокки (*Veillonella*). Менее 10% обнаруживается грамотрицательных анаэробных палочек (бактероиды), т.е. так называемая «агрессивная микрофлора». Кроме того, в ротовой полости присутствуют грибы (*Candida spp.*) и простейшие (*Entamoeba gingivalis*, *Trichomonas tenax*) [1, 4, 29, 90, 95, 96, 142].

Пути проникновения возбудителей в ткани периодонта делят на: внутризубной (интрадентальный) и внезубной (экстрадентальный). В настоящее время высказывается единодушное мнение, что время при новых технологиях аэробной и анаэробной культивации причиной периодонтита является смешанная микрофлора, очень схожая по своему составу с флорой, вызывающий кариес и пульпит [85, 95, 96, 107].

Кариозный процесс создает условия для проникновения микроорганизмов через дентинные каналцы в пульпу. Это становится закономерной причиной пульпита и дальнейшего развития периодонтита, как варианта – периапикального абсцесса.

Известно, что перечень хронических одонтогенных очагов инфекции в полости рта включает: хронический язвенный пульпит, некроз пульпы, хронический

апикальный периодонтит, пародонтит, хронический перикоронтит, хронический синусит, хронический остеомиелит. Характер микрофлоры, вызывающей воспаление, определяется как «смешанная инфекция», в составе которой высевались кокковые формы, бациллы, вибрионы и изредка спорозоносные бациллы [88, 89, 99, 128, 176].

Основная роль воспалительной реакции вокруг периодонтальных тканей в области вершины корня зуба в первую очередь заключается в обеспечении барьера, затрудняющего проникновение инфекции вглубь тканей. Латеральная система или фуркационные каналы, формирующиеся в результате патологического процесса, либо в ходе лечения стоматологических заболеваний, также могут служить путем для контаминации микроорганизмами системы канала корня зуба. Наличие глубоких пародонтальных карманов может вызывать внедрение в каналы большого количества бактерий, а в зубах, окружающих очаги поражения периодонта, бактерии могут проникать глубоко в дентинные каналы. Не исключены гематогенный и лимфогенный пути инфицирования тканей периодонта, особенно у ослабленных больных с такими инфекционными заболеваниями, как грипп, ангина, скарлатина и др. Несомненно, вместе с периодонтом инфицированию подвергается ткань пульпы [10, 20, 85, 181, 182].

Переход патогенной бактериальной флоры на околоверхушечные ткани тесно связан с прогрессированием воспалительного процесса в пульпе и её деструкцией. Наиболее часто по результатам бактериологического исследования в воспалительно обнаруживается большое количество негемолитических стрептококков родов *bovis* и *milleri*. При наличии гнойного воспаления пульпа может служить питательной средой для гноеродных кокков: золотистых и белых стрептококков, образующих плазмокоагулазу, а также гемолитического стрептококка, которые, как правило, вызывают острое воспаление верхушечного периодонта и примыкающих к нему тканей. При некрозе пульпы обнаруживают стрептококки (*milleri*, *bovis*, *fetus*), анаэробные стрептококки, реже белые или золотистые стафилококки, бактероиды, фузобактерии, спирохеты, грибы и другие микроорга-

низмы, как правило, участвующие в развитии хронического верхушечного периодонтита. Возможно выделение элементов друз и анаэробной культуры лучистого гриба из апикальных гранулём и при абсцессах [29, 96, 102, 207, 208].

В литературе встречаются сообщения о сочетании микобактерий туберкулеза со стафилококками и стрептококками при периодонтите по причине гематогенного пути инфицирования каналов зуба. Кроме того, в периапикальных очагах может скрыто протекать туберкулезная инфекция, в качестве одной из форм вегетирования микобактерий, в частности, L-формы микобактерии туберкулёза, что подтверждает современную концепцию скрыто протекающей туберкулёзной инфекции. Однако, попадание микроорганизмов в прилежащие к зубу ткани возможен даже при транзиторной бактериемии у здоровых лиц. Распространение инфекции через пульпу зуба возможно при наличии осложненных форм кариеса, когда микробные эндотоксины, продукты распада пульпы проникают в периапикальные ткани через отверстие корневой канал зуба, в связи с наличием сообщения между периодонтом, полостью рта и внешней средой [76, 77, 217].

В связи с анатомическими особенностями корневого канала, для развития инфекции создаются определенные условия, способствующие развитию ограниченной группы представителей микрофлоры ротовой полости, в частности, речь идет об анаэробной флоре, ферментирующей аминокислоты, пептиды, способные находиться в среде с низким содержанием макроэргических соединений. По данным отдельных исследователей процент анаэробных возбудителей при инфицировании корневых каналов может достигать 85-98% всех выделенных видов микрофлоры. Из числа возможных возбудителей периодонтита можно отметить представителей группы *Bacteroides*, облигатных грамотрицательных анаэробных палочек (*Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Eubacterium alactolyticum*, *Eubacterium lentium*, *Wolinella recta*) [61, 65, 69, 78].

Интересную особенность установила группа соавторов, которым удалось выделить бактериоидов при бактериологическом исследовании некротизированной

пульпы при наличии периапикального воспаления. Одновременно с *Bacteroides melaninogenicus*, выделялись *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros* и *Campylobacter sputorum* [20, 85, 124, 125, 194].

При исследовании микробного пейзажа околоврхушечных очагов деструкции, микробный рост был получен в 28% случаев. Количество анаэробов зависело от масштаба периапикальной деструкции. Быстрое развитие обострения хронического периодонтита, обусловленное эндодонтическим лечением, называют «феникс-абсцессом» [1, 88, 171, 174, 242].

Большой интерес вызывает трансформация микробиоценоза, вызывающего развитие инфекций периапикальных тканей, в плане хронологии. Если в 1960-1970 гг. основной причиной воспаления в тканях периодонта являлись стрептококки, стафилококки, кишечная палочка [124, 159]. В 90-е годы прошлого столетия микробиологический пейзаж несколько изменился, стали определяться микроорганизмы, относящиеся к грамположительным коккам, грамотрицательным бесспоровым бактериям и грамположительным палочкам рода актиномицетов, стафилококк, стрептококк, дифтероид, тетракокк, кишечная палочка, протей, дрожжеподобные грибы, клебсиеллы, клостридии [192]. В случае сообщения периапикального абсцесса с ротовой полостью могут преобладать анаэробы [76, 85].

Появление новых методов диагностики, в частности, полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило установить, что существенная роль в развитии острого периодонтита принадлежит чёрным пигментированным бактериям, выявляемым в 59,3% случаев: *Porphyromonas endodontalis* выделен в 42,6%, *Prevotella nigrescens* в 7,4%, *Porphyromonas gingivalis* в 27,8% (*P. endodontalis* был найден в 70% образцов гноя, *P. gingivalis* – в 40%). Высокое содержание этих бактерий в периапикальных тканях свидетельствует об остром процессе с выраженным болевым синдромом при перкуссии и экссудацией. Применение ПЦР позволило обнаружить новый микроорганизм, который ранее был не изучен из рода *Olsenella*. Использование иммунологических методик при хроническом периодонтите позволило определить новый вид *Dialister*, который типировался в 77,3% пробах отделяемого

дентальных каналов, а также обнаруживался в 40% образцов при остром апикальном периодонтите. Также была установлена роль *Treponema denticola* при хроническом периодонтите, что указывает на их активное участие в развитии заболевания [7, 62, 80, 101].

Идентификация микроорганизмов корневых каналов при помощи отечественных разработок, в частности, при использовании тест-системы ПЦР «Мультидент» позволило определить наиболее вирулентные штаммы бактерий: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*. Впервые в отечественной практике были обнаружены ДНК-маркёры *T. denticola* и *B. forsythus*, которые не позволяют идентифицировать традиционное бактериологическое исследование [86, 130, 135].

Другие соавторы в микробных ассоциациях при периодонтите обнаруживали грамположительные (пептококки, стрептококки, актиномицеты) и грамотрицательные (бактериоиды, фузобактерии), анаэробные бактерии, дрожжеподобные грибы. Среди представителей коринебактерий, пропионибактерий и некоторых стрептококков преобладали микробы агрессивных облигатно-анаэробных видов (*Actinomyces naeslundii*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp.) [90, 238, 232, 233].

Благодаря электронному микроскопу удалось определить, что *Actinomyces* sp. oral, *Propionibacterium*, *Prevotella* sp. oral, *Streptococcus*, *Porphyromonas endodontalis* и *Burkholderia* даже после эндодонтического лечения продолжают определяться в периапикальных тканях. Наиболее часто среди них определялись *Actinomyces* sp. oral и *Propionibacterium* [241]. Большая роль в деструктивном процессе с тканях периодонта установлена в 2013 году в отношении: *Streptococcus milleri* Group (SMG) – 23,8%; *S. sanguis* – 14,3%; *S. mitis* – 4,7%; *S. cremoris* – 4,7%; *Peptostreptococcus prevotii* – 4,7%; *Prevotella buccae* – 4,7%; *P. intermedia* – 4,7%; *Actinomyces meyeri* – 4,7%; *A. viscosus* – 4,7%; *Propionibacterium propionicum* – 4,7%; *Bacteroides capillosus* – 4,7%; *Staphylococcus hominis* – 4,7%; *Rothia dentocariosa* – 4,7%; *Gemella haemolysans* – 4,7%; *Fusobacterium nucleatum* – 4,7% и др. Из

этих микроорганизмов – 14 было факультативных анаэробов, а 7 – облигатных анаэробов. Исходя из этого авторы пришли к выводу, что бактерии, нарушая гистогематический барьер, взаимодействуют с клетками костной ткани, вступая в продолжительную борьбу для освоения новой ниши обитания [96, 168, 232, 242, 238].

Среди неинфекционных причин повреждения апикальных тканей можно отметить травматическое и медикаментозное альтеративное влияние. В частности, травма периодонта может возникать при ударе, ушибе зуба, при его повреждении эндодонтическим инструментом, штифтом и т.д. Травма приводит к развитию острого, либо к обострению хронического воспаления. Нередко может иметь место хроническая травма периодонта: при наличии завышающей прикус коронки или пломбы, некачественном ортодонтическом лечении, вредных профессиональных и бытовых привычках (перекусывать нитки, держать гвозди зубами). Это может приводить к развитию хронического воспаления в периодонте, околоверхушечной резорбции компактной пластинки альвеолы [239].

Медикаментозная этиология периодонтита может встречаться при нерациональном применении сильнодействующих химических и лекарственных веществ (формалина, фенола, мышьяковистой пасты и др.), используемых при эндодонтическом лечении пульпита. Химические соединения, входящие в состав этих препаратов, вызывают коагуляционный или коликвационный некроз тканей периодонта, обуславливая развитие острого периодонтита, который тяжело поддается лечебным мероприятиям в связи с выраженным угнетением репарации и регенерации периапикальных тканей [160, 161]. Дополнительное негативное воздействие на процессы репаративной регенерации могут оказывать продукты распада пульпы (биоактивные амины и др.). Это возможно при некрозе пульпы, вызванном токсическим влиянием пломбировочных материалов (пластмассовых, композиционных, в том числе и светоотверждаемых), в частности, при пренебрежении использованием изолирующих лечебных прокладок [162, 163].

Сенсибилизация организма на лекарственные препараты, применяемые при

эндодонтическом лечении, способна вызывать местную иммуновоспалительную реакцию.

Следует отметить, что компоненты пломбировочных материалов для корневых каналов могут взаимодействовать с белками организма и образовывать антигены, вызывающие реакцию организма. Известно, что пенициллин-содержащие повязки или другие лекарственные вещества в дентальном канале, у пациентов могут вызывать реакцию гиперчувствительности I типа. Существуют литературные сведения, что вещества, применяемые при эндодонтическом лечении, обладают свойствами гаптенов, в частности, фенол, камфора, лекарственные формы йода, эвгенол, креозот, гипохлорит натрия, водорода пероксид, ЭДТА и местные анестетики. Неинфекционные факторы имеют значение только на начальных стадиях. Дальнейшее течение воспалительного процесса всецело связано с бактериальной флорой, что следует принимать во внимание при комплексном лечении периодонтита [27, 160, 163, 164].

Известно, что наиболее выраженным гистотоксическим эффектом обладают эндотоксины грамположительных бактерий. Попадание эндотоксина через корневые каналы зубов, лишенных пульпы, в ткани периодонта вызывает быструю дегрануляцию тучных клеток, активация системы комплемента, увеличивают проницаемость сосудов для макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов. Воспалительный процесс в периодонтальных тканях как осложнение пульпита, тесно связан с пенетрацией инфекции тканей периодонта через апикальное отверстие. Этому способствует чрезмерная жевательная нагрузка на зуб, герметизация полости зуба, с некрозом пульпы; проталкивание инфицированного токсического содержимого корневых каналов за верхушечное отверстие при эндодонтическом лечении [33, 65, 153].

Патогенетическая роль микроорганизмов в развитии воспалительного процесса в периодонте и их участие в местном иммунном ответе очевидна. Таким образом, одонтогенная воспалительная реакция протекает в несколько этапов:

- распространение бактерий из инфекционного очага и их негативное воз-

действие на ткани периодонта, внутренние органы;

- распространение бактериальных токсинов из инфекционного очага и их воздействие на внутренние органы;

- антигенное воздействие бактерий на организм [28, 137, 138].

Проникновение бактерий из воспалительного очага связано с чисткой зубов, кюретажем, удалением зубов, что может привести к транзиторной бактериемии. Кроме того, причиной попадания в кровь бактерий могут быть тяжелые некротические гингивиты, стоматиты, патологически измененные десневые карманы, а также корневые каналы при некрозе пульпы, кисты и гранулемы при хроническом периодонтите. При нормальной иммунной реактивности эта непродолжительная бактериемия может проявляться только повышением температуры. При снижении активности факторов защиты после выхода бактерий из очага может наблюдаться их метастатическое размножение и колонизация тканей и органов. По данным некоторых авторов в этом плане достаточно опасны бактерии ротовой полости, так как многие из них обладают способностью к прикреплению к поверхности клеток или других структур. Стрептококки, синтезирующие декстран, наиболее часто вызывают бактериальный эндокардит, а у наркоманов – сепсис. Эти разновидности стрептококков способны к адгезии как к эмали зубов, так и к тканям клапанного аппарата сердца. Микроорганизмы ротовой полости, особенно одонтогенные, могут стать причиной острого бактериального миокардита, инфекционного эндокардита, менингита. Особенно высок риск одонтогенного заражения при заболеваниях, при которых резко снижена резистентность (лейкоз, агранулоцитоз, применение иммунодепрессантов и др.) [21, 72, 81, 82].

Эндотоксины или липополисахариды наружной мембраны грамотрицательных бактерий являются причиной дегенеративных изменений периферических окончаний нервов. Это обуславливает нарушение функции периферических нервов (парез, паралич) и невралгическим болям. Пирогенное действие эндотоксина вызывает лихорадку, головную боль, боль в суставах и мышцах. Экзотоксины стрептококков группы А и некоторых видов *St. Aureus* имеют пирогенное воздей-

ствие, приводят к угнетению функции лейкоцитов [71, 245].

Антигенные эффекты бактериальных клеток реализуются через над и под-мембранные белковые, липополисахаридные структуры, которые через десневые желобки проникают в подлежащие ткани и затем в кровь. При механической травме, воспалении, трансплантационных операциях эти антигенные структуры вызывают активацию иммунного ответа [80, 241].

Многие антигенные структуры микроорганизмов и тканей человека имеют общие антигенные детерминанты, вследствие чего антитела, вырабатываемые против них, могут взаимодействовать с тканями макроорганизма, вызывая деструкцию тканей и воспаление в результате активации комплемента. Известно, что в плазме крови больного, у которого высеивался *S. Mutans*, есть антитела к компонентам сердечной ткани человека и в меньшей степени – к антигенам скелетных мышц. Циркулирующие иммунные комплексы вызывают острые и хронические воспалительные процессы, являются причиной гиперчувствительности замедленного типа. Длительная антигенная нагрузка на организм вызывает явления эндокардита, хронического гепатита, может приводить к гломерулонефриту и пневмонии, реакции со стороны центральных и периферических органов иммунной системы [60, 61].

При определенных условиях адекватная санация хронических очагов в полости рта обеспечивает излечение заболеваний, связанных с их наличием [90]. Из множества причин, являющихся основой кариеса зубов и его осложнений, большое значение имеют нарушения обменных процессов и снижение иммунной реактивности организма [54, 62, 102].

Влияние микрофлоры на иммунные реакции при периодонтите не вызывает сомнения, поскольку в основе заболевания преимущественно бактериальные причины.

Одна из главных причин одонтогенного воспалительного процесса является периапикальный абсцесс. По мнению ряда авторов этому способствует ряд моментов: диффузия через капсулу гранулёмы токсинов и продуктов тканевого рас-

пада, которые оказывают повреждающее действие на тканевые структуры, либо, проникая в сосудистое русло, вызывают образование иммунных комплексов. В инфекционный очаг проникают сенсibilизированные лимфоциты, высвобождающие активные вещества, способные дополнительно повреждать ткани. Кроме того, формирующаяся гранулёма в совокупности с микрофлорой оказывает прямое повреждающее действие [33, 53, 167].

Длительное существование локального очага инфекции вызывает сенсibilизацию к действию определенного раздражителя. Полученные некоторыми авторами данные свидетельствуют о сенсibilизации пациентов с периапикальными абсцессами к антигену зубной гранулёмы и бактериям, которые наиболее часто выделяются при периодонтите. Это служит косвенным подтверждением ведущей роли микрофлоры в антигенных свойствах зубной гранулёмы и, вероятнее всего, механизм обострения хронического периодонтита связан с повышением активности микроорганизмов [13, 14].

Механизмы, благодаря которым микроорганизмы влияют на резорбцию костной ткани, в настоящее время активно обсуждаются. Воспалительный процесс в периодонте не существует без реакции на уровне организма. Попадание в организм бактериальных клеток и их токсинов не всегда завершается развитием инфекционного процесса. Этого не происходит, если уничтожение чужеродных агентов происходит до момента развития болезни. Хронизация воспаления происходит в случае, когда исчерпаны физиологические способы сохранения гомеостаза. С одной стороны, существующий в организме стойкий иммунный дисбаланс способствует дальнейшему усугублению воспаления, отягощая клиническое течение болезни и ухудшая прогноз. А с другой – прогрессирование заболевания истощает метаболический фонд, адаптационные механизмы и процессы, усиливая иммунную недостаточность [27, 28, 221].

Таким образом, многочисленные работы подтверждают важную роль микробного фактора в этиологии периодонтита. Однако недостаточно изученными и весьма перспективными в этом плане являются изменения иммунной реактивно-

сти при различных видах периодонтита. Можно резюмировать, что в основе воспаления тканей периодонта стоит поступление микроорганизмов, их токсинов, продуктов распада пульпы в околоворхушечные ткани. Реакция в свою очередь зависит от состояния организма, так как воспаление хотя и местное, но его клинические проявления – отражение общей реактивности организма. Кроме того, местно протекающее воспаление в свою очередь оказывает большее или меньшее воздействие на весь организм. Микроорганизмы как таковые и их токсины не являются болезнью, но становятся ее причиной во взаимодействии с макроорганизмом. Другим компонентом патогенеза заболевания является комплекс реакций местных и общеорганизменных систем защиты и поддержания гомеостаза, играющих едва ли ключевую роль в тех механизмах болезнетворного процесса, которые организуют характер развития заболевания. [29, 32, 37, 96, 90, 196, 242].

1.2 Иммунные нарушения и их коррекция на системном и местном уровнях при стоматологических заболеваниях

Роль иммунной системы при соматических заболеваниях неоспорима. Проникающие в систему канала зуба микроорганизмы вызывают воспаление, в связи с которым в очаге скапливаются нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки. В очаге воспаления выделяется большое количество медиаторов, в том числе нейтропектаза, лизоцим, продукты арахидоновой кислоты, простагландины и лейкотриены, активирующие систему комплемента и играющие значительную роль в развитии повреждения тканей периодонта [63, 71].

Бактериальные экзо- и эндотоксины, обладающие выраженными антигенными свойствами, оказывают негативное воздействие на иммунную систему и ткани периодонта. Бактериальные эндотоксины вызывают паралич сосудистой стенки, повышают ее проницаемость, обладают пирогенным эффектом. Дегрануляция тучных клеток повышает содержание в тканях гистамина, вызывая отек последних. Микротромбозы, нарушения функции эндотелия неминуемо приводят к некрозу костной ткани, окружающей верхушку зуба [58].

Клинически это проявляется развитием периапикального абсцесса, кисты, либо гранулемы. Интенсивность воспалительной реакции, развивающейся в периодонте напрямую зависит от вирулентности микробной флоры и от состояния иммунной реактивности. Ослабление локальных и системных механизмов защиты позволяют распространяться инфекции за пределы тканей периодонта, что в ряде случаев становится причиной сепсиса [33, 35].

Отсутствие признаков острой интоксикации организма при периодонтите отмечается у больных с нормальной иммунной резистентностью, когда организм успевает сформировать защитные барьеры и ограничить процесс. Чаще всего в таком случае формируется очаг хронической воспалительной реакции, так как сохраняется постоянное раздражение периодонта антигенами, поступающими из корневого канала. В патогенезе хронического периодонтита основную роль играют два типа иммунных реакций:

I тип – образование комплекса «антиген–антитело» (иммунокомплексные реакции типа Артюса) и обусловленные IgE реакцией (атопия);

II тип – гиперчувствительность замедленного типа [80, 150, 175].

Развитию хронического периапикального периодонтита способствуют плохо фагоцитируемые иммунные комплексы, наличие неадекватно функционирующей системы комплемента и большого количества нейтрофилов с низкой фагоцитарной активностью. При хроническом периодонтите в периапикальных тканях обнаруживается IgE. Известно, что IgE способен длительное время оставаться на рецепторном аппарате базофилов и тучных клеток. Вследствие этого клетки секретируют биологически активные соединения, такие как гистамин и серотонин, повышающие проницаемость сосудов. В этой связи в ткани периодонта способны транслонцироваться лейкоциты, выделяющие ферменты, которые разрушают некротически измененные ткани [82, 102].

Другой механизм развития воспаления у больных с хроническим периодонтитом – реакция гиперчувствительности замедленного типа. Формирование этой реакции отличается от иммунокомплексной реакции тем, что отсутствует необходимость в наличии антител, так как с антигенной структурой взаимодействует сенсibilизированный Т-лимфоцит. Реакция гиперчувствительности замедленного типа формируется при взаимодействии сенсibilизированных Т-лимфоцитов с бактериальными липополисахаридами, стимулируя размножение лимфоцитов и выделение ими лимфокинов. В отдельных работах описано, что лимфотоксин оказывает цитотоксическое действие на ткани периодонта. Дополнительным повреждающим эффектом обладает еще один лимфокин – фактор активации остеокластов, при выделении которого происходит стимуляция остеокластов, обеспечивающих резорбцию костной ткани. Кроме того, в очаге воспаления клетки гранулоцитарно-макрофагального звена выделяют коллагеназу, способствующую растворению коллагеновых волокон и деструкции костной ткани. Важно отметить тот факт, что активаторами остеокластов могут быть бактериальные липополисахариды, активирующие макрофаги и лимфоциты к продукции фактора активации остеокластов. Известно, что апикальные гранулы продуцируют фактор, стиму-

лирующий синтез простагландинов, что обуславливает наличие болевого синдрома [161, 164, 167].

Известно, что в периодонтальной связке дислоцировано множество клеток с различными функциями, в частности, фибробласты, остеокласты, остеобласты, цементобласты, одонтокласты, эпителиальные островки Малассе, клетки мезенхимы, моноциты и макрофаги, стволовые клетки и т.д. Множество отверстий, перфорирующих периодонтальную связку, соединяют ткани зуба с костной тканью. Эти перфорантные отверстия предназначены для кровеносных и лимфатических сосудов, ветвей тройничного нерва. Такое разнообразие клеток, несомненно необходимо для обеспечения регуляции резорбции костной ткани и тканей зуба. Важными регуляторными факторами являются остеопротегерин и лиганды активатора рецепторов NF- κ B. Вполне вероятно, что баланс остеогенеза и резорбции костной ткани обеспечивается этими молекулами [126, 127, 209].

Для рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток в сочетании с главным комплексом гистосовместимости являются липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Более древней системой распознавания и взаимодействия с лигандами являются toll-подобные рецепторы (TLRs), среди которых в настоящее время у человека идентифицировано 10 типов, локализующихся на поверхности клеток. Появление информации о TLRs, NLRs и RIG рецепторах открыло новые возможности для изучения механизмов врожденного и адаптивного форм иммунного ответа при взаимодействии с микробной флорой ротовой полости [102, 190, 206, 210].

Некоторые исследователи установили, что *Staphylococcus aureus* усугубляет воспалительную реакцию при взаимодействии с NALP3-рецепторами, в связи с массивной гибелью нейтрофилов и угнетением синтеза противовоспалительных цитокинов [212, 230, 235]. При исследовании взаимодействия *Porphyromonas gingivalis* с TLRs-рецепторами была обнаружена возможность активации врожденного звена иммунной системы при периодонтите, так как регистрировалось повышение уровня mRNA, TLR2, TLR9, при отсутствии изменений TLR4 [210]. В некоторых работах при хроническом периодонтите была продемонстрирована

роль экспрессии TLR2 на мембране фибробластов десны при взаимодействии с TNF [190, 192, 220]. Несмотря на то, что TLRs и NLRs расположены как на поверхности, так и внутри иммунокомпетентных клеток, микроорганизмы приспособились выживать в условиях реакции на них иммунной системы. При этом, патогенные штаммы приспособляются гораздо быстрее, чем реагирует иммунитет, что закрепляется на генетическом уровне. В этой связи объяснимо развитие хронического воспалительного процесса в периодонте в области установленных дентальных имплантатов. Адекватность функционирования врожденного иммунитета становится определяющей для исхода любого воспалительного процесса, в том числе в тканях периодонта [36, 44, 210, 245, 229]. Мнение о том, что адаптивные формы иммунного ответа сменяют

Мнение отдельных авторов о том, что приобретенный иммунитет является логичным продолжением врожденного – не соответствует действительности, поскольку тканевые дендритные клетки могут проявлять функциональную активность в качестве антигенпредставляющих клеток, активирующих как Т-хелперы для формирования адаптивного иммунитета, так и неспецифические киллеры [26, 188, 190, 211, 212].

В настоящее время приобретенный иммунитет обеспечивается четырьмя изученными путями дифференцировки Т-лимфоцитов, основанные на наличии у этих клеток факторов транскрипции: Th1, Th2, Th17 и Threg, обеспечивающие иммунную толерантность. Эти клетки обуславливают клеточные механизмы иммунного ответа, а гуморальный иммунитет – субпопуляции Т-лимфоцитов: Th9, Th10, Th22, Tfx-связанный с В-памяти. Появление сведений в литературе о Th17 полностью несколько изменило существующие знания о дифференцировке Т-лимфоцитов только в двух направлениях [18, 35, 184, 185, 243]. Следует отметить, что Th17-лимфоциты играют существенную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. В настоящее время выделяют 2 субпопуляции Th17: IL-17A и IL-17F. Именно этот тип клеток может инициировать пролиферацию стволовых полипотентных клеток, вызывать их миграцию, повышать их подвижность, дифференцировку остеобластов [107, 205, 214, 240, 246]. Установление отдельных

функций регуляторных Т-лимфоцитов позволяет предполагать не только их участие в инфекционно-воспалительных реакциях, но и в репаративном остеогенезе. Существуют работы, в которых показано, что субпопуляция Th17 в присутствии TGF- β , а также IL-6 может экспрессировать IL-17, являющийся представителем семейства IL-1, и IL-10 – интерлейкин, блокирующий миграцию нейтрофильных гранулоцитов в очаг воспалительной реакции. Кроме того, этот цитокин способствует контролю процессов, протекающих при участии Th1 и Th2 [186, 190, 227, 228, 240]. D. Mucida et al. (2007) в одном из своих исследований показал, что регулятором дифференцировки между Th17 и T-reg популяциями может быть ретиноидная кислота, направляющая дифференцировку Т-лимфоцитов в сторону T-reg, а не в направлении Th17 [234, 244]. Необходимо отметить, что важную роль в развитии периодонтита может играть *Porphyromonas gingivalis*, стимулирующая дифференцировку Т-лимфоцитов в сторону Th17 [64, 94]. Таким образом, сравнительная оценка параметров врожденного и адаптивного иммунитета при хроническом гранулирующем периодонтите на системном и местном уровнях позволит установить новые механизмы возникновения и развития этого заболевания.

Комплексное лечение периодонтита заключается не только в локальном воздействии на причинный зуб, но и направлено на санацию макроорганизма от патогенной флоры, ее токсинов, устранения процесса воспаления, а также предупреждение развитие инфекционно-токсических, аллергических и иммунопатологических реакций, поскольку снижение локальных защитных сил тканей периодонта может привести к генерализации процесса и формированию болезней других органов и систем, в частности, печени и почек. В ходе лечения периапикального периодонтита немаловажно добиться репаративного остеогенеза в очаге деструкции, тем самым обеспечить восстановление тканей периодонта и их функций. Применение исключительно консервативного хронического гранулирующего периодонтита также возможно, но применимо в отдельно взятом конкретном случае [5, 9, 16, 19, 23, 25].

А.В. Митронин в качестве антибактериальной терапии хронического деструктивного периодонтита использует препараты цефтриаксон и кларитромицин

(10-50 мг/л), обладающие не только антибактериальной, но по некоторым данным и иммуномодулирующей эффективностью. В качестве дополнительного лечения предлагается применение гидроксидсодержащих препаратов (апексдент, сакуей). При этом автор указывает на необходимость эндодонтического лечения, а для повышения его результативности применяет отечественный остеорегенеративный материал Коллапан, являющийся комбинацией антибактериальных препаратов клафорана, линкомицина гидрохлорида и метронидазола. Этот материал вполне успешно используется при эндодонтическом лечении деструктивных форм периодонтита, когда имеет место сочетание грам-положительно и грам-отрицательной микробной флоры, состоящей преимущественно из облигатно-анаэробных микроорганизмов. Кроме того, в работе дополнительно применяли сочетание иммудон, милайф (препарат-адаптоген) и энтеросгель (энтеросорбент) [99, 100, 183].

И.С. Мащенко (2008) доказал необходимость использования циклофосфана при деструктивных формах периодонтита. Отмечено, что преимущество этого препарата при периодонтите заключается в использовании заапикального введения 2% раствора этого препарата. Такое лечение позволяет повысить краткосрочные эффекты при хроническом гранулирующем периодонтите на 16,1%, а при гранулематозном периодонтите – на 30,3%. В среднем, сроки реабилитации сокращаются на 6 месяцев. Применение в комплексном лечении деструктивных форм периодонтита для заапикальной терапии гидроксипатитовой пасты эффективнее obturation корневых каналов силером, так как при анализе отдаленных результатов лечения у 25% пациентов наблюдается полное восстановление тканей периодонта. Таким образом, комплексное лечение с применением циклофосфана и пломбирование корневого канала гидроксипатитовой пастой, по результатам, полученным авторами при анализе клинико-рентгенологических и термометрических показателей в сроки до 18 месяцев позволяет добиться положительного результата лечения в 92,2% случаев, в то время как стандартное эндодонтическое лечение позволяет добиться положительного клинического результата только у 53,1% санированных зубов. При сравнении результатов лечения со стандартными способами без применения циклофосфана и заапикального введения гидроксипа-

титовой пасты при деструктивных формах периодонтита установлена разница на 3,5% ликвидированных очагов. Альтернативным методом заапикальной терапии деструктивного периодонтита может быть чресканальная обработка тканей периодонта 2% водным раствором циклофосфана [92].

Другой способ комплексного лечения периодонтита предложен И.В. Мала-
ныным (2006). Этот метод заключается в трепанации полости зуба, экстирпации
пульпы или остаточной ткани, механической и антисептической обработке ден-
тального канала, с последующим введением в периодонт на 8-12 дней доксицик-
лина в смеси с гидроксидом кальция, глюкокортикоидным препаратом триакор-
том, противогрибковым средством клотримазолом в соотношении 4:3:1:2 в дозе
0,5-1 г. Лекарственную смесь помещают в канал зуба, без пенетрации за пределы
апикального отверстия. Предложенный метод позволяет обеспечить скорейшее
исчезновение боли, а также обладает выраженным противовоспалительным эф-
фектом. Позитивный результат лечения помимо всего прочего заключается в от-
сутствии негативных эффектов на процессы репаративной регенерации за счет
сбалансированного соотношения лекарственных средств [89].

В работе С.В. Мелехова (2003) при деструктивных формах хронического
верхушечного периодонтита применялись коллапан-гель Л в сочетании с фермен-
том имозимазой. Пломбирование корневого канала при периапикальной грануле-
ме временное, не превышающее 14 суток, при лечении кисты – не более 14-21
дней. На начальных сроках лечения (3-4 дня) необходима замена корневого плом-
бировочного материала, в последующие 7-14 дней рекомендована повторная заме-
на временного материала в корневом канале. Способ введения материала внутри-
канально производится смешиванием коллапан-геля Л и имозимазы в пропорции
3:1 [93].

При хроническом гранулирующем периодонтите рекомендует применение
комплекса препаратов гиалудент, клотримазол и мазь триакорт. После эндодонти-
ческих манипуляций указанный состав оставляется на 1 неделю в равных propor-
циях препаратов. Через неделю в корневой канал необходимо вложение пасты с
гидроксидом кальция сроком еще на 3 недели [89, 177, 179].

В других работах авторами рекомендуется применение сочетания лонгидазы в дозе 3000 МЕ, внутримышечно, через 48 часов, № 5 и фосфоглива форте по 2 капсулы, внутрь, через 8 часов, № 30 при одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области для коррекции иммунометаболических сдвигов [82, 171].

Заболевания челюстно-лицевой области воспалительного характера, в том числе хронический гранулирующий периодонтит в большинстве случаев сопровождаются отеком, формированием гематом, общих и местных признаков интоксикации. Особенно это актуально у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. В этой связи не менее актуальна профилактика осложнений периодонтита с применением энзимных препаратов, обеспечивающих большую концентрацию накопления антибактериальных препаратов в тканях, облегчая проникновение этих лекарственных средств в том числе в ткани периодонта. Несомненно, это будет способствовать ускорению лизиса гематом купированию отека, исчезновению продуктов воспаления и профилактике осложнений [97, 123, 134, 144, 147].

Наибольшее распространение в стоматологии ферментные препараты нашли при нагноительных заболеваниях челюстно-лицевой области. Чаще всего эти препараты применяются местно, однако такой путь применения имеет несколько недостатков. В частности, необходимо учитывать активность собственных протео- и гликолитических ферментов, короткий период полувыведения из очага, а также спектр субъективных ощущений от применения подобных препаратов (боль, чувство жжения и т.д.). При внутримышечном или внутривенном введении ферментных препаратов есть большой риск формирования инфильтрата, описываются случаи анафилактического шока, уртикарной сыпи, отека Квинке. Кроме того фармакологическая эффективность энзимов наблюдается в узком диапазоне pH [97, 123, 131, 134, 142].

Таким образом, перспективным является использование пероральных энзимных препаратов, обладающих широким спектром фармакологической активности, с доказанными клиническими эффектами, удовлетворительной переносимостью и отсутствием побочных эффектов при применении с другими лекарственными средствами [97, 119, 120, 123, 134].

Метод лечения с применением ферментных препаратов в настоящее время позиционируется как системная энзимотерапия, основанная на сочетанных эффектах комбинаций протеолитических ферментов на организм в целом. Большой клинический интерес системной энзимотерапии представляют: фибринолитический, антитромботический, реологический, противовоспалительный, противоотечный и иммуномодулирующий фармакологические эффекты. Весьма ценным эффектом протеолитических ферментов, используемым при лечении гнойной инфекции является их способность увеличивать пенирующую способность и потенцировать действие антибиотиков, их локальное накопление в органах и тканях, снижать антибиотикорезистентность микроорганизмов и отдельные отрицательные эффекты антибактериальной терапии. В этой связи можно констатировать. Что сочетание ферментной и антибактериальной терапии при хроническом гранулирующем периодонтите будет этиологически и патогенетически обоснованным. Одним из известных препаратов отечественного фармацевтического рынка для системной энзимотерапии является флогэнзим, состоящий из трипсина, бромелаина и рутина. Другим, не менее известным препаратом является вобэнзим. При этом, концентрация перечисленных действующих веществ в последнем в два раза меньше. В связи с этим флогэнзим эффективнее купирует течение острых и подострых воспалительных процессов [109, 112, 114, 115, 123, 134].

На основании опыта многочисленных авторов можно констатировать, что ключ эффективности энзимотерапии кроется в облегчении доставки лекарственных средств с антибактериальными свойствами к очагу. Это происходит за счет улучшения процессов микроциркуляции, ускорения лизиса некротических тканей, удаления тканевого детрита, снижения кислотности среды в очаге воспаления, что значительно усиливает антибактериальные свойства известных в настоящее время антибиотиков. Кроме того, необходимо отметить негативное воздействие протеолитических ферментов на биофильм, состоящий из микроорганизмов, поскольку ферменты препятствуют формированию поверхностной мембраны, развитию межклеточных взаимодействий, необходимых для транспорта и метаболизма микробами питательных веществ [121, 129, 136, 140, 143, 219].

В работах В.В. Теца и др. (2008) отмечено усиление цитолитических эффектов антибактериальных средств на микроорганизмы лабораторных штаммов, а также полученных от пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области при включении в комплексное лечение пероральных ферментных препаратов. Вероятно, энзимные препараты облегчают проникновение антибиотиков в микробные сообщества [145].

Комплексное лечение различных форм периодонтита и в настоящее время является сложной и до конца нерешенной задачей. Несмотря на оснащенность современных клиник инструментарием и современными композитными материалами, частота хронизации воспалительного процесса при периодоните не снижается. Этому способствуют и сложные патогенетические взаимосвязи тканей зуба с тканями периодонта, наличие иммунного компонента, с преобладающим значением локальных нарушений иммунной резистентности. Отсутствие в стандартном лечении препаратов с иммуномодулирующими, мембранопротекторными, ферментными и антиоксидантными свойствами, открывает новые перспективы для изучения, уточнения патогенетических механизмов и улучшения результатов лечения этого заболевания [12, 18, 24, 31, 39, 40, 70].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клинические наблюдения

В работе было обследовано 77 пациентов (38 женщин и 39 мужчин) в возрасте $35,5 \pm 5$ лет, с хроническим периодонтитом в стадии обострения, которые лечились амбулаторно в ЗАО ГК «Медси» г. Москва, в течение 2014-2015 гг.

Критериями включения в исследование были:

- возраст от 30 до 40 лет,
- верифицированный диагноз: хронический гранулирующий периодонтит в стадии обострения,
- пациенты, не получавшие ранее специализированной помощи по поводу исследуемой патологии,
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии ремиссии,
- переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов,
- письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критерии исключения составляли:

- пациенты с диагнозами: хронический фиброзный периодонтит, хронический пульпит, кариес дентина,
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии обострения,
- пациенты принимающие постоянную какую-либо альтернативную терапию по сопутствующим заболеваниям,
- непереносимость хотя бы одного фармакологического препарата из используемого исследования, онкопатология, аллергопатология.

Всем пациентам выполняли клиническое обследование, которое включало опрос, инструментальное исследование и оценку состояния тканей периодонта при помощи радиовизиографии.

При расспросе детально выясняли режим питания, присутствие вредных привычек и профессиональных вредностей, наличие наследственных и аллергиче-

ских заболеваний, сопутствующей патологии. Кроме того, уделяли внимание таким фактам, как часто больной чистит зубы, меняет зубные щётки, использует дополнительные средства гигиены полости рта, а также насколько часто он посещает стоматологический кабинет.

При оценке стоматологического статуса исследовали красную кайму, кожные покровы лица, пальпировали поднижнечелюстные, подбородочные и шейные лимфатические узлы. В полости рта особое внимание обращали на состояние преддверия полости рта, наличие нарушений прикуса, длину уздечек губ, их размер. Осматривали зубной ряд, выявляли присутствие отложений кальция, наличие кариозного поражения, его осложнений, некариозных поражений, предшествующего стоматологического лечения, различных видов адентий, аномалий форм и количества зубов. При осмотре десен акцентировали внимание на наличии отека, гиперемии, их локализации, на наличие рецессий или гипертрофий десен, болей при пальпации.

Дополнительно проводилось радиовизиографическое исследование причинного участка (зуба), что подтверждало невозможность терапевтического лечения данной патологии.

2.2 Информация о лекарственных препаратах, изученных в работе

Цифран® СТ – противомикробный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Действует бактерицидно. Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация и синтез клеточных белков бактерий. АТХ J01 Антибактериальные препараты системного действия. Фармакологические группы: хинолоны/фторхинолоны в комбинациях. Производитель: Ranbaxy (Индия).

Бифиформ – комбинированный препарат, содержащий пробиотики, включающие различные штаммы лактобактерий, бифидобактерий, энтерококков. Выпускается в кислотоустойчивой капсуле, растворимой при уровне pH=6.0-6.8. Бактерии, содержащиеся в препарате за счет своих биологических свойств быстро

способны колонизировать тонкую и толстую кишку и ингибировать рост и развитие патогенных бактерий. Включенные в состав капсулы бифидобактерии, энтерококки дополнительно синтезируют и облегчают поступление в организм ряда витаминов, участвуют в ферментативном расщеплении белков, жиров и углеводов. АТХ А07FA Противодиарейные микроорганизмы. Фармакологическая группа: средства, нормализующие микрофлору кишечника, в комбинациях. Производитель: Ferrosan (Дания)

Супрастин – хлорированный аналог трипеленамина (пирибензамина) — классический антигистаминный препарат, принадлежащий к группе этилендиаминовых антигистаминных препаратов. Блокатор H1-гистаминовых рецепторов, оказывает антигистаминное и м-холиноблокирующее действие, обладает противорвотным эффектом, умеренной спазмолитической и периферической холиноблокирующей активностью. АТХ R06AC03 Хлоропирамин. Фармакологическая группа: противоаллергическое средство – блокатор H1-гистаминовых рецепторов. Производитель: EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия).

Вобэнзим – является также комбинированным лекарственным средством, включающим натуральные растительные и животные энзимы. При попадании их в организм происходит всасывание в кишечнике, связывание с транспортными белками крови, накопление с током крови в очаге воспаления, где эти энзимы проявляют свои иммуномодулирующее, противовоспалительные, фибринолитические, противоотечные, антиагрегантные и анальгезирующие эффекты. АТХ L03AX Иммуностимуляторы другие. Фармакологические группы: противовоспалительное, иммуномодулирующее средство. Производитель: Mucos Pharma GmbH & Co, KG (Германия).

Эссенциале форте Н – мембранопротектор, состоящий из фосфолипидов, которые являются основным строительным материалом мембран клеток. Фосфолипиды нормализуют метаболизм липидов, белков, позитивно влияют на детоксикационную функцию печени, способствуют регенерации клеточных структур гепатоцитов, фосфолипидных ферментных систем, тормозят формирование

фиброза в ткани печени. АТХ А05С Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей в комбинации. Фармакологическая группа: гепатопротекторное средство. Производитель: Aventis Pharma International (Франция).

Каскатол – биологически активная добавка, источник поливитаминов без минералов. В качестве биологически активной добавки к пище – дополнительного источника витаминов-антиоксидантов (бета-каротин, витамины С, Е). Драже массой 0,50 г. Состав: бета-каротин, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол ацетат, сахар, вода, патока крахмальная, карамельная, воск пчелиный (Е901), тальк (Е553III), масло подсолнечное рафинированное дезодорированной. Биологически активные компоненты, мг/драже, не менее: бета-каротин - 2,5, аскорбиновая кислота - 25, витамин Е- 12,5. Производитель: ОАО «Холдинг «Эдас» (Россия)

Гепон – иммуномодулирующее, противовирусное средство, стимулирующее выделение в организме интерферонов, мобилизацию и активацию макрофагов, снижение продукции провоспалительных цитокинов, повышение выработки антител к различным инфекционным антигенам. Препарат угнетает развитие вирусов гепатита, простого герпеса 1 и 2 типа, энцефаломиокардита, ВИЧ, повышает резистентность к инфекциям, обусловленным вирусами, бактериями и грибами. АТХ L03AX Иммуностимуляторы другие. Фармакологические группы: средства для лечения ВИЧ-инфекции; другие иммуномодуляторы; противовирусные (за исключением ВИЧ) средства. Производитель: ООО «Иммафарма» (Россия).

2.3 Группы больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения, способы введения и дозировки препаратов, использованных в работе

Дозировки, способы и кратность введения препаратов соответствовали рекомендациям, изложенным в справочнике «Лекарственные средства» М.Д. Машковский (2010) [91].

Все пациенты по проводимому лечению были разделены на 5 групп.

1-я группа (14 пациентов) получала стандартное лечение (удаление причинного зуба, цифран (50 мг, перорально, через 12 часов, №20), бифиформ (по 1 капс., перорально, через 8 часов, № 30), супрастин (по 1 таб., перорально, через 24 часа, №7);

2-я группа (15 больных) дополнительно получала гепон (10 мг, перорально, через 24 часа, №30),

3-я группа (16 пациентов) – сочетание гепона, эссенциале форте Н (по 2 капс., перорально, через 6 часов, № 90) и каскатола (1 драже, перорально, через 24 часа, №30);

4-я группа (15 больных) – вобэнзим (3 таб., перорально, через 6 часов, № 90);

5-я группа (17 пациентов) – сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола. Контрольная группа – 15 здоровых доноров того же возраста.

Все пациенты были рандомизированы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, стандартной фармакотерапии.

**Распределение пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом в
стадии обострения по группам**

№ п/п	Группа	Схема фармакотерапии	Количество	
			Абс.	%
1	1 группа	Стандартное лечение	14	18,1
2	2 группа	Стандартное лечение + гепон	15	19,5
3	3 группа	Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н + каскатол	16	20,8
4	4 группа	Стандартное лечение + вобэнзим	15	19,5
5	5 группа	Стандартное лечение + вобензим + эссенциале форте Н+ каскатол	17	22,1
Всего			77	100
Контрольная группа			10	

2.4 Лабораторные исследования

Лабораторные методы исследования проводились до начала лечения и на 15-е сутки после. Из 5 мл гепринизированной периферической крови после ее центрифугирования отделяли плазму. Ротовую жидкость получали центрифугированием 5 мл собранного жидкого содержимого ротовой полости.

Уровень цитокинов, компонентов комплемента и их ингибиторов определяли в плазме крови и ротовой жидкости. Цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, IL-1Ra), хемокин (IL-8) выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 нм с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест». Компоненты системы комплемента (C₃, C₄, C₅) и фактор Н определяли с помощью диагностических наборов ООО «Цитокин» с использованием двух принципов: гемолитического метода учета активации системы комплемента и ИФА-метода детекции терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Активность C₁-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу.

Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию в плазме и ротовой жидко-

сти ацилгидроперекисей и малонового диальдегида с помощью набора «ТБК-Агат» («Агат-Мед» Россия) на спектрофотометре «Апель-330» (Япония) при длине волны 535 нм и 570 нм. Методом ИФА с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 оценивали состояние антиоксидантной системы с применением наборов: активность супероксиддисмутазы «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США).

Регистрация всех результатов ИФА осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

2.5 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов исследования проводили с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Существенность различий оценивали по U-критерию Вилкоксона-Манна. Корреляционный анализ проводили, используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия с $p=0,05$ [38].

Степень расстройств (CP) для лабораторных показателей иммунного статуса рассчитывали по формуле 5 [48, 47]:

$$\left[\frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель, принятый за норму}} - 1 \right] \times 100\%. \quad (1)$$

Если рассчитанная величина имеет знак «минус», у пациента определяется иммунная недостаточность, при знаке «плюс» – гиперфункция иммунной системы. Когда полученная величина лежит в интервале от 1 до 33%, то это соответствует первой степени иммунных расстройств, от 34 до 66% – второй, более 66% – третьей.

По всем показателям рассчитывали коэффициент диагностической ценности [46, 49]:

$$K_j = \frac{2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(M_1 - M_2)^2}, \quad (2)$$

где σ_1, σ_2 – средние квадратичные отклонения, M_1 и M_2 – средние арифметические величины показателей.

С помощью коэффициента диагностической ценности определяли формулу расстройств (ФР) путем выбора из всех изученных параметров иммунного статуса трех ведущих, наиболее отличающихся от уровня нормы.

Рейтинговый алгоритм устанавливали по величине степени расстройств, для чего исследованные параметры иммунного и оксидантного статусов выстраиваются в порядке снижающейся значимости отличий от заданных значений [48].

Степень изменения показателей под влиянием фармакологических средств определялась по формуле [48]:

$$\left[1 - \frac{\text{\% больных со 2-3 степенью расстройств показателей после лечения разработанными методами}}{\text{\% больных со 2-3 степенью расстройств показателей после базисного лечения}} \right] \times 100\% \quad (3)$$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Иммунные и оксидантные нарушения в крови и ротовой жидкости у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения, эффективность стандартного лечения

Хронический гранулирующий периодонтит является актуальной проблемой современной стоматологии, поскольку это воспаление тканей периодонта, характеризующееся нарушением целостности связок, удерживающих зуб в альвеоле, кортикальной пластинки кости, окружающей зуб и резорбции костной ткани от незначительных размеров до образования кист больших размеров, с последующей постепенной деструкцией периодонта [20, 169, 170]. Одной из его наиболее агрессивных форм является хронический гранулирующий периодонтит (ХГПО), на который по данным обращений к стоматологам приходится до 34% в структуре осложненных форм кариеса [1, 6, 20]. Сложность лечения ХГПО обусловлена тем, что при этой форме в апикальной области зуба на фоне хронической воспалительной реакции избыточно развивается грануляционная ткань, разрастание которой неминуемо приводит к вывиху зуба [1, 6, 12].

Из литературы известно, что многие виды стоматологической патологии (генерализованный гингивит, одонтогенный остеомиелит челюстно-лицевой области, хронический генерализованный пародонтит) характеризуются развитием на системном и локальном уровне оксидантных, репарационных нарушений и вторичного иммунодефицитного состояния [11, 13, 22, 105, 27].

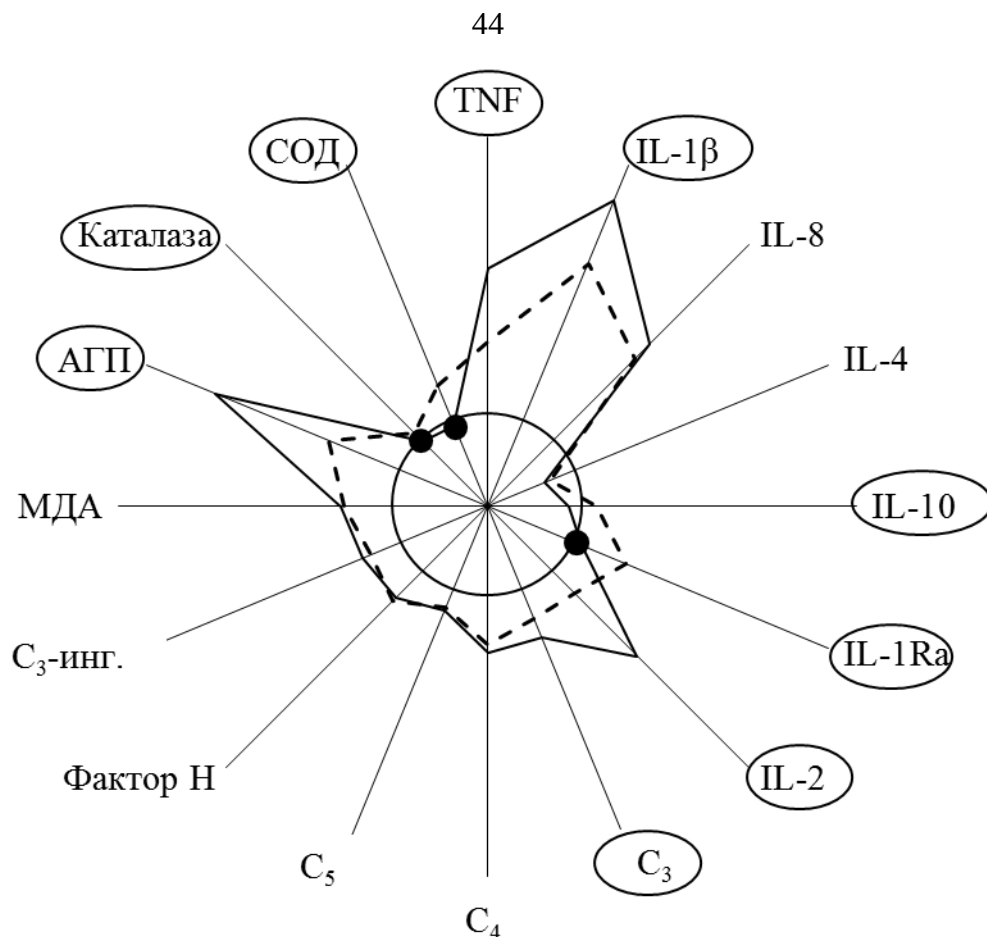
До начала лечения в крови обнаружено повышение содержания провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 β , IL-8) и IL-2, исследованных показателей системы комплемента и ее регуляторов, снижение содержания противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 при нормальной концентрации IL-1Ra. Стандартное лечение на в крови корригировало концентрацию TNF, IL-1 β , IL-2, C₃-компонента комплемента, увеличивало, по сравнению с показателями здоровых доноров, концентрацию IL-10 и IL-1Ra (таблица 2).

**Изменение содержания показателей цитокинов и системы комплемента
в плазме крови у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в
стадии обострения до и после стандартного лечения ($M \pm m$)**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	Стандартное лечение
TNF	пкг/мл	6,51±0,25	16,75±1,6 ^{*1}	11,59±0,5 ^{*1,2}
IL-1β	пкг/мл	12,69±0,68	66,9±3,54 ^{*1}	20,71±0,87 ^{*1,2}
IL-8	пкг/мл	6,05±0,34	15,02±2,03 ^{*1}	13,7±0,4 ^{*1}
IL-4	пкг/мл	12,75±2,16	8,56±1,06 ^{*1}	9,3±0,51 ^{*1}
IL-10	пкг/мл	7,6±0,55	6,66±0,22 ^{*1}	8,93±0,45 ^{*1,2}
IL-1Ra	пкг/мл	97,9±7,2	107,3±6,0	158,6±9,8 ^{*1,2}
IL-2	пкг/мл	5,64±0,29	12,91±0,27 ^{*1}	7,5±0,22 ^{*1,2}
C ₃	мг/л	32,1±2,17	49,4±3,12 ^{*1}	42,1±2,97 ^{*1,2}
C ₄	мг/л	13,8±1,32	21,8±1,02 ^{*1}	20,5±2,04 ^{*1}
C ₅	мг/л	15,9±0,6	19,3±0,54 ^{*1}	18,8±0,53 ^{*1}
Фактор Н	мг/л	74,8±1,77	104,65±3,41 ^{*1}	108,3±2,11 ^{*1}
C ₁ -инг.	мг/л	212,18±16,56	310,43±6,84 ^{*1}	290,15±12,8 ^{*1}

Примечание: здесь и на последующих таблицах: * – $p=0,05$; цифра рядом со звездочкой указывает, по отношению к показателю какой группы различия достоверны.

В ротовой жидкости также выявлено повышение содержания TNF, IL-1β, IL-8, IL-2, всех исследованных компонентов и ингибиторов системы комплемента. В отличие от системного уровня в слюне установлено повышение IL-1Ra и нормальный уровень IL-4 и IL-10. Стандартное лечение частично корригировало содержание TNF, IL-1β, IL-8, IL-2, повышало уровень IL-10 и IL-1Ra, не влияя на показатели системы комплемента (таблица 3).



Условные обозначения:

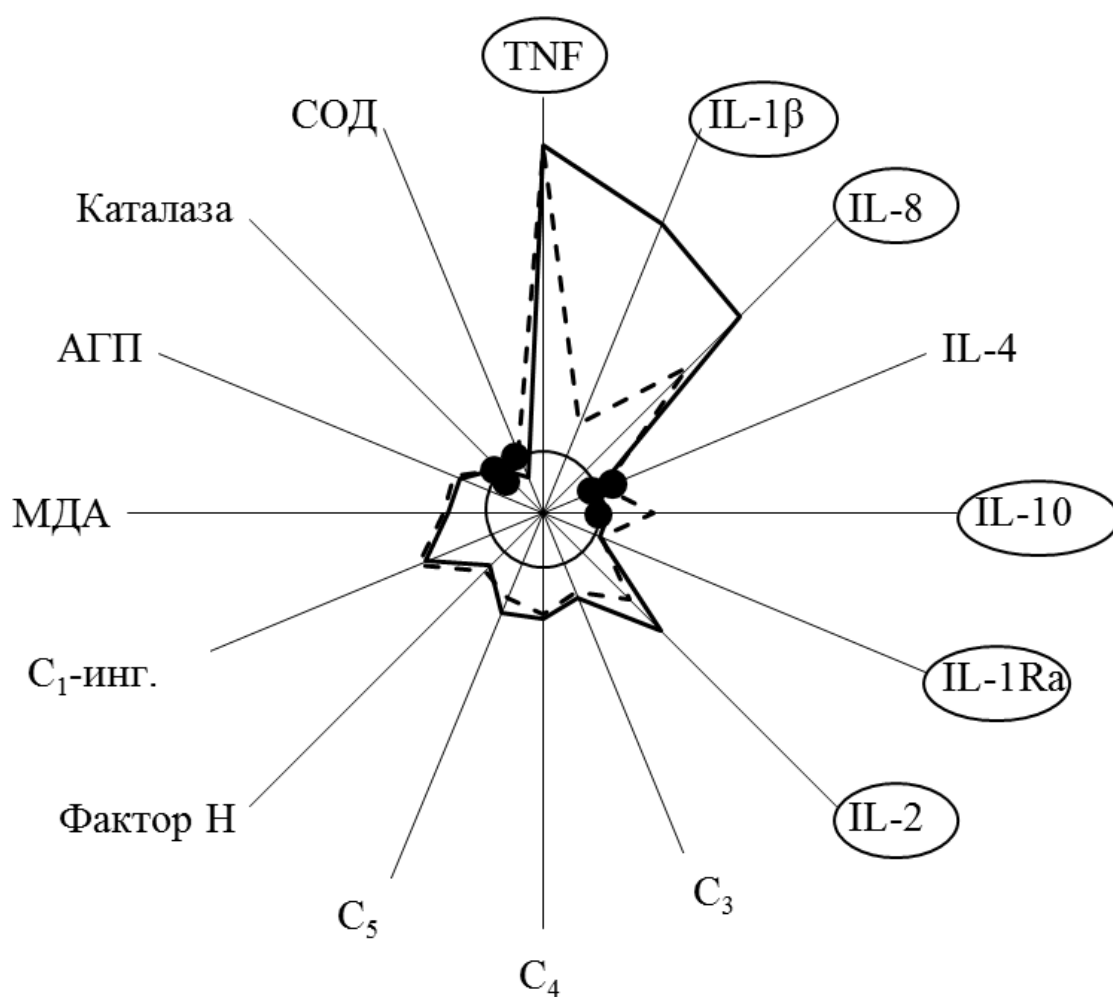
- 1 – радиусом окружности отмечены показатели контрольной группы;
- 2 – ——— — показатели больных хроническим гранулирующим периодонтитом до лечения;
- 3 – — — — — показатели больных хроническим гранулирующим периодонтитом после стандартного лечения;
- 4 – ● — $p > 0,05$, показатель, достоверно не отличающийся от показателей контрольной группы;
- 5 – ○ — $p < 0,05$, показатель, достоверно скорректированный стандартным лечением.

Рис 1 Изменение иммунных показателей у больных хроническим гранулирующим периодонтитом до лечения в плазме крови

**Состояние системы цитокинов и комплемента в ротовой жидкости
у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии
обострения на фоне различных схем лечения ($M \pm m$)**

Показа- тели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	Стандартное лечение
TNF	пкг/мл	1,74±0,1	27,05±1,12 ^{*1}	12,33±0,27 ^{*1,2}
IL-1β	пкг/мл	0,26±0,02	9,31±0,44 ^{*1}	7,43±0,5 ^{*1,2}
IL-8	пкг/мл	0,6±0,03	2,82±0,17 ^{*1}	2,08±0,04 ^{*1,2}
IL-4	пкг/мл	10,24±0,38	10,06±0,29	11,42±1,03
IL-10	пкг/мл	0,25±0,02	0,28±0,03	0,47±0,04 ^{*1,2}
IL-1Ra	пкг/мл	704,1±13,48	739,83±3,39 ^{*1}	763,3±9,48 ^{*1,2}
IL-2	пкг/мл	0,64±0,04	1,81±0,08 ^{*1}	1,33±0,05 ^{*1,2}
C ₃	мг/л	0,33±0,03	0,51±0,02 ^{*1}	0,48±0,02 ^{*1}
C ₄	мг/л	0,14±0,02	0,25±0,01 ^{*1}	0,24±0,02 ^{*1}
C ₅	мг/л	0,11±0,02	0,2±0,02 ^{*1}	0,17±0,01 ^{*1}
Фактор Н	мг/л	2,79±0,25	3,51±0,16 ^{*1}	3,84±0,12 ^{*1}
C ₁ -инг.	мг/л	1,09±0,21	2,33±0,28 ^{*1}	2,49±0,05 ^{*1}

До лечения у больных хроническим гранулирующим периодонтитом установлена активация процессов ПОЛ как в плазме крови, так и в ротовой жидкости (повышение МДА и АГП) при снижении активности СОД только в полости рта. Стандартное лечение корректировало концентрацию АГП, повышало активность ферментов антиоксидантной защиты на системном уровне, нормализуя активность СОД в ротовой жидкости (таблица 4).



Условные обозначения:

- 1 – радиусом окружности отмечены показатели контрольной группы;
- 2 – ——— – показатели больных хроническим гранулирующим периодонтитом до лечения;
- 3 – — — — – показатели больных хроническим гранулирующим периодонтитом после стандартного лечения;
- 4 – ● – $p > 0,05$, показатель, достоверно не отличающийся от показателей контрольной группы;
- 5 – ○ – $p < 0,05$, показатель, достоверно скорректированный стандартным лечением.

Рис 2 Изменение иммунных и метаболических показателей у больных хроническим гранулирующим периодонтитом до лечения в ротовой жидкости

Состояние перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	Стандартное лечение
В плазме крови				
МДА	мкмоль/л	2,55±0,17	4,05±0,06 ^{*1}	3,96±0,14 ^{*1}
АГП	усл. ед.	0,21±0,03	0,67±0,02 ^{*1}	0,39±0,02 ^{*1,2}
Каталаза	мкат/л	17,42±0,24	17,32±0,13	19,58±0,38 ^{*1,2}
СОД	усл. ед./мл	12,4±0,32	11,7±0,88	17,6±0,94 ^{*1,2}
В ротовой жидкости				
МДА	мкмоль/л	0,15±0,02	0,24±0,01 ^{*1}	0,25±0,02 ^{*1}
АГП	усл. ед.	0,08±0,01	0,12±0,01 ^{*1}	0,13±0,01 ^{*1}
Каталаза	мкат/л	5,5±0,09	5,8±0,07	5,61±0,04
СОД	усл. ед./мл	4,8±0,37	3,1±0,09 ^{*1}	5,1±0,15 ^{*2}

Таким образом, при ХГПО основные патогенетические изменения возникают на верхушке зуба. В этом месте развиваются гипергрануляции, вызывающие вывих зуба в результате нарушения трофики кости. Подобные изменения возможны только в случае попадания в периапикальную ткань микроорганизмов из полости рта. Ведущие позиции в микробном пейзаже гранулемы зуба имеют стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, порфиромонады, дифтероиды, превотеллы, протей, дрожжеподобные грибы, клебсиеллы и др. [12, 17, 20, 45, 50, 59, 75].

Обнаруженные при ХГПО сдвиги показателей цитокинов, комплемента и ПОЛ связаны с воспалительным характером изменений иммунной системы как в периапикальной области, так и на уровне организма. Это является причиной дистрофически-дегенеративного процесса, вызывающего потерю зуба. Стандартное лечение недостаточно эффективно купирует общие и местные проявления иммунной недостаточности, в основном оказывая противовоспалительные эффекты.

3.2 Коррекция иммунных и оксидантных нарушений в плазме крови больных хроническом гранулирующим периодонтитом в стадии обострения

Большое значение для снижения общей и местной иммунной резистентности играют фоновые заболевания, в основе которых лежат нарушения метаболических процессов. Именно благодаря таким фоновым заболеваниям гораздо быстрее развиваются нагноительные заболевания различных тканей с трудно доступным расположением для медикаментозной и стоматологической санации, в частности хронический гранулирующий периодонтит [1, 14, 74, 84].

Существование гистогематических барьеров повышает роль местных факторов защиты, выполняющих роль первой линии в борьбе с инфекцией, однако недооценивать значение общей резистентности организма также нельзя, поскольку сдвиги показателей, возникающие в крови за счет изменения активности иммунокомпетентных клеток обеспечивают защитные свойства покровных тканей [6, 16, 87, 105, 132, 139]. С другой стороны, процесс воспаления тесно связан с активацией процессов ПОЛ, вызывающих альтерацию тканей и увеличивающих площадь деструктивных изменений [10, 20, 34, 41, 68, 73, 98].

В связи с изложенным, можно предполагать, что разработка эффективных способов коррекции иммунных и оксидантных нарушений в плазме крови у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом позволит добиться не только улучшения результатов лечения этой группы больных, но и будет препятствовать развитию рецидивов заболевания в перспективе.

Включение в комплексное лечение гепона, в отличие от стандартной схемы лечения, корригировало уровень TNF, IL-1 β , IL-8 и повышало концентрацию IL-10. Более эффективным оказалось применение сочетания гепона с эссенциале форте Н и каскатолом, поскольку нормализовало концентрацию IL-8, корригировало содержание C₄-компонента системы комплемента, в большей степени, компенсаторно повышало концентрацию IL-4, IL-10, IL-1Ra, C₁-ингибитора (таблица 5).

Включение в комплексное лечение вобэнзима, в отличие от стандартного лечения, нормализовало уровень IL-8, C₅-компонента комплемента, в большей степени корректировало содержание TNF, IL-1 β , C₄-компонента комплемента, фактора H, повышало концентрацию IL-10, IL-1Ra, C₁-ингибитора. Дополнительное включение в схему лечения эссенциале форте Н с каскатолом нормализовало концентрацию TNF, IL-1 β , IL-2, уровень C₃, C₄, C₅-компонентов системы комплемента, фактора H, большей степени компенсаторно повышало концентрацию противовоспалительных цитокинов, C₁-ингибитора (таблица 5).

Дополнительное применение в комплексном лечении гепона в отличие от стандартного лечения еще большей степени повышало активность каталазы. Применение сочетания гепона, эссенциале форте Н и каскатола у больных с ХГПО нормализовало уровень продуктов ПОЛ и дополнительно повышало активность СОД (таблица 6).

Применение в комплексном лечении вобэнзима по сравнению со стандартным лечением нормализовало содержание АГП, корректировало уровень МДА, повышало активность антиоксидантных ферментов. Использование сочетания вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола у больных с ХГПО дополнительно нормализовало содержание МДА и максимально повышало активность ферментов антиоксидантной защиты (таблица 6).

Таблица 5

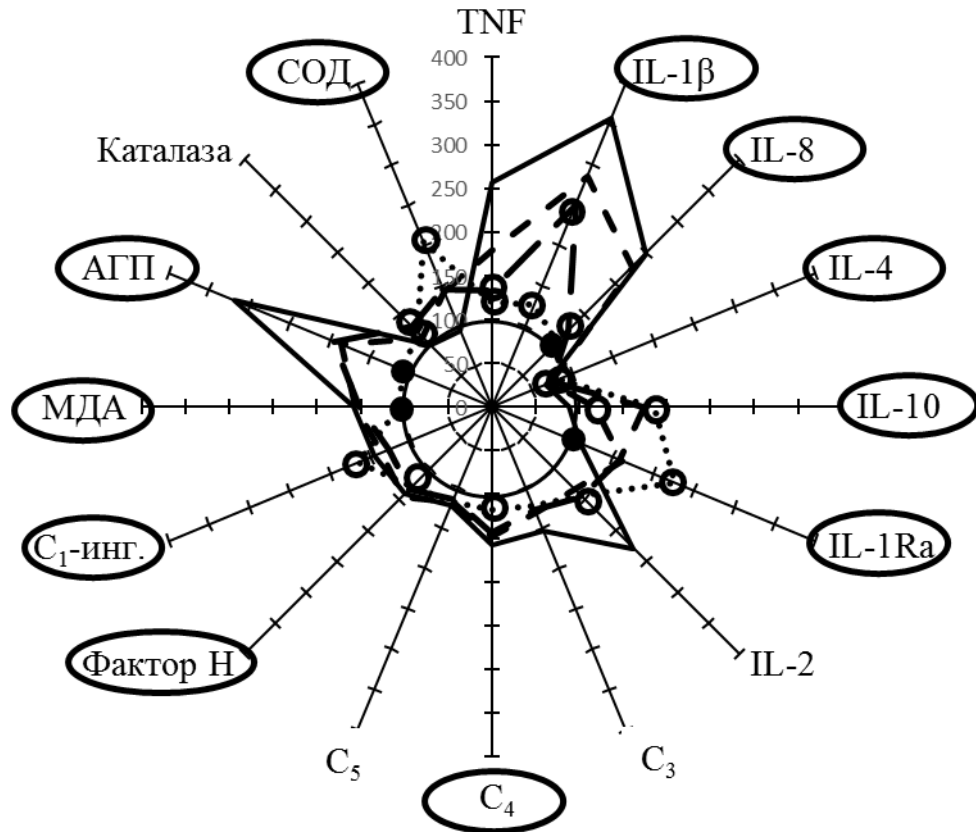
**Коррекция нарушений систем цитокинов и комплемента в плазме крови у больных с хроническим
гранулирующим периодонтитом в стадии обострения (M±m)**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые	Больные					
			До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + гепон	Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н+ каскатол	Стандартное лечение + вобэнзим	Стандартное лечение + вобэнзим + эссенциале форте Н + каскатол
TNF	пкг/мл	6,51±0,25	16,75±1,6 ^{*1}	11,59±0,5 ^{*1,2}	8,66±0,77 ^{*1-3}	7,83±0,38 ^{*1-3}	8,6±0,53 ^{*1-3}	5,42±0,22 ^{*2-6}
IL-1β	пкг/мл	0,26±0,02	9,31±0,44 ^{*1}	7,43±0,5 ^{*1,2}	0,95±0,08 ^{*1-3}	0,33±0,02 ^{*1-4}	1,21±0,27 ^{*1-3,5}	0,23±0,02 ^{*2-6}
IL-8	пкг/мл	6,05±0,34	15,02±2,03 ^{*1}	13,7±0,4 ^{*1}	7,54±0,27 ^{*1-3}	6,32±0,33 ^{*2-4}	6,57±0,34 ^{*2-4}	6,65±0,28 ^{*2-4}
IL-4	пкг/мл	12,75±2,16	8,56±1,06 ^{*1}	9,3±0,51 ^{*1}	9,49±0,33 ^{*1}	10,48±0,29 ^{*1-4}	9,35±0,61 ^{*1,5}	14,65±0,4 ^{*1-6}
IL-10	пкг/мл	7,6±0,55	6,66±0,22 ^{*1}	8,93±0,45 ^{*1,2}	13,25±0,36 ^{*1-3}	14,14±0,38 ^{*1-4}	14,0±0,39 ^{*1-4}	16,28±0,45 ^{*1-6}
IL-1Ra	пкг/мл	97,9±7,2	107,3±6,0	158,6±9,8 ^{*1,2}	154,7±4,2 ^{*1,2}	222,0±26,3 ^{*1-4}	243,2±15,5 ^{*1-4}	407,6±7,3 ^{*1-6}
IL-2	пкг/мл	5,64±0,29	12,91±0,27 ^{*1}	7,5±0,2 ^{*1,2}	8,19±0,29 ^{*1-3}	8,07±0,2 ^{*1-3}	9,97±0,29 ^{*1-5}	5,94±0,2 ^{*2-6}
C ₃	мг/л	32,1±2,17	49,4±3,12 ^{*1}	42,1±2,97 ^{*1,2}	40,8±1,98 ^{*1,2}	39,4±3,0 ^{*1,2}	38,5±2,41 ^{*1,2}	31,8±1,09 ^{*2-6}
C ₄	мг/л	13,8±1,32	21,8±1,02 ^{*1}	20,5±2,04 ^{*1}	19,8±2,1 ^{*1}	16,2±0,91 ^{*1-4}	16,82±0,71 ^{*1-4}	14,2±1,51 ^{*2-6}
C ₅	мг/л	15,9±0,6	19,3±0,54 ^{*1}	18,8±0,53 ^{*1}	18,2±0,79 ^{*1}	18,7±0,75 ^{*1}	16,7±0,43 ^{*2-5}	15,6±0,41 ^{*2-5}
Фактор Н	мг/л	74,8±1,77	104,65±3,41 ^{*1}	108,3±2,11 ^{*1}	100,4±2,62 ^{*1}	97,3±3,13 ^{*1-3}	85,8±3,14 ^{*1-5}	78,4±2,54 ^{*2-6}
C ₁ -инг.	мг/л	212,8±16,6	310,43±6,84 ^{*1}	290,15±12,8 ^{*1}	270,2±16,9 ^{*1,2}	350,91±6,7 ^{*1-4}	369,4±10,4 ^{*1-4}	396,5±5,85 ^{*1-5}

Таблица 6

**Коррекция оксидантных изменений в плазме крови у больных с хроническим
гранулирующим периодонтитом в стадии обострения (M±m)**

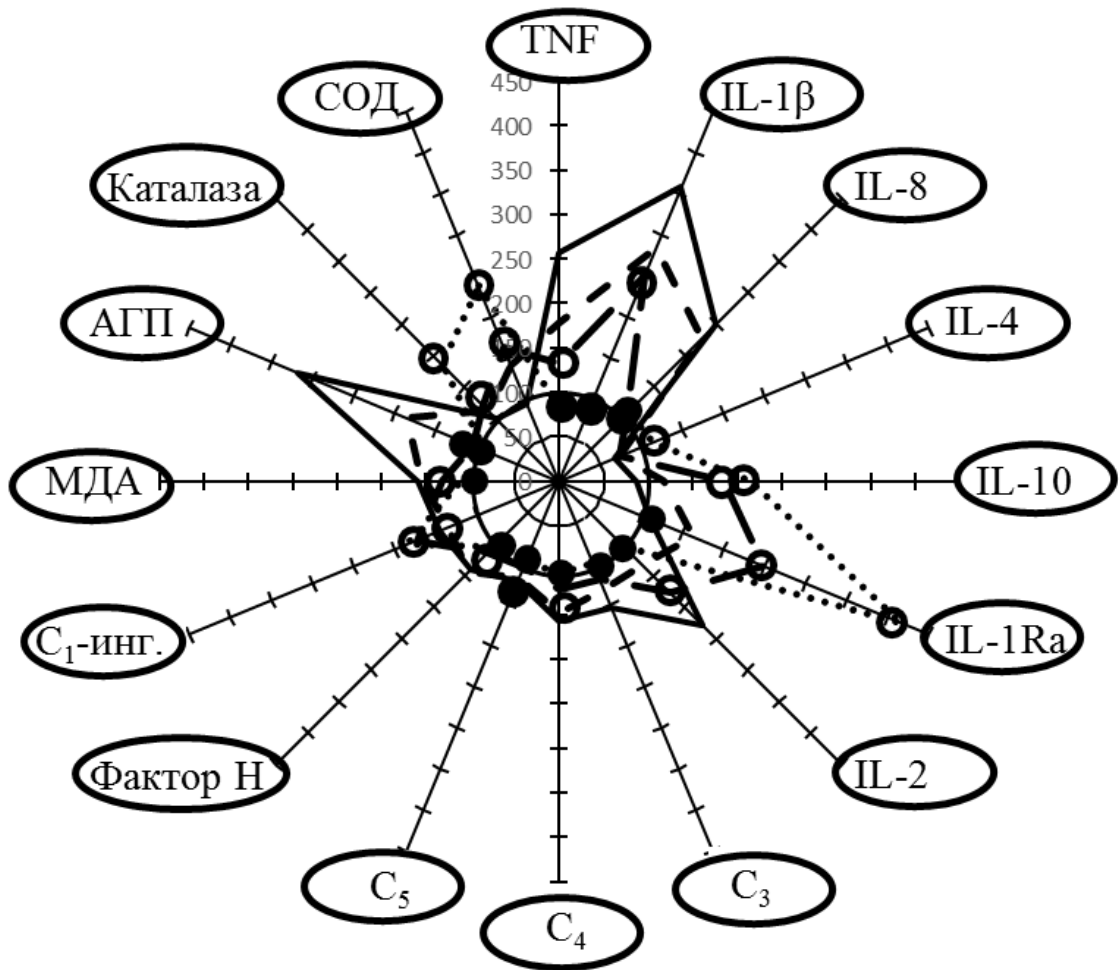
Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые	Больные					
			До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + гепон	Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н+ каскатол	Стандартное лечение + вобэнзим	Стандартное лечение + вобэнзим + эссенциале форте Н + каскатол
МДА	мкмоль/л	2,55±0,17	4,05±0,06 ^{*1}	3,96±0,14 ^{*1}	3,87 ±0,11 ^{*1}	2,69±0,08 ^{*2-4}	3,35±0,13 ^{*1-4}	2,8±0,13 ^{*2-6}
АГП	усл. ед.	0,21±0,03	0,67±0,02 ^{*1}	0,39±0,02 ^{*1,2}	0,41±0,02 ^{*1,2}	0,23±0,02 ^{*2-4}	0,22±0,02 ^{*2,3,5}	0,19±0,01 ^{*2,3,5}
Каталаза	кат/л	17,42±0,24	17,32±0,13	19,58±0,38 ^{*1,2}	22,5±0,36 ^{*1-3}	21,03±0,53 ^{*1-3}	21,18±0,52 ^{*1-3}	32,48±0,47 ^{*1-6}
СОД	усл. ед./мл	12,4±0,32	11,7±0,88	17,6±0,94 ^{*1,2}	18,1±1,1 ^{*1,2}	25,3±1,23 ^{*1-4}	20,1±1,2 ^{*1-3}	29,4±1,43 ^{*1-6}



Условные обозначения:

- 1 – радиусом окружности отмечены показатели контрольной группы;
- 2 – ——— – показатели больных ХГПО до лечения;
- 3 – — — — – показатели больных ХГПО после стандартного лечения;
- 4 – ● – $p > 0,05$, показатель, достоверно не отличающийся от показателей контрольной группы;
- 5 – ○ – $p < 0,05$, показатель, достоверно отличающийся от группы, получавшей стандартное лечение.
- 6 – ○ – $p < 0,05$, показатель, достоверно отличающийся от группы, получавшей в составе комплексного лечения только иммуномодулятор.

Рис 3 Иммунные и оксидантные изменения в плазме крови и их коррекция при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения



Условные обозначения:

- 1 – радиусом окружности отмечены показатели контрольной группы;
- 2 – ——— – показатели больных ХГПО до лечения;
- 3 – - - - - – показатели больных ХГПО после стандартного лечения;
- 4 – ● – $p > 0,05$, показатель, достоверно не отличающийся от показателей контрольной группы;
- 5 – ○ – $p < 0,05$, показатель, достоверно отличающийся от группы, получавшей стандартное лечение.
- 6 – ○ – $p < 0,05$, показатель, достоверно отличающийся от группы, получавшей в составе комплексного лечения только иммуномодулятор.

Рис 4 Иммунные и оксидантные изменения в плазме крови и их коррекция при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения

При сравнительном анализе степени эффективности различных схем фармакотерапии ХГПО установлено, что максимальное количество показателей нормализовалось при применении вобэнзима в сочетании с эссенциале форте Н и каскатолом в стандартном лечении, составляя 77,0% от числа измененных иммунных и оксидантных параметров, при этом скорректировалось 7,6%. При дополнительном включении в стандартную схему лечения вобэнзима нормализовалось и корректировалось 23,1 и 61,5% соответственно. Стандартное лечение, включавшее гепон, эссенциале форте Н и каскатол, нормализовало и корректировало 7,6 и 69,2% показателей, гепон – 15,4 и 46,1% соответственно (таблица 7).

Таблица 7

**Иммунометаболическая эффективность различных сочетаний
иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов
при хроническом гранулирующем периодонтите
в стадии обострения на системном уровне**

№ п/п	Группа больных	Измененные ла- бораторные по- казатели до ле- чения	Из них в процессе лечения (%):		
			нормали- зованы	скорри- гированы	не измени- лись
1.	Стандартное ле- чение	81,25%	0	38,4	61,6
2.	Гепон		15,4	46,1	38,5
	Гепон + эссен- циале форте Н+ каскатол		7,6	69,2	23,2
3.	Вобэнзим		23,1	61,5	15,4
4	Вобэнзим + эс- сенциале форте Н + каскатол		77,0	7,6	15,4

3.3 Коррекция иммунных и метаболических нарушений в полости рта у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения

Многие авторы при изучении различных видов патологии, в том числе и стоматологической, основой которых является хронический воспалительный процесс, акцентируют внимание на более значимой роли местных иммунных механизмов и связанных с ними оксидантных нарушениях в патогенезе развития заболевания [9, 10]. В этой связи изучение при ХГПО в полости рта взаимосвязи врожденных и адаптивных форм иммунного ответа, показателей оксидантного статуса, позволит более четко определить уровень активности местных защитных факторов и определить обоснованную лечебную тактику. Значимость иммунных механизмов и, в первую очередь локальных, при развитии ХГПО, обуславливает необходимость поиска препаратов и их сочетаний с иммуномодулирующей, анти-оксидантной и мембранопротекторной активностью, эффективных на локальном уровне при заболеваниях периодонта [1, 4, 9, 10].

Включение гепона, по сравнению со стандартным лечением, в большей степени корригировало в ротовой жидкости содержание TNF, IL-1 β , C₅-компонента комплемента, повышало уровень IL-4 и IL-1Ra. Более эффективным оказалось сочетанное применение гепона с эссенциале форте Н и каскатолом, так как нормализовало содержание C₄, C₅-компонентов системы комплемента, корригировало уровень IL-2, C₃-компонента комплемента, в большей мере повышало концентрацию противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-1Ra) и C₁-ингибитора системы комплемента (таблица 8).

Включение вобэнзима в комплекс фармакологической терапии, по сравнению со стандартным лечением, нормализовало содержание C₄, и C₅-компонентов системы комплемента, в большей степени корригировало уровень в ротовой жидкости TNF, IL-1 β , IL-2, C₃-компонента комплемента, повышало уровень IL-1Ra, C₁-ингибитора. Сочетанное применение вобэнзима, эссенциале форте Н и каската оказалось эффективнее, так как дополнительно нормализовало содержание IL-1 β , IL-8, C₃-компонента системы комплемента, в большей степени корригирова-

ло уровень TNF, IL-2 и повышало концентрацию противовоспалительных цитокинов и ингибиторов системы комплемента (таблица 8).

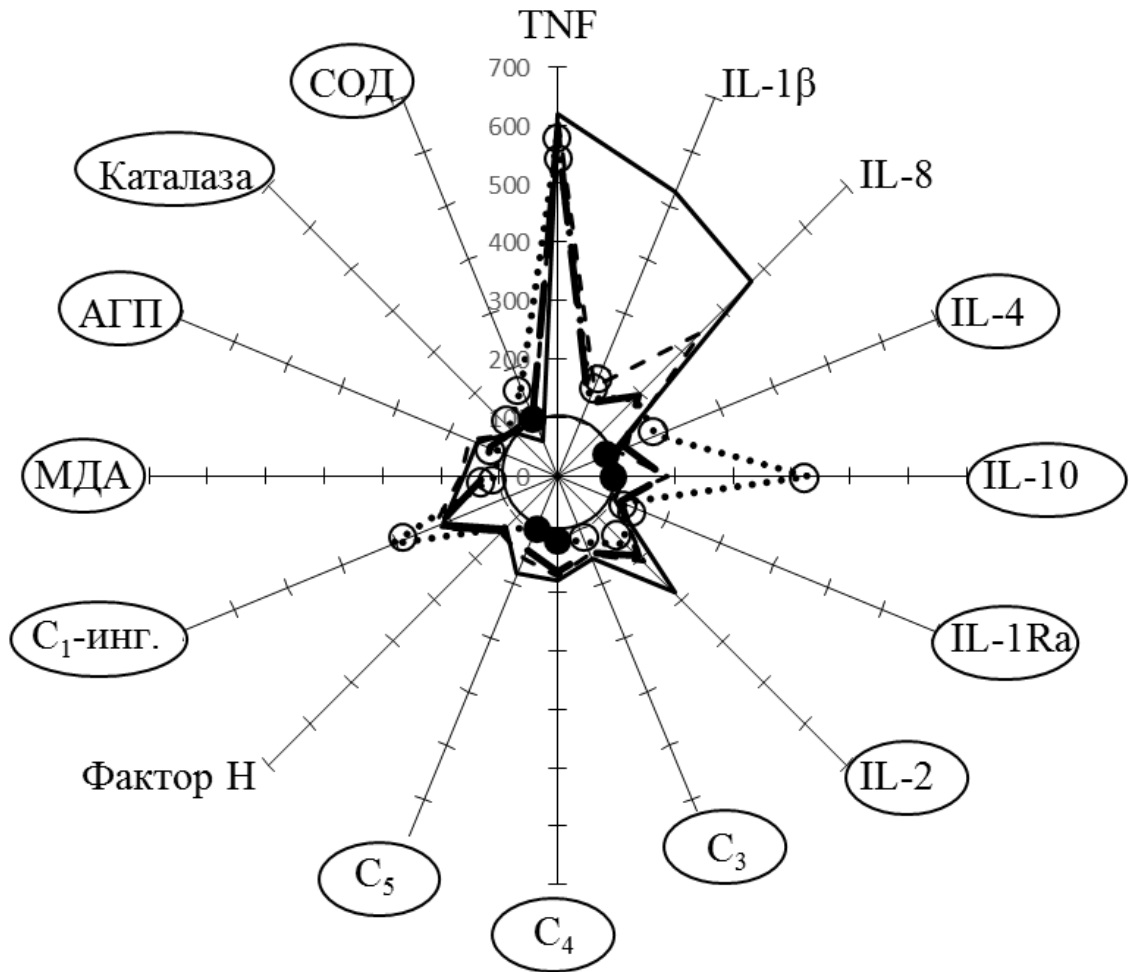
Дополнительное применение в комплексном лечении гепона нормализовало содержание АГП и корригировало уровень МДА. Применение сочетания гепона, эссенциале форте Н и каскатала дополнительно нормализовало концентрацию МДА и повышало активность ферментов антиоксидантной защиты. Использование вобэнзима по сравнению со стандартным лечением повышало активность СОД, сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатала нормализовало показатели ПОЛ и повышало активность каталазы и СОД (таблица 9).

**Коррекция иммунных и оксидантных нарушений в ротовой жидкости при хроническом
гранулирующем периодонтите в стадии обострения**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые	Больные ХГПО					
			До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + гепон	Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н + каскатол	Стандартное лечение + воб-энзим	Стандартное лечение + вобэнзим + эссенциале форте Н + каскатол
TNF	пкг/мл	1,74±0,1	27,05±1,12 ^{*1}	12,33±0,27 ^{*1,2}	10,2±0,74 ^{*1-3}	10,14±0,48 ^{*1-3}	10,64±0,43 ^{*1-3}	4,08±0,24 ^{*1-6}
IL-1β	пкг/мл	12,69±0,68	66,9±3,54 ^{*1}	20,71±0,87 ^{*1,2}	17,07±0,68 ^{*1-3}	18,27±0,61 ^{*1-3}	14,41±0,48 ^{*1-5}	12,52±0,32 ^{*2-6}
IL-8	пкг/мл	0,6±0,03	2,82±0,17 ^{*1}	2,08±0,04 ^{*1,2}	1,17±0,04 ^{*1,2}	1,13±0,12 ^{*1,2}	2,05±0,07 ^{*1,2,4,5}	0,57±0,02 ^{*2-6}
IL-4	пкг/мл	10,24±0,38	10,06±0,29	11,42±1,03	12,86±0,19 ^{*1,2}	18,61±0,31 ^{*1-4}	12,37±0,68 ^{*1,2,5}	16,8±1,01 ^{*1-6}
IL-10	пкг/мл	0,25±0,02	0,28±0,03	0,47±0,04 ^{*1,2}	0,46±0,04 ^{*1,2}	1,07±0,07 ^{*1-4}	0,29±0,03 ^{*3-5}	2,95±0,21 ^{*1-6}
IL-1Ra	пкг/мл	704,1±13,48	739,83±3,39 ^{*1}	763,3±9,48 ^{*1,2}	812,1±2,78 ^{*1-3}	855,8±6,28 ^{*1-4}	805,81±5,1 ^{*1-3,5}	870,9±9,01 ^{*1-6}
IL-2	пкг/мл	0,64±0,04	1,81±0,08 ^{*1}	1,33±0,05 ^{*1,2}	1,24±0,1 ^{*1,2}	1,05±0,04 ^{*1-4}	1,03±0,04 ^{*1-4}	0,89±0,06 ^{*1-6}
C ₃	мг/л	0,33±0,03	0,51±0,02 ^{*1}	0,48±0,02 ^{*1}	0,47±0,03 ^{*1}	0,41±0,02 ^{*1-4}	0,42±0,02 ^{*1-4}	0,35±0,01 ^{*2-6}
C ₄	мг/л	0,14±0,02	0,25±0,01 ^{*1}	0,24±0,02 ^{*1}	0,23±0,02 ^{*1}	0,15±0,01 ^{*2-4}	0,14±0,02 ^{*2-4}	0,13±0,01 ^{*2-4}
C ₅	мг/л	0,11±0,02	0,2±0,02 ^{*1}	0,17±0,01 ^{*1}	0,15±0,01 ^{*1,2}	0,11±0,01 ^{*2-4}	0,1±0,02 ^{*2-4}	0,11±0,02 ^{*2-4}
Фактор Н	мг/л	2,79±0,25	3,51±0,16 ^{*1}	3,84±0,12 ^{*1}	3,71±0,09 ^{*1}	3,54±0,2 ^{*1}	3,93±0,31 ^{*1}	5,0±0,18 ^{*1-6}
C ₁ -ингибитор	мг/л	1,09±0,21	2,33±0,28 ^{*1}	2,49±0,05 ^{*1}	2,45±0,05 ^{*1}	3,36±0,21 ^{*1-3}	3,22±0,05 ^{*1-3}	5,08±0,03 ^{*1-6}

**Коррекция иммунных и оксидантных нарушений в ротовой жидкости при хроническом
гранулирующем периодонтите в стадии обострения**

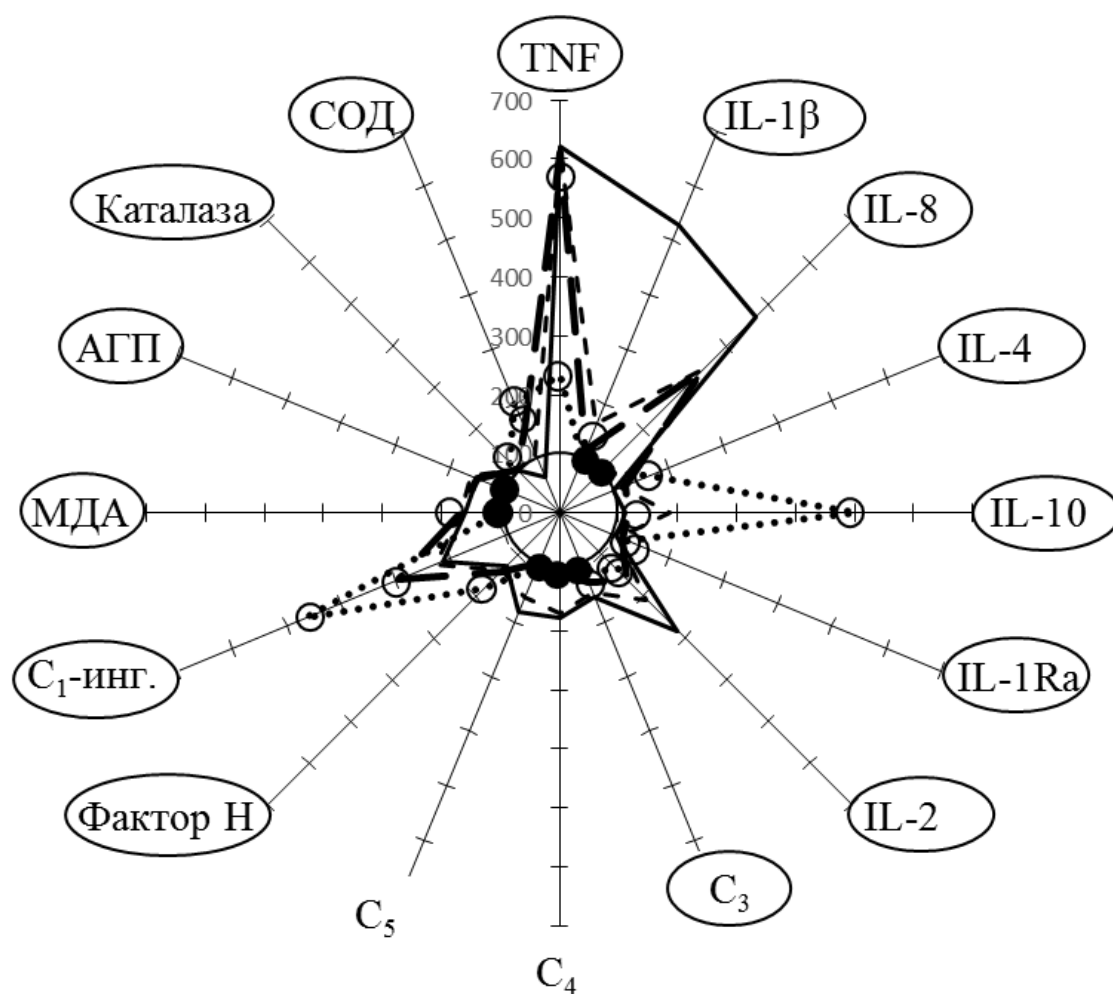
Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые	Больные ХГПО					
			До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + гепон	Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н + каскатол	Стандартное лечение + воб-энзим	Стандартное лечение + вобэнзим + эссенциале форте Н + каскатол
МДА	мкмоль/л	0,15±0,02	0,24±0,01 ^{*1}	0,25±0,02 ^{*1}	0,19±0,01 ^{*1-3}	0,16±0,02 ^{*2,3}	0,25±0,02 ^{*1,4,5}	0,15±0,01 ^{*2-4,6}
АГП	усл. ед.	0,08±0,01	0,12±0,01 ^{*1}	0,13±0,01 ^{*1}	0,1±0,02 ^{*1}	0,09±0,01 ^{*1}	0,12±0,02 ^{*1}	0,08±0,01 ^{*2,3}
Каталаза	кат/л	5,5±0,09	5,8±0,07	5,61±0,04	5,92±0,06	6,43±0,04 ^{*1-4}	5,63±0,04 ^{*5}	6,51±0,03 ^{*1-4,6}
СОД	усл. ед./мл	4,8±0,37	3,1±0,09 ^{*1}	5,1±0,15 ^{*2}	5,33±0,34 ^{*2}	7,8±0,4 ^{*1-4}	7,33±0,4 ^{*1-4}	9,5±0,3 ^{*1-6}



Условные обозначения:

- 1 – радиусом окружности отмечены показатели контрольной группы;
- 2 – ——— – показатели больных ХГПО до лечения;
- 3 – - - - - – показатели больных ХГПО после стандартного лечения;
- 4 – ● – $p > 0,05$, показатель, достоверно не отличающийся от показателей контрольной группы;
- 5 – ○ – $p < 0,05$, показатель, достоверно отличающийся от группы, получавшей стандартное лечение.
- 6 – ○ – $p < 0,05$, показатель, достоверно отличающийся от группы, получавшей в составе комплексного лечения только иммуномодулятор.

Рис 5 Иммунные и оксидантные изменения в полости рта и их коррекция при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения



Условные обозначения:

- 1 – радиусом окружности отмечены показатели контрольной группы;
- 2 – ——— – показатели больных ХГПО до лечения;
- 3 – — — — – показатели больных ХГПО после стандартного лечения;
- 4 – ● – $p > 0,05$, показатель, достоверно не отличающийся от показателей контрольной группы;
- 5 – ○ – $p < 0,05$, показатель, достоверно отличающийся от группы, получавшей стандартное лечение.
- 6 – ○ – $p < 0,05$, показатель, достоверно отличающийся от группы, получавшей в составе комплексного лечения только иммуномодулятор.

Рис 6 Иммунные и оксидантные изменения в полости рта и их коррекция при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения

При сравнительном определении эффективности примененных схем фармакологической коррекции установлено, что наиболее значимыми из них стали сочетания гепона или вобэнзим с эссенциале форте Н и каскатолом поскольку из 81,25% измененных до начала лечения иммунных и оксидантных показателей соответственно нормализовали 53,8% и 23,1%, корригировали 30,8% и 46,1%. Применение вобэнзима или гепона нормализовало и корригировало соответственно 15,4% и 53,8% и 7,6 и 46,1% показателей (таблица 10).

Таблица 10

**Иммунометаболическая эффективность различных сочетаний
иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов
при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения
в ротовой полости**

№ п/п	Группа больных	Измененные лаборатор- ные показа- тели до ле- чения	Лабораторные показатели после лечения, из них (%):		
			нормали- зованы	корриги- рованы	не изме- нились
1.	Стандартное лече- ние	81,25%	7,6	30,7	61,7
2.	Стандартное лече- ние + гепон		7,6	46,1	46,3
3.	Стандартное лече- ние + гепон + эс- сенциале форте Н+ каскатол		23,1	46,1	30,8
4.	Стандартное лече- ние + вобэнзим		15,4	53,8	30,8
5	Стандартное лече- ние + вобэнзим + эссенциале форте Н + каскатол		53,8	30,8	15,4

3.4 Сравнительная лабораторная эффективность различных сочетаний иммуномодуляторов, мембранопротекторов и антиоксидантов у больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения

Для оценки эффективности коррекции иммунных и метаболических показателей был применен способ, описанный А.М. Земсковым и др. (1994). Для каждого способа лечения больных хроническим гранулирующим периодонтитом по формуле были вычислены степени расстройств и выстроен рейтинговый алгоритм исследуемых иммунных и метаболических параметров. Первые три показателя алгоритма вошли в формулу расстройств.

В плазме крови у больных ХГПО обнаружено 13 из 16 нарушенных в различной степени исследованных иммунных и оксидантных показателей: с III СР оказалось 2 показателя, со II СР – 9, а с I СР – 2, при этом, ФР состояла из: $IL-1\beta^+$, $АГП^+$, TNF^+ . После стандартного лечения количество измененных показателей увеличилось до 16: с III СР – 3, со II СР – 8, с I СР – 5, а ФР осталась неизменной $IL-1\beta^+$, $АГП^+$, TNF^+ . Включение в стандартное лечение гепона не влияло на общее количество нарушенных иммунных и метаболических показателей, но снижало число измененных показателей со II СР: с III было 3, со II степенью снизилось до 6 и с I СР было 7 показателей соответственно, а в ФР вошли $АГП^+$, $IL-10^+$, $IL-1\beta^+$. В группе больных, получавших сочетание гепон + эссенциале форте Н + каскатол, количество нарушенных показателей уменьшилось до 13: с III СР выявлено 1, со II СР – 4 и с I СР – 8, а в ФР вошли $IL-10^+$, $C_1-инг.^+$, $IL-1Ra^+$. Включение в стандартное лечение вобэнзима снижало количество нарушенных показателей до 13, из них с III СР оказалось 4, со II СР – 2, с I СР – 7 параметров иммунной и оксидантной системы соответственно. ФР при этой схеме лечения включала $IL-10^+$, $IL-1\beta^+$, $IL-2^+$. Наиболее эффективной схемой, с наименьшим количеством нарушенных показателей, оказалось лечение, включавшее сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола, поскольку с III СР при этом ле-

чении было 3 показателя, со II СР – 2 и с I СР – 1. ФР включала Кат.⁺₃, С₁-инг.⁺₃, IL-1Ra⁺₃ (таблица 11).

В ротовой полости до начала лечения были нарушенными в различной степени 13 из 16 изученных иммунометаболических показателей, причем с III СР оказалось 4, со II СР – 6, с I СР – 3 показателя. ФР состояла из С₅⁺₃, IL-1β⁺₃, IL-8⁺₃. После стандартного лечения число нарушенных показателей оказалось 14, при этом с III СР было 2 показателя, со II СР – 2, а с I СР – 10, а ФР включала IL-1β⁺₃, IL-10⁺₃, СОД⁺₂. Применение в комплексном лечении гепона снижало количество показателей с III СР до 0, со II СР оказался 1 показатель, а с I СР – 15 параметров иммунного и метаболического статуса. ФР при этой схеме лечения состояла из IL-8⁻₂, МДА⁺₁, АГП⁻₁. Комбинированное лечение, включавшее гепон, эссенциале форте Н и каскатол изменяло количество нарушенных показателей до 13: с III СР был 1 показатель, со II СР – 3, с I СР – 9. ФР при этой схеме лечения включала IL-10⁺₃, СОД⁺₂, IL-4⁺₂. Лечение больных, включавшее вобэнзим, также снижало количество нарушенных показателей до 13: с III СР оказалось 2, со II СР – 2, с I СР – 9 показателей, а ФР при этой схеме лечения состояла из IL-8⁺₃, IL-10⁻₃, МДА⁺₂. Как и в крови, так и в ротовой жидкости наиболее эффективным было сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола: с III СР было 2, со II СР – 3, с I СР – 5 показателей, при этом, ФР составляла IL-10⁺₃, IL-8⁻₃, TNF⁻₂ (таблица 12).

Таблица 11

Рейтинговый алгоритм лабораторных показателей в плазме крови у больных ХГПО на фоне стандартного лечения и комбинаций иммуномодуляторов, мембранопротекторов и антиоксидантов

Группа пациентов	РАНГИ								Кол-во показателей		
									III СР	II СР	I СР
До лечения	IL-1β⁺₃	АГП⁺₃	TNF⁺₂	IL-8 ⁺ ₂	МДА ⁺ ₂	C ₄ ⁺ ₂	IL-2 ⁺ ₂	C ₃ ⁺ ₂	2	9	2
				C ₁ -инг. ⁺ ₂	Фактор Н ⁺ ₂	IL-4 ⁺ ₂	C ₅ ⁺ ₁	IL-10 ⁺ ₁			
Стандартное лечение	IL-1β⁺₃	АГП⁺₃	TNF⁺₃	IL-1Ra ⁺ ₂	IL-8 ⁺ ₂	МДА ⁺ ₂	C ₄ ⁺ ₂	Фактор Н ⁺ ₂	3	8	5
				СОД ⁺ ₂	C ₁ -инг. ⁺ ₂	IL-2 ⁺ ₂	C ₃ ⁺ ₁	IL-4 ⁺ ₁			
						C ₅ ⁺ ₁	IL-10 ⁺ ₁	Кат. ⁺ ₁			
Стандартное лечение + гепон	АГП⁺₃	IL-10⁺₃	IL-1β⁺₃	IL-1Ra ⁺ ₂	МДА ⁺ ₂	СОД ⁺ ₂	IL-2 ⁺ ₂	C ₄ ⁺ ₂	3	6	7
				Фактор Н ⁺ ₂	TNF ⁺ ₁	Кат. ⁺ ₁	C ₃ ⁺ ₁	C ₁ -инг. ⁺ ₁			
						IL-4 ⁺ ₁	IL-8 ⁺ ₁	C ₅ ⁺ ₁			
Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н + каскатол	IL-10⁺₃	C₁-инг.⁺₂	IL-1Ra⁺₂	СОД ⁺ ₂	IL-2 ⁺ ₂	Фактор Н ⁺ ₁	IL-1 β ⁺ ₁	C ₃ ⁺ ₁	1	4	8
				Кат. ⁺ ₁	TNF ⁺ ₁	C ₅ ⁺ ₁	IL-4 ⁺ ₁	C ₄ ⁺ ₁			
Стандартное лечение + вобэнзим	IL-10⁺₃	IL-1β⁺₃	IL-2⁺₃	C ₁ -инг. ⁺ ₃	СОД ⁺ ₂	IL-1Ra ⁺ ₂	TNF ⁺ ₁	МДА ⁺ ₁	4	2	7
				IL-4 ⁺ ₁	C ₄ ⁺ ₁	Кат. ⁺ ₁	C ₃ ⁺ ₁	Фактор Н ⁺ ₁			
Стандартное лечение + вобэнзим + эссенциале форте Н + каскатол	Кат.⁺₃	C₁-инг.⁺₃	IL-1Ra⁺₃	СОД ⁺ ₂	IL-10 ⁺ ₂	IL-4 ⁺ ₁			3	2	1

Примечание: ФР -

Таблица 12

**Рейтинговый алгоритм лабораторных показателей в ротовой жидкости у больных ХГПО
на фоне стандартного лечения и комбинаций иммуномодуляторов, мембранопротекторов и антиоксидантов**

Группа пациентов	РАНГИ										Кол-во показателей		
											III СР	II СР	I СР
До лечения	$C_5^+{}_3$	$IL-1\beta^+{}_3$	$IL-8^+{}_3$	$C_4^+{}_3$	$IL-2^+{}_2$	$MDA^+{}_2$	$C_3^+{}_2$	$C_1\text{-инг.}^+{}_2$	$AGP^+{}_2$	$СОД^+{}_2$	4	6	3
								Фактор $H^+{}_1$	$IL-1Ra^+{}_1$	$TNF^-{}_1$			
Стандартное лечение	$IL-1\beta^+{}_3$	$IL-10^+{}_3$	$СОД^+{}_2$	$TNF^-{}_2$	$IL-2^-{}_1$	$IL-8^-{}_1$	$C_5^-{}_1$	Фактор $H^+{}_1$	$AGP^+{}_1$	$C_1\text{-инг.}^+{}_1$	2	2	10
							$C_3^-{}_1$	$MDA^+{}_1$	$IL-1Ra^+{}_1$	$C_4^-{}_1$			
Стандартное лечение + гепон	$IL-8^-{}_2$	$MDA^-{}_1$	$AGP^-{}_1$	$IL-1\beta^-{}_1$	$TNF^-{}_1$	$IL-4^-{}_1$	$C_5^-{}_1$	$IL-2^-{}_1$	$IL-1Ra^+{}_1$	$Kat.^+{}_1$	0	1	15
					$СОД^+{}_1$	$C_4^-{}_1$	Фактор $H^-{}_1$	$C_1\text{-инг.}^-{}_1$	$C_3^-{}_1$	$IL-10^-{}_1$			
Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н + каскатол	$IL-10^+{}_3$	$СОД^+{}_2$	$IL-4^+{}_2$	$C_1\text{-инг.}^+{}_2$	$IL-2^-{}_1$	$C_3^-{}_1$	$AGP^-{}_1$	$Kat.^+{}_1$	$IL-1\beta^+{}_1$	$IL-1Ra^+{}_1$	1	3	9
								Фактор $H^-{}_1$	$IL-8^-{}_1$	$TNF^-{}_1$			
Стандартное лечение + вобэнзим	$IL-8^+{}_3$	$IL-10^-{}_3$	$MDA^+{}_2$	$IL-4^-{}_2$	$AGP^+{}_1$	$IL-1\beta^-{}_1$	Фактор $H^+{}_1$	$СОД^-{}_1$	$IL-1Ra-1^+{}_1$	$TNF^+{}_1$	2	2	9
								$C_1\text{-инг.}^-{}_1$	$C_3^+{}_1$	$IL-2^-{}_1$			
Стандартное лечение + вобэнзим + эссенциале форте Н + каскатол	$IL-10^+{}_3$	$IL-8^-{}_3$	$TNF^-{}_2$	$C_1\text{-инг.}^+{}_2$	$IL-4^+{}_2$	$AGP^+{}_1$	$СОД^+{}_1$	$Kat.^+{}_1$	$IL-2^-{}_1$	$IL-1Ra^+{}_1$	2	3	5

Примечание: ФР -

Для установления эффективности каждой схемы лечения, включавшей иммуномодулятор, мембранопротектор и антиоксидант, была использована формула А.М. Земскова и др. (1997) по которой вычисляли сумму степеней коррекции для каждой схемы лечения на системном и локальном уровнях. Оказалось, что в коррекции иммунных и метаболических показателей у больных ХГПО как системно, так и локально более эффективным оказалось сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола, поскольку суммарный показатель степеней коррекции для этой схемы составил в крови 2730, на местном – 3338. При включении сочетания гепона, эссенциале форте Н и каскатола сумма степеней коррекции составляла 2487 на системном и 3179 – на местном уровне. Сравнительно более «скромные» эффекты получены при отдельном применении иммуномодуляторов, в частности при включении гепона на системном и местном уровнях эти показатели составили 2096 и 2874, а при применении вобэнзима – 2263 и 2620 соответственно (таблицы 13, 14).

В этой связи все исследованных схемы лечения по степени уменьшения суммы степеней коррекции лабораторных показателей в плазме крови и ротовой жидкости, а соответственно, снижению эффективности можно расположить в следующей последовательности: вобэнзим, эссенциале форте Н, каскатол → гепон, эссенциале форте Н, каскатол → вобэнзим+гепон → стандартное лечение.

Таким образом, можно сделать вывод о большей эффективности комбинации вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола, как в крови, так и в ротовой полости у больных с ХГПО в стадии обострения.

В этой связи, на основании примененных статистических методов, можно констатировать, что при ХГПО необходимо применение комбинаций препаратов с иммуномодулирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными эффектами. Настоящая работа позволяет рекомендовать сочетание вобэнзима, эссенциале форте Н и каскатола. Несколько менее эффективным было сочетание гепона, эссенциале форте Н и каскатола. Наименее эффективным было отдельное применение препаратов с иммуномодулирующими эффектами: гепона и вобэнзима.

Собственные корригирующие эффекты гепона и вобэнзима и их комбинации с эссенциале форте Н и каскатолом в плазме крови больных хроническим гранулирующим периодонтиом в стадии обострения

Схема лечения Показатель	Стандартное лечение	Стандартное лечение + гепон	Степень коррекции	Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н + каскатол	Степень коррекции	Стандартное лечение + вобэнзим	Степень коррекции	Стандартное лечение + вобэнзим + эссенциале форте Н + каскатол	Степень коррекции
IL-1 β	97	95	101	86	111	84	113	86	110
АГП	86	74	113	65	124	79	108	86	99
TNF	78	73	107	56	128	77	102	76	103
IL-8	62	58	106	51	118	74	81	58	107
МДА	56	52	107	43	123	62	89	53	105
C ₄	55	46	117	30	146	60	92	-17	230
IL-2	49	45	107	27	145	32	134	15	169
C ₃	45	43	103	23	149	31	130	-12	226
C ₁ -инг.	42	34	118	21	151	-27	264	10	176
Фактор Н	36	33	109	20	144	22	140	10	173
IL-4	33	29	112	18	147	22	135	-10	229
C ₅	31	27	113	-18	257	20	136	5	183
IL-10	-27	27	300	17	264	15	254	5	218
IL-1Ra	18	-26	340	10	148	9	153	3	184
СОД	18	25	59	5	169	5	171	-2	211
Каталаза	12	14	83	4	164	5	162	-1	208
			2096		2487		2263		2730

Собственные корригирующие эффекты гепона и вобэнзима и их комбинации с эссенциале форте Н и каскатолом в полости рта больных хроническим гранулирующим периодонтиом в стадии обострения

Схема лече- ния Пока- затель	Стан- дарт- ное ле- чение	Стан- дарт- ное ле- чение + гепон	Сте- пень кор- рек- ции	Стан- дарт- ное ле- чение + гепон + эссен- циале форте Н + каска- тол	Сте- пень кор- рек- ции	Стан- дарт- ное ле- чение + вобэн- зим	Сте- пень кор- рек- ции	Стан- дарт- ное ле- чение + вобэн- зим + эссен- циале форте Н + каска- тол	Сте- пень кор- рек- ции
С ₅	-69	-44	137	77	311	92	333	81	318
IL-1β	68	-24	235	46	132	-72	306	-73	307
IL-8	65	-23	236	45	131	-62	296	56	113
С ₄	-54	-18	168	37	268	58	306	-34	138
IL-2	-27	-17	135	-35	69	-40	49	33	326
МДА	-26	13	248	-27	98	36	336	-21	119
С ₃	-15	-12	122	-16	95	-33	-22	-12	117
С ₁ - нги- битор	14	-7	250	-15	313	30	-19	11	119
АГП	9	6	132	-13	336	27	-90	-9	297
СОД	8	6	134	-10	320	-17	400	-7	280
Фак- тор Н	7	5	134	9	75	16	-28	-6	288
IL-10	-6	-4	129	7	320	-14	-31	-6	101
Ката- лаза	4	-3	281	5	71	-13	515	5	82
IL- 1Ra	3	-2	251	-5	344	10	-115	-4	331
TNF	-4	-2	148	-3	115	8	402	2	261
IL-4	-3	-2	135	-1	182	-7	-18	-2	142
			2874		3179		2620		3338

Анализируя матрицу множественной корреляции Спирмена между изучаемыми показателями иммунного и оксидантного статусов в плазме крови установлено 26 достоверных связей. Надо отметить, что наибольшее количество корреляций обнаружено между иммунными показателями и динамикой продуктов ПОЛ (МДА и АГП) – суммарно корреляции по 20 показателям, а уровень активности каталазы и СОД коррелировал только по 6 показателям (таблица 15).

Таблица 15

Матрица множественных корреляция Спирмена между показателями оксидантного и иммунного статусов плазмы крови при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения

Показатели	МДА	АГП	Каталаза	СОД	Сумма
TNF α	0,89	0,99	-0,04	-0,11	2
IL-1 β	0,98	0,90	0,28	0,21	2
IL-8	0,99	0,87	0,34	0,27	2
IL-4	-0,99	-0,88	-0,31	-0,24	2
IL-10	0,04	-0,52	0,92	0,95	2
IL-1Ra	0,57	0,019	0,98	0,96	2
IL-2	0,73	0,98	-0,30	-0,37	2
C ₃	0,92	0,97	0,05	-0,01	2
C ₄	0,99	0,87	0,32	0,25	2
C ₅	0,99	0,87	0,34	0,27	2
Фактор Н	0,98	0,73	0,55	0,49	4
C ₁ -инг.	0,98	0,89	0,28	0,21	2
Сумма	10	10	3	3	26

Примечания: в таблицах 15, 16, 17 – жирным шрифтом выделены достоверные взаимосвязи ($p < 0,05$).

При оценке матрицы множественной корреляции Спирмена между иммунными и оксидантными показателями на местном уровне выявлено 32 достоверных корреляции (таблица 16). Как и в плазме крови, в ротовой жидкости наибольшее количество корреляций обнаружено между показателями цитокинов, системы комплемента и уровнем МДА и АГП (по 10 для каждого показателя оксидантного статуса) (таблица 16).

Матрица множественных корреляция Спирмена между показателями оксидантного и иммунного статусов ротовой жидкости при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения

Показатели	МДА	АГП	Каталаза	СОД	Сумма
TNF α	0,76	0,69	1,00	-0,84	2
IL-1 β	0,96	0,93	0,89	-0,55	3
IL-8	0,91	0,87	0,94	-0,66	3
IL-4	0,47	0,56	-0,27	0,71	1
IL-10	0,67	0,74	-0,03	0,51	2
IL-1 Ra	0,95	0,98	0,47	0,02	2
IL-2	0,87	0,82	0,97	-0,72	4
C ₃	0,97	0,94	0,87	-0,51	3
C ₄	0,99	0,96	0,83	-0,45	3
C ₅	0,91	0,87	0,94	-0,66	4
Фактор Н	0,98	0,99	0,55	-0,07	2
C ₁ -инг.	1,00	1,00	0,71	-0,28	3
Сумма	10	10	8	4	32

При исследовании межсистемных корреляций наибольшее число положительных корреляционных взаимосвязей установлено между цитокинами TNF, IL-1 β , IL-8, IL-4 – по 10 соответственно, C₃, C₄-компонентами системы комплемента, фактором Н и содержанием МДА и АГП в плазме крови и ротовой жидкости (таблица 17).

Таблица 17

**Матрица множественных корреляций Спирмена лабораторных показателей в плазме крови
и ротовой жидкости у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения**

Ротовая жидкость Плазма крови	<i>TNF</i>	<i>IL-1β</i>	<i>IL-8</i>	<i>IL-4</i>	<i>IL-10</i>	<i>IL-1Ra</i>	<i>IL-2</i>	<i>C₃</i>	<i>C₄</i>	<i>C₅</i>	<i>Фак- тор H</i>	<i>C₁- инг.</i>	<i>МДА</i>	<i>АГП</i>	<i>Ка- тала- за</i>	<i>СОД</i>
<i>TNF</i>	0,96	0,83	0,81	-0,75	-0,45	-0,39	0,94	0,96	0,85	0,78	0,73	0,08	0,74	0,91	-0,43	-0,43
<i>IL-1β</i>	0,92	0,81	0,79	-0,51	-0,59	-0,43	0,83	0,83	0,69	0,62	0,53	-0,04	0,57	0,91	-0,42	-0,52
<i>IL-8</i>	0,91	0,85	0,81	-0,83	-0,47	-0,40	0,89	0,89	0,82	0,68	0,69	0,08	0,79	0,76	-0,52	-0,48
<i>IL-4</i>	-0,54	-0,55	-0,52	0,40	0,81	0,72	-0,33	-0,35	-0,44	-0,11	-0,14	0,66	-0,52	-0,52	0,64	0,91
<i>IL-10</i>	-0,50	-0,37	-0,32	0,76	0,66	0,90	-0,45	-0,52	-0,49	-0,46	-0,39	0,64	-0,44	-0,42	0,94	0,84
<i>IL-1Ra</i>	-0,46	-0,48	-0,44	0,28	0,94	0,84	-0,18	-0,24	-0,25	-0,11	-0,06	0,80	-0,25	-0,41	0,79	0,95
<i>IL-2</i>	0,94	0,86	0,86	-0,74	-0,40	-0,35	0,84	0,96	0,93	0,83	0,84	0,07	0,86	0,94	-0,32	-0,37
<i>C₃</i>	0,86	0,77	0,79	-0,88	-0,34	-0,43	0,76	0,95	0,99	0,88	0,93	-0,04	0,93	0,85	-0,40	-0,38
<i>C₄</i>	0,81	0,81	0,84	-0,71	-0,55	-0,58	0,54	0,84	0,95	0,80	0,87	-0,35	0,91	0,90	-0,43	-0,54
<i>C₅</i>	0,90	0,91	0,93	-0,59	-0,64	-0,53	0,60	0,84	0,90	0,75	0,78	-0,28	0,84	0,96	-0,40	-0,56
Фактор H	-0,24	-0,11	-0,06	0,36	0,70	0,90	-0,12	-0,20	-0,10	-0,27	-0,09	0,81	0,03	-0,20	0,90	0,78
<i>C₁-инг.</i>	-0,33	-0,26	-0,23	0,41	0,82	0,96	-0,12	-0,25	-0,26	-0,25	-0,16	0,92	-0,20	-0,33	0,89	0,91
МДА	0,72	0,72	0,69	-0,80	-0,34	-0,31	0,69	0,71	0,75	0,51	0,61	0,07	0,81	0,56	-0,42	-0,41
АГП	0,75	0,77	0,74	-0,83	-0,36	-0,34	0,66	0,76	0,81	0,62	0,72	0,04	0,83	0,58	-0,45	-0,39
Каталаза	-0,35	-0,37	-0,32	0,45	0,71	0,73	-0,20	-0,22	-0,30	-0,06	-0,09	0,66	-0,38	-0,26	0,73	0,84
СОД	-0,75	-0,69	-0,67	0,60	0,91	0,92	-0,49	-0,65	-0,66	-0,54	-0,49	0,74	-0,60	-0,78	0,82	0,95
Сумма	10	10	10	10	7	7	7	9	10	5	7	4	8	8	6	7

Иммунометаболические изменения, обнаруженные у пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом, характеризуют развитие иммуновоспалительного процесса преимущественно на локальном уровне. Вероятное обострение хронического процесса приводит к формированию системных изменений иммунитета и оксидантных показателей. Практически полное отсутствие изменений антиоксидантной защиты в крови и выраженная вариабельность изменений в ротовой жидкости параметров резистентности и оксидантных показателей, констатируют хронический, медленно протекающий процесс в периапикальной области, отграниченный от здоровых тканей, окружающих корень зуба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ХГПО патоморфологические изменения затрагивают верхушку зуба, где начинают развиваться гипергрануляции, в конечном итоге приводящие к резорбции костной ткани и развитию остеомиелита челюстно-лицевой области. Подобные изменения возникают в связи с попаданием в периапикальную часть зуба бактериальной микробной флоры. Основное значение имеют стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, дифтероиды, превотеллы, протей, дрожжеподобные грибы, клебсиеллы. Для деконтаминации авторами используются как традиционные, так и специальные методы эндодонтического лечения [56, 83, 111, 146, 200]. При этом в литературе нет единого мнения в отношении оценки эффективности проводимых методов лечения хронического гранулирующего периодонтита, а также патогенетических механизмов развития болезни [67, 104, 106, 108, 110, 116]. Известно, что в гнойных полостях редко удастся определить клеточные элементы при традиционном цитологическом исследовании. Однако некоторые авторы при исследовании тканей периодонта обнаруживали наличие жизнеспособных и метаболически активных человеческих и бактериальных клеток в периапикальной области [117]. Учитывая бактериальные механизмы развития периодонтита, можно предположить ведущую роль гуморальных факторов врожденной и адаптивной форм иммунного ответа. Обнаруживаемые в содержимом гранулемы биологически активные соединения и белки тесно связаны с активацией нейтрофилов, антигенпредставляющих клеток, а также с Т-лимфоцитарной и В-лимфоцитарной активацией [51].

Несмотря на важность наличия морфологического субстрата для развития болезни, ни одна из клеток самостоятельно не способна реализовать механизмы адаптивного и врожденного иммунитета. В этой связи необходимы пути взаимодействия между клетками. Эти пути обеспечиваются цитокинами, другими биологически активными молекулами и рецепторным аппаратом, располагающимся на поверхности мембран клеток. Цитокины как активируют, так и угнетают отдельные звенья иммунной резистентности, но конечным эффектом всех этих реакций является цитотоксичность. Цитотоксичность обеспечивается как клеточными, так

и гуморальными механизмами [213].

Лучшим подтверждением наличия иммунного воспаления при любом заболевании является идентификация в очаге воспаления среди компонентов иммунокомпетентных клеток, либо их ядер. При определении представительности CD3+, CD45RO+ и CD8+, FoxP3+-клеток, макрофагов CD68 +, RANKL+ и OPG+ в тканях периодонта позволило установить повышенное количество FoxP3+-клеток, отсутствие отличий в представительстве RANKL, OPG, и иммунных клеток воспаления. Эти результаты указывают, что периодонтальная гранулема состоит из клеток, стимулирующих резорбцию костной ткани, а более высокое количество FoxP3+ и снижение числа макрофагов способствует хронизации воспаления [79, 83, 198, 199].

Значительную роль в процессах регенерации при хроническом периапикальном периодонтите играют сосудистые эндотелиальные факторы роста и их рецепторы – VEGFs, VEGFRs. Эти рецепторы в основном экспрессируются на иммунocyтах и эндотелиальных клетках. В экспериментальных работах на мышах было установлено, что инъекции IgG-блокирующих антител против VEGFR-2 (anti-R2), VEGFR-3 (anti-R3), или объединенных VEGFR-2 и-3, усиливало воспаление, повышало содержание в тканях нейтрофилов и остеокластов, приводящих к резорбции костной ткани при хроническом гранулирующем периодонтите [193, 201, 248].

Нарушения обмена веществ, которые в основном зависят от образа жизни, такого как еда привычки, а также вирусные и бактериальные инфекции можно интерпретировать как метаболически обусловленное низкоуровневое системное воспаление. В таких условиях возникает модуляция тканей периодонта. Артериальная гипертензия, и неалкогольные болезни печени, активируют цитокиногенез, в основном провоспалительной направленности. При хроническом гранулирующем периодонтите цитокины играют важную роль, поскольку их фоновые значения зависят в том числе и от соматических заболеваний [195, 197, 213, 236]. В связи с этим, основное внимание в настоящем исследовании уделялось исследованию иммунных и метаболических сдвигов на системном и местном уровнях.

Итоги выполненного исследования Выявленные у пациентов с ХГПО иммунометаболические нарушения как в крови, так и в полости рта служат основной причиной формирования деструкции костной ткани в периапикальной области зуба. Формирующиеся при ХГПО нарушения, в первую очередь затрагивающие системы цитокинов, комплемента и процессов ПОЛ связаны с воспалением, инициируемым как в по периферии верхушки зуба, так и в системе крови. Исходом таких изменений несомненно является потеря зуба. Лечение стандартное корректирует воспалительную составляющую заболевания, но практически не оказывает эффектов на измененные показатели иммунной и оксидантной систем. Это во многом согласуется с результатами других авторов [153, 154, 155, 165]

В диссертации проводился анализ лечения различными сочетаниями иммуномодуляторов, мембранопротекторов и антиоксидантов, обладавших не одинаковыми корректирующими эффектами на нарушения иммунной и оксидантной систем при ХГПО. В этой связи интересны причины различий в эффективности каждой использованной схемы лечения и за счет какого из препаратов эта схема оказалась максимально эффективной. Ответ на этот вопрос кроется в плане диссертационной работы. Если давать комплексную оценку каждой схеме, то можно считать, что применение мембранопротекторов (эссенциале форте Н и каскатола) создавало базис для проявления эффектов других препаратов. Эссенциале форте Н состоит из эссенциальных фосфолипидов, которые служат материалом для построения мембран и компонентов клеток, разрушающихся при активации процессов ПОЛ. В свою очередь каскатол, компонентом которого является β -каротин, аскорбиновая кислота, α -токоферол ацетат, проявляет антиоксидантные и слабо выраженные иммуномодулирующие эффекты [126, 148, 149, 151].

Включение в комплексное лечение ХГПО препаратов с иммуномодулирующими эффектами, в частности, гепона и вобэнзима, а также в сочетании с мембранопротективными средствами (эссенциале форте Н и каскатолом) было эффективнее, что связано с фармакологической эффективностью применяемых препаратов. Применение гепона вызывало повышение продукции различных систем интерферонов, повышало активность макрофагов, блокировало синтез цитокинов

провоспалительного семейства, а также антител к различным инфекционным антигенам. Такие фармакологические эффекты несомненно повышали общую резистентность организма к вирусам, бактериям и грибам. Эти факты особенно интересны, поскольку в полости рта находятся не только бактерии, но и вирусы, и грибы [61, 62, 149, 150].

Сочетанное введение иммуномодулирующего препарата гепон с каскатолом и мембранопротективным средством эссенциале форте Н было эффективнее монотерапии гепона. В такой ситуации с применением сочетания препаратов трудно определить эффективность какого-то отдельно взятого фармакотерапевтического средства, так как взаимодействия могут быть плеiotропными. Более того в отношении эссенциале форте Н и каскатола описаны не только мембранопротективные, но и иммуномодулирующие эффекты при применении при заболеваниях печени, поджелудочной железы, явлениях перегревания, переохлаждении и т.д. [82, 152, 154, 171, 172].

Применение в комплексном лечении препарата вобэнзим было эффективнее в коррекции параметров иммунной системы как на системном уровне, так и локально в полости рта. Что касается метаболических изменений, то введение вобэнзима было эффективнее в плазме крови, что связано со способностью входящих в состав препарата ферментов вступать во взаимодействие с транспортными молекулами и антипротеазами (α_2 -макроглобулином и α_1 -антитрипсиобладающими, помимо прочего, иммуносупрессорной активностью [4, 19, 22, 178]. При присоединении к антипротеазам, протеолитические энзимы этого фармакотерапевтического средства меняют конформацию транспортных макромолекул антипротеаз. В результате этого антипротеазы активируются и способны оказывать регуляторные эффекты на плазменную продукцию клетками уровней цитокинов, факторов роста, гормонов и других биологически активных соединений.

Кроме того, под действием содержащихся в препарате энзимов, активная молекула α_2 -макроглобулина получает способность к регуляции транспортировки, клиренса провоспалительных цитокинов и факторов роста.

Таким образом, вобэнзим прерывает патологический каскад воспаления,

оптимизирует ход воспаления и предупреждает переход воспалительного процесса в хроническую стадию. Активированные антипротеазы и ферменты, входящие в состав препарата, регулируют репаративные процессы, физиологический рост соединительной ткани и формирование рубца, предупреждая при этом образование гипергрануляций в условиях ХГПО.

Еще одним позитивным эффектом препарата является то, что ферменты нарушают взаимодействие и коммуникацию между бактериальными клетками, вызывают объективные трудности для микроорганизмов в процессе формирования биофильма, матрикса биопленок, а также нарушают развитие микробных ассоциаций (*in vitro*). В этой связи, создаются необходимые условия для пенетрации антибактериальных препаратов в труднодоступные участки тканей, биопленки, что повышает эффективность антибиотиков. Ферменты вобэнзима снижают частоту передачи от бактерии к бактерии факторов устойчивости к антибактериальным средствам путем пиноцитоза плазмидных генов от бактерии к бактерии в микробной колонии. Это уменьшает частоту развития штаммов, устойчивых к различным антибактериальным средствам. Прекращение энзимами кооперации между бактериями, обеспечивающей формирование биопленки, создает все условия для повышения уязвимости бактерий для антибактериальной терапии.

Сочетание вобэнзима с антиоксидантом каскатолом и мембранопротектором эссенциале форте Н оказалось эффективнее еще в большей степени. Вероятно, это обусловлено суммацией эффектов препаратов, что позитивно сказалось на недостаточно выраженных корригирующих эффектах вобэнзима на оксидантные, мембранопротекторные и репаративные показатели на местном уровне [123, 134].

С учетом наличия взаимосвязей между иммунными и оксидантными нарушениями на системном и местном уровнях были сопоставлены суммарные изменения иммунометаболических показателей у больных ХГПО вместе и по отдельности на различных уровнях. На момент первичного обращения было исследовано 32 иммунных и оксидантных параметров (16 – на системном и 16 – на местном уровнях) у больных ХГПО. Как локально, так и в крови обнаружено 13 нарушенных показателей из 16 (81,25%) (таблица 18).

**Сравнительное содержание показателей иммунного и оксидантного статуса
в плазме крови и ротовой жидкости у пациентов с хроническим
гранулирующим периодонтитом до и после лечения**

Условия исследования	Измененные показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
параметры иммунного и оксидантного статуса								
До лечения	26	81,25	5	19,2	15	57,7	6	23,1
Стандартное лечение			15	50,0	10	33,3	5	16,7
Стандартное лечение + гепон			22	68,8	7	21,9	3	9,4
Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н + каскатол			17	65,4	7	26,9	2	7,7
Стандартное лечение + воб-энзим			16	61,5	4	15,4	6	23,1
Стандартное лечение + воб-энзим + эссенциале форте Н + каскатол			6	37,5	5	31,3	5	31,3
параметры иммунного и оксидантного статуса на системном уровне								
До лечения	13	81,25	2	15,4	9	69,2	2	15,4
Стандартное лечение			5	31,3	8	50,0	3	18,8
Стандартное лечение + гепон			7	43,8	6	37,5	3	18,8
Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н + каскатол			8	61,5	4	30,8	1	7,7
Стандартное лечение + воб-энзим			7	53,8	2	15,4	4	30,8
Стандартное лечение + воб-энзим + эссенциале форте Н + каскатол			1	16,7	2	33,3	3	50,0

Продолжение таблицы 18 – Сравнительное содержание показателей иммунного и оксидантного статуса в плазме крови и ротовой жидкости у пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом до и после лечения.

Условия исследования	Измененные показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
параметры иммунного и оксидантного статуса на локальном уровне								
До лечения	13	81,25	3	23,1	6	46,2	4	30,8
Стандартное лечение			10	71,4	2	14,3	2	14,3
Стандартное лечение + гепон			15	93,8	1	6,3	0	0,0
Стандартное лечение + гепон + эссенциале форте Н + каскатол			9	69,2	3	23,1	1	7,7
Стандартное лечение + воб-энзим			9	69,2	2	15,4	2	15,4
Стандартное лечение + воб-энзим + эссенциале форте Н + каскатол			5	50,0	3	30,0	2	20,0

При анализе соотношения по степеням расстройств выявлено, что после стандартного лечения у больных ХГПО II и III СР имели 57,7% (на системном 50,0%, локальном 14,3%) и 16,7% (на системном 18,8%, локальном 14,3%). После включения в стандартное лечение гепона количество нарушенных показателей с II СР было 21,9% (37,5% – на системном уровне, 6,3% – на локальном уровне), а с III СР – 9,4% (18,8% – на системном уровне, 0% - на локальном уровне). Комбинация стандартного лечения с гепоном, эссенциале форте Н и каскатолом снижала количество нарушений со II-III СР до 26,9% (на локальном – 23,1%, системном – 30,8%) и 7,7% (на локальном – 7,7%, системном – 7,7%) соответственно. Применение в составе лечения вобэнзима снижало количество нарушенных параметров до 15,4% (на локальном – 15,4%; на системном – 15,4%) со II СР и до 23,1% (на локальном – 15,4%; на системном – 30,8%) с III СР. Комбинация вобэнзима, эссенциале форте Н, каскатаола уменьшала число показателей со II-III СР до 31,3%

(на локальном – 30,0%; на системном – 33,3%) и до 31,3% (на локальном – 20,0%; на системном – 50%%) соответственно (таблица 18).

Учитывая полученные результаты, изложенные в виде диссертации, можно сформулировать рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения в плазме крови установлено повышение TNF, IL-1 β , IL-8, IL-2, активация системы комплемента, снижение содержания IL-4 и IL-10 при нормальной концентрации IL-1Ra. В ротовой жидкости, в отличие от системного уровня, обнаружено повышение концентрации IL-1Ra при нормальном уровне IL-4 и IL-10.

2. У больных хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения до начала лечения в крови, в большей степени в полости рта обнаружено повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов, при нормальной активности факторов антиоксидантной системы.

3. Стандартное лечение больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения по стандартной схеме позволяет скорректировать отдельные показатели провоспалительных цитокинов, комплемента и оксидантной системы в плазме крови, в меньшей степени – в ротовой жидкости.

4. При хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения наибольшей иммунокорректирующей и антиоксидантной эффективностью обладает включение в стандартное лечение комбинации вобэнзим + эссенциале форте Н + каскатол по сравнению с отдельным применением вобэнзима, гепона или сочетания гепон + эссенциале форте Н + каскатол.

5. В плазме крови при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения на фоне различных методов лечения изменения содержания цитокинов, системы комплемента и ее регуляторов имеют достоверную прямую положительную корреляционную связь с изменениями концентрации продуктов перекисного окисления липидов и активностью антиоксидантных ферментов. В ротовой жидкости отличительной особенностью является наличие обратной корреляционной связи иммунных показателей с активностью супероксиддисмутазы.

6. По интенсивности прямых и обратных корреляционных связей между лабораторными показателями в плазме крови и ротовой жидкости при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения наиболее диагностически значимыми для оценки эффективности лечения являются: TNF, IL-2, IL-1Ra в плазме крови и IL-2, C₅-компонент комплемента, активность супероксиддисмутазы – в полости рта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном лечении больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения для коррекции иммунных и оксидантных нарушений в крови и полости рта использовать вобэнзим (3 таб., перорально, через 6 часов, №90), эссенциале форте Н (по 2 капс., перорально, через 6 часов, №90).

2. Для оценки динамики течения и эффективности лечения у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения исследовать содержание: TNF, IL-2, IL-1Ra на системном и C₅-компонента комплемента и активность супероксиддисмутазы – на местном уровне.

3. Использовать в учебном процессе медицинских вузов знания о характере и степени нарушений иммунных и оксидантных показателей в плазме крови и ротовой жидкости у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения и коррекции этих нарушений с использованием сочетаний иммуномодуляторов, мембранопротекторов и антиоксидантов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Провести сравнительное изучение иммунных, оксидантных расстройств, белково-липидного спектра мембран эритроцитов у больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.

2. Определить корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей иммунного, оксидантного статуса, структурно-функциональных свойств эритроцитов с клинической картиной хронического гранулирующего периодонтита в стадии обострения.

3. Оценить эффективность коррекции иммунометаболических нарушений и изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов после включения в стандартную фармакотерапию больных с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.

4. Разработать практические рекомендации по фармакологической коррекции клинических и лабораторных нарушений у пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии обострения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП	– ацилгидроперекиси, усл. ед.
Кат	– каталаза, мккат/л
МДА	– малоновый диальдегид, нмоль * 10 ⁶ эр
ПОЛ	– процессы перекисного окисления липидов
СОД	– супероксиддисмутаза, уе/мл
СР	– степень расстройств
ФР	– формула расстройств
ХГПО	– хронический гранулирующий периодонтит
С _{3, 4, 5}	– компоненты комплемента, мг/дл, нг/мл,
IL-1Ra	– рецепторный антагонист ИЛ-1
IL-1β, 8, 4, 2, 10	– интерлейкины – 1β, 8, 4, 2, 10
NF-κB	– универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа
TGF-β	– трансформирующий ростовой фактор бета (transforming growth factor beta)
Th9,10,17,22	– Т-хелперы
TLR	– toll – подобные рецепторы
TNF	– (tumor necrosis factor) – фактор некроза опухоли
Treg	– регуляторные Т-клетки

Список литературы

1. Авдониная, Л.И. Микобактерии в развитии околозубных очагов инфекции / Л.И. Авдониная, И.Р. Дорожкова, Л.Е. Гедымин // Стоматология. – 1992. - №2. – С.23-27.
2. Агрессивный периодонтит и соматическая патология у молодых пациентов / Н.А. Юдина, С.А. Костюк, Н.А. Мартусевич и др. // В сборнике: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации Материалы 69-ой научной сессии сотрудников университета. УО «Витебский государственный медицинский университет». – 2014. – С. 80-81.
3. Адамчик, А.А. Клиническое обоснование к использованию лечебной пасты для временного пломбирования каналов корней зубов при лечении деструктивных форм хронического периодонтита / А.А. Адамчик // Эндодонтия Today. – 2016. - № 1. – С. 17-20.
4. Адамчик, А.А. Оценка структуры микроорганизмов, выделяемых из корневых каналов зубов при хронических периодонтитах / А.А. Адамчик, А.Г. Сирак, М.Ю. Вафиади // Научный альманах. – 2016. - № 2-3 (16). – С. 18-24.
5. Активность окислительно-восстановительных, гликолитических ферментов и фосфатаз при гранулематозном периодонтите / Н.И. Быкова, Т.Л. Кобылкина, Ф.М. Лайпанова, А.А. Адамчик // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. - № 4 (60). – С. 55-58.
6. Алпатова, В.Г. Клинико-морфологические особенности лечения хронического деструктивного верхушечного периодонтита: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ В.Г. Алпатова; Волгогр. мед. акад.-Волгоград, 2000. 18 с.
7. Анализ степени активности течения хронического верхушечного периодонтита с использованием комплексного апикального индекса / Л.А. Дегтярёва, Л.Х. Дурягина, В.П. Седых и др. // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2015. – Т. 5. № 2 (18). – С. 25-28.

8. Антибактериальные аспекты эндодонтического лечения зубов / Е.В. Володина, А.Г. Бурда, М.М. Герасимова // Cathedra – кафедра. Стоматологическое образование. – 2014. - № 48. – С. 25-27.
9. Антибактериальный эффект лечебных паст при эндодонтическом лечении / А.А. Адамчик, Ж.В. Соловьёва, К.Д. Кириш, В.А. Иващенко // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. № 2. – С. 110-113.
10. Артющкевич, А.С. Клиническая периодонтология / А.С. Артющкевич, Е.К. Трофимова. – Минск «Интерпрессервис», 2002. – С. 121-122.
11. Афанасьева, В.В. Хирургическая стоматология: учебник / В.В. Афанасьева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 880 с.
12. Ахмедов, Г.А. Антиоксидантная терапия инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств в полости рта / Г.А. Ахмедов, Т.В. Зарева // Стоматология. 2012. - № 4. – С. 11-12.
13. Барер, Г.М. Влияние местного применения комплекса антибактериальных препаратов на течение хронического периодонтита / Г.М. Барер, В.В. Кочержинский, И.А. Овчинникова // Клиническая стоматология. – 1997. - №2. – С. 12-14.
14. Барер, Г.М. Комплексное антибактериальное лечение апикального периодонтита / Г.М. Барер // Клиническая стоматология. – 1999. - № 1. – С. 18-22.
15. Барер, Г.М. Применение гидроксиаполсодержащей цинк-эвгеноловой пасты для пломбирования каналов зубов при лечении периодонтита / Г.М. Барер, С.А. Воложина // Стоматология. – 1996. – Т.75, № 5. – С. 26-27.
16. Безрукова, И.В. Поддерживающая терапия при комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта с агрессивным характером течения / И.В. Безрукова // Клиническая стоматология. – 2003. - №2. – С. 52-55.
17. Беленова, И.А. Сравнительная характеристика микрофлоры корневого дентина при применении различных вариантов медикаментозной обработки корневых каналов зубов / И.А. Беленова, О.А. Красичкова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. - № 1. – С. 55.

18. Березин, К.А. Гистохимические особенности развития патологического процесса при хронических формах периодонтита / К.А. Березин // Пародонтология. – 2014. – Т. 19. № 3. – С. 63-67.
19. Березин, К.А. Иммунологические аспекты заболеваний апикального периодонтита / К.А. Березин // Фундаментальные исследования. – 2014. - № 10-8. – С. 1609-1611.
20. Боровский, Е.В. Стандарты эндодонтического лечения (СТЭЛ): проект / Е.В. Боровский, А.Ж. Петрикас, А.М. Соловьева и др. // Эндодонт. вестн. – 2003. - №1. – С.23-26.
21. Будяков, С.В. Патогенное обоснование коррекции иммунных и оксидантных нарушений у больных с воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух: автореф. дис. д-ра мед. наук / С.В. Будяков. – Курск, 2011. – 46 с.
22. Бурягина, Н.В. Состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом апикальном периодонтите / Н.В. Бурягина, К.И. Прощаев, В.И. Бесарабов // Российский стоматологический журнал. – 2014. - № 2. – С. 30-31.
23. Быкова, Н.И. Качественное определение состава микробных ассоциаций при обострении хронического периодонтита и субпериодонтальном абсцессе / Н.И. Быкова // Научный альманах. – 2016. - № 12-2 (26). – С. 235-241.
24. Бычкова, Н.П. Лечение периодонтита с применением метода бактериотоксической светотерапии по результатам микробиологического исследования / Н.П. Бычкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – Т. 151, № 2. – С. 19-23.
25. Винниченко, Ю.А. Разработка и совершенствование методов эндодонтического лечения заболеваний пульпы и периодонта постоянных зубов: дис. д-ра мед. наук / Ю.А. Винниченко. – Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. – 2001. - 344 с.
26. Волкова, М.Н. Влияние лейаргунала на течение хронического периодонтита иммунный статус / М.Н. Волкова, В.В. Янченко // Здоровоохранение (Минск). – 2014. - № 7. – С. 4-10.

27. Воложин, А.И. Иммуномодулирующая активность стоматологических материалов / А.И. Воложин, А.А. Бабухин // Стоматология. – 2006. - №1. – С. 18-20.
28. Воложин, А.И. Особенности патогенеза хронического периодонтита / А.И. Воложин // Актуальные проблемы эндодонтии. – Труды ЦНИИС. 2000. – С. 11-13.
29. Воробьев, А.А. Микрофлора человека и иммунитет: единство, и противоположность / А.А. Воробьев, Ю.В. Несвижский // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. – М., 1997. – С. 137-141.
30. Вязьмитина, А.В. Практическое руководство по хирургической стоматологии / А.В. Вязьмитина. – Феникс, 2009. – 424 с.
31. Гаджиев, С.С. Влияние обработки каналов на эффективность эндодонтического лечения зубов с хроническим верхушечным периодонтитом: автореф. дис. канд. мед. Наук / С.С. Гаджиев. – Московский государственный медико-стоматологический университет. – М., 2005. – 15 с.
32. Гарагулов, М.Ш. Анализ морфологических изменений слизистой оболочки верхнечелюстных пазух при одонтогенных синуситах / М.Ш. Гарагулов // В сб.: Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета - медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь Сборник научных трудов студентов и молодых ученых. Под редакцией А.В. Сикорского, ОК. Дорониной. – Минск, 2016. – С. 281-283.
33. Гариб, Ф.Ю. Взаимодействие патогенов с врожденным иммунитетом / Ф.Ю. Гариб. – М.: Изд-во Московского университета, 2013. – 48 с.
34. Голиков, П.П. Генерация оксида азота лейкоцитами периферической крови в норме и при патологии / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева, В.И. Картавенко // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2003. - № 4. – С. 11-13.
35. Гречишников, В.В. Комплексное лечение хронических деструктивных периодонтитов зубов человека: автореф. дис. канд. мед. наук / В.В. Гречишников. – Краснодар, 2000. – 19 с.

36. Гречишников, В.И. Иммунологическая эффективность лечения хронических деструктивных верхушечных периодонтитов / В.И. Гречишников, М.Ю. Федзко, В.И. Кращук // Сб. науч. трудов «Новое в теории и практике стоматологии». – Ставрополь, 2002. – С. 126.
37. Гречишников, В.И. Клиника и лечение хронического деструктивного периодонтита / В.И. Гречишников, В.Г. Алпатова, В.В. Гречишников. – Методические рекомендации. – Ставрополь, 1999. – 14 с.
38. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – М.: Медицина, 1973. – 141 с.
39. Дедова, Л.Н. Быстропрогрессирующий периодонтит: методы лечения (Часть 2) / Л.Н. Дедова, А.В. Лапицкая // Стоматолог. Минск. – 2014. - № 1 (12). – С. 11-16.
40. Днестранский, В.И. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения хронического деструктивного периодонтита / В.И. Днестранский // Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – Т. 2. № 2. – С. 53-58.
41. Едранов, С.С. Характеристика апоптоза и NO-синтазы в слизистой оболочке гайморовой пазухи человека при травме и хроническом воспалении / С.С. Едранов // Стоматологический журнал. – 2012. - № 3. – С. 12-15.
42. Елхова, Т.И. Опыт консервативно-хирургического лечения хронических периодонтитов многокорневых / Т.И. Елхова // Актуальные проблемы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. – Великий Новгород, 2003. – С. 36-38.
43. Ефимович, О.И. Комплексное лечение хронического апикального периодонтита / О.И. Ефимович, Т.Н. Сиукаева, Л.А. Мамедова // Стоматология для всех. – 2016. - №1. – С. 12-15.
44. Жданова, Е.В. Состав ротовой жидкости при деструктивных формах периодонтита / Е.В. Жданова, Т.Н. Волкова, Е.В. Дзюба // В мире научных открытий. – 2014. - № 2 (50). – С. 135-141.

45. Железный, П.А. Эффективность препаратов, обладающих антисептическими и остеостимулирующими свойствами при лечении осложненного кариеса / П.А. Железный, А.П. Железная, К.О. Самойлов // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т. 19. № 2. – С. 9-12.
46. Земсков, А.М. Методы оценки эффективности иммунокоррекции / А.М. Земсков, В.М. Земсков, С.Д. Полякова // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1997. - № 1. – С. 52.
47. Земсков, А.М. Принципы назначения иммунокорригирующих средств / А.М. Земсков, В.И. Золоедов, С.Д. Полякова // Рос. мед. журн. – 1996. - № 6. – С. 44-47.
48. Земсков, А.М. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Черешнев / М.: Триада-Х, 2011. – 288 с.
49. Земсков, В.М. Принципы дифференцированной иммунокоррекции / В.М. Земсков, А.М. Земсков // Иммунология. – 1996. - № 3. – С. 4-6.
50. Зотова, А.С. Антисептики для обработки корневых каналов, используемые при пульпитах и периодонтитах: разновидности и особенности / А.С. Зотова, С.В. Коннов, В.А. Микаилова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6. № 6. – С. 1099-1100.
51. Идентификация генов, ассоциированных с периодонтитом, при помощи сетей коэкспрессии / Ж.П. Сан, Т. Джианг, П.Ф. Хие, Дж. Лан // Молекулярная биология. – 2016. – Т. 50. № 1. – С. 143-150.
52. Иммуные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.В. Караулов, А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, М.А. Лунев // Физиология и патология иммунной системы. – 2016. – Т. 20. № 7. – С. 3-24.
53. Иммуные нарушения на системном и локальном уровнях при хроническом периодонтите, взаимосвязь с оксидантными изменениями / Д.Д. Голдобин, А.Л. Локтионов, Н.А. Быстрова и др. // Иммунология. – 2017. – Т. 38. № 1. – С. 35-39.

54. Иммуногистохимические показатели эффективности назначения кальцийсодержащих препаратов при лечении апикальных форм периодонтита / К.А. Березин, Е.Ю. Старцева, С.Л. Блашкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 3. – С. 114.

55. Иорданишвили, А.К. Хирургическое лечение периодонтитов и кист челюстей / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмед-издат, 2000. – 224 с.

56. Использование дополнительных методов исследования для оценки динамики лечения хронического верхушечного периодонтита / Э.В. Мануйлова, В.Ф. Михальченко, Д.В. Михальченко и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - № 6. – С. 1020.

57. Использование лонгидазы для коррекции нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов при хроническом генерализованном пародонтите / В.А. Блеканова, А.И. Конопля, В.П. Гаврилюк // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. - № 3. – С. 42-46.

58. Исследование состава микрофлоры периапикальных тканей при обострении хронического периодонтита / Н.Э. Будзинский, О.Н. Игнатиади, А.В. Арутюнов, Э.А. Дыгов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. - № 1 (150). – С. 28-31.

59. Казеко, Л.А. Быстропрогрессирующий периодонтит: подходы к лечению. Часть 1 / Л.А. Казеко // Современная стоматология. – 2016. - № 4 (65). – С. 10-13.

60. Караммаева, М.Р. Соблюдение классических стандартов эндодонтии – залог успешного консервативного лечения деструктивных форм апикальных периодонтитов / М.Р. Караммаева, А.К. Аджиева // Эндодонтия Today. – 2014. - № 1 (29). – С. 63-66.

61. Караулов А.В. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи А.В. Караулов, С.А. Быков, А.С. Быков. – М.: БИНОМ, 2012. – 325 с.

62. Караулов, А.В. Клиническая иммунология и аллергология: учебник / А.В. Караулов. – М.:МИА, 2002. – 651 с.

63. Караулов, А.В. Экспрессия ИФН-индуцибельных генов с противовирусной функцией OAS1 и MX1 в норме и при рецидивирующей инфекции Herpes Simplex / А.В. Караулов, А.Е. Шульженко, А.В. Карсонова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. - № 3. – С. 355-358.

64. Кетлинский, С.А. Th-17-новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных / С.А. Кетлинский // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т.8, № 2. – С. 3-15.

65. Киселева, Е.А. Сравнительная характеристика иммунных факторных моделей хронического воспаления и неоплазии слизистой оболочки полости рта / Е.А. Киселева // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т.10, №3. – С. 40-43.

66. Киселева, Е.А. Функционирование мукозального иммунитета при хронических воспалительных и неопластических стоматологических заболеваниях / Е.А. Киселева // Российский стоматологический журнал. – 2011. - № 4. – С. 10-12.

67. Клинико-лабораторная оценка и обоснование способа гальванофореза гидроксида меди-кальция при эндодонтическом лечении апикального периодонтита / В.А. Румянцев, Г.Е. Бордина, А.В. Ольховская и др. // Стоматология. – 2015. – Т. 94. № 1. – С. 14-19.

68. Клинические аспекты применения озонотерапии при лечении осложнений кариеса / Л.Н. Максимовская, М.А. Куприна, Д.Э. Каллагова, Ф.С. Косаковский // Эндодонтия Today. – 2015. - № 1. – С. 32-37.

69. Кобылкина, Т.Л. Анализ результатов использования противомикробных средств при лечении пульпита и периодонтита / Т.Л. Кобылкина, А.А. Адамчик // Научный альманах. – 2016. - № 4-3 (18). – С. 333-338.

70. Кобылкина, Т.Л. Использование новых стоматологических материалов для лечения осложнений кариеса зубов / Т.Л. Кобылкина // Научный альманах. – 2016. - № 3-3 (17). – С. 283-290.

71. Ковальчук, Л.В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека CD (cluster of differentiation) система / Л.В. Ковальчук. – М.: РГМУ, 2003. – 74 с.

72. Козлов, И.Г. Коллаген как фактор функционального микроокружения клеток иммунной системы. дис. д-ра. мед. наук / И.Г. Козлов. – М., 2000. – 226 с.
73. Коломойцев, В.Ф. Лейкоцитарная и фагоцитарная реакции нейтрофилов при хроническом апикальном периодонтите / В.Ф. Коломойцев, А.Ю. Черепанов // В сборнике: Стоматология большого Урала на рубеже веков. К 100-летию Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А.Вагнера материалы всерос. конгресса. ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. – 2015. – С. 81-85.
74. Комнова З.Д. Изменения тканей пародонта при периодонтитах /З.Д. Комнова // Стоматология. 2001.- №1. – с. 20.
75. Косенко, К.Н. Способ лечения хронического апикального периодонтита у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта / К.Н. Косенко, О.И. Купчак // Стоматолог. Минск. – 2014. - № 3 (14). – С. 34-37.
76. Крашук, В.И. Клиника и лечение хронических деструктивных верхушечных периодонтитов у пациентов с вторичным иммунодефицитом: автореф. дис. канд. мед. наук / В.И. Крашук. – Ставроп. гос. мед. акад. Волгоград, 2004. – 20 с.
77. Ксембаев, С.С. Острые одонтогенные воспалительные заболевания челюстей. Диагностика и лечение ангио и остеогенных нарушений / С.С. Ксембаев, И.Г. Ямашев / М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 128 с.
78. Кузьмина, Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний: учеб. пособие / Э.М. Кузьмина. – М.: Тонга-Принт, 2001. – 63 с.
79. Лабис, В.В. Роль RAMPs, DAMPs и RAMPs в механизме остеоинтеграции дентальных имплантатов / В.В. Лабис, Э.А. Базилян, И.Г. Козлов // Медицинский Академический Журнал. – 2012. – №3. – С.391 – 392.
80. Левин, М.Я. Количественный и функциональный состав системного и местного иммунитета у пациентов с хроническим периодонтитами и пародонтитами / М.Я. Левин, Т.Д. Федосенко, О.Н. Васильев // Пародонтология. – 2010. - №4. – С. 37-40.

81. Лукиных, Л.М. Верхушечный периодонтит: учебное пособие / Л.М. Лукиных, Ю.Н. Лившиц. – Н. Новгород: Изд-во НГМД, 2000. – 92 с.
82. Лунев, М.А. Коррекция «Лонгидазой» нарушений иммунитета при посттравматическом остеомиелите / М.А. Лунев, А.А. Конопля, А.Л. Локтионов // Мед. иммунология. – 2011. – Т.13, № 4/5. – С. 526.
83. Макеева, И.М. Применение ликтоферрина в комплексном лечении стоматологических заболеваний (обзор литературы) / И.М. Макеева, Т.Н. Смирнова, А.Д. Черноусов // Стоматология. – 2012. - № 4. – С. 66-71.
84. Максимовская, Л.Н. Эффективность клинического применения «Инсадола» в пародонтологической практике / Л.Н. Максимовская, А.В. Акулович // Новое в стоматологии. – 2000. - № 4. – С. 13-20.
85. Максимовский, Ю.М. Бактериологический аспект периодонтита / Ю.М. Максимовский // Новое в стоматологии. – 2001. - № 6. – С. 8-15.
86. Максимовский, Ю.М. Основные направления профилактики и лечения хронического воспаления в области периодонта / Ю.М. Максимовский, А.В. Митронин // Рос. стомат. журн. – 2004. - № 1. – С. 16-18.
87. Максюков, С.Ю. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования остеорезорбции при периодонтальных поражениях / С.Ю. Максюков, Т.В. Гайворонская, В.А. Проходная // Институт стоматологии. – 2014. - № 1 (62). – С. 100-102.
88. Маланьин, И.В. Клиническая периодонтология / Ю.Н. Максимовский. – Краснодар, 2006. – 454 с.
89. Маланьин, И.В. Руководство по фармакологии в эндодонтии / И.В. Маланьин, О.А. Павлович. – 2006. – 112 с.
90. Мартынова, Е.А. Полость рта как локальная экологическая система / Е.А. Мартынова, И.М. Макеева, Е.В. Рожнова // Стоматология. – 2008. - № 3. – С. 68-75.
91. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 2010. – 688 с.

92. Машенко, И.С. Использование гидроксиапатита ультравысокой дисперсности «Остим-ЮО» и циклофосфана при лечении деструктивных форм хронического периодонтита / И.С. Машенко, А.В. Скотаренко // Новое в стоматологии. – 2005. - №6. – С. 12-14.

93. Мелехов, С.В. Лечение деструктивных форм хронического верхушечного периодонтита остеопластическим препаратом «Коллапан»-гель / С.В. Мелехов, А.В. Сенников // Стоматология. – 2003. – Т. 29, №7. – С. 43.

94. Мельниченко, Ю.М. Периапикальный очаг хронического воспаления и изменения в твердых тканях зуба / Ю.М. Мельниченко, С.Л. Кабак, Ю.С. Кабак // Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения. – 2014. - №10. – С. 118-122.

95. Микробиологическое исследование содержимого корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите / Э.Н. Когина, Л.П. Герасимова, М.Ф. Кабирова, И.Н. Усманова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 5. – С. 328.

96. Микрофлора полости рта: норма и патология. Учебное пособие / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина, С.П. Рассанов // Новгород: Изд-во НГМА, 2004. – 157 с.

97. Минаев, С.В. Технология системной энзимотерапии в хирургической практике / С.В. Минаев, Г.Ю. Кнорринг // Амбулаторная хирургия. – 2007. – Т. 26, №2. – С. 89-92.

98. Миронова, В.В. Использование светотерапии при деструктивных формах периодонтита / В.В. Миронова, Г.Г. Физюкова, Н.Н. Соломатина // Фундаментальные исследования. – 2014. - № 4-2. – С. 318-324.

99. Митронин, А.В. Изучение влияния хронического апикального периодонтита на состояние организма пациента / А.В. Митронин, И.Д. Понякина // Стоматология. – 2007. - №6. – С. 26-29.

100. Митронин, А.В. Комплексное лечение и реабилитация больных с деструктивными формами хронического периодонтита: дис. д-ра. мед. наук / А.В.

Митронин / Московский государственный медико-стоматологический университет. – 2004. – 330 с.

101. Митронин, А.В. Молекулярно-генетическая диагностика в оценке эффективности лечения хронического периодонтита / А.В. Митронин, В.Н. Царёв // Эндодонтия today. – 2004. - № 3-4. – С. 32-38.

102. Митронин, А.В. Клинико-иммунологическая характеристика деструктивных форм хронического периодонтита/ А.В. Митронин, Т.Г. Робустова; Ю.М. Максимовский // Рос. стомат. Журн. – 2005. - № 1. – С. 29-34.

103. Нагаева, М.О. Влияние ретроградного пломбирования на проницаемость зоны резекции корня при хирургическом лечении апикального периодонтита / М.О. Нагаева, О.А. Кречкивская, М.Г. Курбанов // Университетская медицина Урала. – 2016. – Т. 2. № 2 (5). – С. 33-35.

104. Николаюк, В.И. Денситометрия в диагностике патологии челюстно-лицевой области / В.И. Николаюк, А.А. Кабанова, Е.А. Карпенко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14. № 5. – С. 114-120.

105. Обеспечение успеха повторного эндодонтического вмешательства / Г.М. Барер, И.А. Овчинникова, В.А. Завьялова, В.Г. Маслий // Клиническая стоматология. – 2003. №2. – С.38-40.

106. Обоснование применения кальций-содержащих препаратов при лечении хронического верхушечного периодонтита по результатам иммунологических исследований / Д.В. Михальченко, В.Ф. Михальченко, Э.В. Мануйлова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - № 6. – С. 1019.

107. Особенности контаминации экосистемы корневых каналов на этапах эндодонтического лечения острого периодонтита / А.В. Митронин, В.Н. Царёв, Е.Я. Ясникова, Д.А. Черджиева // Эндодонтия today. – 2008. - №1. – С. 26-32.

108. Особенности применения депофореза гидроокиси меди-кальция при различных формах хронического периодонтита / Л.В. Дерябина, А.В. Смирнова, П.М. Дерябин, Б.Т. Мороз // Эндодонтия Today. – 2014. - № 3. – С. 68-71.

109. Оценка эффективности эндодонтического лечения хронического периодонтита с применением материалов, содержащих минеральный триоксидный агрегат / Д.Д. Зуева, Ю.М. Максимовский, А.В. Митронин, К.Ю. Воронина // Эндодонтия today. – 2007. - № 1. – С. 3-6.

110. Павлова, Н.В. Результаты применения кальцийсодержащего препарата «Calasept» при лечении деструктивных форм периодонтитов / Н.В. Павлова, Л.П. Кисельникова, М.А. Чибисова // Институт стоматологии. – 2003. - № 3. – С. 10-11.

111. Патоморфологические изменения в слизистой оболочке ротовой полости при одонтогенных воспалительных заболеваниях челюстей у больных с гальванической патологией / А.А. Тимофеев, С.Г. Гичка, С.А. Туффаха Муин, А.В. Павленко // Современная стоматология. – 2015. – Т. 79. № 5 (79). – С. 68.

112. Патоморфологическое обоснование комплексного лечения деструктивных форм периодонтита с применением хитозана / А.С. Солнцев, И.В. Орешкин, Л.Д. Зыкова, С.А. Николаенко // Эндодонтия. – 2010. - № 1. – С. 42-43.

113. Переверзев, Г. Классификация воспалительных процессов периапикальных тканей / Г. Переверзев // Клиническая стоматология. – 2016. - № 1 (77). – С. 26-31.

114. Пинелис, И.С. Сорбент и биорегулятор в комплексе лечения острых форм периодонтита / И.С. Пинелис, М.В. Смирницкая // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. - № 1. – С. 83-86.

115. Попков, В.А. Разработка и оценка качества лекарственных средств и стоматологических материалов, содержащих растительные компоненты / В.А. Попков, О.В. Нестерова // Вестн. РАМН. – 2008. - № 11. – С. 41-47.

116. Применение метода оптической денситометрии в диагностике хронического апикального периодонтита / Э.Н. Когина, Л.П. Герасимова, М.Ф. Кабирова, Л.М. Саптарова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. № 11. – С. 36-40.

117. Применение системы самоадаптирующихся файлов (SAF) для борьбы с микробной биопленкой корневых каналов при лечении апикального периодон-

тита / В.Н. Царев, Л.А. Мамедова, Т.Н. Сиукаева, М.С. Подпорин // Стоматология. – 2016. – Т. 95. № 6. – С. 26-28.

118. Пульпит, периодонтит – современные методы эндодонтического лечения. ошибки и осложнения в эндодонтии. Восстановление зубов после эндодонтического лечения. Учебно-методическое пособие / И.А. Казанцева, Ю.П. Мансур, Н.Н. Казанцева и др. – Волгоград, 2016. – 2017 с.

119. Радышевская, Т.Н. Комплексное лечение деструктивных форм хронического периодонтита / Т.Н. Радышевская, И.В. Линченко // Научный альманах. – 2016. - № 1-2 (15). – С. 404-406.

120. Разработка и экспериментальное использование новых стоматологических материалов для стимулирования репаративного остеогенеза при лечении деструктивных форм хронического периодонтита / А.Г. Сирак, Е.В. Щетинин, С.В. Сирак и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. № 4 (36). – С. 332-336.

121. Распространенность и нозологическая структура гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛЮ и соматической патологии в амбулаторной стоматологии / В.А. Зеленский, В.Н. Хрипков, Н.В. Агранович и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 4. – С. 53.

122. Регенерация костной ткани при консервативном лечении деструктивных форм периодонтита / А.А. Адамчик, А.В. Арутюнов, С.В. Сирак, А.А. Овсянникова // Институт стоматологии. – 2016. - №1 (70). – С. 39-41.

123. Ремезов, А.П. Системная энзимотерапия как способ потенцирования антибактериальных средств / А.П. Ремезов, Г.Ю. Кнорринг // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т.48, №3. – С. 30-33.

124. Робустова, Т.Г. Динамика частоты и тяжести одонтогенных воспалительных заболеваний за 50 лет / Т.Г. Робустова // Стоматология. – 2007. - № 3. – С. 63-66.

125. Робустова, Т.Г. Хронический апикальный периодонтит, первично-следственная связь очагов инфекции с сопутствующими заболеваниями / Т.Г. Ро-

бустова, А.В. Митронин // Российский стоматологический журнал. – 2007. - № 1. – С. 38-41.

126. Роль иммунопатологических механизмов в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Часть 2 / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, Ф.Р. Батырбекова // Успехи современной биологии. – 2016. – Т.136, № 2. – С.173-180.

127. Роль иммунопатологических механизмов в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Часть 1 / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, Ф.Р. Батырбекова // Успехи современной биологии. – 2015. – Т. 135. № 6. – С. 599-609.

128. Роль микроорганизмов в развитии осложнений кариеса / И.В. Хулаев, А.М. Сижажева, М.Б. Малаева, М.Т. Тхазапlicheва // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 2. – С. 103.

129. Самохина, В.И. Доказательный подход при выборе антимикробных препаратов в практике детского стоматолога / В.И. Самохина // Эндодонтия Today. – 2015. - № 2. – С. 12-18.

130. Самохина, В.И. Сравнительная характеристика микробной колонизации апикальной части корня зуба, находящегося в состоянии хронического воспаления / В.И. Самохина, О.В. Мацкиева, В.Д. Ландинова // Эндодонтия Today. – 2015. - № 4. – С. 47-50.

131. Сапаева, Н.Г. Ближайшие и отдаленные результаты остеогенного лечения хронического периодонтита / Н.Г. Сапаева, Е.Н. Смагулова, А.Д. Сагатбаева // Наука и Мир. – 2016. – Т. 2. № 3 (31). – С. 80-83.

132. Сафронов, В.Е. Особенности местного иммунитета полости рта пациентов после лечения с применением дентальных имплантатов / В.Е. Сафронов, Б.Ю. Гумилевский, Т.Ф. Данилина // Рос.иммунол. журн. – 2008. – Т.2, №2/3. – С. 203.

133. Севбитов, А.В. Особенности использования тестов для определения витальности пульпы на примере электроодонтодиагностики у пациентов разных возрастных групп. Часть 1. История создания и перспективы использования мето-

да электроодонтодиагностики в стоматологии / А.В. Севбитов, Ю.Л. Васильев, А.С. Браго // Клиническая стоматология. – 2015. - № 4 (76). – С. 24-26.

134. Системная энзимотерапия при острых состояниях в стоматологии / О.Г. Любенко, В.Е. Москвичев, Р.Ю. Родин, Г.Ю. Кнорринг // Стоматолог. – 2007. - №12. – С. 58-61.

135. Современные аспекты успешного эндодонтического лечения / Е.П. Вавина, И.В. Корецкая, Н.В. Чиркова, Ж.В. Вечеркина // Medicus. – 2016. - № 3 (9). – С. 119-120.

136. Современные тенденции успешного эндодонтического лечения / Е.П. Вавина, Н.В. Чиркова, И.В. Корецкая и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2016. – Т. 15. № 1. – С. 32-35.

137. Соловьева, Ж.В. Анализ микрофлоры корневого канала при эндодонтической патологии по результатам первичного обследования пациентов / Ж.В. Соловьева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. - № 2. – С. 168-172.

138. Состав микрофлоры пародонтального кармана при тяжелых формах пародонтита, устойчивых к стандартному лечению / С.И. Токмакова, Л.В. Чудова, Н.В. Ручьева, О.В. Кичинекова // Проблемы стоматологии. – 2014. - № 6. – С. 20-23.

139. Состояние иммунологической реактивности и вегетативной регуляции у больных с хроническим верхушечным периодонтитом / Н.Н. Триголос, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова и др. // Эндодонтия Today. – 2015. - № 3. – С. 25-27.

140. Сребная, Е.А. Сравнение подходов к лечению периапикального абсцесса / Е.А. Сребная, А.В. Митронин // Эндодонтия Today. – 2014. - № 3. – С. 65-67.

141. Статистические аспекты изучения распространенности хронического апикального периодонтита у взрослого населения / К.А. Березин, А.Х. Греков, Э.М. Зарипова, Е.Ю. Старцева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 2. – С. 119.

142. Сторожук, П.Г. Ротовая полость и её секреты как система антибактериальной и антирадикальной защиты организма / П.Г. Сторожук, И.М. Быков, В.В. Еричев // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т.10, №3. – С. 350-357.

143. Сушко, Н.Ю. Патогенетическое обоснование применения биоактивных веществ с комплексной терапии верхушечных периодонтитов: автореф. дисс. к.м.н. / Н.Ю. Сушко. – Бишкек., 2002. – 23 с.

144. Таитов, В.В. Клинический опыт применения остеокондуктивных материалов при лечении деструктивных форм периодонтита / В.В. Таитов, С.В. Мелехов, О.В. Капирулина // Клиническая эндодонтия. – 2007. – Т. 1, № 1-2. – С. 64-67.

145. Тец, В.В. Роль микрофлоры полости рта в развитии заболеваний человека / В.В. Тец // Стоматология. – 2008. - № 3. – С. 76-80.

146. Тумшевиц, О.Н. Возможности эффективной регенерации околозубных тканей при местном применении препаратов на основе хитозана / О.Н. Тумшевиц, В.О. Ящук, И.В. Орешкин // В мире научных открытий. – 2014. - № 4.1 (52). – С. 638-657.

147. Успенская, О.А. Клинико-лабораторное обоснование совершенствования методов лечения верхушечного периодонтита: автореф. дисс ... канд.мед. наук / О.А. Успенская. – ТГМА. Тверь 2001. – 24 с.

148. Фомичев, Е.В. Гумилевский Б.Ю., Сербин А.С. Влияние иммунокорригирующей терапии полиоксидонием на состояние местного иммунитета полости рта больных с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области. Российский иммунологический журнал. 2014; 8 (17), 3: 665-6.

149. Фрейдлин, И.С. Взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунитета при инфекциях (Ревизия классических догм) / И.С. Фрейдлин // Инфекция и иммунитет. – 2011. – № 1 (3). – С. 199-206.

150. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.

151. Характеристика анаэробной микрофлоры корневых каналов при хроническом периодонтите / А.А. Баяхметова, Е.Н. Смагулова, Б.Б. Мангытаева, И.В. Баскакова // Наука и Мир. – 2015. – Т. 3. № 4 (20). – С. 81-84.
152. Хазанова, В.В. Влияние местного применения комплекса антибактериальных препаратов на течение хронического периодонтита // В.В. Хазанова, Е.А. Земская, Н.А. Дмитриева // Клинич. Стоматология 2007.-№3. – с.12.
153. Царев, В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии. Руководство / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков. – М., МИА, 2004. – 144 с.
154. Циклаури, М.В. Иммунный статус больных с посттравматическими гнойными осложнениями на фоне лечения бактериофагами / М.В. Циклаури, Л.Н. Тавберидзе, Т.А. Кацитадзе // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т.7, № 5. – С. 663-664.
155. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом зубов / Э.Н. Когина, Л.П. Герасимова, М.Ф. Кабиров, Л.М. Саптарова // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 1. № 5. – С. 24-27.
156. Частота и структура осложнений после удаления зубов мудрости верхней челюсти / А.К. Иорданишвили, А.А. Пономарёв, Н.В. Коровин, М.Г. Гайворонская // Институт стоматологии. – 2015. - № 4 (69). – С. 49-51.
157. Четвергова, Е.П. Нехирургический метод лечения хронического апикального периодонтита с применением препарата «Ледермикс» / Е.П. Четвергова, А.А. Беник, Л.В. Бондаренко // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2015. - № 2 (64). – С. 75-77.
158. Чувилкин, В.И. Особенности тактики этиотропного лечения при одонтогенных воспалительных процессах / В.И. Чувилкин, А.М. Панин, В.Н. Царев // Клинич. стоматология. – 2011. - № 2. – С. 60-64.
159. Чурилов, Л.П. Механизмы развития стоматологических заболеваний: учеб. пособие / Л.П. Чурилов, М.А. Дубова, А.И. Каспина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 534 с.

160. Шабанов, М.М. Клинико-рентгено-гистологическое исследование эндодонтически неудачного лечения / М.М. Шабанов // Вопросы интеграции здравоохранения, клиники и теории медицины. – 2002. – С. 206-208.
161. Шабанов, М.М. Иммуногистохимические особенности развития периапикальных поражений при хроническом периодонтите / М.М. Шабанов, Г.Ю. Чемерис, О.А. Анурова // Губернские медицинские вести. – 2002. - № 6. – С. 40-44.
162. Шабанов, М.М. Клинико-морфологические особенности первичного и вторичного хронического верхушечного периодонтита.: автореф. дис.канд.мед. наук / М.М. Шабанов. – Тверь, 2004. – 24 с.
163. Шабанов, М.М. Рентгено-морфологический анализ воспалительно-деструктивных изменений, развивающихся при ятрогенном периодонтите / М.М. Шабанов // II-ая Межвузовская научная конференция молодых ученых. – Тверь, 2000. – С. 74-75.
164. Шабанов, М.М. Факторы роста и их значение при заболеваниях периодонта / М.М. Шабанов, А.М. Шабанов // Губернские медицинские вести. – 2002. - № 5. – С. 35-38.
165. Шумский, А.В. Иммунопатологический подход в лечении воспалительных заболеваний полости рта / А.В. Шумский // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т.10, № 1. – С. 132-133.
166. Шухорова, Ю.А. Клинико-иммунологические аспекты и оптимизация методов повторного лечения хронических форм периодонтита: дис...канд. мед. наук / Ю.А. Шухорова. – Самарский государственный медицинский университет, 2008. – 138 с.
167. Шухорова, Ю.А. Состояние иммунной системы при хронических формах периодонтита зубов, нуждающихся в повторном эндодонтическом лечении / Ю.А. Шухорова // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т.10, № 1. – С. 134.
168. Эффективность антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях периапикальных тканей челюстно-лицевой области / Ю.Ю. Гатило, Т.Л. Ко-

былкина, И.В. Кошель и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 4. – С. 96.

169. Юдина, Н.А. Антимикробная терапия в лечении болезней пародонта / Н.А. Юдина // Современная стоматология. – 2008. - №3. – С. 11-14.

170. Юдина, Н.А. Заболевания пародонта: клиническая лабораторная диагностика / Н.А. Юдина // Современная стоматология. – 2016. - № 1 (62). – С. 6-10.

171. Юдина, Н.А. Иммунокорригирующие эффекты деривата и лонгидазы у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Н.А. Юдина, М.Н. Успенская, М.А. Лунев // Рос. аллергол. журн. – 2010. – Вып.1. - № 5. – С. 350.

172. Юдина, Н.А. Использование «Лонгидазы» в комплексной фармакотерапии хронического генерализованного пародонтита: автореф. дис...канд. мед. наук / Н.А. Юдина. – Курск, 2012. – 24 с.

173. Юдина, Н.А. Коррекция нарушений иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.А. Юдина, О.В. Ирышкова, М.А. Лунев // Мед. иммунология. – 2011. – Т.13, № 4/5. – С. 536.

174. Якутович, Н.В. Клинико-лабораторная диагностика быстро прогрессирующего пародонтита / Н.В. Якутович // В сб.: Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета - медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь Сборник научных трудов студентов и молодых ученых. Под редакцией А.В. Сикорского, ОК. Дорониной. – Минск, 2016. – С. 335-338.

175. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

176. A small molecule, odanacatib, inhibits inflammation and bone loss caused by endodontic disease / L. Hao, W. Chen, M. McConnell et al. // Infect Immun. – 2015. – Vol. 83, №4. – P. 1235-1245.

177. Abbott, P.V. Assessing restored teeth with pulp and periapical diseases for the presence of cracks, caries and marginal breakdown / P.V. Abbott // Aust Dental J. – 2004. – Vol. 49, №3. – P. 33-39.

178. Absence of interleukin 22 affects the oral microbiota and the progression of induced periapical lesions in murine teeth / K.M. de Oliveira, R.A. da Silva, A. De Rossi et al. // *Int Endod J.* – 2015. – Vol. 48, № 1. – P.46-59.

179. An overview on biologic medications and their possible role in apical periodontitis / E. Cotti, E. Schirru, E. Acquas, P. Usai // *J Endod.* – 2014. – Vol. 40, №12. – P.1902-1911.

180. Antimicrobial peptide-based treatment for endodontic infections-biotechnological innovation in endodontics. / S.M. Lima, G.M. de Pádua, M.G. Sousa et al. // *Biotechnol. Adv.* – 2015. – Vol. 33, №1. – P.203-213.

181. Bacterial flora and extraradicular biofilm associated with the apical segment of teeth with post-treatment apical periodontitis / Wang J. et al. // *J. Endod.* – 2012. – Vol. 38, № 7. – P. 954-959.

182. Benakanakere, M. Innate cellular responses to the periodontal biofilm / M. Benakanakere, D.F. Kinane // *Front. Oral. Biol.* – 2012. - № 15. – P. 41-55.

183. Bis-enoxacin blocks rat alveolar bone resorption from experimental periodontitis / M.F. Rivera, S.S. Chukkapalli, I.M. Velsko et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 17, №9(3). – e92119.

184. Bletsa, A. Vascular endothelial growth factors and receptors are up-regulated during development of apical periodontitis / A. Bletsa, A. Virtej, E. Berggreen // *J Endod.* – 2012. – Vol. 38, №5. – P. 628-635.

185. Can apical periodontitis affect serum levels of CRP, IL-2, and IL-6 as well as induce pathological changes in remote organs? / J. Zhang, X. Huang, B. Lu et al. // *Clin Oral Investig.* – 2016. – Vol. 20, №7. – P.1617-1624.

186. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis / M.S. Gomes, T.C. Blattner, M. Sant'Ana Filho et al. // *J Endod.* – 2013. Vol. 39, №10. – P.1205-1217.

187. Characterization of successful root canal treatment / C. Estrela, R. Holland, C.R. Estrela et al. // *Braz Dent J.* – 2014. – Vol. 25, №1. – P.3-11.

188. Contrasting macrophage activation by fine and ultrafine titanium dioxide particles is associated with different uptake mechanisms / A.M. Scherbart et al. // *Part. Fibre. Toxicol.* – 2011. - № 8. – P. 31.

189. Could early rheumatoid arthritis resolve after periodontitis treatment only?: case report and review of the literature / S. Salemi, M.I. Biondo, C. Fiorentino et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2014. – Vol. 93, №27. – e.195.

190. Davanian, H. Signaling pathways involved in the regulation of TNF- α – induced toll-like receptor 2 expression in human gingival fibroblasts / H. Davanian // *Cytokine*. – 2012. – Vol. 57, №3. – P. 406-416.

191. Davies, J.E. Understanding periimplant endosseous healing / J.E. Davies // *J. Dent. Educ.* – 2003. – Vol. 67, №8. – P. 932-949.

192. Dental Mesenchymal Stem Cells in Inflamed Microenvironment: Potentials and Challenges for Regeneration / Y. Zhou, L. Zheng, X. Zhou et al. // *Curr Stem Cell Res Ther.* – 2015. – Vol. 10, №5. – P.412-421.

193. Detection and quantification of mast cell, vascular endothelial growth factor, and microvessel density in human inflammatory periapical cysts and granulomas / T. Fonseca-Silva, C.C. Santos, L.R. Alves et al. // *Int Endod J.* – 2012. – Vol. 45, №9. – P. 859-864.

194. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review / S.M. Lima, D.C. Grisi, E.M. Kogawa et al. // *Int Endod J.* – 2013. – Vol. 46, №8. – P.700-709.

195. Epstein-Barr virus infection in chronically inflamed periapical granulomas / K. Makino, O. Takeichi, K. Hatori et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol 17, №10(4). – e:0121548.

196. Evaluation of periodontal regeneration following grafting intrabony defects with Bio-Oss Collagen: a human histologic report / M.L. Nevins, M. Camelo, S.E. Lynch et al. // *Int. J. Periodont. Rest. Dent.* – 2003. – Vol. 23. – P. 9-17.

197. Expression and immunohistochemical localization of leptin receptor in human periapical granuloma / J. Martín-González, A. Carmona-Fernández, A. Pérez-Pérez et al. // *Int Endod J.* – 2015. – Vol. 48, №6. – P.611-618.

198. FOXP3 DNA methylation levels as a potential biomarker in the development of periapical lesions / K. Campos, C.F. Franscisoni, V. Okehie et al. // J Endod. – 2015. – Vol. 41, №2. – P. 212-218.
199. Gene expression of transcription factor NFATc1 in periodontal diseases / G.N. Belibasakis, G. Emingil, B. Saygan et al. // APMIS. – 2011. – Vol. 119, № 3. – P. 167-172.
200. Ghoneim, M. The Use of Different Irrigation Techniques to Decrease Bacterial Loads in Healthy and Diabetic Patients with Asymptomatic Apical Periodontitis / M. Ghoneim, S.E. Saber, T. El-Badry // Open Access Maced J Med Sci. – 2016. – Vol. 15, № 4(4). – P.714-719.
201. Gingival crevicular fluid and serum vascular endothelial growth factor: their relationship in periodontal health, disease and after treatment / A.R. Pradeep, D.V. Prapulla, A. Sharma, P.B. Sujatha // Cytokine. – 2011. – Vol.54, №2. – P. 200-204.
202. Global oral health inequalities: task group-periodontal disease / L.J. Jin, G.C. Armitage, B. Klinge et al. // Adv. Dent. Res. – 2011. – Vol.23, № 2. – P. 221-226.
203. Granulocyte elastase levels in saliva and gingival crevicular fluid of subjects with various periodontal conditions / J. Kang, Y.Q. Sha, Z.B. Chen et al. // Beijing Da. Xue. – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 17-21.
204. Graunaite, I. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review / I. Graunaite, G. Lodiene, V. Maciulskiene // J Oral Maxillofac Res. – 2012. – Vol. 2, №4. – e1.
205. High levels of CXC ligand 12/stromal cell-derived factor 1 in apical lesions of endodontic origin associated with mast cell infiltration / F. Cavalla, M. Reyes, R. Vernal et al. // J Endod. – 2013. – Vol. 39, №10. – P.1234-1239.
206. Higher expression of galectin-3 and galectin-9 in periapical granulomas than in radicular cysts and an increased toll-like receptor-2 and toll-like receptor-4 expression are associated with reactivation of periapical inflammation / C. de Oliveira Rde, M. Beghini, C.R. Borges et al. // J Endod. – 2014. – Vol. Feb 40, № 2. – P.199-203.

207. Host-Bacterial Interactions in Post-treatment Apical Periodontitis: A Metaproteome Analysis / J.C. Provenzano, H.S. Antunes, F.R. Alves et al. // J Endod. – 2016. – Vol. 42, №6. – P. 880-885.

208. Human Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Genotypes in Apical Periodontitis Lesions. / A. Jakovljevic, M. Andric, A. Knezevic et al. // J Endod. – 2015. – Vol. 41, №11. – P.1847-1851.

209. Immune-Inflammatory Cell Profile and Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand/Osteoprotegerin Expression in Persistent Apical Periodontitis after Root Canal Retreatment Failure / C. Estrela, A. Decurcio Dde, J.A. Silva et al. // J Endod. – 2016. – Vol. 42, №3. – P.439-446.

210. Induction of Toll-like Receptor Expression by Porphyromonas Gingivalis / N. Wara-Aswapati, A. Chayasadam, R. Surarit et al. // J. Periodontal. – 2012. – Vol. 47. – P. 62-73.

211. Inhibition of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) expression by prolonged transforming growth factor-b1 (TGF-b1) administration suppresses osteoblast differentiation / H. Ochiai et al. // J. Biol. Chem. Japan. – 2012. – Vol. 287, № 27. – P. 22654-22661.

212. Interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal status in a Spanish population / I.A. Bascones-Martinez, G. Valderrama, F. Vijande et al. // Mol. Med. Report. – 2012. – Vol.5, № 5. – P. 1335-1339.

213. Interrelationship Between Periapical Lesion and Systemic Metabolic Disorders / H. Sasaki, K. Hirai, C.M. Martins et al. // Curr Pharm Des. – 2016. – Vol. 22, №15. – P.2204-2215.

214. Keratinocyte growth factor (KGF)-1 and -2 protein and gene expression in human gingival fibroblasts / A.R. Sanale, J.D. Firth, V.J. Uitto, E.E. Putnins // J Periodontal Res. – 2002. – Feb. – Vol. 37, №1. – P. 66-74.

215. Localization and signaling patterns of vascular endothelial growth factors and receptors in human periapical lesions / A. Virtej, S.S. Løes, E. Berggreen, A. Bletsa // J Endod. – 2013. – Vol. 39, №5. – P.605-611.

216. Malissen, B. Tailoring the response of dendritic cells to pathogens / B. Malissen, J.J. Ewbank // *Nature Immunology*. – 2005. – Vol. 6, № 8. – P. 749-750.
217. Management of Teeth with Persistent Apical Periodontitis after Root Canal Treatment Using Regenerative Endodontic Therapy / T.M. Saoud, G.T. Huang, J.L. Gibbs et al. // *J Endod*. – 2015. – Vol. 41, №10. – P. 1743-1748.
218. Metaproteome analysis of endodontic infections in association with different clinical conditions / J.C. Provenzano, JF. Jr. Siqueira, I.N. Rôças et al. // *PLoS*. – 2013. – Vol. 8, №10. – e76108.
219. Microbial shifts during dental biofilm re-development in the absence of oral hygiene in periodontal health and disease / N.G. Uzel, F.R. Teles, R.P. Teles et al. // *J. Clin. Periodontol*. 2011. – Vol. 38, № 7. – P. 612-620.
220. MicroRNAs: new insights into the pathogenesis of endodontic periapical disease. / L.T. Chan, S. Zhong, A.R. Naqvi et al. // *J Endod*. – 2013. – Vol. 39, №12. – P. 1498-1503.
221. MMP9 deficiency increased the size of experimentally induced apical periodontitis / C. Wan, G. Yuan, J. Yang et al. // *J Endod*. – 2014. – Vol. 40, № 5. – P. 658-664.
222. Multi-visit Endodontic Treatment of Teeth with Apical Periodontitis: An in vivo Study with 1-year Evaluation / G.S. Gill, A.C. Bhuyan, C. Kalita et al. // *Ann Med Health Sci Res*. – 2016. – Vol. 6, №1. – P.19-26.
223. Nakashima, M. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering / M. Nakashima, A.H. Reddi // *Nature Biotechnology*. – 2003. – Vol.2, №1. – P. 1025-1032.
224. Oralbisphosphonate use increases the risk for inflammatory jaw disease: a cohortstudy / P. Vestergaard, K. Schwartz, L. Rejnmark et al. // *J. Oral Maxillofac. Surg*. – 2012. – Vol. 70, № 4. – P. 821-829.
225. Outcomes in patients visiting hospital emergency departments in the United States because of periodontal conditions / S. Elangovan, R. Nalliah, V. Allareddy et al. // *J. Periodontol*. – 2011. – Vol. 82, № 6. – P. 809-819.

226. Patel, S.P. Effect of nonsurgical periodontal therapy on crevicular fluid and serum glutathione peroxidase levels / S.P. Patel, N.S. Rao, A.R. Pradeep // *Dis. Markers*. – 2012. – Vol.32, № 1. – P. 1-7.
227. Periapical cytokine expression in sickle cell disease / S.B. Ferreira, L.C. de Brito, M.P. Oliveira et al. // *J Endod*. – 2015. – Vol. 41, №3. – P.358-362.
228. Plasmacytoid Dendritic Cells: Recent Progress and Open Questions / B. Reizis et al. // *Annu. Rev. Immunology*. – 2011. – Vol. 29. – P. 163-183.
229. *Porphyromonas gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis / N.M. Moutsopoulos et al. // *J. Autoimmun*. – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 294-303.
230. Proteomic analysis of early response lymph node proteins in mice treated with titanium dioxide nanoparticles / Gao Y. et al. // *J. Proteomics*. – 2011. – Vol. 74, № 12. – P. 2745-2759.
231. Qian, H. FSH aggravates bone loss in ovariectomised rats with experimental periapical periodontitis / H. Qian, X. Guan, Z. Bian // *Mol. Med Rep*. – 2016. – Vol. 14, №4. – P. 2997-3006.
232. Quantification of Subgingival Bacterial Pathogens at Different Stages of Periodontal Diseases / H.J. Lee, J.K. Kim, J.Y. Cho et al. // *Curr. Microbiol*. – 2012. – № 4. – P. 44-54.
233. Rams, T.E. Treatment of juvenile periodontitis with microbiologically modulated periodontal therapy / T.E. Rams, P.H. Keys, W.E. Wright // *Pediatr.Dent*. – 1985. – V.7. – P. 259-270.
234. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid / D. Mucida et al. // *Science*. – 2007. – Vol. 31, №7. – P. 256-260.
235. Russel, J.A. Management of sepsis / J.A. Russel // *N. Engl. J. Med*. – 2011. – Vol. 355. – P. 1699-1713.
236. Segura-Egea, J.J. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases / J.J. Segura-Egea, J. Martín-González, L. Castellanos-Cosano // *Int Endod J*. – 2015. – Vol. 48, №10. – P.933-951.

237. Sexual dimorphism in periapical inflammation and bone loss from mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 deficient mice / J. McAbee, Q. Li, H. Yu, K.L. Kirkwood // J Endod. – 2012. – Vol. 38, №8. – P.1097-1100.

238. Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin induces an inflammatory response in human phagocytes via the NLRP3 inflammasome / D. Holzinger, L. Gieldon, V. Mysore et al. // J. Leukoc. Biol. – 2012. – Vol. 92, №5. – P. 1069-1081.

239. Tabasum, S.T. Salivary blood group antigens and microbial flora / S.T. Tabasum, R.P. Nayak // Int. J. Dent. Hyg. – 2011. – Vol.9, № 2. – P. 117-121.

240. TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T-cells and restrain T(H)-17 mediated pathology / M.J. McGearchy et al. // Nat. Immunol. – 2007. – № 8. – P. 1390-1397.

241. The outcome of endodontic treatment: a retrospective study of 2000 cases performed by a specialist / N. Imura, E. Pinheiro, B. Gomes et al. // J. Endod. 2007. – Vol.33, № 11. – P. 1278-1282.

242. The predominant bacteria isolated fromradicular cysts / M. Tek et al. // Head Face Med. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 25.

243. Thorat, M. Correlation of levels of oncostatin M cytokine in crevicular fluid and serum in periodontal disease / M. Thorat, A.R. Pradeep, G. Garg // Int. J. Oral. Sci. – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 198-207.

244. T-lymphocyte and cytokine expression in human inflammatory periapical lesions / L.C. de Brito, F.R. Teles, R.P. Teles et al. // J Endod. – 2012. – Vol. 38, №4. – P.481-485.

245. Toll-like receptor 2 knockout mice showed increased periapical lesion size and osteoclast number / R.A. da Silva, P.D. Ferreira, A. De Rossi et al. // J Endod. – 2012. – Vol. 38, №6. – P.803-813.

246. Treatment of a large cystlike inflammatory periapical lesion associated with mature necrotic teeth using regenerative endodontic therapy / T.M. Saoud, A. Sigurdsson, P.A. Rosenberg et al. // J Endod. – 2014. – Vol. 40, №12. – P.2081-2086.

247. Treatment of Mature Permanent Teeth with Necrotic Pulps and Apical Periodontitis Using Regenerative Endodontic Procedures: A Case Series. / T.M. Saoud, G. Martin, Y.H. Chen et al. // J. Endod. – 2016. – Vol. 42, №1. – P. 57-65.

248. VEGFR-2 reduces while combined VEGFR-2 and -3 signaling increases inflammation in apical periodontitis / A. Virtej, P. Papadakou, H. Sasaki et al. // J Oral Microbiol. – 2016. – Vol.19, №8. – P.32433.