

На правах рукописи

САУЛИН МИХАИЛ ПЕТРОВИЧ

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯ-
ЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА И МЕТО-
ДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им.И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Болевич Сергей Бранкович.

Официальные оппоненты:

Цыган Василий Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой.

Живкович Владимир - доктор медицинских наук, Университет г. Крагуевац (Сербия), факультет медицинских наук, кафедра физиологии, профессор.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Защита состоится « _____ » _____ 2019 г. в ____ на заседании

Диссертационного Совета Д.208.040.08 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, строение 2

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

профессор

Калюжин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Воспалительные заболевания пародонта остаются актуальной проблемой стоматологии, несмотря на совершенствование и внедрение в практику новых хирургических, терапевтических и ортопедических методов лечения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения эти заболевания являются агрессивными и практически не поддаются лечению, а распространенность их по данным разных авторов варьирует от 35% до 95% (Капанова В.В. с соавт., 2017; Янушевич О.О. с соавт., 2009, 2010, 2018; Araújo M.M. et al., 2018; Shetty M.S. et al., 2019; Chen X. et al., 2018).

Наряду с этим проблема актуализирует рост заболеваемости ввиду затруднения ранней диагностики, трудности в достижении стойкой ремиссии, взаимосвязью позднего обращения и неоднозначностью подходов к лечению. Кроме того, до сих пор остается спорным вопрос первостепенности этиопатогенеза. Все большее внимание исследователей отводится на изучение эндогенных и экзогенных причин возникновения пародонтита, однако до сих пор данный вопрос остается дискуссионным среди врачей и ученых (Григорович Э.Ш., 2016; Цыган В.Н. с соавт., 2017; Цепов Л.М. с соавт., 2018; Wei W. et al., 2019; Buffoli B1. et al., 2019; Tonetti M. et al., 2017).

На сегодняшний день общепризнанным является то, что под влиянием экзогенных или эндогенных факторов происходит активация находящихся в зубном налете вирусов и бактерий и присоединение к ним других микроорганизмов (Перебейнос О.П. с соавт., 2015; Улитовский С.Б. с соавт., 2015; Митронин А.В. с соавт., 2017; Chowdhry R. et al., 2019; Xing Y. et al., 2019; Pinto G. et al., 2016). Изменения защитных сил организма, локальные изменения кислотно-щелочного равновесия, гипоксия и другие неблагоприятные факторы делают среду удобную для размножения патогенных микроорганизмов, что и вызывает увеличение активности оппортунистической инфекции и присоединение воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта. (Галиуллина Э.Ф., 2017; Масляков В.В. с соавт., 2019; Васильева Н.А. с соавт., 2018; Passariello C. et al., 2017; Joshi VM. et al., 2017; White PC. et al., 2016).

Важную роль в патогенезе пародонтита как воспалительно-деструктивного заболевания принимают различные свободнорадикальные процессы (СРП), как кислородные (активные формы кислорода (АФК), генерируемые лейкоцитами крови), так и

липидные (перекисное окисление липидов (ПОЛ). Однако число исследований, посвященных изучению СРП у больных с заболеваниями пародонта немногочисленные и противоречивые (Янушевич О.О. с соавт., 2010; Ярмощук И.Р. с соавт., 2016; Ефимова А.С. с соавт., 2016; Wilensky A. et al., 2015; Borgnakke WS., 2015; Zheng DH. et al., 2019)

Цель исследования: выявить особенности воспалительного и свободнорадикальных процессов в слюне и в десне у экспериментальных крыс с моделированным пародонтитом, а также особенности данных процессов в слюне и крови больных с хроническим генерализованным пародонтитом и определить возможности их коррекции. Изучить особенности воспалительного и свободнорадикальных процессов в слюне, десне и крови экспериментальных животных и пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести и выявить их взаимосвязь с психофизиологическим статусом для определения возможности коррекции воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности воспаления и течения свободнорадикальных процессов у крыс с моделированным пародонтитом по содержанию белка, щелочной фосфатазы, малонового диальдегида и каталазы в слюне, а также по содержанию белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов в тканях десны.
2. Обосновать возможность коррекции интенсивности воспаления и свободнорадикальных процессов у крыс с моделированным пародонтитом при использовании антиоксидантной терапии, регуляторов кальциево-фосфорного обмена и их комбинации.
3. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) в стадии обострения и ремиссии установить особенности психофизиологического статуса, течения воспаления и свободнорадикальных процессов по неинвазивным маркерам слюны и по показателям плазмы крови.
4. Установить влияние и оценить эффективность антиоксидантной терапии, в том числе при ее комбинации с регулятором кальциево-фосфорного обмена, на свободнорадикальные процессы, клинический и психофизиологический статус пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести.

При неэффективности медикаментозной терапии у больных с тяжелым течением хронического генерализованного пародонтита оценить необходимость и эффективность применения хирургического лечения.

Научная новизна исследования.

Впервые проведено комплексное сравнительное клинико-экспериментальное исследование маркеров воспаления (белка и щелочной фосфатазы в слюне и белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов в десне) и свободнорадикальных процессов (малонового диальдегида (МДА) и каталазы в слюне) у крыс с моделированным пародонтитом и маркеров свободнорадикальных процессов в плазме крови (показателей интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, малонового диальдегида плазмы крови (МДАп) и антиперекисной активности плазмы крови (АПАп)) и показателей психофизиологического статуса (личностной и ситуационной тревожности и депрессии) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести. Обнаружено, что в слюне крыс увеличивается содержание белка, щелочной фосфатазы и малонового диальдегида и снижается активность каталазы. В десне крыс снижается содержание белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов. Выявлено, что антиоксидантная терапия, регуляторы кальциево-фосфорного обмена и их комбинация снижают уровень белка, щелочной фосфатазы и малонового диальдегида в слюне и увеличивают уровень белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов в десне, а также увеличивают активность каталазы в слюне крыс с моделированным пародонтитом. Впервые установлено, что в слюне у больных с хроническим генерализованным пародонтитом увеличивается содержание белка, щелочной фосфатазы и малонового диальдегида и снижается активность каталазы, что сопоставимо коррелирует с аналогичными показателями у крыс; все стоматологические индексы и показатели психофизиологического статуса (личностной и ситуационной тревожности и депрессии) были выше нормы. Показано, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в фазе обострения, а также с нарастанием тяжести течения увеличивается генерация активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами и содержание МДАп и снижается АПАп с одновременным увеличением стоматоло-

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

Теоретическая и практическая значимость работы.

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлена активация воспалительных и свободнорадикальных процессов с преобладанием катаболизма в ротовой полости животных с моделированным пародонтитом.
2. Обоснована возможность коррекции интенсивности воспаления и свободнорадикальных процессов у крыс с моделированным пародонтитом при использовании антиоксидантной терапии, регуляторов кальциево-фосфорного обмена и их комбинации. В слюне крыс с моделированным пародонтитом увеличивается содержание общего белка, малонового диальдегида и щелочной фосфатазы и сни-

жение содержания каталазы. Антиоксидантная терапия снижает уровень белка и малонового диальдегида, а также увеличивает активность каталазы. Регулятор кальциево-фосфорного обмена нормализует содержание белка и активность щелочной фосфатазы (ЩФ). В ткани десны крыс с моделированным пародонтитом зарегистрировано снижение содержания общего белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов. Антиоксидантная терапия увеличивает все вышеуказанные показатели, однако они остаются ниже нормы. Регулятор кальциево-фосфорного обмена увеличивает уровень коллагена. Комбинированное лечение полностью нормализует все исследуемые показатели ткани десны и слюны крыс.

3. Судя по показателям слюны (содержание белка и малонового диальдегида в слюне, а также содержание и активность щелочной фосфатазы и каталазы слюны) у больных хроническим генерализованным пародонтитом в фазе обострения развивается выраженная воспалительная реакция и цитолиз на фоне усиления свободнорадикальных процессов и снижения антиоксидантной активности. Кроме того, в фазе обострения заболевания происходит закономерное достоверное повышение как базального, так и стимулированного показателя интенсивности хемилюминесценции, увеличение содержания МДА в плазме крови и достоверное снижение антиперекисной активности плазмы по сравнению со здоровыми донорами. Одновременно у данных больных увеличиваются показатели психофизиологического статуса (личностной и ситуационной тревожности и депрессии). В фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения наблюдается закономерное, достоверное снижение как базального, так и стимулированного показателя интенсивности хемилюминесценции, снижение содержания МДА в плазме крови и достоверное повышение антиперекисной активности плазмы, однако все показатели остаются недостоверно выше нормы.
4. У больных хроническим генерализованным пародонтитом со средней и тяжелой степенью тяжести происходит закономерное достоверное повышение как базального, так и стимулированного показателя интенсивности хемилюминесценции, увеличение содержания МДАп и достоверное снижение антиперекисной активности плазмы, а также повышение психофизиологических показателей по сравнению с больными с хроническим генерализованным пародонтитом легкого течения;

у пациентов с тяжелым течением заболевания закономерно повышаются как базальный, так и стимулированный показатели интенсивности хемилюминесценции, содержание МДАп крови и достоверное снижение антиперекисной активности плазмы, а также повышение показателей тревоги и депрессии по сравнению с пациентами с заболеванием средней степени тяжести.

5. Результатом включения больным хроническим генерализованным пародонтитом в традиционную терапию антиоксидантной терапии является как лучший терапевтический эффект, так и более выраженное снижение показателей интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов и МДАп и увеличение АПАп, а также снижение показателей ситуационной и личностной тревожности и депрессии; более выраженный эффект получен у больных хроническим генерализованным пародонтитом, получающих дополнительно регулятор кальциево-фосфорного обмена.
6. У больных с тяжелым течением антиоксидантная терапия не приводила к клиническому улучшению, а также к снижению показателей свободнорадикальных процессов и психофизиологического статуса. Данные анализа конусно-лучевой компьютерной томографии с помощью определения плотности костной ткани в единицах Хаунсфилда говорят о том, что плотность костной ткани увеличивается быстрее при применении у больных с тяжелой степенью хронического генерализованного пародонтита хирургических методов лечения.

Личный вклад автора.

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

реализации, в обсуждении результатов в научных публикациях и докладах и их внедрении в практику.

Внедрение результатов диссертации в практику.

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

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

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

Объем и структура диссертации.

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы экспериментального исследования

Эксперименты проведены на 50 крысах самцах линии Wistar с массой тела 180—200 г в возрасте 16—18 нед. Животные были разделены на пять групп: 1-я — контрольная (n=10); 2-я группа — сравнения (n=10); 3-я группа животных (n=10), получавших цитофлавин в дозе 130,0 мг/кг/сут; 4-я — группа животных (n=10), получавших кальций D₃ в дозе 130,0 мг/кг/сут по кальцию, 51,4 МЕ/кг/сут по D₃; 5-я — группа животных (n=10), получавших цитофлавин и кальций D₃. Животным из 2—5-й групп моделировали пародонтит по методу А.И. Евдокимова путем дополнения к кормовой смеси подопытных животных перекисленного подсолнечного масла (10% от массы рациона, приблизительно 2 мл/сут на крысу). Перекисление подсолнечного масла проводили путем прогревания его в течение 40 мин при температуре 130—150°C с продуванием воздуха в присутствии катализатора-окислителя (0,1% CuSO₄). Животных наблюдали 45 дней, после чего 40 крыс, получавших перекисленную диету, разбивали на 2, 3, 4 и 5-ю группы и маркировали. 1-я группа крыс (n=10) получала обычное подсолнечное масло и явилась группой негативного контроля. Далее животным из 3—5-й групп осуществляли лечение, соответствующее их маркировке, путем внутрижелудочного введения исследуемых препаратов ежедневно на протяжении 14 дней. Для оценки терапии оценивали местное (биохимия десны, гистология) и системное действие препаратов (биохимия слюны). По окончании протокола исследования животных подвергали эвтаназии под эфирным наркозом путем мгновенной декапитации. За 24 ч до этого у крыс получали стимулированную пилокарпином слюну (0,1% пилокарпина гидрохлорид суббукально). Собранные образцы центрифугировали при 6000 об/мин в течение 20 мин для получения супернатантов, в которых определяли содержание белка (биуретовым методом), ЩФ (методом Бессея—Лоури—Брокка), МДА (реакцией с 2-тиобарбитуровой кислотой) и каталазы (по реакции с молибденовым реактивом). После эвтаназии у животных забирали ткани для биохимического исследования. В ткани десны оценивали содержание белка биуретовым методом и компоненты соединительнотканного матрикса: коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов спектрофотометрически с использованием готовых биохимических наборов фирмы BIOCOLOR (Великобритания).

Материал и методы клинического исследования

В клиническое исследование включено 106 больных (51 мужчин (48,1%) и 55 женщины (51,9%) с ХГП в возрасте от 17 до 77 лет (средний возраст составил $49,81 \pm 9,04$ года). При включении в исследование больные были рандомизированы методом случайной выборки на три группы: 1-ю группу сравнения составили больные, получавшие традиционную терапию, включающего стандартный комплекс хирургических, терапевтических и ортопедических мероприятий. Во 2-ю—больные которые в составе традиционной терапии дополнительно получали цитофлавин по 1—2 таблетки 2 раза в сутки в течении 25 дней. 18 больных дополнительно получали препарат кальция (кальций D₃) по 1 жевательной таблетки 2 раза в день в течение 30 дней.

Тактика лечения больных соответствовала стандартам и включала комплекс хирургических, терапевтических и ортопедических мероприятий. Всем больным проводилось снятие зубных отложений, сглаживание и полирование обнаженной части корня, иммобилизация подвижных зубов путем шинирования. В качестве местной терапии применяли полоскание антисептиками, аппликации на слизистую оболочку десневого края, введение в пародонтальный карман противовоспалительных средств. Хирургическое лечение проводилось по показаниям и включало кюретаж пародонтальных карманов, пародонтальные лоскутные операции и удаления зубов. Оценка состояния пациента выполнялась в динамике (при поступлении, на 14-е, 30-е и 90-е сутки терапии) на основе комплекса клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования: 1) изучение анамнеза и жалоб; 2) осмотр полости рта, десневого края слизистой оболочки с оценкой степени рецессии десневого края и подвижности зубов; 3) исследование СРП в плазме крови по показателям генерации активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ) — базальный показатель интенсивности хемилюминесценции (ПИХЛб) и стимулированный зимозаном показатель интенсивности хемилюминесценции (ПИХЛс), по содержанию МДА в плазме крови и по АПА плазмы; 4) рентгенологическая картина на основании ортопантограммы с анализом уровня снижения высоты межальвеолярной перегородки и уровня обнаженности корней зубов; 5) измерение глубины пародонтальных карманов пародонтальным зондом; 6) пародонтальный индекс (ПИ); 7) индекс гигиены Федоровой—Володкина (ИГ); 8)

индекс выраженности воспалительных явлений, гингивита, папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА).8) Конусно-лучевая компьютерная томография полости рта с измерением плотности костной ткани в единицах Хаунсфилда.

Хемилюминесцентные (ХЛ) показатели ГАФКЛ крови исследовали на хемилюминометре ЛКБ «Wallac» (Швеция) при стандартной температуре 36,9 °С. Определяли уровень базальной (спонтанной) ХЛ (ПИХЛб) и после добавления зимозана определяли (стимулированный) ПИХЛс. Методика исследования АПА плазмы основана на измерении и сопоставлении показателей индуцированной перекисью водорода ХЛ плазмы и ее спонтанной ХЛ (Инд/Сп ХЛ). Рассчитанный показатель отношения является величиной обратно пропорциональной АПА плазмы. Чем меньше это отношение, тем больше АПА и наоборот. МДА — вторичный продукт ПОЛ, определяли по методике, описанной J. Douest (1983). Исследуемые значения показателей СРП сравнивались с одноименными показателями здоровых доноров. Определение плотности костной ткани в единицах Хаунсфилда проводили при помощи компьютерной программы I-Cat vision, получая данные КЛКТ с компьютерного томографа Gendex CB-500 (США). Измерения проводились непосредственно в очаге выявленного воспаления и в участке неповрежденной альвеолярной кости на расстоянии 5 мм по вертикали от поверхности альвеолярного отростка или альвеолярной части челюстей.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows и SPSS 23.0. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро—Вилка. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: t-критерий Стьюдента, критерий Ньюмана—Кейлса для множественных сравнений. Для независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна—Уитни, для множественного сравнения — критерий Краскелла—Уоллиса. Для зависимых непараметрических выборок использовали критерий Вилкоксона, для множественного сравнения — Фридмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментальном исследовании на крысах с моделированным пародонти- том было выявлено увеличение содержания общего белка (рис.1), ЩФ и МДА в 1,2, 2,6 и 2,8 раза соответственно (все $p < 0,05$), и снижение активности каталазы в 2,5 раза ($p < 0,05$) в слюне. Это свидетельствует об

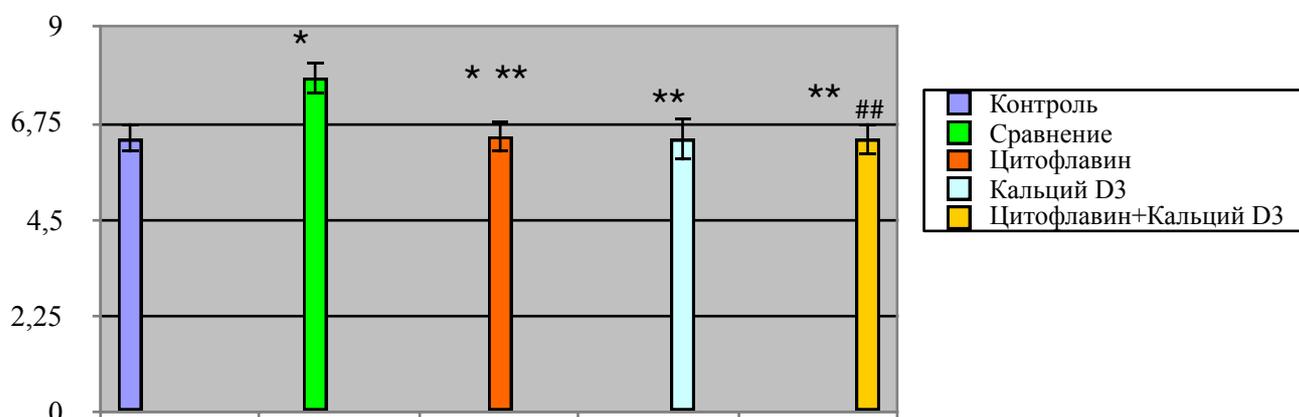


Рисунок 1. Содержание белка (г/л) в слюны крыс в норме (контроль; $n=10$) и у крыс с пародонти- том до лечения (сравнение; $n=10$) и у крыс после лечения цитофлавином ($n=10$), кальцием D_3 ($n=10$) и цитофлавином с кальцием D_3 ($n=10$). * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # - $p < 0,05$ по сравнению с группой получавшая цитофлавин; ## - $p < 0,05$ по сравнению с группой получавшая кальций D_3 .

интенсификации воспалительного процесса и СРП на фоне снижения антиоксидант- ной активности в фазе обострения пародонти- та.

Использование цитофлавина, кальция D_3 и их комбинации нормализовало со- держания белка в слюне крыс (происходило его снижение в 1,2, 1,2 и 1,3 раза; все $p < 0,05$; рис.1). Одновременно, цитофлавин и цитофлавин в сочетании с кальцием D_3 снижали уровень МДА в слюне крыс в 1,8 раза и 1,5 раза соответственно; $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). и увеличивали активность каталазы (в 2,5 раза и 2,6 раза; $p < 0,05$). Кроме того, кальций D_3 нормализует активность ЩФ (происходит ее сниже- ние в 1,5 раза ($p < 0,05$)).

Одновременно, в ткани десны данных крыс отмечали снижение содержания коллагена (рис.2), общего белка, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов

в 2,8, 1,5, 1,6 и 1,3 раза соответственно (все $p < 0,05$), что свидетельствует о преобладании катаболических процессов в развитии воспалительной реакции.

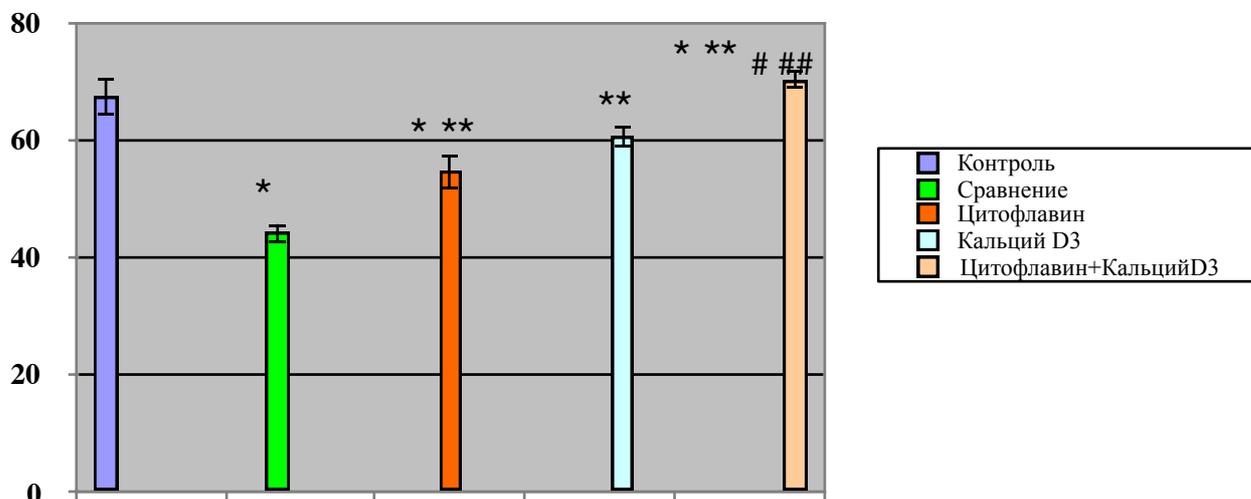


Рисунок 2. Содержание коллагена (мкг/г) в ткани десны крыс в норме (контроль; n=10) и у крыс с пародонтитом до лечения (сравнение; n=10) и у крыс после лечения цитофлавином (n=10), кальцием D₃ (n=10) и цитофлавином с кальцием D₃ (n=10).

* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # - $p < 0,05$ по сравнению с группой получавшая цитофлавин; ## - $p < 0,05$ по сравнению с группой получавшая кальций D₃.

Исследование ткани десны крыс показало, что цитофлавин, кальций D₃ и их сочетание увеличивали содержание белка в 2,3, 2,1 и 3,0 раза соответственно (все $p < 0,05$) и коллагена в 1,2, 1,4 и 1,6 раза соответственно (все $p < 0,05$; рис.2). Цитофлавин повышал уровень эластина в 1,4 раза ($p < 0,05$). Комбинированное введение цитофлавина и кальция D₃ полностью нормализовало все исследуемые показатели ткани десны крыс. Таким образом, антиоксидантная терапия вызывала регресс воспаления и снижение СРП с одновременным усилением антиоксидантной защиты в слюне и ткани десны крыс с моделированным пародонтитом.

Судя по показателям слюны больных ХГП в фазе обострения содержание белка, ЩФ и МДА увеличивается в 1,9, 2,2 и 1,5 раза соответственно (все $p < 0,05$) и снижа-

ется активность каталазы в 1,1 раз ($p < 0,05$), что демонстрирует развитие выраженной воспалительной реакции и цитолиза на фоне усиления СРП и снижения антиоксидантной активности.

У больных ХГП в фазе обострения происходит закономерное достоверное повышение как базального, так и стимулированного ПИХЛ (рис.3 и 4) и увеличение содержания МДА в плазме крови по сравнению со

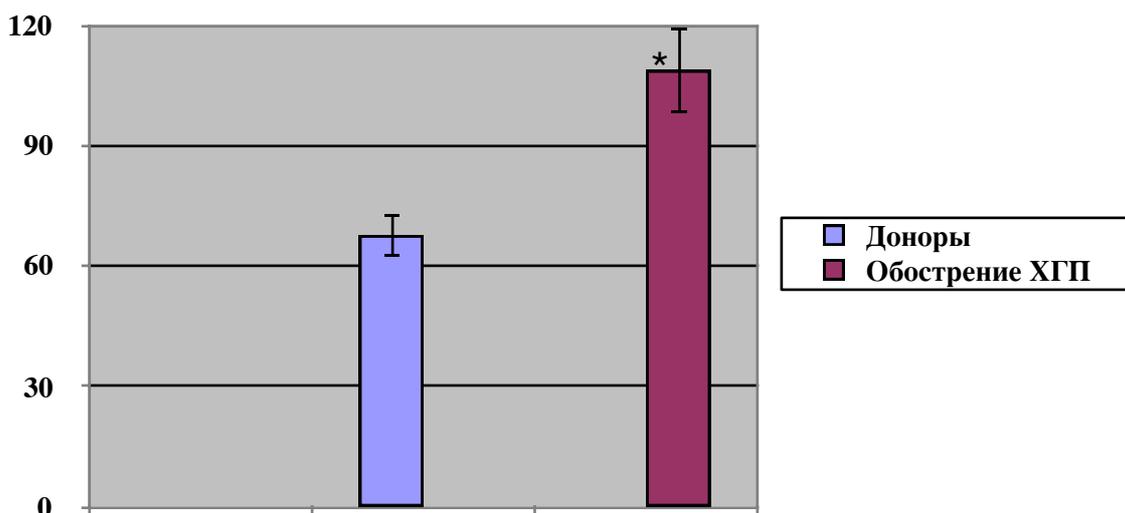


Рисунок 3. ПИХЛб (мВ/сек.10⁶ лейкоцитов) у здоровых доноров и у больных ХГП в фазе обострения (n=72);

* - $p < 0,05$ по сравнению с здоровыми донорами

здоровыми донорами в 1,6, 3,9 и 1,4 раза соответственно (все $p < 0,05$) и достоверное снижение АПА плазмы, по сравнению со здоровыми донорами в 2,1 раза ($p < 0,001$). В фазе ремиссии все показатели нормализуются однако не достигают нормы.

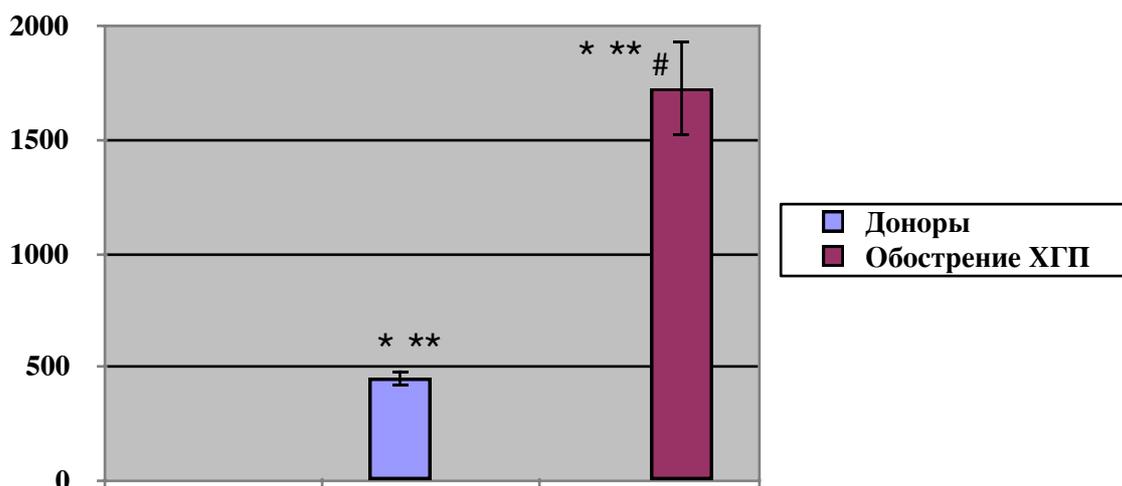


Рисунок 4. ПИХЛс (мВ/сек.10⁶ лейкоцитов) у здоровых доноров и у больных ХГП в фазе обострения (n=72).

* - $p < 0,001$ по сравнению с здоровыми донорами

При исследовании вышеуказанных показателей от тяжести течения ХГП была выявлена достоверная зависимость показателей ГАФКЛ (рис.5 и 6), ПОЛ и АПА плазмы от тяжести течения ХГП: при нарастании тяжести течения показатели ГАФКЛ и ПОЛ нарастают, АПА плазмы снижается.

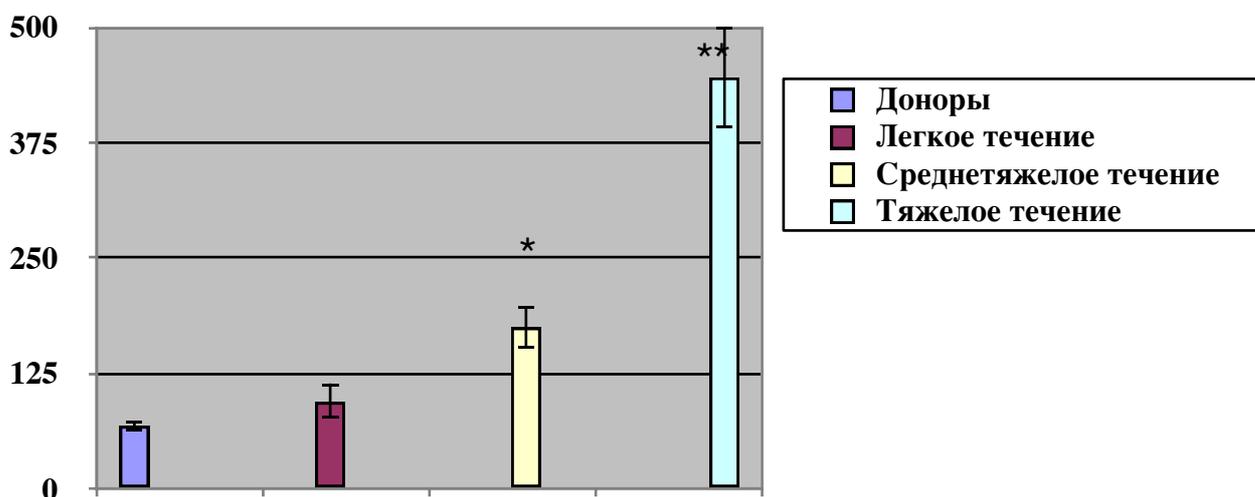


Рисунок 5. ПИХЛб (мВ/сек.10⁶ лейкоцитов) у здоровых доноров и у больных ХГП в зависимости от тяжести течения.

* - $p < 0,05$ по сравнению с здоровыми донорами; ** - $p < 0,05$ по сравнению с больными с легким течением; # - $p < 0,05$ по сравнению с больными с среднетяжелым течением.

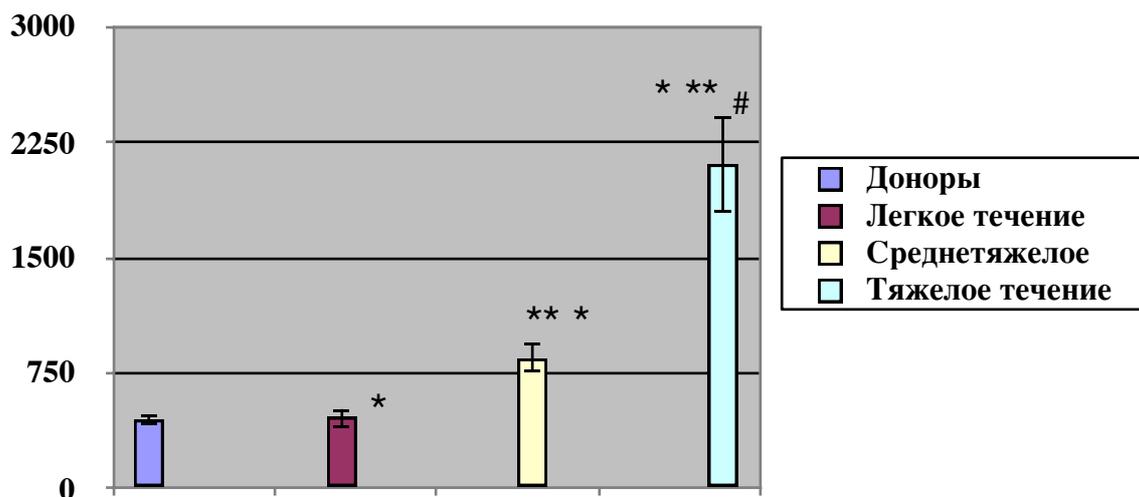


Рисунок 6. ПИХЛс (мВ/сек.10⁶ лейкоцитов) у здоровых доноров и у больных ХГП в зависимости от тяжести течения.

* - $p < 0,05$ по сравнению с здоровыми донорами; ** - $p < 0,05$ по сравнению с больными с легким течением; # - $p < 0,05$ по сравнению с больными с среднетяжелым течением.

Включение больным ХГП в комплексную терапию антиоксиданта цитофлавина приводит наряду с лучшим клиническим эффектом к более выраженному снижению ГАФКЛ (рис.7 и 8) и ПОЛ и усилению АПА плазмы; более выраженный клинический эффект и значительнее снижение СРП на фоне усиления антиперекисной активности плазмы получен у больных получающих дополнительно кальций D₃.

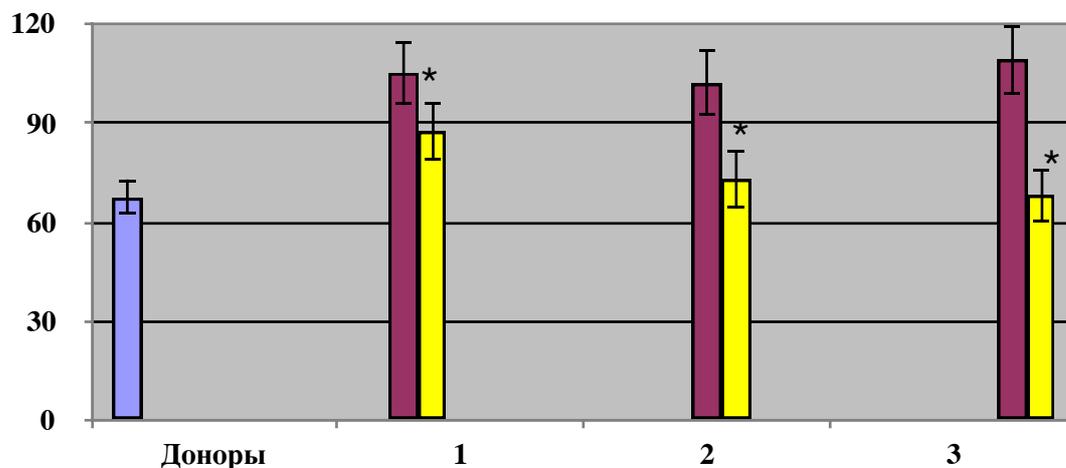


Рисунок 7. ПИХЛб (мВ/сек.10⁶ лейкоцитов) у здоровых доноров и у больных ХГП получавших лечение традиционной терапией, цитофлавином и сочетанием цитофлавина с кальцием D₃.

*1 – традиционная терапия, 2 – цитофлавин, 3 – сочетание цитофлавина с кальцием D₃; ■ – до лечения, □ – после лечения; * - p<0,05 по сравнению с фазой обострения.*

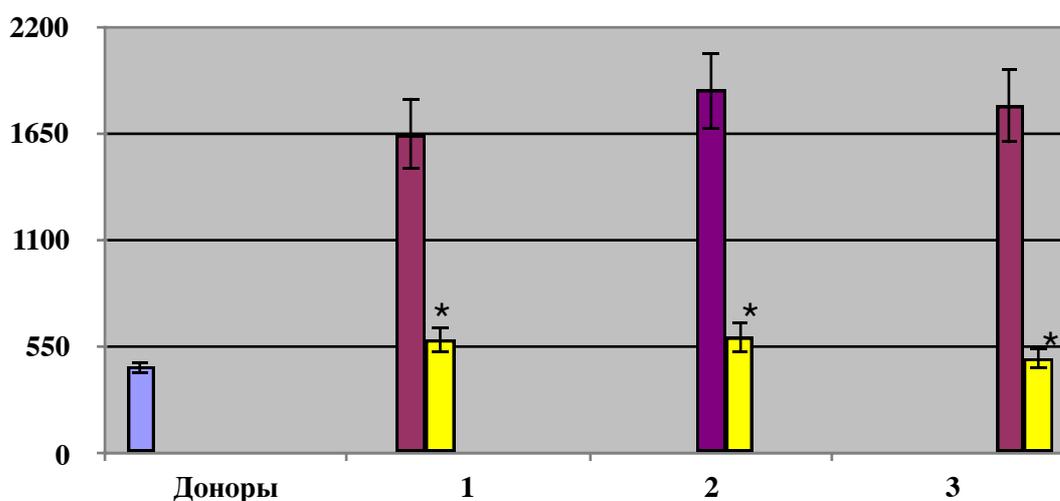


Рисунок 8. ПИХЛс (мВ/сек.10⁶ лейкоцитов) у здоровых доноров и у больных ХГП получавших лечение традиционной терапией, цитофлавином и сочетанием цитофлавина с кальцием D₃.

*1 – традиционная терапия, 2 – цитофлавин, 3 – сочетание цитофлавина с кальцием D₃; ■ – до лечения, □ – после лечения; * - p<0,05 по сравнению с фазой обострения.*

Обнаружив в предыдущих исследованиях, что после проведенного лечения остаются определенные больные у которых не обнаружено клинического эффекта, а также динамике изменений показателей СРП, то нам представилось целесообразным изучить влияние вышеуказанной терапии на больных ХГП в зависимости от тяжести течения.

Было обнаружено, что в отличие от больных с легким и среднетяжелым течением у больных с тяжелым течением ХГП антиоксидантная терапия не приводила к клиническому улучшению, а также к снижению показателей СРП; признаки воспале-

ния не регрессировали, глубина пародонтального кармана не уменьшалась, не было динамики стоматологических шкал.

В связи с этим больным было показано хирургическое лечение. У больных с тяжелым течением пародонтита после проведения хирургических манипуляций показатель в единицах Хаунсфилда увеличивался постепенно, на 14-е, 30-е, 90-е сутки в среднем в 1,3, 2,4 и 3,2 раза соответственно, что говорит о том, что плотность костной ткани увеличивается быстрее, при применении у больных с тяжелой степенью ХГП хирургических методов лечения.

Таким образом, патогенез ХГП можно представить в виде схемы. При низком уровне гигиены полости рта, недостаточном самоочищении зубов, изменению количественного и качественного состава и повышению патогенности микрофлоры полости рта происходит усиление патогенного потенциала «зубной» бляшки. Микроорганизмы могут влиять на пародонт через выделение токсинов и ферментов. Высвобождаемые ферменты способны оказывать литический эффект на соединительнотканый волоконный каркас пародонта, эпителиальные структуры, поверхностные структуры клеток. Особенно это происходит при ослаблении общих защитных факторов организма (атеросклеротические поражения сосудов, нарушение нейро-гуморальной регуляции, изменение иммунологической реактивности, заболевания внутренних органов, хроническое психоэмоциональное перенапряжение, интоксикации, гипо- и авитаминозы, генетическая предрасположенность) и при ослаблении местных защитных факторов пародонта (местные травматические факторы, функциональная перегрузка или недостаточность тканей пародонта, аномалии развития зубочелюстной системы, качественные и количественные изменения слюны и ротовой жидкости). Данные вещества активизируют лейкоциты которые начинают усиленно генерировать АФК. АФК сами по себе вызывают повреждение и воспаление пародонта, а также через инициирование ПОЛ. Эти процессы происходят на фоне снижения антиоксидантной защиты.

Выводы

1. В слюне крыс с моделированным пародонтитом регистрируется достоверное увеличение содержания общего белка, щелочной фосфатазы и малонового диальдегида в 1,2, 2,6 и 2,8 раза соответственно, снижение активности катала-

зы в 2,5 раза, что свидетельствует о росте воспалительного и свободнорадикальных процессов на фоне снижения антиоксидантной защиты при обострении пародонтита. В ткани десны крыс наблюдается снижение уровня общего белка, коллагена, эластина и сульфатированных гликозаминогликанов в 2,8, 1,5, 1,6 и 1,3 раза соответственно, свидетельствуя о преобладании катаболических процессов в развитии воспаления пародонта.

2. Применение антиоксидантной терапии вызывает регресс воспаления и нормализацию свободнорадикальных процессов с усилением антиоксидантной защиты в слюне и ткани десны крыс с моделированным пародонтитом (в слюне уменьшается уровень белка в 1,2 раза, малонового диальдегида в 1,8 раза, увеличивается активность каталазы в 2,5 раза; в десне растёт уровень белка, коллагена, эластина в 2,3, 1,2, 1,4 раза соответственно). Использование регулятора кальциево-фосфорного обмена приводит к нормализации содержания белка в 1,2 раза и активности щелочной фосфатазы в 1,5 раза в слюне, увеличению белка в 2,1 раза и коллагена в 1,4 раза в тканях десны. Полноценная нормализация показателей слюны и ткани десны крыс с пародонтитом регистрируется при комбинированном назначении кальциево-фосфорной и антиоксидантной терапии.
3. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в фазе обострения в слюне содержание белка, щелочной фосфатазы и малонового диальдегида увеличивается в 1,9, 2,2 и 1,5 раза соответственно и снижается активность каталазы в 1,1 раза, что демонстрирует развитие выраженной воспалительной реакции и цитолиза на фоне усиления свободнорадикальных процессов и снижения антиоксидантной активности; в плазме крови происходит закономерное повышение базального и стимулированного показателя интенсивности хемилюминесценции, малонового диальдегида в плазме крови по сравнению с нормой в 1,6, 3,9 и 1,4 раза соответственно на фоне достоверного снижения антиперекисной активности плазмы в 2,1 раза. Одновременно увеличиваются показатели личностной и ситуационной тревожности, а также депрессии. В фазе ремиссии эти показатели нормализуются, однако не достигают нормы.

4. При нарастании тяжести течения заболевания показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, перекисного окисления липидов увеличиваются, антиперекисная активность плазмы снижается, коррелируя с ростом показателей тревоги и депрессии. У пациентов с тяжелым течением ситуационная и личностная тревожность, а также депрессия в 1,5 раза выше, чем у пациентов с легким течением хронического генерализованного пародонтита.
5. Включение пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом в схему лечения антиоксидантной терапии приводит, наряду с лучшим психофизиологическим и клиническим эффектом, к более выраженному снижению показателей генерации активных форм кислорода, перекисного окисления липидов и усилению антиперекисной активности плазмы; более выраженный клинический эффект и значительное снижение свободнорадикальных процессов на фоне усиления антиперекисной активности плазмы наблюдаются у пациентов, получающих дополнительно регулятор кальциево-фосфорного обмена.
6. При тяжелом течении хронического генерализованного пародонтита, в отличие от пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания, антиоксидантная терапия не приводит к значимому психофизиологическому и клиническому улучшению, а также снижению показателей свободнорадикальных и воспалительных процессов, что обосновывает целесообразность хирургического лечения. Проведение хирургических манипуляций в составе комплексного лечения тяжелого течения заболевания сопровождается улучшением клинической картины с увеличением плотности костной ткани на 90-е сутки в среднем в 3,2 раза.

Практические рекомендации

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

2. Больным с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней тяжести рекомендуется в традиционную терапию включать антиоксиданты для снижения уровня свободнорадикальных процессов и усиления антиоксидантной защиты, регулятор кальциево-фосфорного обмена (особенно в комбинации с антиоксидантами) для увеличения плотности костной ткани.
3. Больным с тяжелым течением хронического генерализованного пародонтита при неэффективности консервативной терапии, включая антиоксидантную терапию, показано хирургическое лечение.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Взаимосвязь психосоматического статуса с патологией пародонта разных возрастных групп / **М.П. Саулин**, М.А. Дзаурова, М.В. Малик, А.А. Ступников // **Научно-практический журнал «Российская стоматология»**. - 2016 - № 1. - С. 104-105.
2. Применение синтетического гидроксиапатита для obturирования дентинных трубочек после одонтопрепарирования в эксперименте. / А.А. Гонибова, М.А. Дзаурова, **М.П. Саулин**, Л.А. Куропатова // **Научно-практический журнал «Российская стоматология»**. - 2017 - № 1. - С. 67-68.
3. Особенности свободно-радикальных процессов у пациентов с заболеваниями тканей пародонта / **М.П. Саулин**, С.Б. Болевич // **Научный журнал «Фундаментальные аспекты психического здоровья»**. - 2018 - № 2. - С. 96 - 102.
4. Influence of the local and systemic oxidative stress on periodontitis: role of antioxidant therapy. / **Mihail Petrovich Saulin**, Sergey Bolevich, Ekaterina Silina, Aleksandra Orlova et al. // Serbian Journal of Experimental and Clinical Research «Sciendo». - 2018 - №4. - P. 365 - 372.
5. Peculiarities of free-radical processes and neuropsychological status in patients with chronic generalized periodontitis and possibility of correcting their impairments with antioxidant therapy. / **Saulin Mihail**, Bolevich Sergej, Savateva-Liubiova Tatjana et al.// Serbian Journal of Experimental and Clinical Research «Sciendo». - 2019 - №2. - P. 55 - 63.