

Федеральное агентство научных организаций
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ
Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

САРКИСЯН НАРИНЕ ГРИШАЕВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ
ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА КАК ОБОСНОВАНИЕ
ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПАРОДОНТИТА**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Тузанкина И.А., доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ;

Ронь Г.И., доктор медицинских наук, профессор.

Екатеринбург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	С.
<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	5
<i>ГЛАВА 1 – ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ПАРОДОНТИТА, СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</i>	17
1.1 – Этиология и патогенез хронических воспалительных заболеваний пародонта	17
1.2 – Иммунологические нарушения при хронических воспалительных заболеваниях пародонта	24
1.2.1 – Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита	24
1.2.2 – Адаптивный иммунитет при пародонтите	30
1.3 – Роль иммуногенетических факторов в развитии пародонтита	33
1.4 – Развитие хронических заболеваний пародонта – локальные проявления общей патологии	41
1.5 – Современные методы терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта	45
1.5.1 – Общие и топические методы лечения пародонтита (медикаментозные, хирургические, ортопедические, физиотерапевтические)	47
1.5.2 – Иммуностропные методы терапии пародонтита	53
1.6 – Глицерогидрогель кремния в противовоспалительной терапии заболеваний	61
<i>ГЛАВА 2 – МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</i>	65
2.1 – Характеристика исследуемых групп пациентов	67
2.2 – Оптимизация сбора анамнеза жизни у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Анкетирование пациентов с использованием опросника	73
2.3 – Молекулярно-генетические исследования	74
2.4 – Новые иммуностропные композиции в лечении пародонтита	80
2.5 – Экспериментальные исследования эффективности новых иммуностропных композиций у лабораторных животных на разработанной модели хронического воспаления пародонта	82
2.6 – Разработка новых волоконно-оптических систем и эффективность их применения для антисептической обработки тканей пародонта в лечении пародонтита	84

2.7 – Рекомендованный к использованию в современной стоматологии и авторский методы терапии пародонтита разной степени тяжести в различные периоды развития патологического процесса	87
2.8 – Статистические методы анализа	89
ГЛАВА 3 – КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	91
3.1 – Анамнестические и клинические данные пациентов	91
3.2 – Анализ вирусологических показателей у исследованных пациентов	98
3.3 – Иммуногенетические параметры пациентов	99
3.3.1 – Исследование экспрессируемых пептидов генов врожденного иммунитета, ассоциированных с развитием пародонтита	99
3.3.2 – Продукция цитокинов	101
3.3.3 – Иммунологические показатели в группах исследованных пациентов	103
ГЛАВА 4 – ПОИСК АССОЦИИ МАРКЕРОВ В ГЕНАХ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПАРОДОНТИТА	108
4.1 – Исследование ассоциации частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров в генах цитокинов TNFA (-308 G/A) и IL10 (-1082 A/G) с риском развития пародонтита	109
4.2 – Исследование ассоциации частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров Arg753Gln и Arg677Trp гена TLR-2 с риском развития пародонтита	113
4.3 – Исследование ассоциации частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров G(-20)A и C(-44)G гена DEFB1 с риском развития пародонтита	119
ГЛАВА 5 – ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ПРИ ИММУНОТРОПНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПАРОДОНТА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ	125
5.1 – Структурные изменения в тканях пародонта у экспериментальных животных с моделированным пародонтитом без применения топических композиций	127
5.2 – Структурные изменения в тканях пародонта у экспериментальных животных с моделированным пародонтитом при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β	131
5.3 – Структурные изменения в тканях пародонта у экспериментальных животных с моделированным пародонтитом при использовании	136

композиции с азоксимера бромидом

ГЛАВА 6 – ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТКАНИ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НОВОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ	145
6.1 – Сравнительный анализ клинико-микробиологической оценки эффективности ультрафиолетового облучения на ткани пародонта пациентов с различной степенью тяжести хронического пародонтита	146
6.2 – Сравнительный анализ клинико-рентгенологических данных у пациентов с различной степенью тяжести хронического пародонтита при использовании комплексных методов терапии в стадии обострения	150
6.3 – Сравнительный анализ клинико-рентгенологических данных у пациентов с различной степенью тяжести хронического пародонтита при использовании комплексных методов терапии в стадии ремиссии	173
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	188
ВЫВОДЫ	198
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	200
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	201
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	204
ПРИЛОЖЕНИЕ	267

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) болезни пародонта встречаются у 90 % взрослого населения [283]. Несмотря на интенсивные исследования патогенеза и характера развития пародонтита, не определена роль отдельных генетических маркеров в развитии заболевания [12].

Увеличивается количество публикаций, подтверждающих связь пародонтита с различными хроническими заболеваниями, к примеру: с атеросклерозом [209, 444, 470] и ассоциированными с ним сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом [454], желудочно-кишечными заболеваниями, заболеваниями почек, ожирением, метаболическим синдромом, заболеваниями щитовидной железы, с иммунными нарушениями и другими факторами [375, 398, 403, 451, 457, 462, 468, 476, 502]. Среди этиологических факторов пародонтита указывают на различные бактериальные агенты, такие как: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia (forsythenis)* и *Treponema denticola*, которые могут активировать воспалительный ответ в тканях пародонта [395, 519]. Данные возбудители обладают вирулентностью относительно тканей пародонта, однако, далеко не всегда вызывают повреждение. Ряд авторов отводят микробной компоненте определяющую роль в этиологии заболевания [27, 345]. Несомненно, в патогенезе пародонтита большую роль играет баланс взаимоотношений микроорганизмов и макроорганизма, так как пародонтит является мультифакториальной патологией. Известно, что при хроническом пародонтите происходит колонизация микроорганизмов в десневой борозде, которая активирует механизмы врожденного иммунитета в тканях пародонта [418].

Устранение зубных отложений и последующая антисептическая обработка являются важными компонентами лечения, при этом широко используются антисептические растворы [25, 245, 246, 284, 291].

Другим терапевтическим направлением является сохранение нормофлоры во рту [66, 328]. При этом наблюдается недостаточное внимание исследователей к физическим методам локального воздействия на ткани пародонта, направленным на скопления микроорганизмов и позволяющим снизить развитие возможных побочных явлений, связанных с различными реакциями гиперчувствительности [63, 71]. Физические методы удаления патогенов из десневых карманов, стимулирующие врожденный иммунитет, могут стать эффективной составляющей комплексного лечения пародонтита, поскольку направлены на уменьшение воспалительных процессов и повреждения тканей [67, 116, 192, 227]. Однако сложность и многообразие действующих этиопатогенетических факторов и реакций организма определяет различия в клинической картине и характере развития патологии, что, очевидно, предполагает иные подходы к лечению. Разработанные на сегодняшний день диагностические методы определяют уже активный патологический процесс [53, 157, 201, 202, 213, 270, 290].

Одним из наиболее значимых, научно обоснованных направлений в исследовании последних десятилетий является учение о врожденном иммунитете. Оно включает в себя различные факторы, обеспечивающие начальную линию защиты против первичного инфицирования или рецидивирования заболеваний путем ограничения распространения микроорганизмов и активации адаптивного иммунитета [112, 232].

В активации факторов врожденного иммунитета значимую роль играют паттерн-распознающие рецепторы (PRR). Они идентифицируют патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) микроорганизмов. Из всех PRR, ключевыми регуляторами врожденного иммунитета являются рецепторы семейства toll-подобных (*англ. toll-like receptors – TLR*). Распознавание патогенов рецепторами TLRs, расположенными на

эпителиальных клетках и клетках врожденного иммунитета, индуцирует продукцию противомикробных пептидов, хемокинов и цитокинов, оказывающих противомикробное действие, а также привлекает большее число клеток иммунной системы в очаг инфекционного поражения [56, 327, 351, 379, 386, 422, 460, 488]. Исследования, посвященные изучению продукции противомикробных пептидов (ПМП), показывают, что недостаточная выработка ПМП может быть важнейшим фактором, определяющим хроническое персистирование инфекции на слизистых оболочках [52]. Однако причина такой недостаточности до сих пор остается малоизученной. Возможно, имеет место определенная генетическая предрасположенность отдельных лиц, имеющих мутации в генах ПМП.

В литературе имеются единичные и противоречивые сообщения об исследованиях, касающихся ассоциации полиморфных маркеров в генах. В иммунных реакциях с риском развития болезней пародонта [507, 461] участвуют их белковые продукты. Практически отсутствуют данные о маркерах в генах противомикробных пептидов (дефенсинов), которые являются одними из основных факторов защиты слизистой оболочки рта [359]. При различных патологических процессах (в том числе в органах и тканях полости рта), важной задачей исследований является поиск генетических маркеров-предикторов в генах врожденного иммунитета (TLR, дефенсинов, цитокинов). Полученные данные позволяют прогнозировать развитие и тяжесть воспалительных болезней пародонта.

Вопросы, связанные с молекулярными причинами воспаления в пародонте, также остаются неразрешенными. Между тем, именно этими факторами может определяться прогноз заболевания: длительной ремиссией либо стойким латентным течением пародонтита, вплоть до полной потери зубов.

Именно поэтому разработка методов диагностики и лечения пародонтита, применяемых до клинического манифестирования патологии в

русле комплексного молекулярно-генетического анализа, является перспективой.

Сложность этиопатогенеза хронического генерализованного пародонтита (ХГП) определяет необходимость разработки и внедрения новых методов терапии. При этом наиболее перспективными методами в силу их патогенетической универсальности и гомеостатической направленности терапевтического эффекта являются иммуотропы.

В настоящее время существующие в практической стоматологии методы лечения пародонтита не приводят к длительной стойкой ремиссии.

При развитии воспалительного процесса в пародонте под ударом может оказаться реализация механизмов врожденного иммунитета в органах и тканях рта, что является, в частности, нарушением секреции цитокинов. Сбой в равновесии системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов влечет за собой дисбаланс клеточных взаимодействий и, как следствие, возникновение хронического воспаления в тканях пародонта.

Таким образом, иммунокорригирующая терапия, позволяющая активировать мукозальный иммунитет, является оправданной, о чем высказываются ряд авторов [113, 147, 36].

Перспективным представляется использование локального воздействия лекарственных композиций, содержащих иммуотропные препараты и проводник лекарственного средства в совокупности с определением взаимосвязи между молекулярно-генетическими предпосылками и клиническими проявлениями пародонтита.

Степень разработанности темы исследования. Вопросы патогенеза и лечения болезней пародонта всегда были и остаются актуальными. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что несмотря на значительное число работ, посвященных данной проблеме, вопросы, связанные с патогенетическим обоснованием применения медикаментозного лечения, особенно локального использования, остаются малоизученными. Существующие методы лечения пародонтита не приводят к длительной

стойкой ремиссии. Планирование лечения с учетом генетических особенностей, характеризующихся дисбалансом иммунного ответа в противомикробной защите на уровне слизистой оболочки полости рта и проведение комплексного лечения с препаратами, обладающими иммуностропным действием локального применения, может оказаться перспективным направлением, поскольку позволит удлинить сроки ремиссии, что предотвратит потерю зубов и улучшит качество жизни пациента.

Цель исследования: провести аналитическую оценку молекулярно-генетических параметров врожденного иммунитета и фенотипических проявлений пародонтита как обоснование локальной иммуноотерапии с разработкой методов терапевтических воздействий на ткани пародонта.

Задачи исследования:

1. Выделить группу риска по формированию воспалительных заболеваний пародонта среди пациентов с профилактического стоматологического приема.
2. Выявить молекулярно-генетические предикторы развития пародонтита на основе исследования показателей врожденного иммунитета в клетках слизистой оболочки полости рта у пациентов с пародонтитом.
3. Проанализировать ассоциацию с развитием пародонтита полиморфных маркеров в генах рецептора *TLR2*, дефенсина *DEFβ1*, цитокинов *TNFA* и *IL10*.
4. Разработать терапевтические композиции топического применения на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля и известных иммуностропных веществ.
5. Оценить безопасность и эффективность терапевтических композиций топического применения, включающих кремнийсодержащий глицерогидрогель и иммуностропные вещества на разработанной модели хронического воспаления пародонта у лабораторных животных, крысах линии Вистар.

6. Разработать способ ультрафиолетового облучения пародонтальных карманов для местной антисептической обработки и оценить возможности его использования при хроническом пародонтите.

7. Оценить терапевтическую эффективность локальной иммунотерапии у пациентов при хроническом генерализованном пародонтите.

Научная новизна исследования. Впервые выявлен дисбаланс параметров врожденного иммунитета в тканях пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, проявляющийся в повышении экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR-2 и в снижении экспрессии гена противомикробного пептида HBD-1, что является причиной нарушения защиты от патогенов.

Выявлены молекулярно-генетические маркеры-предикторы (полиморфные аллели генов *TLR-2*, *HBD-1* и *TNFA*), ассоциированные с пародонтитом, что позволяет до клинической манифестации заболевания проводить профилактические мероприятия.

Разработана новая топическая композиция для лечения пародонтита, включающая иммунотропные препараты. Проведена оценка эффективности разработанных композиций на модели хронического воспаления пародонта у лабораторных животных.

Впервые определена высокая клиническая эффективность применения разработанных терапевтических композиций топического применения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на основе глицерогидрогеля кремния с иммунотропами, позволяющая удлинить сроки ремиссии заболевания.

Разработан и апробирован новый способ ультрафиолетового воздействия на ткани пародонта в труднодоступных местах с применением гибкого световода.

Усовершенствованы традиционные методы терапии пародонтита, включающие топические мероприятия с иммунотропными средствами, и

обоснованы показания их применения в различных стадиях патогенетического процесса.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработанные и внедренные в практику усовершенствованные методы топической терапии пародонтита с использованием иммуномодулирующих препаратов – рекомбинантного IL-1 β и азоксимера бромида в композиции с глицерогидрогелем кремния позволяют повысить эффективность лечения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Использование терапевтических композиций приводит к удлинению продолжительности ремиссии.

Впервые разработан метод ультрафиолетового воздействия для антисептической обработки пародонтальных карманов с использованием усовершенствованного проводника для портативного прибора. Он эффективен при использовании в труднодоступных участках тканей пародонта и заменяет химические антисептические растворы, не нарушая микробиоты полости рта.

Методология и методы исследования. Работа выполнена на базе лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург), кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург) и при участии кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва).

Доклиническое исследование безопасности и эффективности разработанных терапевтических композиций, включающее анализ гистологических срезов тканей пародонта у 75 лабораторных крысах линии Вистар, проводилось в соответствии с рекомендациями и этическими нормами, указанными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях»

(Страсбург, 1985), с учетом положений Хельсинской декларации ВМА 2000 г. и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, 1999 г. Для использования биологического материала в научных целях и участия пациентов в исследовании подписано информированное добровольное согласие. Работа одобрена локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (г. Екатеринбург).

В соответствии с поставленной целью обоснована необходимость иммунотерапии пародонтита на основании оценки молекулярно-генетических параметров врожденного иммунитета и разработаны методы локальных терапевтических воздействий на ткани пародонта.

Положения, выносимые на защиту:

1. Хронический генерализованный пародонтит – иммунозависимая патология с генетическими нарушениями, при которой в генах рецептора *TLR2*, дефенсина *DEFβ1* и цитокина *TNFA* выявлены предиктивные и протективные генетические маркеры риска развития пародонтита.

2. Композиции, разработанные на основе глицерогидрогеля кремния и иммунотропов, эффективны, что подтверждается признаками компенсаторных реакций при использовании рекомбинантного IL-1β в виде гиперкератоза и паракератоза эпителиоцитов, при использовании азоксимера бромид – улучшением репарации тканей пародонта у крыс в виде уменьшения фокусов резорбции костной ткани.

3. Локальное применение ультрафиолетового облучения при пародонтите приводит к уменьшению микробной нагрузки в пародонтальном кармане.

4. Усовершенствование терапии при хроническом генерализованном пародонтите включает использование локальных иммунотропных препаратов, выбор которых зависит от стадии воспалительного процесса и глубины поражения тканей: рекомбинантный IL-1β эффективен в стадии

ремиссии, азоксимера бромид – в стадии ремиссии и в стадии обострения, применяемые после антисептического воздействия ультрафиолетом.

5. Патогенетически обоснованная локальная иммунотерапия пародонтита с применением разработанных терапевтических композиций и ультрафиолетового воздействия увеличивает продолжительность ремиссии.

Степень достоверности, апробация результатов.

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным объемом материала, использованием широкого спектра адекватных клинических методов (проанализировано 1036 анкет, обследовано 360 пациентов), апробированных лабораторных тестов и сертифицированных наборов реагентов [у 142 пациентов проведен генетический анализ, определены иммунологические (237 чел.), микробиологические (120 чел.) и вирусологические (318 чел.) параметры], воспроизводимостью результатов доклинических и клинических исследований, применением современных методов и компьютерных программ статистического анализа полученных данных. Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации.

Основные положения работы доложены и обсуждены на: 2 международной научно-практической конференции «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий» (Екатеринбург, 2011); Всероссийских конгрессах «Стоматология Большого Урала» (Екатеринбург, 2012–2016); 67 и 68 Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2012, 2013); Объединенном иммунологическом форуме (Нижний Новгород, 2013); 15 интернациональном конгрессе по иммунологии (Милан, Италия, 2013); Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России «Современные

проблемы иммунофармакологии, биотехнологии и цитокиновой регуляции» (Санкт-Петербург, 2014); 1 выездной университетской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии» (Санкт-Петербург, 2014); 9 Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г.Челябинске» (Челябинск, 2014); объединенном иммунологическом форуме (Екатеринбург, 2014); Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Челябинск, 2014); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» (Уфа, 2014, 2015); IV Европейском конгрессе по иммунологии (Вена, 2015); 9 окружной научно-практической конференции «Актуальные аспекты вирусных инфекций» (Екатеринбург, 2015); 33 научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии» (Москва, 2015); Евразийском форуме «Национальное здравоохранение: международный диалог» (Екатеринбург, 2015); Пермском научном форуме (Пермь, 2015); 70, 71 Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2015, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Экспериментальная и вычислительная биомедицина» (Екатеринбург, 2016); Московском международном форуме по костно-суставной патологии (Москва, 2016); 11 Сибирском конгрессе по челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. Всероссийском симпозиуме «Новые технологии в стоматологии», (Новосибирск, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Санкт Петербург, 2017); 16 Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (2017); 14 конференции иммунологов Урала с международным участием (Челябинск, 2017); на совместном заседании сотрудников стоматологического факультета Уральского государственного медицинского университета 2 июня 2017.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются при обучении в аспирантуре Института иммунологии и физиологии УрО РАН по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, по медицинским и биологическим наукам; в учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета для студентов и слушателей факультета последипломного образования, а также Южно-Уральского и Тюменского государственных медицинских университетов. Полученная модель хронического пародонтита у животных используется в научных исследованиях при разработке новых лекарственных средств в лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН. Методы локального применения композиций с иммуностропными препаратами при хроническом генерализованном пародонтите внедрены в практику сети стоматологических клиник «Дента ОС» (г. Екатеринбург); терапевтического отделения ГАУЗ СО «Полевская стоматологическая поликлиника (г. Полевской, Свердловская обл.).

Личное участие автора. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования, основной идеи, цели и задач осуществлялось совместно с научными консультантами: д.м.н., проф., ЗДН РФ, г.н.с. лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН Тузанкиной И.А, зав. кафедрой терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., проф. Ронь Г.И.

Автором разработан дизайн исследования и проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, осуществлена статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных

публикациях и в виде докладов на различных конгрессах, конференциях и форумах.

Получение и интерпретация клинико-анамнестических данных, инструментальных, лабораторных и экспериментальных исследований осуществлялись совместно с сотрудниками лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН и кафедры терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликована 41 работа, в том числе: 22 – в изданиях, рецензируемых ВАК, 13 – в других изданиях, из них зарубежных – 5; монография – 1, получено 5 патентов РФ на изобретения.

Объем и структура диссертации. Диссертация включает: введение, главу обзора литературы, главу материалов и методов исследования, три главы результатов собственных экспериментальных и клинико-лабораторных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающей 530 источников (337 отечественных и 193 зарубежных авторов). Диссертация изложена на 270 страницах компьютерного текста. Иллюстрации представлены 16 таблицами и 60 рисунками.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с программой фундаментальных научных исследований государственных академий наук: № гос. регистрации 01201352044 «Иммунологические механизмы онтогенеза человека и их роль в формировании патологических состояний» Института иммунологии и физиологии УрО РАН и программы научных исследований Уральского государственного медицинского университета, регистрационный номер 116033110047-9 «Теоретическое и клиническое обоснование новых диагностических, лечебных, профилактических, реабилитационных технологий в стоматологии».

ГЛАВА 1 – ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ПАРОДОНТИТА, СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

По мнению Ганковской Л.В. с соавт., 2015, в основе развития хронического генерализованного пародонтита главенствующее место занимают инфекционные агенты и микробиота полости рта, неотъемлемой составляющей в этиопатогенезе заболевания является иммунологическая компонента [91].

Таким образом, для обоснования иммунотерапии хронического генерализованного пародонтита целесообразно проанализировать современные аспекты этиологии и патогенеза процесса.

1.1 – Этиология и патогенез хронических воспалительных заболеваний пародонта

Для воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) характерны этиологическая многофакторность и этапность развития патологического процесса (легкий, средний, тяжелый пародонтит) – от здорового пародонта до утраты зубов [261, 282, 309].

Патология пародонта возникает в детском возрасте и прогрессирует всю последующую жизнь. Этот процесс склонен к непрерывному течению и развитию, сопровождается целым комплексом патологических признаков, требующих специальных реабилитационных мероприятий [159, 255, 266, 304].

Значимыми этиопатогенетическими факторами, от которых может зависеть течение патологического процесса, являются: характер микрофлоры полости рта и на зубной бляшки (микробиота); состояние макроорганизма [385]; действие внешних неблагоприятных факторов [66, 282].

Среди факторов риска возникновения воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) рассматриваются факторы окружающей среды, вредные производственные факторы, особенности метаболических процессов, генетическая предрасположенность [6, 106, 211, 235].

Поражение десны и, в дальнейшем, вовлечение в патологический процесс всех структур пародонта, характеризуется прогрессирующим течением с исходом в резорбцию костной ткани альвеолярного отростка, разрушением удерживающего аппарата зуба и заканчивается без адекватного лечения потерей зубов [68, 109, 134, 190, 290, 317].

Этиологические факторы можно систематизировать с позиции их патогенетической причастности к конкретным этапам патогенеза заболевания [145, 258]. Данный подход ориентирует исследователей на поиск других факторов риска возникновения и развития пародонтита и более подробную расшифровку связей известных уже факторов риска с отдельными этапами развития этой патологии. Способствовать выздоровлению поможет оптимизация диагностического [269], лечебного, реабилитационного и профилактического процессов, особенно в так называемых группах риска [43, 45, 78, 104, 158, 174].

Микрофлора «зубного налета» и ее значение в этиологии пародонтита.

Ряд авторов основными этиологическими агентами ВЗП считают бактерии «зубной» бляшки (грамположительные и грамотрицательные кокки, грамположительные и грамотрицательные палочки, спирохеты, *Bacteroides melaninogenicus*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*) [3, 5, 21, 66]. Л.А. Дмитриева с соавт., 2013, утверждают, что появление субгингивальной «зубной» бляшки вследствие колонизации поверхности зубов факультативными анаэробами (*A. viscosus*, *Str. mutans*, *B. melaninogenicus*, *F. nucleatum*) запускает воспалительный процесс в пародонте [211].

Аккумуляция микроорганизмов происходит за счет мягких назубных отложений (пребывание в преморбидном периоде исходного биотопа

пародонтопатогенных бактерий). Микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности преодолевают эпителий пародонта и инвазируются в десну. Бактерии проникают в подлежащие ткани путем транслокации из бляшки, инфицируя весь пародонтальный комплекс (этап колонизации пародонта пародонтопатогенными бактериями и закрепление инфекционных агентов в тканях пародонта). Этот процесс сводится к преодолению микроорганизмами иммунобиологических барьеров полости рта и пародонта [152, 198].

Последующее межклеточное и тканевое взаимодействие пародонтопатогенных бактерий и макроорганизма вызывает альтерацию колонизированных тканей. Продолжительность и динамика этого этапа зависят как от активности создания бактериями гистоповреждающих субстанций (цитотоксины, ферменты, метаболиты, гемотоксические факторы), так и от реакции организма на внедрившиеся возбудители. Поэтому выраженность воспалительного процесса в пародонте и степень его клинической манифестации определяются интенсивностью ответной реакции организма [13, 86].

Микробы существуют в форме биопленок. «Биопленка – это микробное сообщество, состоящее из клеток, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс экстрацеллюлярных полимерных веществ и демонстрируют изменения фенотипа, то есть параметров роста и экспрессии генов» [512].

Существование патогенных микроорганизмов возможно в двух формах: планктонной и в виде биопленки [469]. Микроорганизмы биопленки участвуют в физических, обменных и молекулярных взаимодействиях, это сказывается на росте, сопротивляемости антибиотикам и патогенности. Чувствительность ассоциации клеток называется «quorum sensing» и создает динамические связи в биопленке [453]. Существование изменений генной экспрессии внутри биопленки и взаимосвязи микроорганизмов подтверждают результаты исследований.

Boles B.R. и другие исследователи сделали предположение о том, что гетерогенность биопленки является некоторой «биологической страховкой», в которой клетки могут эффективнее противостоять неблагоприятным факторам [373]. Сопrotивляемость биопленки антибиотикам связана с тремя факторами: экстрацеллюлярный матрикс препятствует попаданию антибиотика, присутствуют клетки с медленным ростом и резко ограниченным питанием, а также имеют место генные изменения микроорганизмов.

Ehrlich G.D. с соавт., 2005, доказали, что бактерии в биопленке обмениваются геномом [371]. Все виды микроорганизмов имеют аналогичные этапы возникновения биопленок: прикрепление к поверхности, формирование колоний и образование экзополисахаридного матрикса [490]. Большая часть биопленок имеет структуру разнородных участков клеток, окруженных экзополисахаридным матриксом, который пронизан водными каналами. Такие каналы отвечают за передвижение питательных веществ и выведение продуктов обмена. Экзополимерный матрикс включает в себя экзополисахариды, белки, нуклеиновые кислоты и другие вещества [365].

Иммунный ответ организма бывает не только бессильным против защиты биопленок, но порой может нанести повреждение окружающим тканям. Доказан факт того, что наддесневая биопленка состоит, в основном, из грамположительных микроорганизмов: *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacilli*; в то время как поддесневая – из грамотрицательных: *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Campylobacter* spp., *Capnocyto phaga* spp., *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*. И в том, и в другом случаях сообщества клеток могут создавать высокие концентрации метаболитов, например, кислот, аммиака, пероксида водорода, оксидантов, диоксида углерода и др., которые влияют как на видовой состав внутри микроколонии, так и на организм в целом [393].

Инфекционные факторы разной природы являются условием возникновения и протекания хронического пародонтита на фоне иммунной деформации местных механизмов защиты ротовой полости [30]. Принято считать, что деструктивные процессы в пародонте связаны с патогенным действием сравнительно небольшой группы бактерий, среди которых *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* [69, 152, 186, 302, 318, 327, 487, 492, 498].

В современной медицине остается спорным вопрос о необходимости полного и окончательного удаления биопленки из полости рта, образование которой является процессом длительным и обладает защитной функцией [121]. Таким образом, снижение количества микроорганизмов методом нарушения целостности структуры и восстановления микробиоты посредством гигиены полости рта является необходимым компонентом [72, 73, 79, 434]. Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что биопленки занимают важное место в вопросе происхождения заболеваний полости рта, которые могут вызывать системные заболевания человека [392].

Возникновение повторных случаев внедрения и транслокации пародонтопатогенов вызывает состояние эндотоксикоза [241], активизирующее выработку антител, организацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), их закрепление в тканях пародонта и стимуляцию системы комплемента с развитием аутоиммунного воспаления [132].

Этапы колонизации и альтерации пародонтального комплекса в клинических условиях способны протекать синхронно.

Персистенция пародонтопатогенных бактерий в маргинальном пародонте, костной ткани альвеолярного отростка может преобразовываться в бессимптомное сожительство с минимальными клинико-лабораторными проявлениями пародонтальной патологии, имеет форму хронического пародонтита в латентной стадии, когда нарушаются коррелятивные связи соединительной ткани и эпителия пародонтального кармана [132].

Длительное пребывание возбудителей в пародонте опасно не только вероятностью обострения заболевания, но и риском субклинического течения воспаления, сохранением очага хронической инфекции, способствующей дальнейшей аллергизации организма и возникновению очагово-обусловленных заболеваний.

Гистоповреждающие субстанции (цитотоксины, ферменты, метаболиты), индуцирующие и модифицирующие воспалительную реакцию организма, придают микроорганизмам биоагрессивность и делают их потенциально способными преодолевать систему иммунной защиты, колонизировать пародонт, вызывать альтерацию его тканей, то есть формировать все звенья патологического процесса [336].

При невозможности локализовать и уничтожить патогенный агент, выделение цитокинов и медиаторов нарастает, и они в малых количествах проникают в кровоток [336].

При этом противовоспалительные цитокины держат под контролем интенсивность воспалительного процесса [15, 111]. На некоторое время воспалительные и противовоспалительные процессы уравнивают друг друга [210].

Если микроорганизмы и продукты инфекционной атаки не подавлены, выработка провоспалительных цитокинов превышает возможности противовоспалительных цитокинов, начинается их деструктивное воздействие на ткани организма [122, 123, 193]. Более результативным является использование иммуностропных препаратов локального действия после гигиены полости рта [80].

В развитии пародонтита отдельная роль отводится наличию вирусов в организме, в частности, вируса простого герпеса и цитомегаловируса.

Известно, что герпетическая инфекция – пожизненная оппортунистическая инфекция, которой инфицированы более 90 % населения мира [93, 422]. Простой герпес – вирусное заболевание, возникающее у людей обоих полов во всех возрастных группах. К 13–14-

летнему возрасту уже 70–83 % людей инфицированы вирусом простого герпеса. ДНК-содержащий дерматонейротропный вирус поражает слизистую оболочку [204]. Иммунные механизмы организма сдерживают реактивацию вируса и предупреждают его клиническое проявление у иммунокомпрометированных пациентов [3, 132, 148, 151, 176].

В зарубежной литературе представлены обширные данные о роли членов семейства *Herpesviridae* в развитии тяжелых форм пародонтита [520]. Возникает вопрос о влиянии вирусных инфекций на прогрессирование деструктивных процессов пародонта [178, 477, 493]. Выделение бактерий из пародонтального кармана сочетается с герпес-ассоциированным повреждением пародонта [450, 459, 500].

Несостоятельными оказываются механизмы неспецифической иммунологической резистентности. Преобразование латентной формы в активную вирусную инфекцию зачастую может приводить к транзиторной локальной иммуносупрессии и объяснить природу периодического прогрессирования деструктивных процессов в пародонте.

По мнению некоторых исследователей (Hajishengallis G., 2012; Slots J., 2015; Nasiuk P., 2016), при простом герпесе основную роль выполняют клеточные параметры иммунитета, поскольку NK-клетки занимают значимую позицию в противомикробной защите. Организм реагирует на липопротеиды вируса, продуцируя цитотоксические Т-лимфоциты (CD8), а также Т-хелперы (CD4), активирующие В-лимфоциты с последующей продукцией специфических антител [378, 473, 500].

На практике диагноз «Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса» по МКБ 10 выставляется на основании анамнестических, клинических проявлений патологии, результатов лабораторных исследований. Противоречивы данные об этиологической роли вирусной инфекции в развитии генерализованного пародонтита. Одним из значимых вопросов при исследовании механизмов развития хронического генерализованного пародонтита является активность герпес-вирусов.

Патогенетический механизм генерализованного воспаления, по мнению Фролова В.А. (2012), может протекать по двум нижеописанным направлениям, представляющим из себя цепь следующих событий:

1. Действие повреждающего фактора → синтез и экспрессия медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов → развитие воспалительного очага → выработка противовоспалительных цитокинов → локализация и затухание воспалительного очага.

2. Действие повреждающего фактора → повторная атака повреждающего фактора → каскад экспрессии провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления → системный прорыв провоспалительных цитокинов → генерализованное воспаление [168].

Повторные обострения пародонтита характеризуются нагноением, значительным увеличением объема воспалительного экссудата, сдавлением тканей и прогрессированием альтерации. Гнойное воспаление чаще всего заживает вторичным натяжением, с образованием соединительнотканного рубца, что является необратимым процессом. Полного восстановления тканей не происходит, что может быть причиной повторного обострения и меньшей эффективности медикаментозного воздействия на ткани пародонта.

1.2 – Иммунологические нарушения при хронических воспалительных заболеваниях пародонта

1.2.1 – Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита

Для обеспечения прямого взаимодействия рецептора с компонентами микроорганизмов или их продуктами необходимы TLR – это трансмембранные гликопротеины I типа с внеклеточным доменом, представленным повторяющимися последовательностями с высоким содержанием лейцина. Третичная структура внеклеточного домена отвечает

за специфичность связывания с определенными PAMP. TLR играют важную роль в обеспечении защиты против патогенов, что связано с экспрессией рецепторов иммунными и неиммунными клетками, особенностями в распознавании лигандов и, наконец, экспрессией ряда активных молекул, в т.ч. цитокинов, играющих важную координирующую роль в развитии воспаления [57, 362, 394].

Исследования показали, что TLRs экспрессируются на клетках врожденного иммунитета [57]. Также известно, что данные рецепторы находятся на клетках пародонта [374, 426, 483]. Показано, что снижение экспрессии TLRs и/или ингибирование внутриклеточных сигнальных путей может приводить к локальным иммунодефицитным состояниям и к нарушению баланса макроорганизма и нормофлоры. Эпителиальные клетки пародонта экспрессируют целый спектр TLRs – TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR9 и, следовательно, распознают множество микроорганизмов [426, 489].

Эпителиальные клетки постоянно экспрессируют рецепторы TLR2 и TLR4. Известно, что при развитии локального воспаления экспрессия распознающих структур врожденного иммунитета значительно увеличивается [64]. По данным литературы известно, что в здоровых тканях пародонта отмечается незначительная экспрессия TLR2 и TLR4, в то время, как у пациентов с хроническим пародонтитом обнаруживается рост показателей TLR2 и TLR4. Сообщается, что TLR2 и TLR4 могут экспрессироваться не только в эпителиальных, но и в других клетках пародонта: максимально в клетках соединительной ткани, прилежащей к эпителию кармана у пациентов с тяжелой формой пародонтита. Ткани пародонта постоянно контактируют с микробами, присутствующими в ротовой полости. Компоненты бактерий активируют TLR-опосредованные сигнальные пути, которые играют важную роль в реакциях врожденного иммунитета и в поддержании ткани пародонта в здоровом состоянии. По данным Maheaswari R. с соавторами, известно, что активация эпителиальных

клеток опосредованно через TLRs приводит к выработке цитокинов, β -дефенсинов и других противомикробных пептидов [452].

Здоровье пародонта обеспечивается балансом противомикробных механизмов (цитокины, ПМП, клеточные компоненты иммунитета) и условно-патогенной нормофлоры. В случае нарушения целостности слизистых оболочек микроорганизмы внедряются в подслизистую и контактируют с TLRs, которые находятся на макрофагах, фибробластах, остеобластах и дендритных клетках [491].

Активация вышеперечисленных клеток приводит к продукции провоспалительных цитокинов, к развитию воспаления и инфильтрации тканей пародонта иммунными клетками. Избыточная выработка эффекторных молекул врожденного иммунитета (провоспалительных цитокинов) приводит к постоянной активации TLRs-опосредованных механизмов и к разрушению тканей пародонта. Дальнейшее развитие воспаления приводит к разрушению соединительной ткани и кости [443].

Помимо распознающих структур (TLRs) в патогенезе пародонтита также значительную роль играют такие факторы врожденного иммунитета, как цитокины и противомикробные пептиды.

Цитокины управляют врожденным иммунитетом, который обеспечивает немедленную защиту тканей организма, а также передают сигнальную информацию для реализации ответов адаптивного гуморального и клеточного иммунитета [112, 412, 438]. Среди цитокинов в особую группу выделяют фактор некроза опухоли α (TNF α) – провоспалительный цитокин с широким спектром активности [413]. TNF α принимает участие в вазодилатации, адгезии и активации лейкоцитов, регулирует процессы коагуляции, способствует оксидативному стрессу. При повышенной выработке на локальном уровне цитокин может повреждать ткани пародонта, а на системном – приводить к септическому шоку [337, 530].

Таким образом, при агрессии патогенов в тканях пародонта происходит развитие воспаления, направленного на ликвидацию патогена, в котором

ключевую роль в активации врожденного иммунитета играют рецепторы TLR, а координирующую роль – цитокин TNF α , IL1, IL6, IL12 и другие [366, 368, 404, 427, 436, 529]. Баланс в воспалительных реакциях обеспечивается не только провоспалительными цитокинами, но также противовоспалительными, среди которых можно выделить IL10 и TGF β [439, 481]. Основная роль данных цитокинов – супрессировать гиперактивацию механизмов врожденного иммунитета, а также обеспечить толерантность к условно патогенным микроорганизмам [336, 408]. Zhang Q. с соавторами, представили данные о том, что IL10 благодаря своему противовоспалительному действию может способствовать сохранению костной массы за счет ингибирования остеокластической костной резорбции и регуляции остеобластов костного формирования [340, 367, 430, 440].

В ткани пародонта особую роль играют такие гуморальные факторы врожденного иммунитета, как противомикробные пептиды. У человека обнаруживают дефенсины и кателицидины. Дефенсины человека разделяются на две группы: альфа-дефенсины и бета-дефенсины. Бета-дефенсины (HBD) экспрессируются эпителиальными клетками слизистых оболочек [346]. В тканях пародонта выявляются HBD-1 и HBD-2, которые локализованы в эпителии десневой борозды [372]. Исследования показали, что HBD-2 обладают не только прямым противомикробным действием, но и регуляторным. К примеру, HBD-2 могут активировать хемотаксис незрелых дендритных клеток, Т-клеток иммунной памяти и моноцитов [112].

Известно, что при пародонтите в ткани пародонта наблюдается повышенная экспрессия HBD-2 относительно экспрессии HBD-1, тогда как уровни экспрессии HBD-1 и HBD-3 сопоставимы. Некоторые исследования показали неравномерность экспрессии HBD-1 в различных участках ротовой полости. Повышенные исходные уровни экспрессии HBD выполняют защитную роль против микроорганизмов, которые участвуют в патогенезе хронического пародонтита. По данным литературы известно, что HBD-1 и HBD-2 экспрессируются на высоком уровне в тканях десны, пораженной

хроническим пародонтитом. Abiko Y., с соавторами, показал повышенные уровни HBD-1, но количества дефенсина было недостаточно для того, чтобы противостоять инфицированию и разрушению пародонта [339].

Воспалительные повреждения полости рта без инфицирования микроорганизмами также сопровождаются повышенной экспрессией HBD-1. Известно, что провоспалительные цитокины могут усиливать экспрессию HBD-1 в поврежденных воспалением тканях как при бактериальном воздействии, так и без инфицирования. HBD-1 могут стать терапевтическим агентом при лечении заболеваний эпителия полости рта, в том числе хронического пародонтита.

Известно, что при пародонтите может происходить гиперактивация врожденного иммунитета, что, в свою очередь, приводит к образованию периваскулярного воспалительного инфильтрата, в котором доминируют Т-клетки и макрофаги. В том случае, когда данный механизм оказывается неспособным сдержать натиск бактерий, при участии плазматических и В-клеток начинают появляться повреждения ткани. Плазматические клетки продуцируют антитела, которые взаимодействуют с инфекционными агентами, но этих факторов может быть недостаточно, и в этом случае происходит разрушение соединительной и костной тканей (*рисунок 1*) [456].

В случае нарушения целостности барьера слизистых оболочек и кожи происходит проникновение микроорганизмов в подслизистую, где микробные PAMPs взаимодействуют с распознающими структурами врожденного иммунитета и активируют клетки. Так, в результате вышеперечисленных процессов, фибробласты десны начинают продуцировать провоспалительные цитокины, происходит разрушение ткани и резорбция кости. Параллельно с этим TLR-активированные фибробласты продуцируют протеиназы, которые также приводят к разрушению тканей пародонта [387].

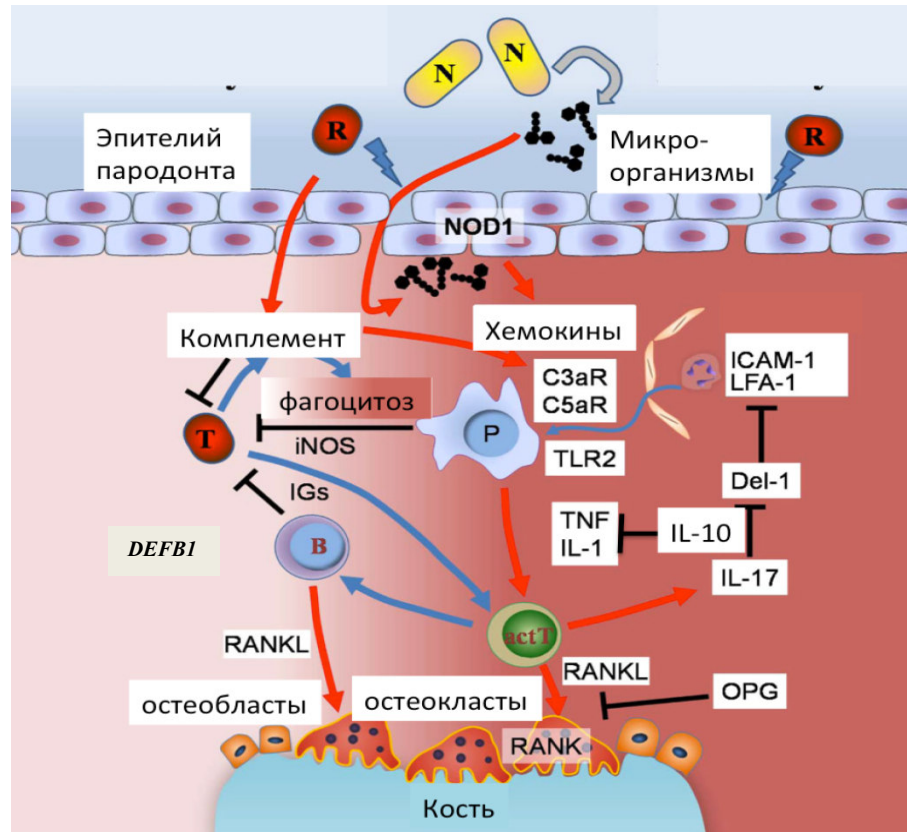


Рисунок 1 – Иммунологические механизмы при хроническом пародонтите

(модифицированный рисунок Yizu Jiao, Mizuho Hasegawa, and Naohiro Inohara. Emerging roles of immunostimulatory oral bacteria in periodontitis development Trends Microbiol. 2014 March; 22(3): 157-163) [445]

Опосредованно через дендритные клетки происходит запуск иммунного ответа по типу Th1 или Th2 [425]. Далее происходит процесс разрушения ткани десны, нарушается полноценное прикрепление соединительной ткани к зубу, эпителиальные клетки пролиферируют вдоль поверхности корня зуба, что приводит к углублению пародонтального кармана. В случае, если данный процесс продолжается, это ведет к потере зуба.

Исследования последних лет убедительно показали, что хотя заболевания пародонта локализованы в тканях, окружающих зуб, другие, более отдаленные ткани, также могут подвергаться повреждениям в случае попадания патогенов в кровяное русло [476, 375, 468].

1.2.2 – Адаптивный иммунитет при пародонтите

Известно, что адаптивный иммунный ответ активируется практически сразу после нарушения целостности эпителиального барьера со всем его защитным арсеналом, включающим механическую защиту, противомикробные пептиды и другие компоненты. В развитии этого ответа ключевая роль принадлежит цитокинам и интерлейкинам, которые выполняют информационные функции межклеточных посредников. Существует мнение о том, что адаптивный иммунный ответ на внедрившуюся инфекцию регулируется балансом наборов цитокинов, вырабатываемых клетками Т-хелперами – Th1 и Th2. Дифференцировка этих двух классов клеток предопределяется рядом факторов, включая природу антигена, его количество, способ попадания в организм, тип задействованных антиген-презентирующих клеток, а также вовлеченными в процесс ко-стимулирующими молекулами. Принято считать, что IL18 совместно с IL12 являются теми цитокинами, которые способны усиливать созревание и дифференцировку наивных Т-клеток в клетки Th1.

В одних исследованиях демонстрировалось уменьшение Th1-ответа при пародонтите, тогда как в других – отмечалось его увеличение. В некоторых исследованиях было обнаружено доминирование Th1-ответа над Th2, в то время как имеются публикации, в которых указано на преобладание Th0-клеток в поврежденных пародонтитом тканях [484, 384, 405, 510]. Столь противоречивые экспериментальные данные затрудняют формирование конкретных представлений о механизмах адаптивного иммунного ответа при пародонтите и, естественно, определяют необходимость проведения последующих исследований в этом направлении [442].

В воспаленных тканях пародонта присутствуют как Т-, так и В-клетки. Помимо них, здесь находятся лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, которые мигрируют в область очага воспаления под воздействием

различных концентраций хемокинов и цитокинов. Интерферон- γ (INF γ), продуцируемый Т-клетками в ходе Th1-ответа, усиливает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. Однако если в области поражения имеется IL4, продуцируемый в ходе Th2-ответа, то активируются В-клетки и начинается выработка антител. Исследования подтверждают мощные атаки антител против различных бактериальных антигенов. Защитная роль местного продуцирования антител подтверждается обнаружением их повышенной концентрации в жидкости зубодесневой борозды [262, 405]. Некоторые исследователи предполагают, что в ходе хронической стадии пародонтита «вброс» антител в очаг повреждения носит защитный характер, помогая освобождаться от бактерий и останавливая развитие заболевания [510].

Как уже было отмечено выше, воспаление тканей пародонта обусловлено воздействием патогенных пародонтальных бактерий и характеризуется присутствием больших количеств В-клеток, плазматических клеток, а также значительного количества Т-клеток и различных концентраций цитокинов, продуцируемых клетками Th1 и Th2. В отношении роли в развитии пародонтита наиболее изученными из всех Т-клеток являются регуляторные Т-клетки. В различных исследованиях в воспаленных тканях пародонта обнаруживались такие маркеры этих клеток, как CD4, CD25, CTLA4, мРНК как фактор транскрипции Foxp3, а также целый ряд цитокинов и хемокинов, таких как IL10, IL4, IL17, TGF β , и RANKL [441]. Увеличенное количество регуляторных Т-клеток было также обнаружено непосредственно в воспалительном инфильтрате десны пациентов с хроническим пародонтитом, что также указывает на роль этих клеток в патогенезе заболеваний пародонта [484]. Однако точная функция Treg клеток в развитии пародонтита, впрочем, как и большинства других молекулярных и клеточных участников этого патологического процесса, пока остается неизвестной. Ее раскрытие в будущем может дать ключ к лучшему

пониманию этого заболевания и, соответственно, более эффективному его лечению.

Секреторный и сывороточный IgA – показатель адаптивного иммунитета.

Хронизированный воспалительный процесс в пародонте зачастую сопровождается изменением гуморальных и клеточных параметров иммунитета. Специфическим фактором защиты служит IgA, который определяется в смешанной нестимулированной слюне и в сыворотке крови.

Секреторный IgA блокирует присоединение бактерий к слизистой оболочке, противодействует энтеротоксину, активирует процессы фагоцитоза и систему комплемента.

Увеличение концентрации секреторного IgA свидетельствует о сенсibilизации тканей токсинами микроорганизмов. Значительное снижение или полное отсутствие секреторного IgA в слюне наблюдается у пациентов с тяжелым пародонтитом [46, 286, 446].

Снижение концентрации IgA свидетельствует о недостаточности гуморальных и локальных механизмов иммунитета. Увеличение содержания сигнализирует о протекании инфекционных процессов (паразитарных, бактериальных, грибковых) [205, 241, 277].

Сывороточный IgA располагается во фракции гамма-глобулинов, и занимает 10–15 % в общем числе всех растворимых иммуноглобулинов. В сыворотке крови IgA встречается преимущественно в виде мономерных молекул [271].

Известно, что большее количество IgA (секреторный IgA) располагается не в сыворотке, а на поверхности слизистых оболочек. Также содержится в молоке, слюне, желчи, моче, в бронхиальном, слезном и желудочно-кишечном секрете (бронхиальном, цервикальном и т.д.).

Дефицит IgA (врожденный или приобретенный) может наблюдаться при повторных инфекциях, аутоиммунных нарушениях и аллергии.

Определение взаимосвязи между уровнем IgA и наличием пародонтита у пациентов требует отдельного рассмотрения, так как является показателем работы механизмов иммунитета на локальном уровне [203].

Роль врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе пародонтита подтверждена во многих отечественных и зарубежных публикациях. Известно, что количество и качество иммунологических факторов напрямую связано с генами, которые кодируют их продукты, о чем подробнее будет изложено далее.

1.3 – Роль иммуногенетических факторов в развитии пародонтита

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что пародонтит является мультифакториальным заболеванием. Существует гипотеза о влиянии генетических факторов на риск развития заболеваний пародонта. Генетические полиморфизмы – однонуклеотидные замены (SNP) – являются наиболее частым вариантом спонтанных точечных мутаций. Встречаются в ДНК примерно каждые 200–300 пар и наблюдаются у значительной части популяции – более чем у 1 %. В человеческом геноме обнаружено более 10 миллионов SNP, среди которых приблизительно 5 миллионов находятся в смысловой части генома (экзонах, промоторах и др.). Для молекулярной диагностики наследственных заболеваний они представляют определенный интерес, поскольку могут приводить к замене в полипептидной цепи одной аминокислоты и влиять на функциональную активность белкового продукта, способствуя тем самым развитию заболеваний [47, 59, 357, 434]. Считается, что основную роль в генезе мультифакториального заболевания играет комбинация из нескольких SNPs [509].

Как указывалось ранее, в патогенезе пародонтита одну из ключевых ролей играет врожденный иммунитет. Известны ассоциации некоторых SNPs с уровнем экспрессии генов врожденного иммунитета во время воспаления,

что приводит к изменению иммунного ответа на патоген и, как следствие, к хронизации пародонтита [363, 402].

Особое место среди факторов иммунитета занимают цитокины и баланс про- и противовоспалительных цитокинов, которые имеют большое значение при пародонтите [343, 353, 414]. Принято считать, что полиморфные маркеры в генах *CD14* и *TNF α* могут быть ассоциированы с метаболическими нарушениями в системе соединительной ткани и деструктивными процессами в кости [352, 382]. Так, полиморфизмы *C(-260)T* в гене *CD14* и *G(-308)A* в гене *TNF α* ассоциированы с высоким риском развития хронического воспаления в тканях пародонта. При наличии хронического генерализованного пародонтита в зубодесневой жидкости определяется повышение провоспалительных цитокинов *TNF α* , *IL1 β* , *IL6*, *IL1 α* и снижение – *IL10*. В исследованиях М.М. Jazi, с соавт., 2013, показано, что к протективным маркерам хронического пародонтита относятся специфичность *DRB1*04* и аллель *DQA1*0101*, которые ассоциированы с устойчивостью к различным формам данной патологии [424].

Так, в литературе большое внимание уделяется изучению полиморфизмов в генах провоспалительных цитокинов *IL1*, *IL6*, *TNF α* , участвующих в развитии воспалительной реакции, и повышенный уровень которых в тканях пародонта связывают с резорбцией кости [342, 354, 419, 428].

Luca Scapoli, с соавт., 2012, проводили генетические исследования в итальянской популяции. В общей сложности было исследовано шесть единичных нуклеотидных полиморфизмов из пяти генов-кандидатов: *IL1 α* , *IL1 β* , *IL6*, *IL10* и рецептора витамина D у пациентов с пародонтитами. Была выявлена ассоциация гетерозиготного варианта маркера *rs1800795* (ген *IL6*) с пародонтитами (значение $p = 0,01$). Также было показано, что гетерозиготные варианты полиморфизмов в генах *IL10* и *IL6* – это факторы риска хронического пародонтита в итальянской популяции, относительно маркеров в генах *IL1 α* , *IL1 β* и рецептора витамина D достоверных ассоциаций

определено не было [358, 429, 433, 495, 514]. Yan Y., 2014, исследовал ассоциацию полиморфных маркеров в гене IL1 с пародонтитом посредством мета-анализа. На основе имеющихся в настоящее время доказательств, C-511T (ген IL1 β) не ассоциирован с риском развития хронического пародонтита [356].

Показана ассоциация полиморфных маркеров в гене *TNF α* с развитием пародонтита. Ген этого цитокина расположен на 6 хромосоме в локусе, внутри кластера генов III класса HLA в позиции 6p21.3 и является одним из самых полиморфных генов. Наиболее значимыми для человека являются замены гуанина на аденин в положениях -308 и -238, поскольку данные SNP влияют на уровень экспрессии цитокина [272, 416]. Известно, что A аллель гена *TNF α* (-308) ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями (сахарный диабет I типа, системная красная волчанка) и повышенным уровнем циркулирующего цитокина по сравнению с носителями G аллели. Это вызвано локализацией в промоторной области, что сказывается на возможности транскрипционных факторов связываться с этой частью гена и, таким образом, влиять на скорость транскрипции. Аллель A гена *TNF α* (-308) является более сильным активатором транскрипции с 6–7-кратным повышением индуцируемого уровня транскрипции гена *TNF α* . Наряду с этим, другой полиморфный вариант гена – аллель A *TNF α* (-238) – ассоциирован с пониженной продукцией TNF α [59, 434].

По мнению Chen X., 2015, интерес представляют полиморфные маркеры в гене хемокина IL8 -251A/T (rs4073) и -845T/C (rs2227532) и их ассоциация с пародонтитом. Так, было показано, что в бразильской популяции -251A/T и -845T/C полиморфизмы ассоциированы с риском развития пародонтита, а аллель T (-251A/T) является фактором риска развития пародонтита у азиатов [485].

Shivaprasad B.M., с соавт., 2015, провели анализ связи однонуклеотидного полиморфизма (SNP) и содержания IL29 в зубодесневой жидкости и в плазме крови у пациентов с пародонтитом. Концентрация

цитокина IL29 в зубодесневой жидкости и в плазме крови была выше у пациентов с пародонтитами (114.17 ± 95.07 пг/мл и 149.69 ± 109.90 пг/мл соответственно), чем в группе сравнения (47.50 ± 37.75 пг/мл и 54.52 ± 37.53 пг/мл). При анализе полиморфного маркера rs30461 было показано, что разница в распределении аллелей и генотипом не была статистически значима [497].

Shih Y.S., 2014, было высказано предположение, что полиморфные факторы в генах цитокинов могут быть ассоциированы с предрасположенностью к пародонтиту в тайваньской популяции. Выявляется существенная связь между типом пародонтита и имеющим аллель А или G в CCL5-403 полиморфизмом [360].

Наибольший интерес представляет изучение полиморфизмов в генах TLR, поскольку рецепторы играют важную роль в активации врожденного иммунитета и изменения в генах могут привести к снижению ответа на патогены и, соответственно, к повышению восприимчивости к инфекциям.

Однако одним из наиболее перспективных направлений в исследованиях является изучение гена TLR2, который способен распознавать широкий спектр патогенов и изменение которого, как многие исследователи полагают, может привести к развитию тяжелых инфекционных патологий, таких как туберкулез и лепра. Ген *TLR-2* локализован на 4q32 хромосоме и состоит из 3 экзонов. Известно 89 SNPs гена TLR2, из которых 5 SNPs заменяют аминокислоты 643–784 в пределах TIR домена, что является критичным для сигнального пути и димеризации. Но только два полиморфизма связывают с уменьшением активации NFκB, а, следовательно, и с повышением восприимчивости к инфекции. Первый смысловой *TLR2* SNP заменяет аргинин (Arg; R) на триптофан (Trp; W) в позиции 677. Данный полиморфизм связан с отрицательной мутацией Pro681His гена TLR2, которая блокирует связывание сигнальной молекулы MyD88 с TLR2 [361].

Второй функциональный вариант TLR2 заменяет аргинин (Arg) на глутамин (Gln; Q) в позиции 753. Полиморфизм *TLR-2 Arg753Gln* снижает

фосфорилирование тирозина, димеризацию с TLR6 и связывание с сигнальными молекулами Mal и MyD88, что ведет к уменьшению клеточной активации в ответ на бактериальные пептиды, а значит, снижает иммунный ответ. Так, приводятся данные, что мутация Arg753Gln предрасполагает к угрожающей жизни стафилококковой инфекции [420].

Таким образом, в результате конформационных изменений в TIR-домене и нарушения передачи сигнала с TLR2 происходит снижение выработки провоспалительных цитокинов и активное распространение инфекции среди носителей редкого аллеля по сравнению с носителями аллеля дикого типа [56].

Известно, что единичные замены в *TLR4* (*Asp299Gly* и *Thr723Gly*) и *TLR2* (*Arg677Trp* и *Arg753Gly*) ассоциированы с риском развития гиперактивности иммунитета на эндотоксин в ткани пародонта. В других исследованиях такой ассоциации не было обнаружено, вероятно, это можно объяснить тем, что исследования проводили в различных популяциях.

Другие исследования указывали на сильную ассоциацию между мутациями в TLR4 и хроническим пародонтитом, (но не острым пародонтитом). Ассоциации между мутациями TLR2 с хронической и острой формами пародонтита обнаружено не было. Важность функции TLR4 в предрасположенности к заболеванию пародонта также подтверждается исследованиями, которые показали, что полиморфизм TLR4 чаще наблюдается в объединенной группе пациентов с хроническим и острым пародонтитом, чем в группе здоровых людей. Ассоциированность не проявлялась, если группы с острым и хроническим пародонтитом рассматривались отдельно. Эти специфические (missense) мутации TLR-2 и TLR4 не обнаруживались у представителей японской популяции. Однако другие формы полиморфизмов TLR2 и TLR4 были ассоциированы в этой группе с пародонтитами средней и тяжелой формы. Кроме того, исследование представителей популяций турок и чехов также не выявили

ассоциации полиморфизмов TLR2 и TLR4 с предрасположенностью к хроническому пародонтиту [388, 399, 452, 473].

Хотя, как было указано выше, ряд исследований показал ассоциацию между полиморфизмами TLR4 и пародонтитом. В то же время, по другим исследованиям, однонуклеотидная замена *TLR4* (*Asp299Gly*) может быть протективной, т.е. ассоциирована со здоровым пародонтом. Интересно отметить, что данный полиморфизм также ассоциирован с защитой против системных воспалительных заболеваний: атеросклероза и др. [522, 388].

Nipun Ashok, 2014, также подтвердил, что пародонтит – это многофакторное заболевание с микробным зубным налетом в качестве основного этиологического фактора. Однако на проявление и прогрессирование пародонтита влияют социальные, системные, поведенческие и генетические факторы. Данное исследование представляло анализ генетических полиморфизмов в toll-подобном рецепторе 9 (TLR9) в гене TLR9 (-1237C/T) и его ассоциации с хроническим генерализованным агрессивным пародонтитом [523].

Не было выявлено значительных различий в генотипе аллеля частоты генетического полиморфизма TLR9 (-1237C/T) между обобщенной группой пациентов с агрессивным и хроническим пародонтитом и здоровыми лицами индийской популяции.

В литературе имеются единичные и противоречивые сообщения об исследованиях, касающихся ассоциации полиморфных маркеров в генах, белковые продукты которых участвуют в иммунных реакциях с риском развития заболеваний пародонта [435, 507, 528]. Практически нет данных о маркерах в генах противомикробных пептидов (дефенсинов), которые являются одними из основных факторов защиты слизистой ротовой полости [359].

Российские исследователи подтверждают взаимосвязь полиморфизма некоторых генов кандидатов с локальными показателями иммунитета в тканях полости рта при хроническом генерализованном пародонтите.

Выявлена роль полиморфизмов гена рецептора кальцитонина и $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа в патогенезе хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением. В работах Зориной О.А., 2013, определена взаимосвязь аллелей генов некоторых цитокинов со скоростью прогрессирования процесса и тяжестью пародонтита [42, 268]. Научные работы Атрушкевич В.Г., 2012, посвящены генетически обусловленным нарушениям минерального обмена как фактора риска развития хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением [58].

В исследовании Bartova J., 2015, полиморфизм (-590 C/T) IL4 взаимосвязан с развитием пародонтита [513]. По мнению Borilova-Linhartova, 2015, полиморфизм аполипопротеина E не ассоциирован с пародонтитом в популяции чехов [348]. Взаимосвязь IL1 с пародонтитом была подтверждена и в работах Lavu V., 2013 и Puri K., 2015 [479, 364]. В популяции ливийцев определен маркер развития пародонтита в виде однонуклеотидного полиморфизма rs 731236 гена рецептора витамина D. SNP генов TBX21-1993 T/C и BRiNP3 также взаимосвязаны с пародонтитом в работах Cavalla, 2015 и P.L. Casado, 2012 [508, 475]. При этом в выводах Mendonca S.A., 2015, отмечается, что полиморфизм IL1 β (3954C > T) не может быть представлен в качестве этиологического фактора пародонтита [505]. Han M.X., 2015, предполагает, что восприимчивость к пародонтиту контролируется паттерн-распознающими рецепторами (Pattern recognition receptors) [418]. Заключение мета-анализа Hu Y.Y., 2015, подтверждает, что полиморфизм IL1 β – 511C>T and +3954C>T не является фактором риска для агрессивного пародонтита [355]. Мета-анализ X.T. Zeng, 2015, свидетельствует о том, что генотип IL1 β – 511T не взаимосвязан с риском развития хронического пародонтита [456].

Число исследований полиморфизмов генов при пародонтите растет с каждым днем, но, несмотря на это, результаты остаются достаточно противоречивыми, что определяет дальнейшую необходимость в поиске маркеров.

Генетическая компонента заболевания пародонта возможно обусловлена суммарным действием специфических комбинаций аллелей нескольких генов с влиянием каждого. Предрасположенность к пародонтиту может быть идентифицирована и при анализе анамнестических данных, в которых имеет значение наличие биологических различий индивидов мужского и женского пола, разных конституциональных типов, иммунологических и биохимических характеристик.

Поиск генетических маркеров в генах врожденного иммунитета (TLR, дефенсинов, цитокинов) воспалительных заболеваний пародонта является актуальной задачей, поскольку получение таких данных позволит прогнозировать развитие и тяжесть пародонтита.

Таким образом, исследования ассоциаций SNP генов компонентов врожденного иммунитета дадут возможность выделить потенциальные маркеры риска развития заболевания и выявить болезнь на досимптомной стадии, что определит тактику эффективной терапии и профилактики.

Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение экспериментальных исследований на лабораторных животных [389]. Вследствие этого лечение заболеваний пародонта нужно проводить доступными средствами на различных стадиях развития патологии [265, 321, 324, 494].

Подводя итог, можно констатировать, что генерализованный пародонтит является инфекционно-индуцированным иммунным повреждением пародонтального комплекса с возможной генетической детерминированностью этого процесса.

Важным является своевременное назначение иммуотропных препаратов с учетом стадии процесса. Для определения эффективного применения лекарственных средств, необходимы дальнейшие исследования [183].

1.4 – Развитие хронических заболеваний пародонта – локальные проявления общей патологии

Большинство патологических процессов связано с состоянием центральных регуляторных систем организма, природой обменных процессов, структурой иммунной, эндокринной и центральной нервной систем. Исходя из этого, исследования заболеваний пародонта проводят с позиций целостного организма.

Зачастую изменение пародонта является сигналом, свидетельствующим о нарушении обмена веществ, возникновении заболеваний кровеносной, сердечно-сосудистой систем, расстройствах пищеварительного тракта, а также о кожных и венерических заболеваниях.

Структурное поражение пародонта при хроническом заболевании является результатом системных процессов, которые направлены на изменения гомеостатических процессов [161, 163].

Наличие хронических очагов инфекции в полости рта при генерализованных воспалительных заболеваниях пародонта, по мнению P. Bullon, с соавт., 2009, сопряжено с формированием вторичных иммунодефицитных состояний на фоне патологической активации свободно-радикального окисления липидов [457], белков, низкомолекулярных тиолов, сохраняющейся и при клинической ремиссии очаговой инфекции [236, 267].

Между возникновением хронических очагов пародонтогенной инфекции и заболеваниями внутренних органов существует тесное патогенетическое единство [139, 259], обусловленное обоюдными причинно-следственными взаимоотношениями, опосредованными иммунологическим дисбалансом, нарушением интерлейкиновой регуляции, свободно-радикальным повреждением органов и тканей, неполноценностью неспецифической резистентности организма [55, 62, 185, 308, 444, 512].

Состояние стоматологического здоровья, особенно лиц старшего возраста, тесно связано с уровнем общесоматического здоровья, что

оказывает влияние на качество жизни, на клинический и медико-социальный прогноз [9, 10, 74, 184, 431].

С каждым годом увеличивается число публикаций, подчеркивающих связь пародонтита с различными хроническими неинфекционными заболеваниями, расширяется спектр патологических состояний, взаимосвязь которых с пародонтитом подтверждается, изучается или подразумевается [260, 478].

К числу таких патологий относится сахарный диабет, соматические неинфекционные заболевания, биологическая взаимосвязь которых с генерализованным пародонтитом признана доказанной [376, 415, 426, 448, 407, 377], а также атеросклероз и ассоциированные с ним сердечно-сосудистые заболевания. Наличие тяжелого пародонтита увеличивает сердечно-сосудистый риск с 25 % до 91 % [85, 376, 448, 407].

Воспалительные заболевания пародонта влияют на атерогенез следующим образом: бактериальные эндотоксины высвобождаются из пародонтальных карманов в кровотоки, затем посредством провоспалительных цитокинов, создаваемых клетками-респондерами, образуют альтерацию и функциональное расстройство эндотелия сосудов, поддерживают воспалительные процессы и развитие атеросклероза коронарных артерий, а также вызывают липидную инфильтрацию сосудистой стенки [209, 525, 476, 445, 451].

Степень воспаления пародонта – непрямой диагностический маркер неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС) [209, 476, 26, 502, 470], желудочно-кишечных заболеваний, ревматоидного артрита [478], системной красной волчанки [398], заболеваний органов дыхания [403], хронических болезней почек [476], когнитивных расстройств, ожирения, метаболического синдрома [462, 457], некоторых видов рака [525, 341], лейкозов [407] и иммунных нарушений [9, 19, 276, 233].

Противоречивы данные об ассоциации хронического пародонтита с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями костно-суставной системы,

центральной нервной системой, аутоиммунными, онкологическими и другими болезнями [4, 444, 470, 474, 526].

Низка эффективность лечения больных гипотиреозом, имеющих хронический пародонтит. Данные заболевания взаимоотношают иммунную систему, что замыкает порочный круг.

Носительство условно-патогенных бактерий в ротовой полости ряд авторов называют важным фактором возникновения и прогрессирования различных соматических заболеваний [200, 298, 256]. Бактерии десневой борозды у лиц с практически здоровой ротовой полостью могут вызывать повреждения других органов и систем [75, 257, 390, 392, 517, 26, 421, 470, 403, 396].

Воспалительные заболевания пародонта на фоне хронического гастрита сопровождаются нарушением процессов клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки десны. Хронизации воспалительных изменений пищеварительного тракта способствует высокая апоптозная активность эпителия при снижении активности пролиферативных процессов [19].

Воспалительные заболевания пародонта являются репрезентативной клинической моделью системной патологии, ассоциированной с разнообразными полиморбидными комплексами внутренних заболеваний, являя собой пример сопряженности (сцепленности) локального воспалительно-дистрофического процесса с системными метаболическими, психосоматическими и иммунорегуляторными нарушениями [82, 236, 308]. Развитие хронического генерализованного пародонтита происходит на фоне сложных нарушений гомеостатического равновесия в организме.

Патогенетическая коморбидность (общность заболеваний пародонта и внутренних органов) требует единого системного подхода при оценке ее состояния и определения терапевтической тактики [160, 249, 524]. Профилактика и лечение пародонтита снижают риск развития системных

заболеваний и повышают эффективность их терапии [333, 512, 398, 468, 341, 467, 496].

Органы и ткани полости рта многие годы рассматривались как самостоятельная область с сугубо локальными стоматологическими проблемами. Не принимались во внимание многообразные нейрорефлекторные, гуморальные взаимосвязи органов полости рта и внутренней среды организма. Практически вся клиническая медицина сосредоточилась на изучении особенностей и многообразия тимусзависимых болезней, хотя человеческий организм представляет собой сложное, иерархическое, динамически самоуправляемое образование, стабильность существования и деятельность которого обусловлена одновременным функционированием целого ряда систем [309].

Взаимосвязь соматических заболеваний с пародонтитом позволяет оценить механизмы взаимного ухудшения заболеваний внутренних органов и органов в полости рта [41, 457, 376].

Таким образом, для того чтобы диагностировать пародонтит, специалисту требуется систематизировать связь между воздействием на развитие заболеваний пародонта местных факторов и общим здоровьем [297].

Часто необходим контакт стоматолога с другими специалистами с целью составления плана совместной комплексной терапии и проведения результативного лечения [7, 86].

Проблема диагностики пародонтита находится далеко за пределами стоматологической практики, что обосновано разнообразием клинических проявлений болезни и ее связью с заболеваниями других органов и систем. Поэтому появляется необходимость уточнения подхода к обследованию больных с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП).

Возникает потребность более детального рассмотрения вопросов анамнеза жизни, что требует системного подхода к оценке состояния организма и патологии в целом.

При изучении анамнестических данных врачи часто используют различные опросники [239, 264, 300, 313], в том числе анкеты, заполняемые пациентами. Исследователи считают, что при создании анкет необходим развернутый опрос с четко определенными акцентами на перенесенные заболевания, проводимое ранее лечение и исходы, учет медикаментозной нагрузки в течение жизни, вопросы, позволяющие оценить реактивность организма (температурные показатели в период болезни, продолжительность других острых эпизодов различных заболеваний и т.д.). Расширенный сбор анамнестических данных может стать залогом эффективной терапии и прогнозирования последующих заболеваний. В стоматологической практике эта проблема является актуальной и требует дальнейшего рассмотрения и усовершенствования.

1.5 – Современные методы терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта

В настоящее время в практическом здравоохранении используется классификация заболеваний пародонтита по МКБ-10, в которой выделяются хронический пародонтит (K05.3), локализованный (K05.30), генерализованный (K05.31). Для лечения воспалительных заболеваний пародонта применяется поэтапная терапия с комплексным подходом.

Используемые на практике принципы лечения больных с пародонтитом предусматривают одновременное решение нескольких задач:

- устранение этиологических факторов;
- купирование воспалительных процессов в пародонте [182, 306];
- предупреждение дальнейшего развития патологического процесса [409, 506];
- сохранение и восстановление функции зубочелюстной системы [486];
- предупреждение развития общих и местных осложнений;

- предупреждение негативного влияния на общее здоровье и качество жизни пациентов [172, 175].

Лечение представляет собой совокупность этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии [29, 155, 170, 177, 316]. Болезнь не претерпевает обратного развития, а лишь может быть стабилизирована [70, 117].

Выбор средств и методов лечения хронического пародонтита определяется степенью тяжести и особенностями клинического течения заболевания [76, 118, 119, 206, 263]. В комплексной терапии пародонтита применяют терапевтические (немедикаментозные и медикаментозные) [400, 516], хирургические, ортодонтические [247] и ортопедические способы лечения [196, 197, 292, 331, 518], направленные на ликвидацию воспаления в тканях пародонта, устранение пародонтального кармана, стимуляцию репаративного остеогенеза, восстановление функции зубочелюстной системы [115, 124, 141, 143, 162, 166, 167].

Медикаментозное лечение пародонтита является базовым или начальным этапом комплексного лечения заболеваний пародонта и направлено в первую очередь на устранение одного из этиологических факторов болезни – бактериальной биопленки и факторов, обеспечивающих ее аккумуляцию на зубе, и включает [188, 199, 208, 212, 215, 254]:

- проведение профессиональной и индивидуальной гигиены полости рта, контроль за ее выполнением; удаление над- и поддесневых зубных отложений [31, 101, 121, 294, 369];
- коррекцию и устранение факторов, формирующих воспалительные процессы в пародонте, таких как: нависающие края пломб, кариозные полости, клиновидные дефекты [222];
- устранение преждевременных контактов – функциональное избирательное пришлифовывание;
- назначение и/или проведение противомикробной и противовоспалительной терапии [126, 127, 137, 218, 223, 228, 410].

Хирургическое лечение проводится после предварительной подготовки в рамках базовой терапии и тщательной оценки полученных результатов. К хирургическим методам лечения пародонтита относится удаление зубов с подвижностью III степени, кюретаж, лоскутные операции, пластика уздечки, углубление преддверия полости рта. Выбор типа операции определяется глубиной пародонтальных карманов, состоянием всего пародонтального комплекса [133, 257, 401].

Ортодонтическое лечение направлено на устранение зубочелюстных аномалий и вторичных деформаций зубных рядов, стабилизацию патологических процессов в пародонте [128, 129, 383].

Ортопедическое лечение направлено на восстановление функции зубочелюстной системы, целостности зубных рядов, создание условий для функционирования зубочелюстной системы в компенсированном состоянии и включает в себя изготовление съемных и/или несъемных шинирующих ортопедических конструкций [81, 87].

Индивидуальность комплексного лечения для каждого больного обусловлена различием этиологических факторов, характером и степенью выраженности воспалительных, деструктивных и дистрофических изменений в тканях, а также данными клинико-лабораторных исследований [107, 252].

С целью профилактики обострения воспалительных заболеваний пародонта необходимо проведение поддерживающей терапии. Интервалы между курсами лечения определяются индивидуально и зависят от тяжести и клинической картины заболевания у конкретного пациента [521].

1.5.1 – Общие и топические методы лечения пародонтита (медикаментозные, хирургические, ортопедические, физиотерапевтические)

Фармацевтические средства для лечения заболеваний пародонта разнообразны. С одной стороны, необходимо воздействовать на патогенные

микроорганизмы полости рта, а с другой – на патогенетические звенья процесса в пародонте [48, 99, 180, 102, 391].

В комплекс медикаментозного лечения включены средства воздействия на локальное кровообращение [315, 322], центральную и периферическую нервную систему, усиление процессов регенерации [276, 482, 501]; общеукрепляющая, противовоспалительная, седативная, иммуномодулирующая [504] метаболическая терапия витаминно-минеральными комплексами [18, 20, 136, 179, 332].

При пародонтите имеют место сосудистые и микроциркуляторные нарушения в генезе. В связи с этим, назначают терапию, устраняющую спазм сосудов и улучшающую микроциркуляцию (ксантинола никотинат, галидор, гливенол) [49, 54, 191].

Широко используются в пародонтологии антисептические средства, такие как хлоргексидина биглюконат, йодиол, перекись водорода, антибактериальные препараты природного происхождения (сангвиритрин, хлорофиллипт, эктерицид, лизоцим) [36, 110, 503, 527].

Кроме микроорганизмов в воспалительных процессах пародонта значительно ухудшают ситуацию продукты тканевого и бактериального распада. С целью их расщепления и удаления из очага поражения используют протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, химопсин, рибонуклеазу).

Физические методы играют важную роль в комплексном консервативном лечении заболеваний пародонта [51, 281, 303]. Однако в комплексную терапию они могут быть включены только по окончании процесса устранения зубных отложений и после противовоспалительного лечения.

Применение различных физиотерапевтических методов направлено на оказание благоприятного влияния на гемодинамику, лимфо- и кровообращение, угнетение роста патологических грануляций, уменьшение

воспалительных и застойных явлений, увеличение обменных процессов, повышение сопротивляемости тканей [14, 17, 244, 329].

Как правило, физиотерапевтические процедуры проводятся на финальном этапе традиционной терапии. Физические факторы часто используются в комплексе с лекарственными средствами. В пародонтологии широко применяются массаж, гидро- и бальнеотерапия, электро- и светолечение [194, 314, 347, 447, 466]. Наибольшую популярность приобрел лекарственный электрофорез, под действием которого улучшается физиологическая активность тканей, что принято считать одним из механизмов биостимулирующего эффекта гальванизации [253].

Для достижения рассасывающего, антифлогистического и трофического эффектов назначают электрофорез глюконата кальция, гепарина, террилитина, лизоцима, трентала, витаминов С и РР.

Под действием дарсонвализации также обнаруживается улучшение вазомоторных реакций: проявляется активный тонус капилляров, артериол и венул, повышается циркуляция в артериальном и венозном руслах, исчезает спазм сосудов, активизируется тканевой обмен.

При обострении хронического генерализованного пародонтита средней и тяжелой степени, сопровождающегося гноетечением из пародонтальных карманов, рекомендована флюктуоризация [253].

Значительную роль в комплексной терапии заболеваний пародонта играет светолечение [515]. Широкое применение лазера эффективно в сочетании с хирургическими методами (кюретаж, гингивотомия, гингивэктомия) [100, 114, 130, 325]. С целью улучшения действенности метода применяются фотомеханические волны, которые создают условия для внедрения в биопленку полости рта фотосенситайзеров, моноклональных антител к возможным патогенам, конъюгированных и инкапсулированных в полимерные наночастицы [88, 195].

Также одним из методов светолечения является ультрофиолетовое облучение (УФО). Наиболее часто УФО используется в комплексном

общеоздоровительном аспекте [234, 287]. Обоснование применения УФО в физиотерапии объясняется его бактерицидным, противовоспалительным, болеутоляющим, эпителизирующим и регенерирующим свойствами.

Для прямого действия на патогенную флору пародонтальных карманов наиболее удобным является способ применения коротких УФ-лучей либо специального тубуса аппаратов ОН-7, ОКУФ-5М, либо переносного облучателя при широком обнажении десен с помощью зеркал-расширителей.

Известно бактерицидное действие УФ-лучей, особенно с длиной волны 253 нм. Это обуславливается их прямым действием на белковые компоненты микроорганизмов. Под бактерицидным действием прямых УФ-лучей находятся микроорганизмы с поверхности слизистой оболочки и те, что присутствуют в воздухе. В случае непрямого бактерицидного действия УФ-лучи возбуждают периферические нервные рецепторы, тем самым вызывая мощную афферентную импульсацию в центральную нервную систему из зоны воздействия, благодаря чему запускаются рефлекторные реакции, активирующие обмен веществ и лишаящие микроорганизмы способности к размножению, что приводит к их гибели.

Применение данного метода в стоматологии для облучения в труднодоступных местах, например, в пародонтальных карманах, невозможно.

Для использования ультрафиолетового облучения необходим кварцевый световод малого диаметра (до 200 мкм) достаточной гибкости, чтобы завести световод в труднодоступные места (полости) и осуществить антисептическую обработку. Подобный подход позволит упростить существующие процедуры лечения и исключить использование химических составляющих, тем самым снизив возможность возникновения побочных эффектов (аллергических реакций, раздражения слизистой оболочки полости рта).

К общему лечению принято приступать по окончании комплекса местных лечебных мероприятий на пародонте [142, 150, 173, 181, 211].

Антибиотики даже при системном применении (препараты – тетрациклин, аугментин, клиндамицин, метронидазол, ципрофлоксацин и др.), не говоря уже о их местном использовании (препараты – тетрациклиновое волокно, доксициклиновый гель, миноцин в микрокапсулах и др.) в настоящее время не способны обеспечить патогенетически обоснованный достаточный эффект [28,103, 150, 181, 310, 312, 381].

Оправданной при заболеваниях пародонта можно назвать витаминотерапию. Витамины и их комплексы с микроэлементами и другими биологически активными веществами обладают широким спектром действия, стимулируют механизмы защиты организма от чужеродной генетической информации, обладают иммуномодулирующим действием, способствуют улучшению обменных процессов и регенерации. Витаминные комплексы более продуктивны на этапе возникновения патологии пародонта. Наибольшую популярность в пародонтологии приобрели витамины группы С, А, Е, В [23, 299].

С целью улучшения обменных внутриклеточных процессов на уровне митохондрий за счет усиления продукции АТФ, назначают препараты метаболического действия – кофакторов и субстратов цикла Кребса (тиамин-пирофосфата в виде кокарбоксилазы, рибофлавинмононуклеотида, пантотоната кальция, липоевой кислоты) [171].

Прежде чем назначать иммунотропную терапию, необходимо провести анализ исходного состояния пациента и его иммунологического профиля с учетом противопоказаний. Имеются определенные противопоказания к иммунотропной терапии [344].

Безусловными противопоказаниями являются: беременность, гормональные расстройства, аллергические реакции, декомпенсированные заболевания внутренних органов [96].

Классические методы лечения заболеваний пародонта во многих случаях демонстрируют низкую эффективность из-за иммунологических нарушений [293, 311]. Именно на фоне дисфункционального состояния

иммунитета болезнь приобретает хронический характер, что обосновывает дополнение лечебного комплекса иммуотропными средствами [105, 144, 154]. Но использование иммуотропных препаратов имеет границы клинической эффективности, определяемые в том числе состоянием функциональных систем организма помимо пародонта [135]. Иммунотерапия заболеваний пародонта при этом должна реализовываться максимально осторожно [35, 138]. Нужен предварительный детальный анализ иммунологических данных и оценка возможности применения методов медикаментозной иммунокоррекции, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Необходимым условием достижения положительного терапевтического эффекта является взаимодействие пародонтологов и врачей общесоматического профиля [156, 334, 397, 511].

Несмотря на обширный арсенал используемых методов лечения заболеваний пародонта, распространенность данной патологии остается достаточно высокой. Поскольку существующие рекомендации лечения пародонтита, в первую очередь, направлены на снижение микробной нагрузки, как правило, возникает повторное обострение, что позволяет пациенту сомневаться в правильности и эффективности лечения в целом.

Недооценка роли иммунных механизмов приводит к неэффективности проводимой терапии, тогда как в процессах деструкции тканей пародонта значительная роль может принадлежать аутоиммунным механизмам, составляющим одно из патогенетических звеньев развития пародонтита [164, 335].

Таким образом, применение антибактериальных препаратов при лечении пародонтита приводит к подавлению не только патогенной микрофлоры, но и нормофлоры, что, в свою очередь, может ухудшить состояние макроорганизма в целом, несмотря на местное клиническое улучшение, которое является кратковременным. Поэтому рассмотрение вопросов использования иммуотропных препаратов в комплексном лечении

пародонтита, является актуальным.

1.5.2 – Иммуотропные методы терапии пародонтита

Использование в терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний только антибактериальных лекарственных средств не приводит к достижению желаемого эффекта, поскольку они лишь подавляют размножение микроорганизмов. Конечная элиминация возбудителей заболевания из организма осуществляется посредством факторов иммунитета [95].

В настоящее время резко возрос интерес к иммуотропным препаратам. В соответствии с определением Ярилина А.А. и Пинегина Б.В., 2009, иммуотропные препараты – это препараты, которые в зависимости от состояния иммунной системы, дозы и схемы назначения способны вызывать разнонаправленный иммунный ответ – повышать или понижать активность иммунологических показателей в зависимости от необходимости [96].

Анализ научной и патентной литературы показывает, что для местного применения используют иммуотропные препараты, такие как рекомбинантный IL-1 β , галавит, азоксимера бромид, бестим, ронколейкин, тактивин и другие. В качестве мазевых основ наиболее часто применяют полисахаридные гелевые основы, а также смеси полиэтиленоксидов, гидрогенизированные жиры и другие [97, 217, 224].

Одну из групп иммуотропных препаратов, имеющих широкое применение, составляют препараты бактериального происхождения. К ним относятся лизаты бактерий – бронхо-мунал, бронхо-ваксом, ИРС-19, имудон, а также ликопид и препарат рибомунил, содержащий рибосомы основных возбудителей респираторных инфекций *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*.

Имудон, благодаря специфическому антимикробному и противовоспалительному действию, увеличивает содержание лизоцима в

слюне, активизирует фагоцитоз, увеличивает количество В-лимфоцитов, стимулирует синтез антител. В форме таблеток для рассасывания он применяется для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки: фарингита, пародонтита, гингивита, стоматита [24]. Также известно использование имудона в форме мази при лечении сиалоденита, хронического тонзиллита [231, 229]. Кроме того, он используется в ортопедической стоматологии [98, 226].

Иммуотропные препараты микробного происхождения в организме человека способствуют усилению фагоцитоза и повышают продукцию провоспалительных цитокинов. В результате активируется образование Т-хелперов и Т-киллеров, увеличивается продукция антител [146, 240, 385].

Тактивин – первый отечественный тимический препарат, полученный из тимуса крупного рогатого скота и представляющий собой комплекс пептидов. К подобным препаратам относятся также тималин, тимоптин, тимостимулин и вилозен [153, 187]. За рубежом к данному классу препаратов принято относить тимостимулин, тимомодулин, тимуровак [96].

Тималин в комплексе с коллагеном и цитохромом С применялся в качестве ранозаживляющего средства в виде однослойных или двухслойных губок для местного лечения гнойных ран [216].

На основе тимопоэтина были созданы тимопентин, зарегистрированный за рубежом, и отечественный гексапептид иммунофан, включающий 32–36 аминокислотных остатков активного центра тимопоэтина [120].

Одним из направлений в разработке новых синтетических тимических иммуномодулирующих препаратов стало изучение активных компонентов комплекса пептидов и экстрактов из тимуса. Синтетический тимический иммуномодулятор тимоген, бестим состоит из аминокислот и наличием γ -пептидной связи с присутствием D-глутамина (в тимогене L-глутамин) [67].

Иммуотропные препараты тимического происхождения главным образом влияют на активность Т-лимфоцитов. При исходно пониженных

показателях данные препараты повышают количество Т-клеток и их функциональную активность [238].

Препаратами костномозгового происхождения являются миелопид, серамил, состоящий из комплекса биорегуляторных пептидных медиаторов – миелопептидов (МП), он обладает антибактериальной, противоопухолевой активностью [96]. По мнению Paknejad M., 2016, он оказывает влияние на Т-хелперы [490].

В работах Булгаковой А.И., 2013 и 2014, широко описаны препараты иммунокорригирующего действия (интерферон и миелопид), которые обеспечивали ускоренную ремиссию хронического генерализованного пародонтита за счет коррекции механизмов местного иммунитета: нормализации поглотительной активности фагоцитов, повышения содержания секреторного IgA при снижении иммуноглобулинов класса G, уменьшения в ротовой жидкости содержания провоспалительных цитокинов (TNF α , INF γ) и увеличения относительного содержания лимфоцитов с цитотоксической активностью (CD8, CD16) [33, 108, 34].

Тем не менее, препараты лейкоцитарного интерферона (ЛИФ) достаточно хорошо проявили себя в качестве средства иммунокоррекции при местном применении в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита [44]. Также использовался комбинированный препарат в виде геля для нанесения на десну, в состав которого входила натрия карбоксиметилцеллюлоза в сочетании с интерфероном и пробиотиком бактисубтилом [22, 50, 89, 96, 207].

Одним из центральных регуляторных цитокинов иммунной системы человека является IL2 или ронколейкин [96]. Ронколейкин способствует активации и индукции Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток, содержащих рецептор CD25. На другие клетки иммунной системы он действует опосредованно через цитокины, синтезируемые указанными клетками-мишенями.

Местное применение рекомбинантного IL-1 β в комплексной терапии пародонтита приводило к сокращению сроков лечения [24, 96, 131, 242, 217,

370], снижению активности воспаления в слизистой оболочке десны, восстановлению баланса цитокинового профиля – снижению концентрации IL1 β , INF γ , увеличению IL4, нормализации концентрации IgG, sIgA в слюне [274, 338, 349, 411, 437, 480].

Активность препаратов ронколейкин и рекомбинантный IL-1 β исследовали при локальной иммунокоррекции больных с одонтогенными, остеогенными и неодонтогенными флегмонами [131].

Последствием несвоевременного лечения пародонтита является потеря зубов, что диктует необходимость использования протезов. В работах Табакаевой В.Г., 2009, после наложения частичных съемных протезов при местном применении иммуномодулятора «Деринат» наблюдалось сокращение патологических изменений слизистой оболочки протезного ложа [237].

Галавит на гидрофильной основе в сочетании с бензокаином для местного применения использовали в терапии воспалительных заболеваний полости рта [2, 8, 250, 94].

Глутоксим в мазевой водорастворимой форме использовали для локальной коррекции гнойных ран челюстно-лицевой области. Под его действием на 3–4-е сутки лечения определялась активная регенерация пораженных тканей [224, 168].

По мнению Лукиной Л.В., 2007, применение иммуномодулятора гепон в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита приводило к восстановлению баланса цитокинового профиля, то есть снижению концентрации в содержимом пародонтальных карманов провоспалительных цитокинов (IL1, TNF α и INF γ); увеличению концентрации противовоспалительного IL4 [189].

Применение гепона в комплексной терапии быстро прогрессирующего пародонтита обеспечивало нормализацию цитокинового баланса экссудата пародонтальных карманов [187]. Высока эффективность местного применения гепона в виде мази.

Препарат азоксимера бромид обладает широким спектром фармакологического действия: иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным. Азоксимера бромид повышает способность нейтрофилов поглощать бактерии, способствует снижению повышенных и повышению сниженных уровней IL1, IL6 и TNF α , усиливает цитотоксическую активность NK-клеток, активирует резидентные макрофаги ретикуло-эндотелиальной системы, что приводит к более быстрой элиминации чужеродных частиц и повышает естественную резистентность [189, 153, 168, 305, 406].

Аскерова С.Ш., 2005, указала, что в результате применения азоксимера бромида при лечении больных с пародонтитом нормализовалось количество и качество Т- и В-лимфоцитов, а также лимфоцитов, экспрессирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов М и G, что отражало активную перестройку в В-клеточном звене иммунной системы [11].

В период обострения хронического генерализованного пародонтита у пациентов значительно повышалась эффективность лечения при использовании в комплексе терапевтических средств иммуномодулятора азоксимера бромида, иммобилизованного на коллагеновой губке. При проведении больным лечебного курса, включающего препарат противомикробного действия, сохраняется повышенный риск обострения воспаления. Применение азоксимера бромида снижает содержание лимфоцитов, несущих ранние и поздние маркеры активации CD25 и CD71 в крови больных ХГП.

В результате применения азоксимера бромида увеличивалось содержание в периферической крови лимфоцитов, несущих рецептор индукции апоптоза CD95 (Fas-антиген).

Азоксимера бромид применяется для местного лечения апикального периодонтита путем введения в канал зуба турунды, смоченной его раствором, а также в мягкой лекарственной форме в комплексной антигерпетической терапии [24, 38, 221, 225].

Михайлова Ю.А., 2009, применяла комбинированный подход к назначению иммуностропных препаратов. Включение Т-активина в комплексное консервативное лечение пародонтита у лиц с осложненной формой сахарного диабета (СД) более эффективно для пациентов с декомпенсацией СД и низкой активностью Т-звена иммунитета. Применение азоксимера бромида показано для лиц с субкомпенсированной формой СД и с исходно низким фагоцитарным потенциалом нейтрофилов в полости рта и в периферической крови [153, 295].

По мнению Н.Д. Чернышовой, Г.И. Ронь, с соавт., 2009, клиническое применение иммуностропных препаратов наиболее обосновано при иммунодефицитах, проявляющихся повышенной инфекционной заболеваемостью. При первичных иммунодефицитах, в основе которых лежат генетические дефекты, применение таких средств является лишь одной из составных частей многокомпонентной терапии [153, 323, 350].

Хронические инфекционно-воспалительные заболевания могут являться следствием иммунологических нарушений, при этом иммунодиагностические исследования чаще всего не позволяют выявить каких-либо нарушений. Таким образом, иммуностропные препараты при хроническом инфекционно-воспалительном процессе могут быть назначены, несмотря на отсутствие существенных изменений в иммунограмме больного. Как правило, пациентам в зависимости от вида возбудителя назначают антибиотики [243], противогрибковые, противовирусные или другие химиотерапевтические препараты, эффективность использования которых зачастую оказывается недостаточной.

Одним из показаний для назначения иммуностропных препаратов является клиническая картина заболевания, проявляющаяся в наличии хронического инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося адекватной антибактериальной терапии.

Таким образом, различные исследователи считают применение иммуностропных препаратов для лечения заболеваний пародонта

необходимым. При системном применении иммуностропных препаратов важен строгий контроль за иммунологическими параметрами. Подбор иммуностропных препаратов и дозы требуют индивидуального подхода, учитывающего применяемый терапевтический комплекс и стадию заболевания. Однако, назначение иммуностропных препаратов на системном уровне не всегда целесообразно в виду развития нежелательных побочных реакций, тогда как их топическое применение является наиболее перспективным, но применяется крайне редко.

Использование иммуностропных препаратов для локальной терапии воспалительных заболеваний пародонта позволяет предотвратить развитие побочных реакций при их применении, а также, в ряде случаев, исключить предварительную стадию противовоспалительной терапии антибактериальными, нестероидными противовоспалительными и другими препаратами. Кроме того, исключение антибактериальной терапии из курса лечения позволяет предотвратить образование резистентной бактериальной микрофлоры.

Однако следует иметь в виду, что независимо от исходной направленности действия иммуномодулятора под его влиянием изменяется активность всей системы иммунитета.

Мукозальный иммунитет, реализуемый в ротовой полости, является составной частью общей иммунной системы организма и имеет свои особенности. Патогенетически оправданным и необходимым компонентом комплексного лечения заболеваний пародонта является иммунокорригирующая терапия. Иммуностропные препараты позволяют активировать местные механизмы иммунитета, что способствует эффективному повышению противоинфекционной и регенерационной способности организма [1, 113, 280].

Таким образом, использование системных иммуностропных препаратов различного генеза в пародонтологии достаточно распространено, но в

арсенале имеется очень небольшое количество препаратов для локального применения в полости рта.

Кроме того, широкое использование антибактериальных средств привело к проблеме антибиотикорезистентности населения. Современные терапевтические подходы привели к иммунной дисрегуляции, что обуславливает необходимость использования иммуномодулирующих препаратов [226].

При лечении пародонтита первое место в современных подходах занимает противомикробная терапия, тогда как иммунные нарушения, реализуемые локально в полости рта, играют немаловажную роль в развитии воспаления и зачастую бывают причиной хронизации процесса и развития резистентности к общепринятой терапии.

Следовательно, активация иммунных механизмов может изменить ситуацию. Однако системные иммуномодулирующие воздействия требуют серьезного иммунного контроля. Наиболее безопасным на стоматологическом приеме может быть использование иммуномодулирующих препаратов топического применения. Возникает необходимость разработки препаратов и схем для терапевтического применения.

Использование в комбинированных препаратах лекарственных средств с транскутанной активностью позволяет снизить концентрацию иммуномодулирующих веществ, достигая более глубокого, локального проникновения в ткани пародонта и, как следствие, снижает лекарственную нагрузку на организм в целом [455, 472].

В качестве перспективных мазевых основ представляют интерес кремнийсодержащие глицерогидрогели на основе глицеролатов эссенциального элемента кремния, которые могут быть использованы как самостоятельные средства для местного применения, так и в качестве основ фармацевтических композиций.

Для разработки новых терапевтических методов, применяемых при пародонтите, с воздействием на иммунные механизмы, необходимо создание

модели хронического пародонтита у лабораторных животных [458] и проведение объективной оценки терапевтических эффектов при использовании топических композиций с иммуотропным действием, включая сравнительный анализ гистологических данных.

1.6 – Глицерогидрогель кремния в противовоспалительной терапии заболеваний

В лаборатории органических материалов Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (руководитель – академик Чупахин О.Н.) в течение многих лет проводятся фундаментальные исследования в области химии органических соединений кремния, а также ряда других элементов периодической системы.

В группе д.х.н., в.н.с. Хониной Т.Г., изучившей основные физико-химические механизмы реакций расщепления соединений кремния, были разработаны соответствующие глицеролаты и гидрогели кремния с проникающей, транскутанной активностью. Сотрудниками лаборатории также разработаны новые биологически активные кремнийсодержащие глицерогидрогели состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $3 \leq x \leq 10$, $20 \leq y \leq 40$.

Известно, что кремний можно обнаружить практически во всех тканях, особенно в соединительной. Наличие эссенциального микроэлемента в составе глицерогидрогеля активно стимулирует ткани: эпителиальные, соединительные, кожные, костные – благоприятствует протекающим в них регенеративным процессам, улучшает трофику, усиливает кровоснабжение. Кроме того, высокая транскутанная (трансмуккозальная) активность глицеролатов кремния в составе глицерогидрогеля снижает дозу лекарственных добавок в фармацевтических композициях на его основе, а также оказывает дополнительное положительное воздействие, позволяя

регулировать кремниевый обмен в организме и восполнять, в случае недостатка, его содержание.

Все это свидетельствует о перспективности использования кремнийсодержащего глицерогидрогеля как в виде самостоятельного лекарственного средства для наружного применения, имеющего ранозаживляющее, противовоспалительное и трансмукозальное действие, так и в виде основы для разработанных фармацевтических композиций, содержащих активные лекарственные добавки [90, 330].

На кафедре фармакологии Уральского государственного медицинского университета и в Центре военно-технических проблем биологической защиты НИИ микробиологии Минобороны России завершены доклинические испытания глицерогидрогеля кремния. В результате не выявлено его отрицательное влияние на организм (протестировано на экспериментальных животных).

В эксперименте на лабораторных животных (белые крысы линии Вистар) было установлено, что кремнийсодержащий глицерогидрогель относится к малотоксичным веществам (IV класс опасности). При изучении острой токсичности установлено, что при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении глицерогидрогеля экспериментальные животные оставались живыми, признаков интоксикации в течение всего срока наблюдения (25 суток) выявлено не было. Все контролируемые показатели (частота сокращения дыхательных мышц, наличие одышки и седации, тонус скелетных мышц, реакция на внешние раздражители, наличие и характер судорог) у животных опытных групп существенно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы [319].

При выраженном ранозаживляющем свойстве, благоприятном воздействии на процессы эпителизации выявлена транскутанная (трансмукозальная) активность, мягкое седативное, анестезирующее и антиоксидантное действие, возможность применяться совместно с другими действующими веществами.

Глицерогидрогель кремния в качестве монопрепарата рекомендован при лечении воспалительных стоматологических заболеваний (хронический генерализованный гингивит и пародонтит, стоматит, сиалоаденит). Кроме того, глицерогидрогель использовался в качестве основы при разработке новых эффективных фармацевтических композиций, содержащих активные лекарственные добавки из класса антибактериальных (фторхинолоны), противовирусных (триазавирин), противовоспалительных (кеторолак) и ряда других лекарственных веществ. Такие композиции оказались эффективными при лечении осложненных форм стоматологических заболеваний, включая пародонтит, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, красный плоский лишай, лучевой радиомукозит, герпетические инфекции. Использование глицерогидрогеля кремния для лечения стоматологических заболеваний обеспечивает быстрое купирование воспалительных процессов полости рта и высокий терапевтический эффект, заключающийся в локальном воздействии на очаг заболевания без негативного влияния на другие участки пародонта и слизистой.

На протяжении более десяти лет специалисты Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН и Уральского государственного медицинского университета совместно разрабатывают стоматологические средства с использованием глицерогидрогеля кремния. Клиническое апробирование разрабатываемых средств проводилось на кафедрах факультета стоматологии Уральского государственного медицинского университета.

В настоящее время продолжаются все необходимые работы по регистрации субстанции глицерогидрогель кремния с целью внедрения его в медицинскую практику.

Дальнейшие исследования в области разработки лекарственных средств для местного и наружного применения основываются на разработанных академиком О.Н. Чупахиным и д.х.н. Т.Г. Хониной методологических подходах к синтезу биологически активных гидрогелей в

качестве эффективных лекарственных средств для медицинской и ветеринарной практики.

Следует отметить, что по результатам совместных исследований за период с 2005 по 2017 гг. было получено 33 патента на изобретения, из них 15 – относящихся к стоматологии. Кроме того, защищено 28 диссертаций, в том числе 4 – докторских.

При генерализованном пародонтите остро стоит вопрос локального воздействия лекарственных средств. Большое значение в комплексном лечении имеет консервативная терапия. Арсенал медикаментов для системного применения на фармацевтическом рынке достаточно обширный, тогда как препараты для местного использования при лечении заболеваний пародонта довольно ограничены. Наличие проводника лекарственных средств, разработанного Институтом органического синтеза УрО РАН и апробированного на базах Уральского государственного медицинского университета, расширяет возможности использования различных фармацевтических групп (антибактериальной, противовирусной, нестероидной, иммуномодулирующей).

Таким образом, для достижения положительных результатов лечения и длительной ремиссии процесса необходимы средства с высокой терапевтической активностью и проводниковой способностью. Заявленный препарат глицерогидрогель кремния обладает данными свойствами. Особенно заслуживает внимание иммунологическая характеристика тканей полости рта. При дисбалансе микрофлоры полости рта происходит активация иммунного ответа. Воздействие травмирующих факторов порой бывает более сильным, чем ответная реакция, что и приводит к дебюту заболевания, все это свидетельствует о важности поиска новых иммуотропных средств для местного применения.

Вышеизложенное послужило обоснованием для проведения нашего исследования.

ГЛАВА 2 – МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели и решения поставленных задач проведено исследование, которое состояло из экспериментального и клинического этапов, а также разработки новых иммунотопических композиций и терапевтического метода, основанного на использовании модернизированного устройства ультрафиолетового облучателя, для воздействия в труднодоступных местах.

В основу работы положены результаты оценки параметров врожденного и приобретенного иммунитета, клинические наблюдения в динамике и комплексное лечение пациентов с болезнями пародонта, обратившихся на кафедру терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета.

После определения иммуногенетических изменений на уровне тканей слизистой оболочки полости рта необходимость создания иммунотопических композиций для активации локального иммунитета стала очевидной. Для подтверждения эффективности предложенных композиций предварительно проведены доклинические исследования, в которых важное место заняла разработка коррекционных изменений комплексной терапии пародонтита, применяемой на практике, что позволило удлинить сроки ремиссии. Для достижения цели исследования поэтапно проведены диагностические, терапевтические и экспериментальные мероприятия (*рисунок 2*).

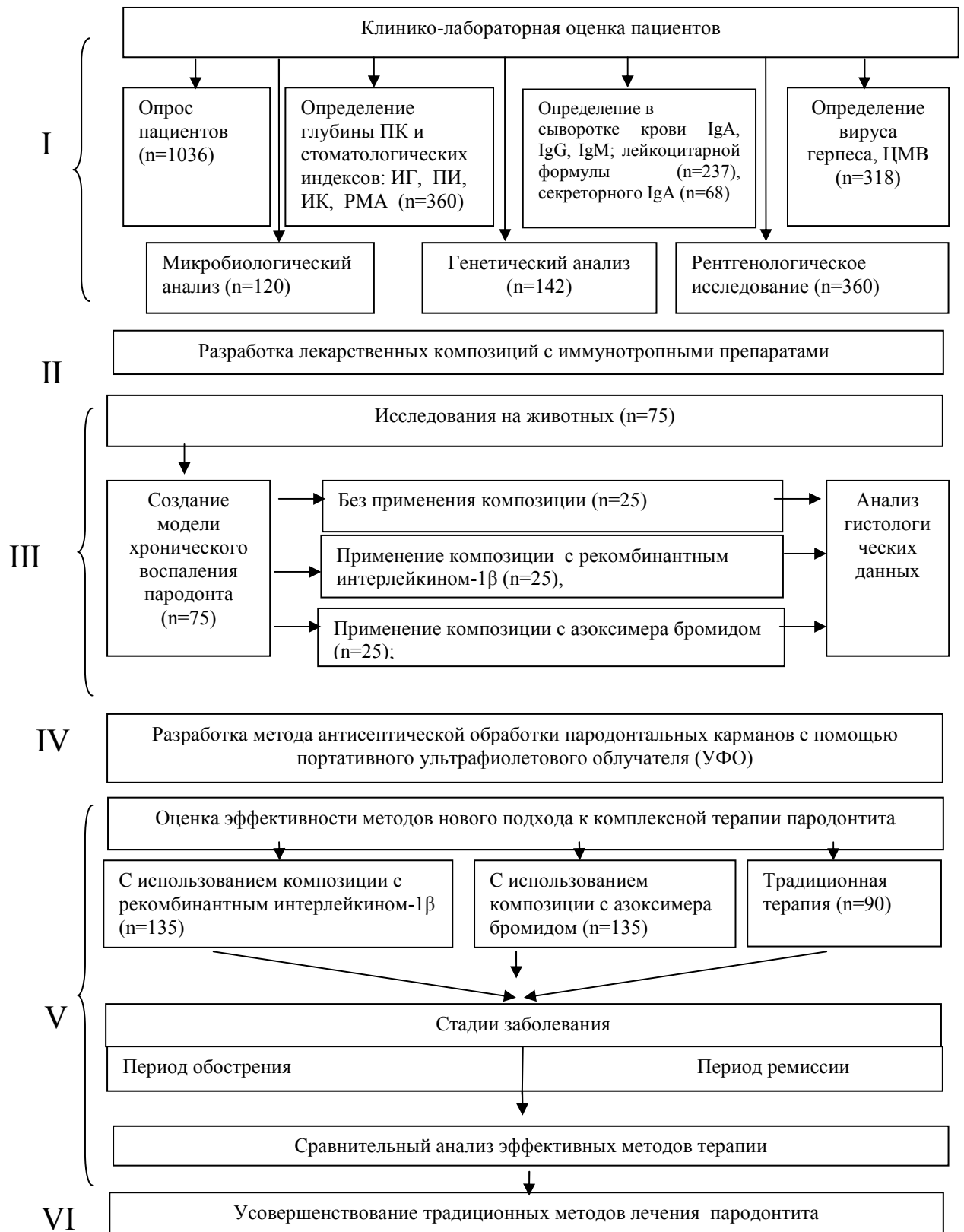


Рисунок 2 – Объём и этапность проведенного исследования

Примечание: ИГ – индекс гигиены, ПИ – пародонтальный индекс, РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, ИК – индекс кровоточивости, ПК – пародонтальный карман, ЦМВ – цитомегаловирус, IgA, IgG, IgM – иммуноглобулины.

2.1 – Характеристика исследуемых групп пациентов

Работа относится к клинико-экспериментальным исследованиям. Данные исследования проводились в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института иммунологии и физиологии УрО РАН и Уральского государственного медицинского университета Минздрава России.

Клинические исследования проводились при наличии информированного добровольного согласия пациентов и разрешения локального этического комитета. Использование глицерогидрогеля кремния (коммерческое название «Силативит») было одобрено Комитетом по этике при федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Критериями включения пациентов в исследуемую группу являлись:

- наличие хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести в стадии обострения и ремиссии;
- возраст пациентов мужского и женского пола от 25 до 65 лет;
- отсутствие обострения соматической патологии и дополнительной медикаментозной нагрузки.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

- наличие непереносимости лекарственных препаратов и материалов, используемых для лечения;
- сопутствующие заболевания в стадии обострения, отягощающие лечение;
- прием лекарственных средств, назначенных по сопутствующему заболеванию;
- острые воспалительные заболевания органов и тканей полости рта;
- угрожающие жизни острые состояния/заболевания или обострение хронического заболевания (в том числе инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), развившиеся менее чем за 6 месяцев до момента

обращения за стоматологической помощью и другие тяжелые общесоматические состояния;

- отказ пациента от лечения.

Исследование проводилось в несколько этапов. Первоначально проведен опрос, в котором приняли участие 1036 пациентов, в период 2012–2016 гг., проживающие в Уральском регионе, из них 232 мужчины и 804 женщины, что соответствовало соотношению мужчин и женщин в общем потоке пациентов на стоматологическом приеме. С хроническим генерализованным пародонтитом выявлено 436 пациентов. Опросник, разработанный на кафедре терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета и в лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии, содержал расширенный сбор анамнеза жизни, сведения о состоянии здоровья и характере течения общих соматических заболеваний.

По критерию включения из опрошенных пациентов была сформирована исследуемая группа в количестве 360 человек (245 женщин и 115 мужчин), имевших хронический генерализованный пародонтит различной степени тяжести в стадии обострения и ремиссии. Средний возраст пациентов составил 43,6 года, длительность заболевания – от 2 до 10 лет.

Формирование групп по исследованию эффективности применения глицерогидрогеля кремния с иммуностропными препаратами в комплексном лечении пародонтита проводилось методом случайной выборки, в результате которой были сформированы 2 группы пациентов с разной степенью активности заболевания. В основную группу включены 270 пациентов, которым применялись иммуностропные композиции. Группу сравнения составили 90 пациентов, пролеченных по традиционной схеме без включения терапевтических композиций (*таблица 1*).

Таблица 1 – Распределение пациентов с пародонтитом по группам, в зависимости от применяемой терапии

<i>Хронический генерализованный пародонтит легкой, средней, тяжелой степени в стадии обострения и ремиссии (n=360)</i>		
Группа основная (n=270) (терапия с иммуностропными композициями)		Группа сравнения (n=90)
Применение композиции с рекомбинантным IL-1 β (n=135)	Применение композиции с азоксимера бромидом (n=135)	Терапия без применения иммуностропной композиции (n=90)

Всем пациентам проведено комплексное стоматологическое обследование, включавшее заполнение медицинской карты стоматологического больного (*форма 043/У*), сбора жалоб, анамнеза жизни, анамнеза болезни, осмотра, проведение индексной стоматологической оценки состояния полости рта [упрощенный индекс гигиены полости рта (Грина-Вермильона, 1964), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (С. Parma, 1960), индекс кровоточивости (Kotzschke, 1975), пародонтальный индекс (Russel, 1956), индекс глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов (Д.А. Энтин, 1954)] [140, 214, 289]. Состояние костной ткани альвеолярного отростка и тела челюстей оценивали с помощью ортопантомографии, которая проводилась до лечения, через 6 и 12 месяцев. По необходимости пациентам проводили ортопедическое лечение (снятие коронок), хирургическое (удаление зубов) и консультацию смежных специалистов [40, 125, 165, 320].

На этом же этапе проводили забор материала для иммунологических, вирусологических, микробиологических, генетических исследований у пациентов с пародонтитом и без него.

Лабораторные иммунологические исследования проводили на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН г. Екатеринбурга (директор Института – академик РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А, главный научный

сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А.).

Гуморальные параметры иммунитета оценивали по содержанию иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, определение состава лимфоцитов проводили с помощью гематологического анализатора (при участии Пашниной И.А., д.б.н., н.с. лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН). Состояние локальных параметров иммунитета определяли по содержанию секреторного IgA в ротовой жидкости методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов ООО «Вектор Бест» (РФ).

Для определения мукозальных параметров иммунитета в ротовой полости обследовано 68 пациентов, из них 12 мужчин и 56 женщин, что соответствует частоте встречаемости при обращении на прием к стоматологу, средний возраст данной группы составил 48,2 года. Лабораторная диагностика включала в себя анализ крови и слюны на предмет определения концентрации показателей IgA. Кровь забиралась натощак. Пациенту необходимо было воздержаться от приема пищи в течение 12–14 часов до исследования, пить воду разрешалось. Сбор слюны проводили в соответствии с методическими рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.07.2008, предварительно обработав полость рта дистиллированной водой. Уровень IgA в слюне определялся с использованием моноспецифических антисывороток к секреторному IgA с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактивов ООО «Вектор-Бест». Нормативный диапазон значений определен производителями реагентов и рекомендациями лаборатории по критерию обследуемой популяции, который составил для сывороточного IgA от 0,4 до 2,5 г/л, секреторного от 57 до 260 мкг/мл [149, 53].

Вирусологические исследования по выявлению антигенов вирусов герпеса и цитомегаловируса проводили методом флуоресцентного анализа в

мазках со слизистой полости рта на базе «Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций» с участием д.м.н. Мальчикова И.А. В исследовании приняли участие 318 пациентов, средний возраст которых составил 46,7 лет, из них 215 женщин и 103 мужчины. С диагнозом «Хронический генерализованный пародонтит легкой, средней и тяжелой степени» было выявлено 137 пациентов. Лабораторная диагностика включала определение наличия представителей семейства *Herpes viridae* – вирус простого герпеса и цитомегаловируса (ЦМВ) [3].

Микробиологический анализ у 120 пациентов проводился на базе кафедры технологии органического синтеза химико-технологического института УрФУ г. Екатеринбурга. Высеяны пародонтопатогенные микроорганизмы *P. Intermedia*, *B. Forsythus*, *T. Denticola*, *A. Actinomycetem comitans*, *P. Gingivalis* методом культивирования бактерий на агаровой среде.

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (г. Москва) при содействии заведующей кафедрой иммунологии, д.м.н., проф. Ганковской Л.В., член.-корр. РАН, д.м.н., проф. Свитич О.А.

Проведено исследование полиморфных маркеров в генах, белковые продукты которых участвуют в реакциях врожденного иммунитета: в гене противомикробного пептида – дефенсина *DEFB-1* (маркеры -44G/C, -20A/G), в гене провоспалительного цитокина *TNF α* (маркер -308 G/A) и противовоспалительного цитокина *IL10* (маркер -1082 A/G), а также в гене рецептора врожденного иммунитета – *TLR-2* (маркеры *Arg753Gln* и *Arg677Trp*). Исследование проводилось в материалах буккального эпителия методом ПЦР в реальном времени. Генетические маркеры определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени «Набор для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (Синтол, Россия), амплификатор ДТ-96 («ДНК-технология», Россия). Для оценки полиморфных маркеров *Arg753Gln* и *Arg677Trp* в гене

TLR2 был использован подход, предложенный Schröder N.W., с соавт., 2003 [423].

Лекарственные композиции (глицерогидрогель кремния с азоксимера бромидом, или с рекомбинантным IL-1 β) разработаны совместно с Институтом органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН при содействии академика РАН, д.х.н., проф. Чупахина О.Н., д.х.н., проф. Хониной Т.Г.

Рекомбинантный IL-1 β для создания терапевтической композиции был предоставлен НИИ особо чистых биопрепаратов (г. Санкт-Петербург, научный руководитель Института, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. Симбирцев А.С.).

Экспериментальную часть научной работы на животных (создание модели пародонтита, оценка терапевтического эффекта) проводили на базе кафедры фармакологии Уральского государственного медицинского университета, при консультированном участии д.м.н., проф. Ларионова Л.П. У лабораторных крыс создали модель хронического воспаления пародонта (патент РФ № 2545923) и оценили терапевтический эффект новых лекарственных композиций, содержащих в своем составе иммуностропные препараты [185, 326]. Подготовку гистологических срезов и интерпретацию полученных результатов провели на микроскопе фирмы Leica с комплексным программным обеспечением в Уральском государственном аграрном университете (г. Екатеринбург) на кафедре анатомии и гистологии, при участии заведующей кафедрой, д.вет.н., проф. Дроздовой Л.И. и к.м.н., научного сотрудника лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН Медведевой С.Ю.

На следующем этапе разработан метод антисептической обработки пародонтального кармана с помощью ультрафиолетового облучателя на базе Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, под руководством д.ф.-м.н., проф. Б.П. Жилкина.

Проведены клинические исследования по оценке эффективности разработанных методов локальной терапии с обоснованным применением иммуностропных композиций в лечении пародонтита, одобренные этическими комитетами Института иммунологии и физиологии УрО РАН, Уральского государственного медицинского университета, при наличии добровольного информированного согласия пациентов на участие в исследованиях. Использование глицерогидрогеля кремния одобрено Комитетом по этике при федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

2.2 – Оптимизация сбора анамнеза жизни у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Анкетирование пациентов с использованием опросника

Для подтверждения гипотезы генетической детерминированности и патогенетической общности болезней был проведен расширенный опрос пациентов стоматологического приема.

Разработанный нами опросник для расширенного сбора анамнеза заполнялся непосредственно врачом на первичном приеме (*Приложение*). Опросник позволял получить значительный объем информации о самом пациенте, общем состоянии его здоровья пациента, характере течения болезней. По данным анкетирования появилась возможность проведения анализа спектра этиологических факторов при наличии воспалительного процесса, прогнозирования предположительных исходов течения заболевания и направления профилактических мероприятий.

Имея в арсенале развернутые данные анамнеза пациента с генерализованным пародонтитом, ассоциированным с общей соматической патологией, выявляли причастность его к одной из групп заболеваний: аллергических, инфекционных, пролиферативных, аутоиммунных или их возможных сочетаний, что позволило обоснованно проводить коррекцию терапевтических мероприятий с привлечением необходимых специалистов.

2.3 – Молекулярно-генетические исследования

Выделение нуклеиновых кислот (ДНК и РНК)

В качестве биологического материала использовали соскоб эпителиальных клеток из пародонтального кармана пациентов во время стоматологического приема. Образцы клеток собирались с помощью цитощетки и переносились в 1,5 мл пробирки типа «Эппендорф» с содержащимся в них физиологическим раствором. Образцы хранили при температуре минус 70°C. Материал эпителиальных клеток в последующем использовался для определения генетических и экспрессионных маркеров. Зубодесневую жидкость из пародонтального кармана использовали для определения концентрации цитокинов.

Из клеток буккального эпителия выделяли ДНК и РНК методом аффинной сорбции на частицах силикагеля, используя набор «АмплиПРАЙМ Рибо-сорб» (ИнтерЛабСервис, РФ). Полученный материал хранился при температуре минус 70°C. Концентрацию полученных нуклеиновых кислот и их чистоту оценивали с помощью микроспектрофотометра NanoDrop 2000, позволяющего проводить быструю проверку концентраций и качества образцов нуклеиновых кислот.

Далее на полученных образцах РНК проводилась реакция обратной транскрипции (ОТ) для получения кДНК с использованием фермента ревертазы, а следующим этапом была ПЦР амплификация для определения уровня экспрессии исследуемых генов. Для генетических исследований использовали ДНК, на которой непосредственно ставили полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Реакция обратной транскрипции

Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием «Набора для проведения реакции обратной транскрипции» (Синтол, РФ) для синтеза

цепи ДНК на матрице РНК интересующего гена с целью последующего определения числа копий с помощью ПЦР в реальном времени. В качестве отрицательного контроля в пробирку добавляли деионизированную воду (ddH_2O), входящую в состав набора. Постановка реакции обратной транскрипции (ОТ) проводилась в два последовательных этапа с приготовлением смеси № 1 и смеси № 2. В отдельном эппендорфе (0,6 мл) готовили смесь № 1: 1 мкл Random-праймера [15 ОЕ/мл] (шестичленные олигонуклеотиды со случайной последовательностью), 1 мкл праймера Oligo(dT) [15 ОЕ/мл] и 3 мкл ddH_2O . Добавляли 5 мкл РНК, а в пробирку с отрицательным контролем вносили 5 мкл ddH_2O и помещали в термостат «Термит» («ДНК-технология», РФ) на 3 мин при температуре 75°C. В отдельном эппендорфе готовили смесь № 2, содержащую остальные компоненты набора строго в соответствии с протоколом. Пробирки после инкубации охлаждали до 4°C и при 4°C в них вносили по 15 мкл смеси № 2, инкубировали в термостате в следующем температурно-временном режиме: 37°C 40 мин, 95°C 10 мин. Полученную после проведения реакции (ОТ) кДНК хранили при температуре минус 70°C для дальнейшего проведения ПЦР-РВ.

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

Для определения экспрессии исследуемых генов использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Реакцию проводили с применением «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» и праймеров, синтезированных на фирме «Синтол». Системы для определения экспрессии исследуемых генов, были отработаны ранее на кафедре иммунологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (МБФ РНИМУ)[56].

Реакционную смесь готовили из реактивов «Набора для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I»,

(Синтол, РФ), разносили в пробирки по 12 мкл и добавляли по 3 мкл проб кДНК, полученных с помощью реакции ОТ. В качестве контроля использовали две пробы: реакционная смесь + dd H₂O (К-) и реакционная смесь + отрицательный контроль реакции ОТ (ОТК-).

Реакцию ПЦР-РВ проводили на ПЦР-амплификаторе (ДТ-96, «НПО ДНК-Технология», РФ) в температурно-временном режиме 95,0°C – 4 мин, (94,0°C – 20 сек, T_m – 40 сек) 40 циклов. После проведения ПЦР-РВ получали зависимости интенсивности флуоресценции от количества циклов амплификации. Определение количества копий исследуемых генов производилось по калибровочным прямым, ранее разработанным на кафедре иммунологии МБФ РНИМУ. Стандартизация результатов ПЦР-РВ, полученных в процессе исследования, проводили относительно уровня экспрессии гена *β-актина*.

Для каждого образца получали значение логарифма числа копий исследуемого гена и числа копий гена *β-актина* для нормировки результатов. Количество копий определяемого гена в дальнейшем пересчитывалось относительно 1 млн копий гена *β-актина*.

ПЦР-РВ для оценки полиморфных маркеров (-308G/A) в гене TNFA и (-1082 A/G) в гене IL-10.

Реакционная смесь состояла из компонентов «Набора для проведения ПЦР-РВ» в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (Синтол, Россия): 1xBuffer+SYBR (1,5 мкл), 2.5 mM dNTP (1,5 мкл), 25 mM MgCl₂ (1,5 мкл), 5 ед/мкл Taq-ДНК-полимераза (0,3 мкл), Праймер прямой 1 ОЕ/мл (1 мкл), Праймер обратный 1 ОЕ/мл (1 мкл). Общий объем смеси составлял 12 мкл, образца – 3 мкл (50-500 нг).

Реакция проводилась на амплификаторе ДТ-96 («ДНК-технология», Россия) по следующей программе: 94°C – 2 мин; (94°C – 30 сек, 61°C – 1 мин, 72°C – 1 мин) 40 циклов; плавление (100 циклов – 90°C – 15 сек.).

В результате реакции получали кривые зависимости уровня флуоресценции от циклов амплификации. Рост кривой ассоциировался с

накоплением ПЦР-продукта в пробирке. Высокий уровень флуоресценции в одной из двух пробирок говорил о наличии только одного аллеля – гомозиготное состояние данного маркера (*рисунки 3б, 3в*). Гетерозиготное состояние маркера наблюдалось в случае высокого уровня флуоресценции по двум пробиркам (*рисунок 3а*). На данных рисунках представлены графики, визуализирующие гомо- и гетерозиготное состояние маркера на примере (-308G/A) в гене *TNFA*.

ПЦР-РВ для оценки полиморфных маркеров (-44G/C) и (-20A/G) в гене DEFB1.

Для определения полиморфных маркеров (-44G/C) и (-20A/G) в гене *DEFB1* использовали технологию TaqMan-зондов. ПЦР в режиме реального времени проводили на приборах ДТ-96 («ДНК-Технология», РФ) и RotorGene («QIAGEN», Германия) с использованием «Набора для проведения ПЦР-РВ» («Синтол», Россия). ПЦР-смесь готовили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Программа проведения реакции ПЦР-РВ: 95°C – 10 мин, (94°C – 15 сек, 62°C – 30 сек) 40 циклов. Последовательности праймеров и системы для детекции данных маркеров были отработаны ранее на кафедре иммунологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова [91, 423].

ПЦР-РВ для оценки полиморфных маркеров Arg753Gln и Arg677Trp в гене TLR2. Для проведения ПЦР-РВ использовали реактивы из «Набора для проведения ПЦР-РВ» в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (Синтол, РФ), реакционная смесь готовилась в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Для оценки полиморфных маркеров *Arg753Gln* и *Arg677Trp* в гене *TLR2* проводили ПЦР и реакцию рестрикции. При исследовании полиморфных маркеров, локализованных в гене *TLR2*, был использован подход, предложенный Schröder N.W., с соавт. [Schröder N.W., 2003]. ПЦР проводились на амплификаторе PikoReal 96 («ThermoScientific», США) по следующей программе: 94°C – 5 мин; (94°C – 20 сек, 60°C – 20 сек, 72°C – 40

сек.) 40 циклов, плавление (100 циклов – 90°C – 15 сек.). Далее, для детекции полиморфных маркеров *Arg677Trp* и *Arg753Gln* в гене *TLR2* проводили рестрикционный анализ.

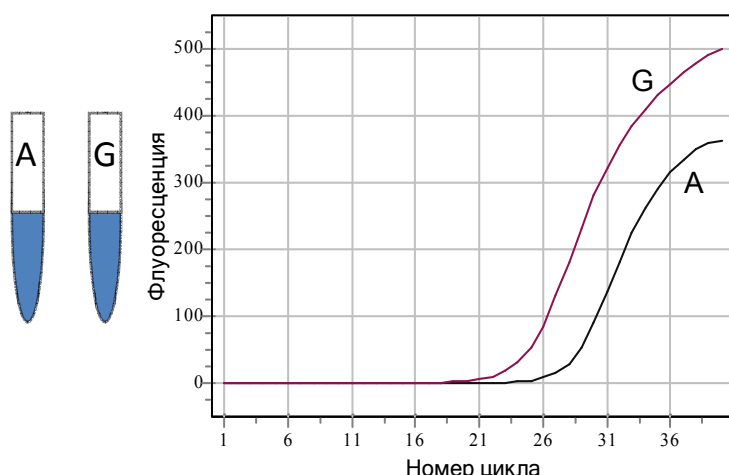


Рисунок 3а. Рост продуктов в обеих пробирках свидетельствует о гетерозиготности по аллелям.

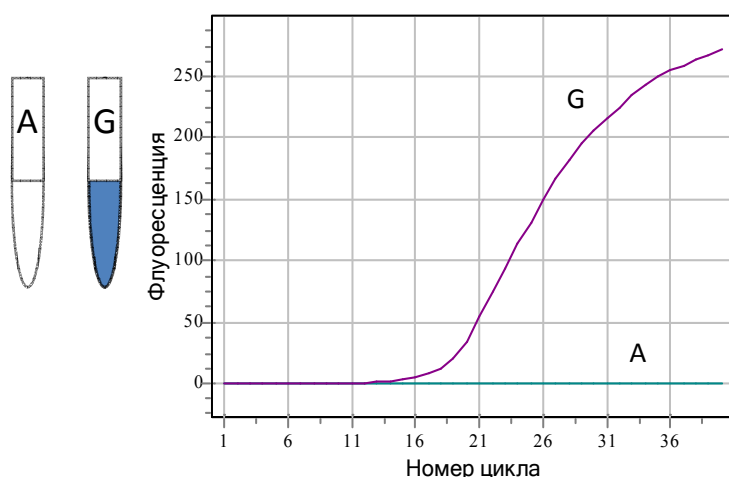


Рисунок 3б. Рост продукта в пробирке, содержащей аллель G, свидетельствует о гомозиготном состоянии по данному аллелю.

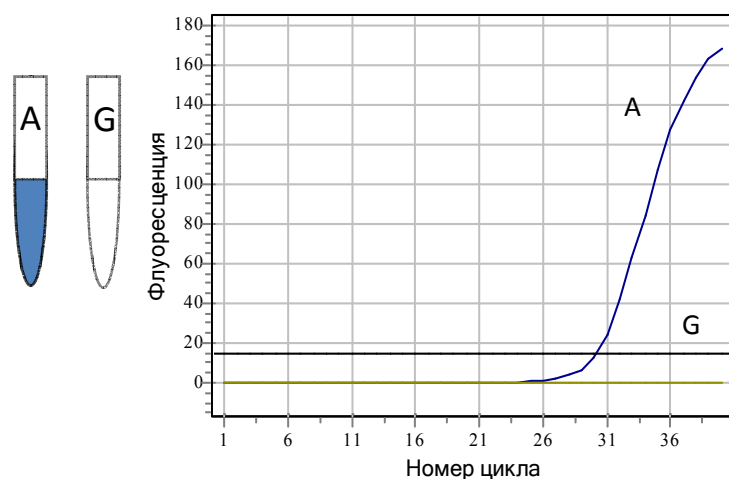


Рисунок 3в. Рост продукта в пробирке, содержащей аллель A, свидетельствует о гомозиготном состоянии по данному аллелю.

Рисунок 3(а-в) – Зависимость флуоресценции по каналу FAM от номера цикла реакции

Рестрикционный анализ

Для определения маркеров *Arg753Gln* и *Arg677Trp* в гене *TLR2* использовали рестриктазу BspACI (Сибэнзим, РФ) – аналог фермента Aci I. На *рисунке 4* изображены участки гена *TLR2*, в которых определены варианты однонуклеотидных замен *Arg753Gln* и *Arg677Trp*, приводящие к исчезновению сайтов рестрикции BspACI и замене аминокислоты. Для постановки реакции объемом 30 мкл использовали 3 мкл 10 X SE-buffer O,1 мкл BspACI, 18,5 мкл деионизированной воды и 7,5 мкл ПЦР-образца. Полученную смесь инкубировали при 37°C в течение 2 часов для работы фермента и инактивировали при 65°C в течение 20 минут. На *рисунке 4* схематически показаны варианты расщепления ПЦР-продукта в зависимости от наличия/отсутствия точечных мутаций в сайтах рестрикции.



Рисунок 4 – Схематичное изображение участка гена TLR2 длиной в 340 п.н.

Примечание: красным цветом выделен сайт рестрикции в случае наличия «диких» аллелей Arg полиморфизмов в положениях 753 и 677, справа показаны соответствующие аллели; для детекции полученных фрагментов ставилась реакция плавления на амплификаторе PikoReal 96 (Thermo Scientific, США).

Метод твердофазного иммуноферментного анализа

Для определения концентрации цитокинов ИЛ-6, TNFα и TGF-β использовались заборы жидкости из зубодесневой борозды. Концентрацию

цитокинов $\text{TNF}\alpha$ и $\text{TGF-}\beta$ в зубодесневой жидкости из зубодесневой борозды проводили с помощью метода иммуноферментного анализа, применяя коммерческие тест-системы фирмы «Biosource» (США).

2.4 – Новые иммуностимулирующие композиции в лечении пародонтита

При рассмотрении патогенеза заболевания, учитывая стадии воспалительного процесса, возникла необходимость создания лекарственного средства топического применения с иммуностимулирующим действием, обладающего наилучшим эффектом при лечении воспалительных заболеваний пародонта различной этиологии [92]. Для решения данной задачи использовано средство, имеющее гидрофильную основу – кремнийорганический глицерогидрогель состава: $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$, а также одну из активных лекарственных добавок – азоксимера бромид или рекомбинантный $\text{IL-1}\beta$, при определенном соотношении компонентов.

На сегодняшний день отсутствуют публикации об исследованиях терапевтических композиций для топического применения при лечении воспалительных заболеваний пародонта, которые отличались бы сочетанием предлагаемых компонентов в заявляемых пропорциях их содержания.

На доклинической стадии исследования препарата были проведены масштабные мероприятия по подтверждению свойств проводника при гнойно-воспалительных и ожоговых процессах, а также проведен ряд научных исследований, завершившихся оформлением диссертационных исследований, успешно защищенных, которые рассматривали свойства фармакологического вещества и возможность его применения в медицине [3, 32, 37, 39, 65, 83, 84, 273, 275, 279].

Разработчики биологически активного кремнийорганического глицерогидрогеля состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ указывали на его

транскутанные и репаративные свойства, благоприятно влияющие на процессы эпителизации [219].

Выбор препаратов, отобранных для создания терапевтических композиций, объяснялся их известными иммуномодулирующими свойствами.

Первый препарат – азоксимера бромид (сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и N-карбоксиэтил-1,4-этиленпиперазиния бромида) – химически чистый иммуномодулятор. Он имеет детоксицирующее, антиоксидантное и мембранопротекторное действие. Механизм иммуномодулирующего действия, по мнению разработчиков, обеспечивался прямым воздействием на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, приводящим к стимуляции образования антител. Именно эти свойства используются при лечении вторичных иммунодефицитных состояний различной этиологии, локальных и генерализованных инфекций. Данный иммуностроп применяют системно и местно, в частности, в терапии ожогов, трофических язв и воспалительных заболеваний тканей пародонта [238].

В предлагаемой композиции азоксимера бромид использовали в виде порошка в интервале значений $0,01 \div 0,04$ мас. %.

Другой препарат иммуностропной направленности – рекомбинантный IL-1 β принадлежит к иммуностимуляторам цитокинового ряда. Среди его эффектов различные исследователи указывают на повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, индукцию дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток, усиление пролиферации лимфоцитов, активацию продукции цитокинов и увеличение образования антител. Данный препарат используется для локального воздействия при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой локализации [217].

Терапевтическую композицию с рекомбинантным IL-1 β , предлагаемую нами, использовали в виде водного раствора в интервале значений $(5,00 \div 10,00) \cdot 10^{-8}$ мас. %.

Разработанная на основе кремнийорганического глицерогидрогеля терапевтическая композиция для топического применения имела две формы – мягкую лекарственную форму для аппликаций (глицерогидрогели для местного нанесения) и жидкую лекарственную форму (водорастворимые диметилглицеролаты кремния для инстилляций). В том и в другом случаях транскутанная активность гидрофильной основы создает условия для использования малых концентраций лекарственной добавки, приводя в результате к ее более глубокому попаданию в ткани пародонта.

Предложенный способ лечения включал подготовительные терапевтические мероприятия. После антисептической обработки и удаления над- и поддесневых зубных отложений методом ультразвука и пескоструйного аппарата на пораженные участки (десневую поверхность или в пародонтальные карманы) путем аппликации наносили разработанное средство 1 раз в день на 15 мин, курс включал 10 процедур.

Предложенные композиции, отличались стабильностью, удобством при хранении и использовании, соответствовали фармацевтическим требованиям.

2.5 – Экспериментальные исследования эффективности новых иммуностропных композиций у лабораторных животных на разработанной модели хронического воспаления пародонта

Моделирование хронического воспаления в тканях пародонта выполнялось у крыс-самцов, полученных из вивария Уральского государственного медицинского университета, общей численностью 75 особей линии Вистар стадного разведения с исходной массой 170–180 г, путем нанесения механической травмы цельнометаллической иглой длиной 12 мм [96, 296].

Животных содержали в стандартных условиях вивария, предусмотренных «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (*Приказ МЗ СССР от 12.08.1977*), они

находились на обычном полноценном общевиварном рационе со свободным доступом к воде в едином температурном и световом режимах.

Проводилось визуальное наблюдение за внешними признаками воспаления: оценка цвета десны альвеолярного отростка нижней челюсти, измерение размера отека, консистенции. Инструментально, с помощью стоматологического зонда, проведены измерения глубины десневого кармана и наличие кровоточивости, определена подвижность зубов. По истечении 25 дней, на фоне комбинированного внутривентрального наркоза Zoletil/Xylavet 0,2/0,02 мл игла извлекалась из тканей пародонта.

Хронологическая последовательность проведенного доклинического исследования лабораторных животных представлена на рисунке 5.

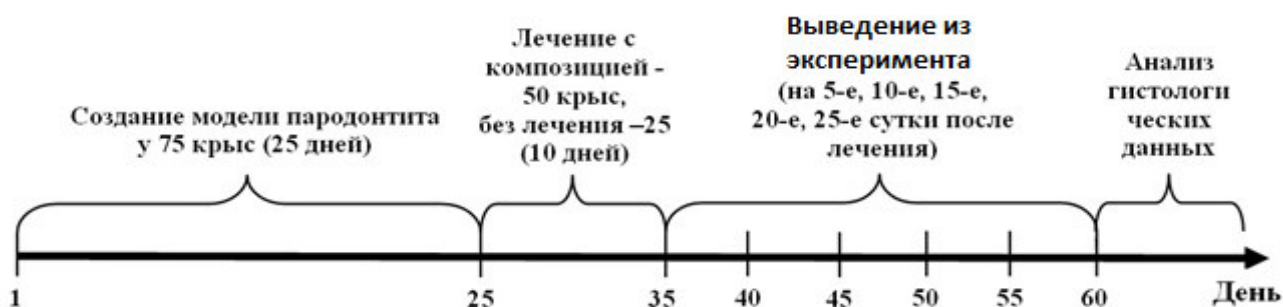


Рисунок 5 – Этапы проведения доклинического исследования на модели хронического воспаления пародонта у лабораторных крыс

Следующим этапом являлось применение мазевой основы кремнийорганического глицерогидрогеля в сочетании с рекомбинантным IL-1 β или азоксимера бромидом. На 25-е сутки от начала инициации экспериментальной модели хронического пародонтита у лабораторных животных под анестезией проводились аппликации – первой группе лекарственной композицией с рекомбинантным IL-1 β , второй группе – с азоксимера бромидом, в третьей группе контроля лекарственные композиции не применялись.

Через 5, 10, 15, 20, 25 суток после завершения лечения животные выводились из эксперимента. Все болезненные процедуры выполняли согласно Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Зубы и часть альвеолярного отростка нижней челюсти фиксировали в 10 %-ном растворе формалина. Заливка в парафин проводилась по общепринятой методике, из парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике для дальнейшего гистологического исследования.

Для анализа морфологической картины тканей, позволяющей оценить терапевтический эффект применяемых фармакологических композиций, рассмотрено 135 срезов, по 3 среза от каждой особи, соответственно. Срезы производили в разных слоях тканей пародонта, но обязательным условием служило наличие в гистологическом препарате следующих компонентов пародонта: зуб, связочный аппарат, мягкие ткани (слизистая оболочка альвеолярной части нижней челюсти) и альвеолярная часть кости нижней челюсти.

2.6 – Разработка новых волоконно-оптических систем и эффективность их применения для антисептической обработки тканей пародонта в лечении пародонтита

Мы приняли участие в разработке устройства для ультрафиолетовой обработки тканей в труднодоступных отделах, с помощью которого был разработан новый способ антисептической обработки пародонтального кармана при лечении пародонтита. С целью оценки результативности предлагаемого способа в исследование включены 120 пациентов в возрасте от 35 до 55 лет с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени в стадии обострения (К 05.3 по МКБ-10), обратившихся за стоматологической помощью с августа 2015 года по сентябрь 2016 года на базу кафедры терапевтической стоматологии Уральского государственного

медицинского университета (г. Екатеринбург). Все пациенты заполнили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки результативности лечения в динамике проведено комплексное стоматологическое обследование пациентов и микробиологический анализ для определения микрофлоры в пародонтальных карманах [321, 234, 301, 449].

Для клинического исследования эффективности применения ультрафиолетового облучения в пародонтальных карманах были сформированы две группы. Пациентам основной группы – 90 человек, которым применяли иммуностропные композиции, проводили профессиональные гигиенические процедуры, медикаментозную и антисептическую обработку полости рта без инстилляции пародонтальных карманов антисептическим раствором. Затем локально воздействовали ультрафиолетовым облучением специальной оптической системой в пародонтальный карман каждого пораженного зуба. Длина волны 253–270 нм мощностью 400–410 мВт в непрерывном режиме, время экспозиции 7–10 секунд, воздействие проводили каждый день в течение 10 дней. После всех вышеперечисленных процедур был повторно взят материал из пародонтального кармана для микробиологического исследования [234].

В группе сравнения – 30 человек, лечение проводили по той же схеме, но без применения ультрафиолетового облучения. Для промывания пародонтального кармана в этой группе использовали антисептический раствор хлоргексидин биглюконат 0,1 % [287].

Из пародонтальных карманов у всех пациентов методом культивирования бактерий было выделено пять видов микроорганизмов: *P. Intermedia*, *B. Forsythus*, *T. Denticola*, *A. Actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis*.

Устройство для антибактериальной обработки участков полости рта при лечении болезней пародонта разработано и протестировано в Уральском

федеральном университете им. Первого президента России Б.Н. Ельцина, г.Екатеринбург, представлено на *рисунках 6 и 7*.

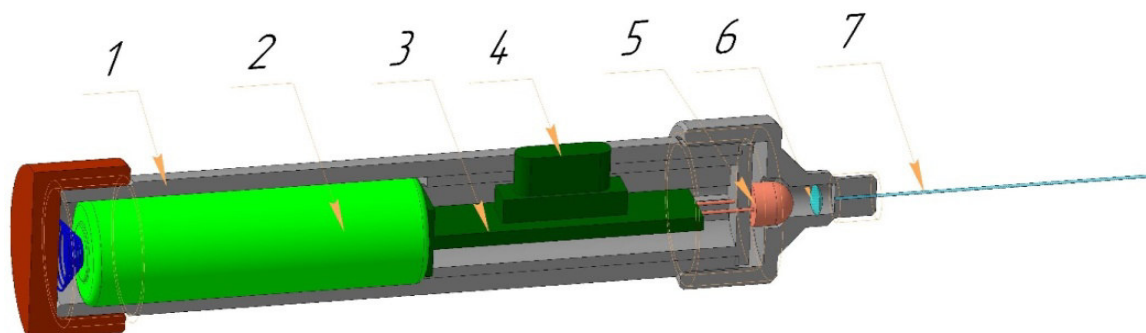


Рисунок 6 - Устройство для антибактериальной обработки участков полости рта при лечении заболеваний пародонта и периодонта

Примечание: 1 - корпус, 2 - автономный источник питания, 3 - управляющая микросхема, 4 - блок управления с дисплеем, 5 - ультрафиолетовый излучатель, 6 - фокусирующая система, 7 - оптический волновод



Рисунок 7 - Модель ультрафиолетового облучателя для антисептической обработки пародонтальных карманов

В клиническом исследовании сравнивали сроки визуального улучшения состояния тканей пародонта методом индексной оценки и

проводили анализ микробиологического состава содержимого пародонтальных карманов в исследуемых группах.

2.7 – Рекомендованный к использованию в современной стоматологии и авторский методы терапии пародонтита разной степени тяжести в различные периоды развития патологического процесса

В настоящее время предложено множество терапевтических методов, применяемых при заболеваниях пародонта. Все большую популярность приобретают местные способы воздействия на очаг поражения, что позволяет избежать побочных эффектов со стороны органов и систем, а также создают максимальную концентрацию в патологическом очаге без значимого повышения уровня в системной циркуляции. Особое место занимают локальные средства с транскутанными свойствами. Эти препараты обеспечивают эффективное лечение и быстрое проникновение в очаг поражения.

Рекомендованные к использованию в современной стоматологии методы терапии пародонтита. Независимо от формы и стадии патологического процесса в пародонте местное лечение начинали с удаления зубных отложений и обучения пациентов гигиеническим навыкам.

В стадии обострения для снятия воспалительных явлений использовали аппликации с противомикробными средствами, ополаскивание антисептическим раствором 0,1 % хлоргексидина биглюконата. При углублении пародонтального кармана и нарастании остеолита проводили противовоспалительные мероприятия в сочетании с хирургическими методами лечения, а также применяли пероральные, нестероидные и антигистаминные препараты. Антибактериальные средства назначали строго по показаниям – при обострении процесса, протекавшего с абсцедированием. Для улучшения метаболических процессов в тканях использовали поливитаминные препараты и седативные средства.

В стадии обострения, после противовоспалительной терапии, назначали полоскание антисептическими растворами растительного происхождения и наносили антиоксидантные средства. Далее по показаниям проводили ортопедические манипуляции.

В стадии ремиссии пациентов обследовали через 3 и более месяцев после последнего обострения, при этом визуальных клинических признаков воспаления не должно было наблюдаться.

Пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии ремиссии проводили местные гигиенические мероприятия и применяли аппликации с антиоксидантными средствами.

Авторский метод терапии при пародонтите. Предлагаемый способ лечения пародонтита отличался от рекомендованной схемы включением средств топического применения композиции с иммуностропными препаратами (рекомбинантный IL-1 β или азоксимера бромид) и глицерогидрогелем кремния на ткани пародонта, а также использованием ультрафиолетового облучения пародонтальных карманов.

Предварительно проводились гигиенические мероприятия. Первой группе пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) в стадии обострения вместо противомикробных средств наносили композицию с иммуностропными препаратами с первого дня начала медикаментозной терапии в течение 10 дней однократной аппликацией на десну и введением в пародонтальные карманы, а также воздействовали ультрафиолетовым облучением с помощью гибкого световода пародонтальных карманов.

Вторая группа пациентов с обострением ХГП с первого дня лечения получала медикаментозные препараты по традиционной, рекомендованной схеме, которая включала в себя аппликации с противомикробным средством и полоскание с антисептическим раствором в течение 10 дней. После этого наносилась композиция с иммуностропным средством и глицерогидрогелем кремния и проводилось ополаскивание антисептическим раствором растительного происхождения. Ортопедические, хирургические и

ортодонтические манипуляции проводили также как при традиционном методе.

В третью группу были включены пациенты с ХГП в стадии ремиссии, которым после проведения профессиональных гигиенических мероприятий на десну и в пародонтальные карманы наносились композиции с рекомбинантным IL-1 β или азоксимера бромидом на основе глицерогидрогеля кремния – однократно, ежедневно, в течение 10 дней.

2.8 – Статистические методы анализа

Статистическая обработка данных проводилась в программе Microsoft Excel 2007 с использованием статистического пакета «STATISTICA 6.0», а также при использовании формул «Pearson Chi-square» и «M-L Chi-square» [60].

Данные представлены в виде Me (25 %-75 %), где Me – медиана, (25 %-75 %) – нижний и верхний квартиль. Для анализа статистической значимости использовали критерий Краскела-Уоллиса, обобщенный U-критерий Манна-Уитни, различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Ассоциацию пародонтита, а также воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с аллелями и генотипами полиморфных вариантов маркеров в исследуемых генах определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность (ожидаемые частоты ≥ 5) и точного двустороннего критерия Фишера (ожидаемые частоты < 5), сравнивая распределение генотипов и аллелей по каждому полиморфизму между исследуемыми.

Для количественной оценки силы воздействия потенциальных маркеров на риск возникновения патологии использовали показатель «отношение шансов» (с англ. odds ratio – OR), который рассчитывался только в тех случаях, когда частоты событий в сравниваемых группах статистически значимо различались. Для расчета 95 % доверительного интервала (с англ.

Confident interval – CI) вычисляли стандартную ошибку (*с англ. standard error* – *SE*) логарифма отношения шансов. Если 95 % CI располагались в области правее единицы, то шанс наступления события (OR) был статистически значимо выше в группе наступления события, если левее единицы – то в группе, где событие не произошло. Если CI для OR включал единицу, то различия между группами были статистически незначимы [61].

ГЛАВА 3 – КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

В осмотре и опросе приняли участие 1036 пациентов женского и мужского пола, средний возраст которых составил 47,5 года.

Все пациенты были разделены на две группы. Первая группа включала пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом – 436 человек (группа «воспалительные заболевания пародонта» – ВЗП:1). Пациенты второй группы не имели признаков заболеваний пародонта (группа ВЗП:0) – 600 человек.

3.1 – Анамнестические и клинические данные пациентов

Были проанализированы анамнестические данные пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и без признаков болезней пародонта, полученные с помощью разработанного нами опросника, включавшего вопросы о перенесенных воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО), таких как фронтит, гайморит, этмоидит, конъюнктивит, фарингит, отит, паротит, тонзиллит, стоматит, лимфаденит, а также других острых, хронических или рецидивирующих заболеваний органов дыхания или кожи и подкожной клетчатки, а также ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, фурункулез. В литературе широко рассмотрены вопросы отягощенности заболеваний, но недостаточно данных о топической привилегированности поражений. Для подтверждения гипотезы генетической детерминированности и патогенетической общности болезней было проведено анкетирование.

В группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), 56 человек имели в анамнезе перенесенную пневмонию, что составило 9,3 % от группы и 5,4 % от общего числа обследуемых. В

группе пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) перенесли пневмонию 40 человек, что составило 9,2 % от группы с ВЗП и 3,9 % от общего числа.

Фарингит перенесли 36 человек в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), что составило 6 % от группы и 3,5 % от общего числа обследованных. В группе пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) фарингит имели в анамнезе 28 человек, что составило 6,4 % от группы и 2,7 % от общего числа.

Такое заболевание, как тонзиллит, перенесли 64 человека в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), что составило 10,7 % от группы и 6,2 % от общего числа обследуемых. В группе пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) тонзиллит имели в анамнезе 60 человек, что составило 13,8 % от группы и 5,8 % от общего числа (рисунок 8).

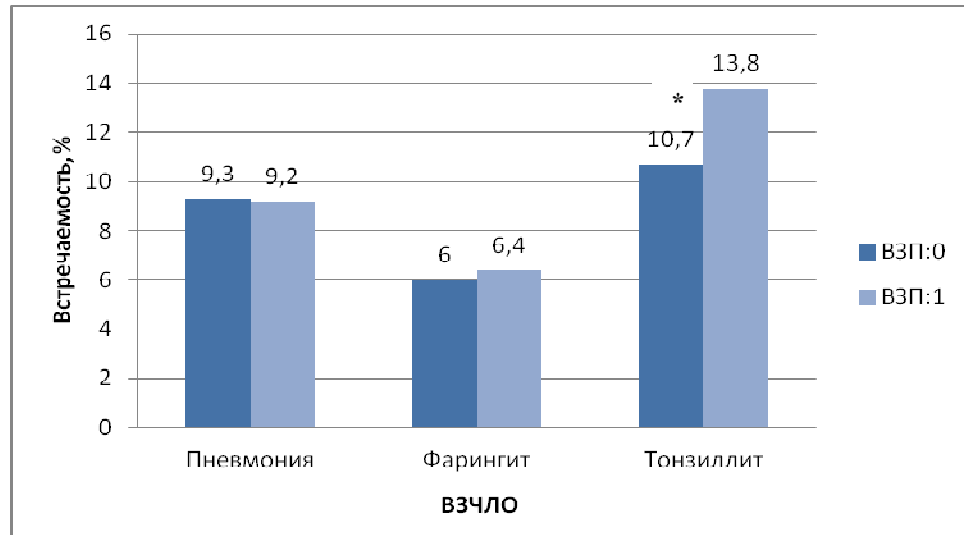


Рисунок 8 - Частота встречаемости пневмонии, фарингита и тонзиллита у наблюдаемых пациентов

Примечание: ВЗЧЛО – воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, ВЗП:0 – показатель отсутствия воспалительных заболеваний пародонта в анамнезе, ВЗП:1 – показатель наличия воспалительных заболеваний пародонта

В группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), стоматит перенесли 28 человек, что составило 4,7 % от

группы и 2,7 % от общего числа обследуемых. В группе пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) стоматит имели в анамнезе 24 человека, что составило 5,5 % от группы с ВЗП и 2,3 % от общего числа.

Паротит в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), перенесли 8 человек, что составило 1,3 % от группы и 0,8 % от общего числа обследованных. В группе пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) паротит имели в анамнезе 24 человека, что составило 5,5 % от группы с ВЗП и 2,3 % от общего числа.

Отит был выявлен в анамнезе у 44 пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), что составило 7,3 % от группы и 4,2 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительным заболеванием пародонта (ВЗП:1) отит имели в анамнезе 16 человек, что составило 3,7 % от группы с ВЗП и 1,5 % от общего числа (рисунок 9).

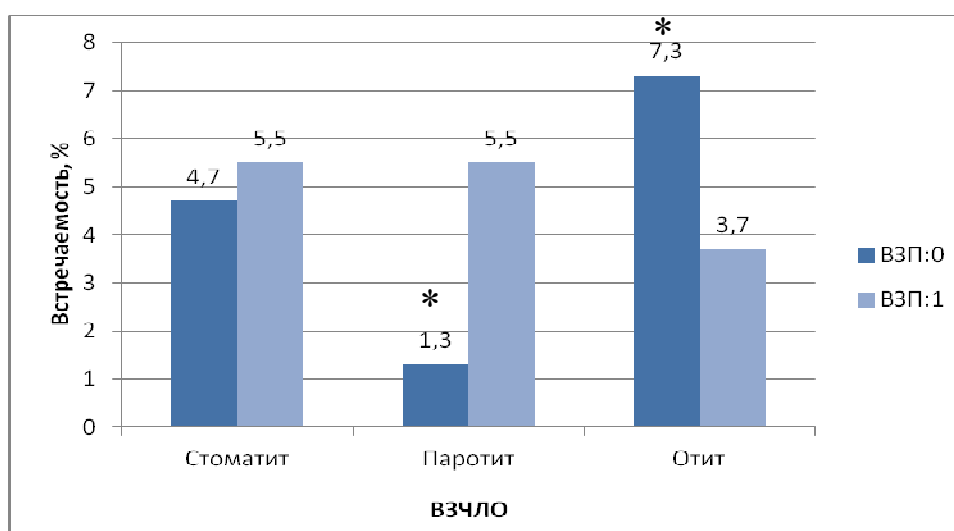


Рисунок 9 - Частота встречаемости стоматита, паротита и отита у наблюдаемых пациентов

Примечание: ВЗЧЛО – воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, ВЗП:0 – показатель отсутствия воспалительных заболеваний пародонта в анамнезе, ВЗП:1 – показатель наличия воспалительных заболеваний пародонта; * - достоверность отличий групп ($p \leq 0,05$).

Интересным представился тот факт, что в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), диагноз фронтит в анамнезе не выявлен ни у одного пациента. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) фронтит перенесли 20 человек, что составило 4,6 % от группы с ВЗП и 1,9 % от общего числа.

Гайморит в анамнезе в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), выявили у 60 человек, что составило 10 % от группы и 5,8 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) гайморит перенесли 44 пациента, что составило 10,1 % от группы с ВЗП и 4,2 % от общего числа.

Этмоидит в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), имели в анамнезе 8 человек, что составило 1,3 % от группы и 0,8 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) этмоидит перенесли 16 человек, что составило 3,7 % от группы с ВЗП и 1,5 % от общего числа (рисунок 10).

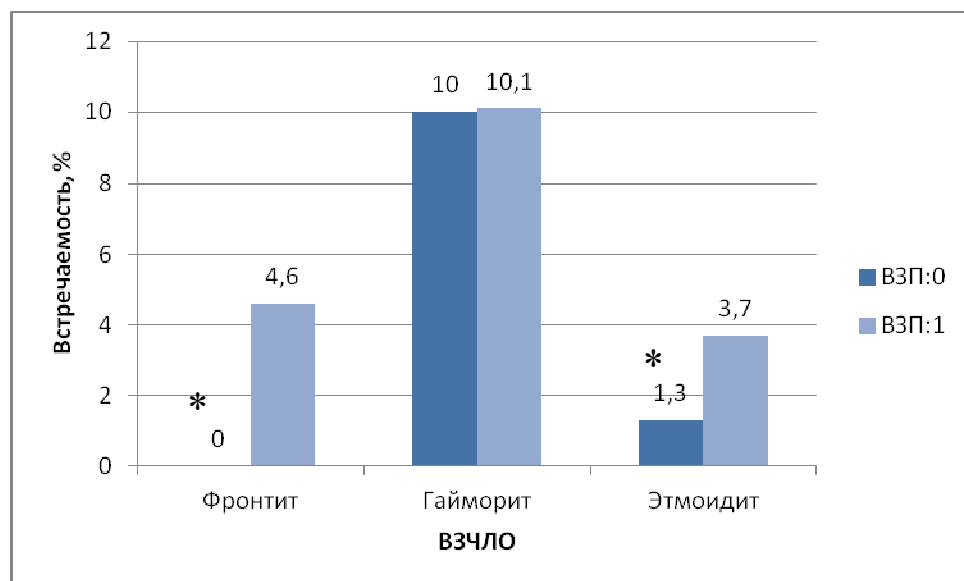


Рисунок 10 – Частота встречаемости фронтита, гайморита и этмоидита у наблюдаемых пациентов

Примечание: ВЗЧЛО – воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, ВЗП:0 – показатель отсутствия воспалительных заболеваний пародонта в анамнезе, ВЗП:1 – показатель наличия воспалительных заболеваний пародонта; * - достоверность отличий групп ($p \leq 0,05$)

В группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), конъюнктивит имели в анамнезе 16 человек, что составило 2,7 % от группы и 1,5 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) конъюнктивит перенесли 32 человека, что составило 7,3 % от группы с ВЗП и 3,1 % от общего числа.

Хордеолум в анамнезе был выявлен у 84 человек в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), что составило 14 % от группы и 8,1 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) хордеолум перенесли 64 пациента, что составило 14,7 % от группы с ВЗП и 6,2 % от общего числа.

С диагнозом фурункулез в анамнезе в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), выявлено 88 человек, что составило 14,7 % от группы и 8,5 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) фурункулез перенесли 76 пациентов, что составило 17,4 % от группы с ВЗП и 7,3 % от общего числа.

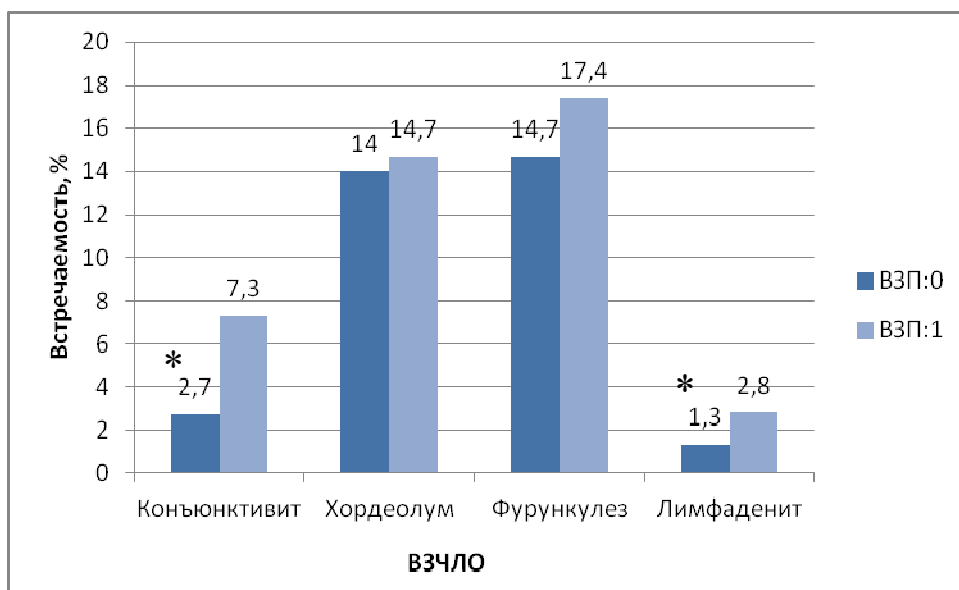


Рисунок 11 - Частота встречаемости конъюнктивита, хордеолума, фурункулеза и лимфаденита у наблюдаемых пациентов

Примечание: ВЗЧЛО – воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, ВЗП:0 – показатель отсутствия воспалительных заболеваний пародонта в анамнезе, ВЗП:1 – показатель наличия воспалительных заболеваний пародонта; * - достоверность отличий групп ($p \leq 0,05$)

По результатам опроса диагноз лимфаденит был выявлен у 8 пациентов в группе, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), что составило 1,3 % от группы и 0,8 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) лимфаденит перенесли 12 человек, что составило 2,8 % от группы с ВЗП и 1,2 % от общего числа (рисунки 11).

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), перенесли 188 человек, что составило 31,3 % от группы и 18,1 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) ОРВИ перенесли 144 человека, что составило 33 % от группы с ВЗП и 13,9 % от общего числа.

В группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), ларингит перенесли 40 человек, что составило 6,7 % от группы и 3,9 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) ларингит перенесли 32 пациента, что составило 7,3 % от группы с ВЗП и 3,1 % от общего числа.

Заболевание органов дыхания, такое как трахеит в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), было выявлено в анамнезе у 32 человек, что составило 5,3 % от группы и 3,1 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) трахеит перенесли 16 человек, что составило 3,7 % от группы с ВЗП и 1,5 % от общего числа.

Бронхиты перенесли 104 человека в группе пациентов, не имевших воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП:0), что составило 17,3 % от группы и 10 % от общего числа обследуемых. В группе с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП:1) бронхит перенесли 68 пациентов, что составило 15,6 % от группы и 6,6% от общего числа (рисунки 12).

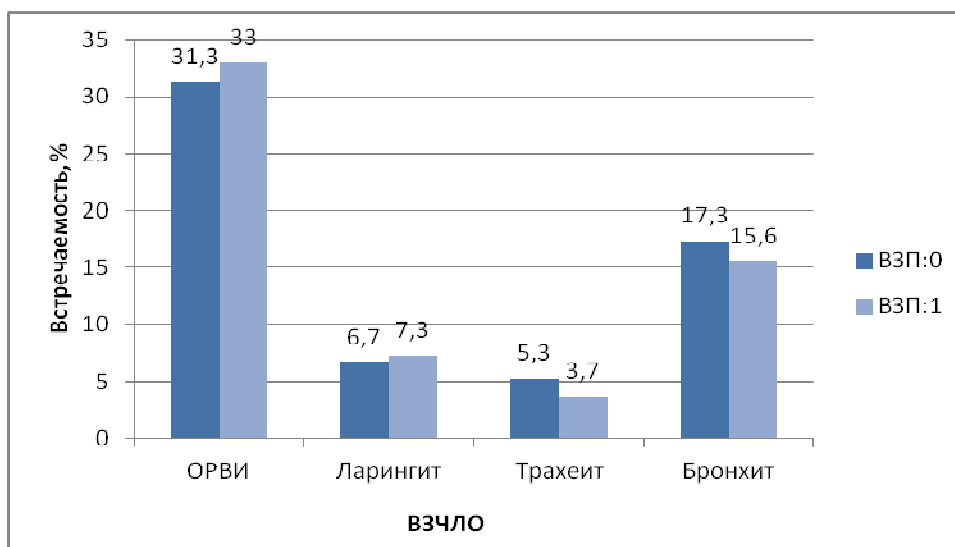


Рисунок 12 – Частота встречаемости ОРВИ, ларингита, трахеита и бронхита у наблюдаемых пациентов

Примечание: ВЗЧЛО – воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, ВЗП:0 – показатель отсутствия воспалительных заболеваний пародонта в анамнезе, ВЗП:1 – показатель наличия воспалительных заболеваний пародонта

Таким образом, заболевания бактериальной и вирусной этиологии с недостаточной иммунологической эффективностью, приводит к хронизации патологии, отягощая течение болезней пародонта.

Анализ представленных данных позволил констатировать, что у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП) с большей частотой встречались такие заболевания, как тонзиллит, паротит, фронтит и конъюнктивит, чем у пациентов без ВЗП. С наименьшей частотой пациенты с ВЗП имели в анамнезе отит, бронхит и трахеит.

Достоверно чаще в группе риска возникновения воспалительных заболеваний пародонта встречались пациенты, перенесшие ранее тонзиллит, паротит, отит, фронтит, этмоидит, конъюнктивит, лимфоденит, что подразумевает необходимость профилактических мероприятий и диспансерного наблюдения.

3.2 – Анализ вирусологических показателей у исследованных пациентов

Известно, что вирусы проникают в чувствительные нервные окончания и встраиваются в генетический аппарат нервных клеток, после чего их элиминация из организма не представляется возможной (Slots J., 2015). Размножение вируса в слизистых оболочках приводит к развитию дистрофии и гибели клеток. Иммунная система реагирует на проникновение вирусов выработкой специфических антител [500].

На базе Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций проведены вирусологические исследования по выявлению антигенов вирусов герпеса и цитомегаловируса флюоресцентным методом анализа по мазкам полости рта.

В исследовании приняло участие 318 пациентов, средний возраст которых составил 46,7 лет, из них 215 женщин и 103 мужчины. Было выявлено 137 пациентов с диагнозом «Хронический генерализованный пародонтит легкой, средней и тяжелой степени» и без патологии пародонта – 181 пациент.

С диагнозом хронический генерализованный пародонтит в стадии обострения обследовано 39 пациентов, в стадии ремиссии – 98 пациентов. Пациенты с легкой степенью тяжести составили 20,0 %, со средней степенью тяжести – 57,3 %, с тяжелой – 22,7 % пациентов.

Соскоб эпителия щеки наносили на предметное стекло, фиксировали химическими соединениями и окрашивали, клетки приобретали характерный цвет и флюоресценцию, которую оценивали микроскопическим методом [3].

В эпителии слизистой оболочки полости рта у обследованных пациентов был выявлен вирус простого герпеса I типа в 29,2 % случаев, цитомегаловирус – в 4,4 %. С болезнями пародонта и наличием вируса простого герпеса в эпителии слизистой полости рта – 31,3 % случаев. Пациенты, у которых были диагностированы и пародонтит, и

цитомегаловирус, составили 1,8 % случаев от всех обследованных. Пациенты с хроническим пародонтитом, у которых выявлены одновременно вирус простого герпеса и цитомегаловирус, составили 1,6 % случаев. Пациенты со здоровым пародонтом составили 56,6 % случаев, из них с наличием в эпителии слизистой полости рта вируса простого герпеса I типа 51,6 % случаев, с цитомегаловирусом – 4,4 % случаев.

Таким образом, в половине случаев вирус простого герпеса в эпителии слизистой оболочки полости рта был выявлен у пациентов со здоровым пародонтом. Можно предположить, что, несмотря на высокую долю пациентов, инфицированных герпесом, при наличии пародонтита вирусоносительство определялось у меньшего количества людей и не носило этиологической значимости при развитии пародонтита.

3.3 – Иммуногенетические параметры пациентов

3.3.1 – Исследование экспрессируемых пептидов генов врожденного иммунитета, ассоциированных с развитием пародонтита

Врождённый иммунитет – первая линия защиты от патогенов. Он включает в себя различные факторы, обеспечивающие начальную линию защиты против первичного инфицирования или рецидивирования заболеваний путем ограничения распространения микроорганизмов и активации адаптивного иммунитета [112].

Проблема определения параметров врожденного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта является малоисследованной. Поэтому в нашей работе важным разделом стало определение параметров врожденного иммунитета в эпителиальных клетках слизистой полости рта.

Исследование на предмет определения полиморфизма генов врожденного иммунитета проводилось на базе Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова

(г. Москва). В нем приняли участие 142 пациента, среди них 57 мужчин и 85 женщин в возрастной категории от 35 до 55 лет. Все пациенты были разделены следующим образом: основная группа – пациенты с пародонтитом (n=67), группа сравнения 1 – пациенты с частыми воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО, n=48) и группа сравнения 2 – здоровые доноры без патологии (n=27).

Параметры, исследованные в данной работе, были взяты неслучайно, они потенциально могут быть связаны с иммунопатогенезом пародонтита. Активация распознающих структур врожденного иммунитета TLR2 приводит к выработке эффекторных молекул – цитокинов (TNF α) и противомикробных пептидов (HBD-1). В тоже время срабатывают механизмы, супрессирующие воспаление – IL10.

На первом этапе работы было проведено исследование уровня экспрессии гена рецептора врожденного иммунитета – TLR2, который участвует в распознавании широкого спектра лигандов как бактериальной, так и эндогенной природы. А также исследована экспрессия гена HBD-1 в эпителиальных клетках пародонта у здоровых доноров и у пациентов с хроническим пародонтитом. Данный противомикробный пептид был выбран для исследования, поскольку он индуцибельно вырабатывается в ответ на воздействие инфекционных агентов. Полученные результаты свидетельствовали о том, что в клетках пародонта в норме у здоровых доноров экспрессировались гены, как распознающего рецептора TLR2, так и HBD-1, средние показатели которых составили 5,77 и 5,24 lg копий мРНК относительно 1 млн копий гена актина, соответственно.

В группе пациентов с пародонтитом отмечены следующие изменения показателей врожденного иммунитета: у 60 % пациентов экспрессия гена распознающего рецептора увеличивалась более чем в 10 раз и составила 7,28 lg копий мРНК относительно 1 млн копий гена актина. При этом у тех же пациентов наблюдали угнетение экспрессии гена HBD-1 в 4 раза (рисунки 13).

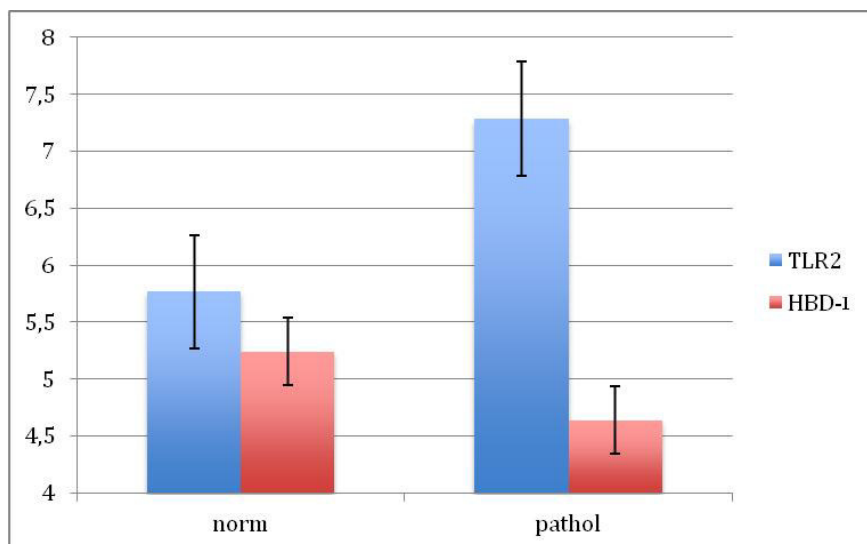


Рисунок 13 – Экспрессия генов TLR2 и HBD-1 в эпителиальных клетках слизистой пародонта у больных с хроническим пародонтитом

Примечание: по оси абсцисс – исследуемая группа; по оси ординат – экспрессия в количестве lg копий исследуемого гена относительно экспрессии гена актина; * - достоверность ($p \leq 0,05$)

Таким образом, у больных пародонтитом наблюдался дисбаланс в экспрессии рецепторов врожденного иммунитета и противомикробных пептидов, что может быть предпосылкой развития тяжелых форм заболевания.

3.3.2 – Продукция цитокинов

Известно, что активация распознающих структур врожденного иммунитета TLR может приводить к выработке провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-6 и TNF α . У пациентов с пародонтитом была выявлена тенденция к увеличению провоспалительного цитокина ИЛ-6 (показатель которого возрастал в 1,5 раза) с 0,16 до 0,24 пг/мл. Также было показано, что содержание TNF α у пациентов с пародонтитом ($16,9 \pm 3,2$ пг/мл) увеличивалось в два раза по сравнению с группой сравнения (здоровые пациенты – $8,7 \pm 2,4$ пг/мл) (рисунок 14). Таким образом, можно заключить,

что увеличение экспрессии гена TLR2 ассоциировано с ростом продукции провоспалительных цитокинов. При этом важно было оценить изменения продукции противовоспалительных цитокинов, в частности, TGF β -1. У пациентов с пародонтитом данный показатель достоверно возрастал в 2,3 раза (рисунк 14). Увеличение противовоспалительных цитокинов может объясняться компенсаторным разрастанием ткани десны в процессе развития пародонтита.

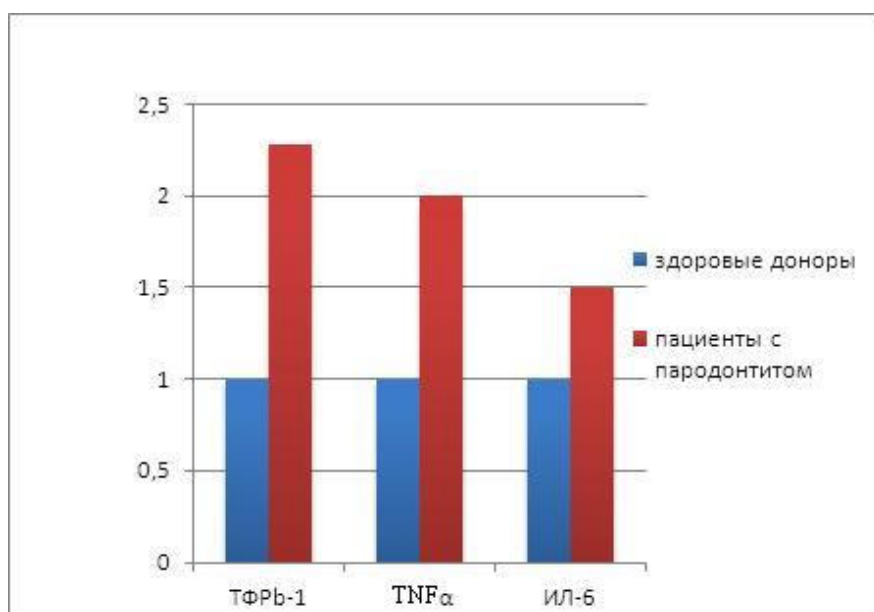


Рисунок 14 – Содержание цитокинов в зубодесневой жидкости здоровых лиц и больных пародонтитом

Примечания: * - различия достоверны при $p < 0,05$, по сравнению с группой контроля (здоровые доноры).

Полученные данные позволили утверждать, что при хроническом пародонтите происходит TLR-опосредованное воспаление, при этом наблюдалось увеличение продукции провоспалительных цитокинов. Также имело место снижение экспрессии гена HBD-2, что свидетельствовало о функциональном снижении механизмов защиты на уровне слизистых оболочек. Это может подтвердить или опровергнуть исследование показателей секреторных IgA.

3.3.3 – Иммунологические показатели в группах исследованных пациентов

Для оценки иммунологических параметров на системном уровне 237 пациентов были разделены на две группы: 1 группа – с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП) (123 чел.), 2 группа – здоровые доноры без признаков ВЗП (114 чел.). Критерием исключения из группы являлось обострение хронических заболеваний, прием лекарственных средств и отказ от процедуры.

После сравнительного анализа полученных лабораторных данных с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса (Р) были проанализированы клеточные параметры в периферической крови у исследуемых пациентов: общее количество лейкоцитов, моноциты, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М и G.

Между исследуемыми группами не были выявлены достоверные отличия по анализируемым параметрам.

Это позволило заключить, что анализ периферической крови не может быть использован при оценке состояния пациентов с пародонтитом. Более информативными могут оказаться тесты, оценивающие формирование иммунных механизмов непосредственно в очаге развития патологии.

Известно, что активация иммунных клеток начинается в месте первичного внедрения инфекционного агента, мобилизуя каскад иммунного ответа. Зачастую на практике, без тщательного обследования пациента на наличие других заболеваний и подтверждения лабораторным путем активности процесса, в качестве основного показателя иммунологического состояния полости рта определяют концентрацию секреторного IgA.

В исследовании мукозальных параметров иммунитета, проведенном на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург),

приняли участие 68 пациентов, из них 12 мужчин и 56 женщин, средний возраст которых составил 48,2 года.

Лабораторная диагностика включала определение концентрации IgA в сыворотке крови и слюне методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Уровень IgA в слюне определялся с использованием моноспецифических антисывороток к секреторному IgA.

Нормативный диапазон значений определен производителями реагентов и рекомендациями лаборатории по критерию обследуемой популяции, который составил для сывороточного IgA от 0,4 до 2,5 г/л, секреторного – от 57 до 260 мкг/мл [53, 149].

У 47 % пациентов был выявлен хронический генерализованный пародонтит, не имели патологии пародонта 53 % обследованных.

При определении секреторного и сывороточного IgA у пациентов исследуемой группы получены различные данные. Выявлено 26,5 % случаев повышения показателей секреторного IgA у всех исследуемых пациентов (2 группа), при этом с заболеванием пародонта – только в 13,2 % случаев (группа 1). Снижение показателей наблюдалось в 17,6 % случаев (группа 2) и у 5,9 % пациенты – воспалительные заболевания пародонта (группа 1) (рисунок 15).

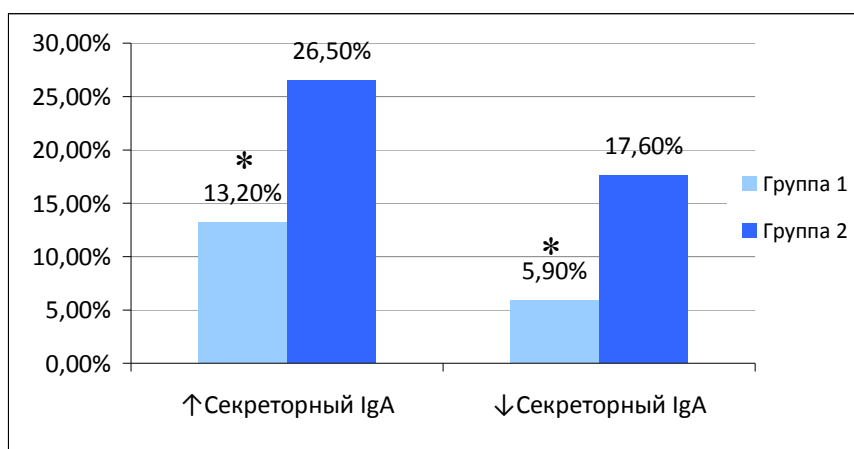


Рисунок 15 – Изменения концентрации секреторного IgA в исследуемых группах (% от группы)

Примечание: ↑секреторный IgA – повышенное содержание секреторного IgA, ↓секреторный IgA – пониженное содержание секреторного IgA. Группа 1 – пациенты с заболеваниями пародонта. Группа 2 – все исследуемые пациенты; * - достоверность отличий групп ($p < 0,05$)

При анализе сывороточного IgA выявлено повышение его содержания в 36,7 % случаев. Снижение содержания сывороточного IgA составило 1,5 % от числа исследуемых во 2-й группе (рисунк 16).

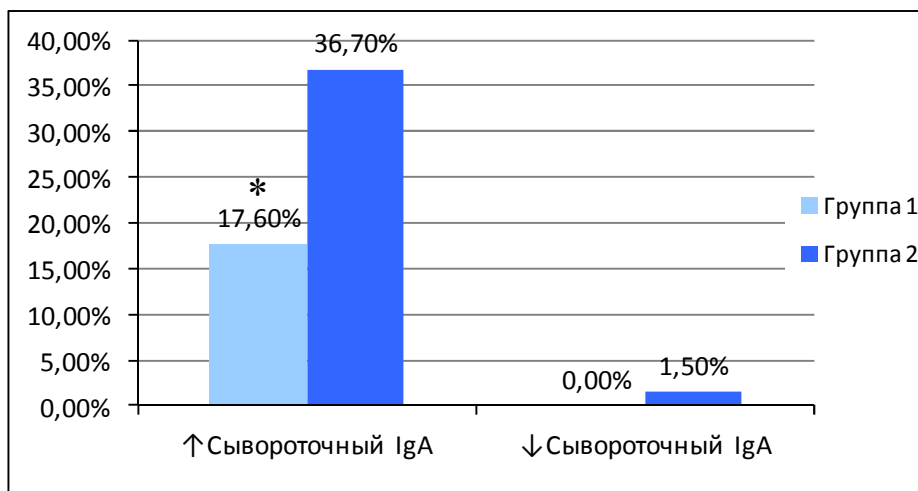


Рисунок 16 – Изменение концентрации сывороточного IgA в исследуемых группах (% от группы)

Примечание: ↑сывороточный IgA – повышенное содержание сывороточного IgA, ↓сывороточный IgA – пониженное содержание сывороточного IgA. Группа 1 – пациенты с заболеванием пародонта. Группа 2 – все исследуемые пациенты; * - достоверность отличий групп ($p < 0,05$)

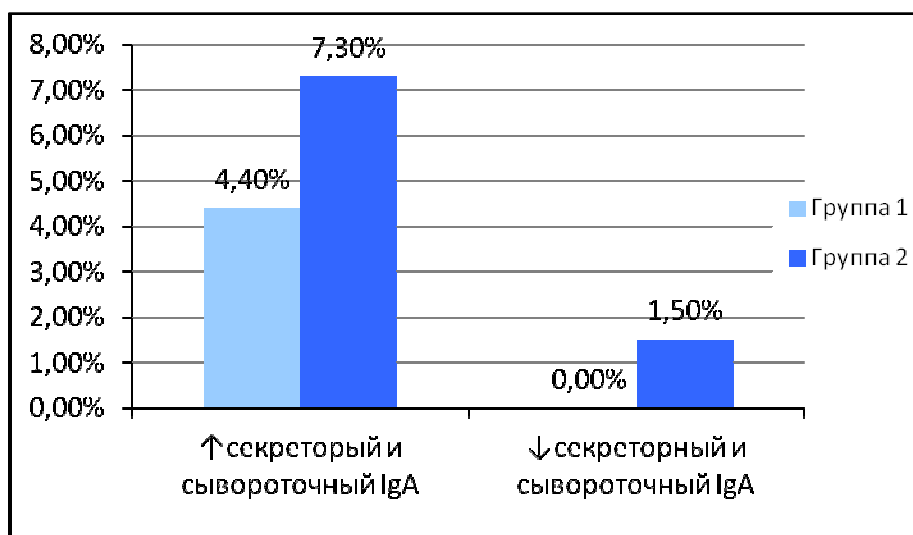


Рисунок 17 - Частота встречаемости одновременно повышенных или одновременно пониженных концентраций секреторного и сывороточного IgA, у исследуемых пациентов в группах с наличием или отсутствием воспалительных заболеваний пародонта

Примечание: ↑секреторный и сывороточный IgA – повышенное содержание одновременно секреторного и сывороточного IgA, ↓секреторный и сывороточный IgA – пониженное содержание одновременно секреторного и сывороточного IgA. Группа 1 – наличие заболеваний пародонта. Группа 2 – все исследуемые пациенты.

Одновременное повышение показателей сывороточного и секреторного IgA наблюдалось в 7,35 % от общего числа исследуемых, из них только 4,4 % – пациенты с пародонтитом. Параллельное снижение показателей секреторного и сывороточного IgA выявлено в 1,5 % случаев, в которых пациентов с заболеванием пародонта не выявлено (*рисунок 17*).

Снижение показателей в слюне и одновременное повышение в сыворотке наблюдалось у 4,4 % пациентов. При этом не определено ни одного случая одновременного повышения секреторного IgA и снижения сывороточного.

Таким образом, остается спорным вопрос об информативности показателей секреторного IgA в диагностике пародонтита, так как и при отсутствии пародонтологической патологии наблюдалось повышение IgA в слюне. Это возможно, поскольку границы референтных значений гораздо шире и полученные результаты могут укладываться в эти значения. Повышение показателей секреторного IgA при отсутствии патологии пародонта и видимых стоматологических изменений может являться адаптационным свойством или реакцией на начальное воздействие вирусов, микроорганизмов и других агрессивных агентов, не имеющих клинического проявления.

Следует учитывать, что иммунологическое обеспечение локального воспалительного процесса при достаточном функциональном резерве должно купировать патологическое состояние. При этом один лабораторный параметр IgA не может быть свидетельством интегральной, комплексной работы иммунной системы и организма в целом. Он может нести какую-либо информацию при его определении в динамике терапевтического и патологического процессов.

Таким образом, при лечении пародонтита целесообразно оценивать концентрацию IgA в биологических субстратах на различных стадиях этого процесса, до и после лечения, а также в периоде ремиссии для определения значения нормы у обследуемого пациента.

Список работ, опубликованных по материалам 3-й главы

1. Генетические критерии диагностики пародонтита / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина, О.А. Свитич, Л.В. Ганковская, М.А. Долгих* // Уральский медицинский журнал. 2015. № 8 131). С.77-81
2. Генетические маркеры пародонтита: обзор литературы / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина, О.А. Свитич, М.А. Долгих* // Пародонтология. 2016. Т.XXI, № 1 (78). С.3-9.
3. Молекулярно-генетический анализ В-дефенсионов при хроническом пародонтите / *Л.В. Ганковская, О.А. Свитич, Н.Г. Саркисян, Е.А. Молчанова, К.В. Русанова, М.А. Долгих* // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8 (17), № 3. С. 279-281
4. Проявления первичных иммунодефицитов в полости рта и челюстно-лицевой области / *М.А. Долгих, И.А. Тузанкина, Н.Г. Саркисян, Н.А. Овсепян, М.А. Болков* // Российский иммунологический журнал. 2017. Т.11 (20), № 2. С.291-294.
5. Роль вируса простого герпеса и цитомегаловируса в развитии пародонтита / *Н.Г. Саркисян, И.А. Тузанкина, Ю.В. Григорьева, И.А. Мальчиков* // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8 (17), № 2(1). С. 138-140.
6. *Саркисян, Н.Г.* Оптимизация сбора анамнеза жизни при заболеваниях слизистой полости рта / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина* // Уральский медицинский журнал. 2012. № 13. С.28-30.
7. *Саркисян, Н.Г.* Оценка концентрации секреторного и сывороточного иммуноглобулина А при пародонтите / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина* // Пародонтология. 2014. Т.XIX, № 2 (71). С. 6-8.
8. *Саркисян, Н.Г.* Профилактика сердечно-сосудистой патологии при лечении хронического пародонтита / *Н.Г. Саркисян, А.С. Тимченко* // Уральский медицинский журнал. 2014. № 1 (115). С. 16-18.
9. *Саркисян, Н.Г.* Факторы наследственности наследственности у пациентов с пародонтитом / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь* // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 2-3. С. 178.

ГЛАВА 4 – ПОИСК АССОЦИИИ МАРКЕРОВ В ГЕНАХ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПАРОДОНТИТА

Известно, что пародонтит – мультифакториальное заболевание и, помимо экспрессируемых факторов врожденного иммунитета, значимую роль в развитии заболевания могут играть непосредственно генетические факторы. Нами исследованы ассоциации частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров в генах, белковые продукты которых участвуют в реакциях врожденного иммунитета. В качестве маркеров были выбраны два цитокина: провоспалительный $TNF\alpha$ и противовоспалительный $IL10$, которые являются антагонистами друг друга. Следует отметить, что полиморфные маркеры в генах цитокинов локализуются в промотерных областях. Известно, что при этом изменения могут касаться не аминокислотной последовательности белка цитокина, а уровня его экспрессии.

Другие маркеры, локализованные в нетранслируемой области гена дефенсина, также были исследованы в работе. Ген *DEFB1* был выбран случайно. Известно, что гены дефенсинов локализованы в локусе на хромосоме 8, который является одним из самых вариабельных участков генома человека по числу генных копий. Изменение числа копий дефензиновых генов определяет восприимчивость к определенным инфекционным агентам и риск развития рецидивирующих и хронических воспалительных заболеваний. Ген *DEFB1* содержит только одну копию гена и известно, что белок экспрессируется в основном конститутивно, то есть на постоянном уровне. Интерес представляла 5'-нетранслируемая область, изменения в которой связаны с показателями экспрессии гена дефенсина. В данном исследовании были выбраны два маркера, которые относятся к этой нетранслируемой области (-44G/C) и (-20A/G).

Другой ген врожденного иммунитета, который представлял интерес, – ген распознающего рецептора *TLR-2*. Известно, что данный рецептор распознает широкий спектр бактериальных патогенов, которые относятся и к микрофлоре ротовой полости. Полиморфные маркеры *Arg753Gln* и *Arg677Trp* в гене *TLR-2* были исследованы неслучайно. Эти маркеры локализованы в теле гена и приводят к замене аминокислотной последовательности рецептора, а также к нарушению распознавания и передачи сигнала с рецептора.

4.1 – Исследование ассоциации частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров в генах цитокинов *TNFA* (-308 G/A) и *IL10* (-1082 A/G) с риском развития пародонтита

Как уже отмечалось ранее, увеличение уровня провоспалительных цитокинов, в частности $\text{TNF}\alpha$, приводит к активации защитных механизмов в тканях пародонта, но при избыточной продукции может приводить к разрушению кости. Снижение выработки $\text{TNF}\alpha$ нарушает защитную функцию врожденного иммунитета на уровне ткани пародонта и, как следствие, не препятствует агрессии условно-патогенной микрофлоры [530].

IL10 – противовоспалительный цитокин – по сути, антагонист $\text{TNF}\alpha$. Снижение экспрессии данного цитокина приводит к активации провоспалительных механизмов, а увеличение – к супрессии локальных. Нами была проанализирована ассоциация полиморфных маркеров в промотерных областях генов цитокинов, которые обеспечивают баланс про- и противовоспалительных реакций в ткани пародонта ($\text{TNF}\alpha$ и *IL10*). Проведен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров *TNFA* (-308 G/A) и *IL10* (-1082 A/G) в группе пациентов с пародонтитом. Как известно, нарушения в промотерных областях исследуемых цитокинов может привести к дисбалансу в цитокиновом профиле в ткани пародонта. Дисбаланс в системе цитокинов может

приводить к хронической воспалительной патологии. Поэтому в качестве одной из групп сравнения была отобрана группа пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (гайморит, тонзиллит, ларингит, этмоидит, отит, трахеит, фарингит). Результаты представлены в *таблице 2*.

Таблица 2 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *G(-308)A* в гене *TNFα*

<i>TNFα</i> <i>G(-308)A</i>	Аллели		Генотипы		
	<i>A</i>	<i>G</i>	<i>AA</i>	<i>GG</i>	<i>AG</i>
Основная группа (пародонтиты) n=67	0,35	0,65	0,13	0,38	0,53
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,32	0,68	0,12	0,46	0,44
Основная группа (пародонтиты) n=67	0,35	0,65	0,09*	0,38	0,53*
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,40	0,60	0,25	0,46	0,29
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,32	0,68	0,10	0,46	0,44
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,40	0,60	0,25	0,46	0,29

Примечание: * - показатель достоверно отличался от показателя в группе сравнения 2 (здоровые доноры), $p \leq 0,05$.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера (-308 G/A)TNFα у пациентов основной группы (с пародонтитом) по сравнению с контрольной группой (здоровые доноры) достоверно чаще встречался генотип AG (0,53 и 0,29, соответственно, OR = 2,73) и реже – генотип AA (0,09 и 0,25, соответственно, OR = 3,44) (*рисунок 18 б*). Нами не выявлены статистически значимые различия в распределении частот полиморфного маркера (-308 G/A)TNFα в исследуемых группах

(рисунок 18 а). Показатели частот аллелей и генотипов в группе пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО) статистически значимо не отличались от показателей в других группах (в группе сравнения 2 – здоровые доноры и в основной группе – с пародонтитом).

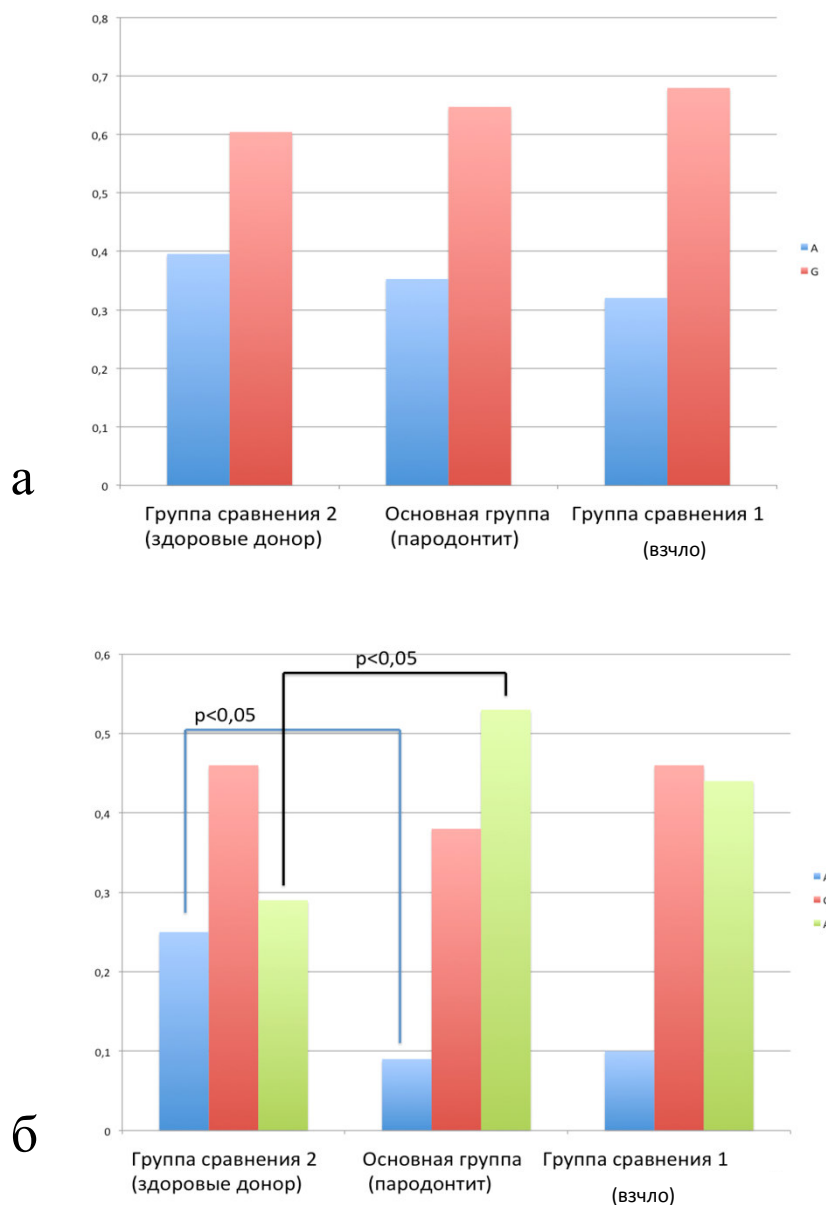


Рисунок 18 (а-б) – Распределение частот аллелей (а) и генотипов (б) полиморфного маркера $G(-308)A$ в гене $TNFA$ в исследуемых группах.
 Примечание: по оси абсцисс – исследуемые группы; по оси ординат – частота встречаемости аллеля/генотипа в группе.

На следующем этапе проводили исследование распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера IL10 (-1082 A/G) в исследуемых группах (рисунок 19 а, б, таблица 3).

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера IL10 (-1082 A/G) статистически достоверных различий в группе с пародонтитом и с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО) (группа сравнения 1), а также с показателями в группе здоровых доноров (группа сравнения 2) не было выявлено.

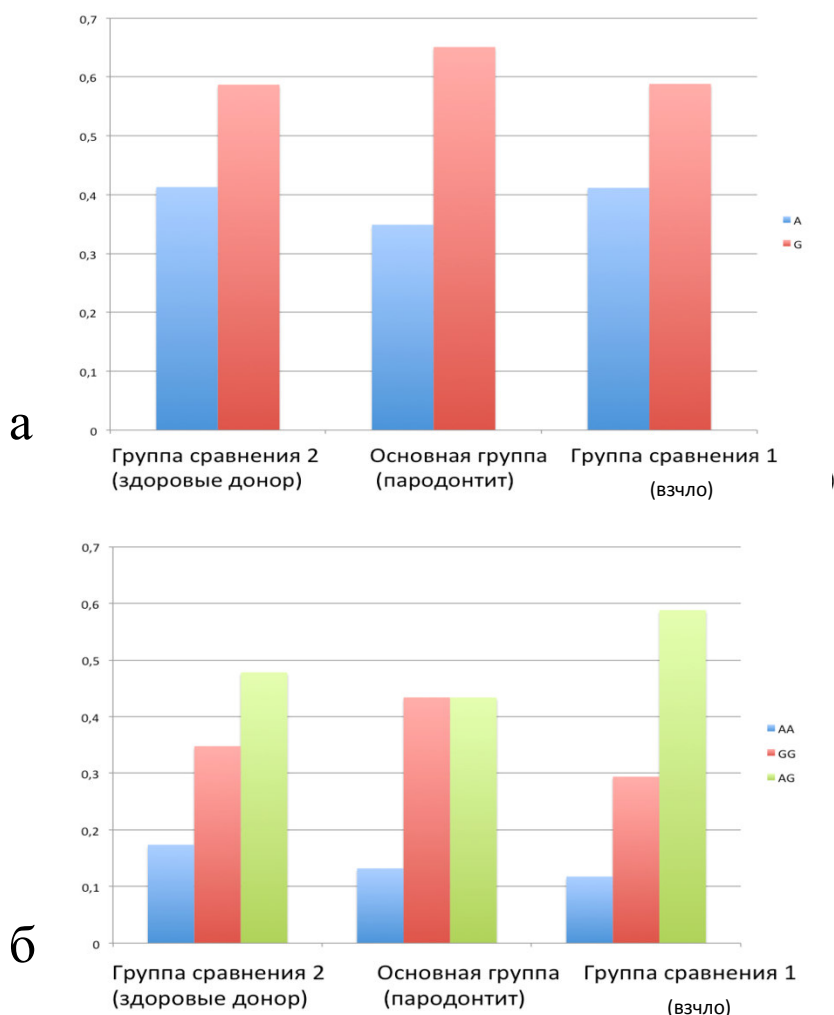


Рисунок 19 (а-б) - Распределение частот аллелей (а) и генотипов (б) полиморфного маркера IL10 (-1082 A/G) в исследуемых группах

Примечание: по оси абсцисс – исследуемые группы; по оси ординат – частота встречаемости аллеля/генотипа в группе.

Таким образом, на основании полученных данных по ассоциации полиморфных маркеров в промотерных областях генов цитокинов с риском развития пародонтита, стало очевидным, что генотип AG полиморфного маркера *G(-308)A* ассоциирован с пародонтитом, а генотип AA – является протективным (частота выше, чем в группе здоровых доноров).

Таблица 3 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *IL10 (-1082 A/G)*

<i>IL10</i> (-1082 A/G)	Аллели		Генотипы		
	<i>A</i>	<i>G</i>	<i>AA</i>	<i>GG</i>	<i>AG</i>
Основная группа (пародонтиты) n=67	0,35	0,65	0,09	0,38	0,44
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,41	0,59	0,10	0,46	0,59
Основная группа (пародонтиты) n=67	0,35	0,65	0,13	0,38	0,44
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,41	0,59	0,17	0,46	0,48
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,41	0,59	0,12	0,29	0,59
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,41	0,59	0,17	0,35	0,48

Примечание: ВЗЧЛО – воспалительные заболевания челюстно-лицевой области

4.2 – Исследование ассоциации частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров *Arg753Gln* и *Arg677Trp* гена *TLR-2* с риском развития пародонтита

На следующем этапе проводилось исследование ассоциации полиморфных маркеров в кодирующей области гена *TLR-2* с пародонтитом и

ВЗЧЛО. Известно, что данные маркеры имеют замену аминокислотной последовательности рецептора TLR-2, вследствие этого нарушается распознавание лиганда и передача сигнала с рецептора. Таким образом, изменения в рецепторе, распознающем условно-патогенную микрофлору, могут привести к нарушению TLR-опосредованных механизмов врожденного иммунитета, как в ткани пародонта, так и на уровне других слизистых (слизистых челюстно-лицевой области, к примеру). Полученные результаты исследования представлены в *таблице 4*.

Проведен сравнительный анализ распределений аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg753Gln* между группой пациентов с пародонтитом, группой пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО) и контрольной группой (здоровые доноры).

Таблица 4 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg753Gln* в гене *TLR-2*

<i>TLR-2</i> <i>Arg753Gln</i>	Аллели		Генотипы		
	<i>ARG</i>	<i>GLN</i>	<i>ARG/ARG</i>	<i>GLN/GLN</i>	<i>ARG/GLN</i>
Основная группа (пародонтиты) n=67	0,17	0,83*	0,03	0,70*	0,27*
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,39	0,61	0,11	0,33	0,56
Основная группа (пародонтиты) n=67	0,17	0,83	0,03	0,70	0,27
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,22	0,78	0,11	0,67	0,22
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,39	0,61	0,11	0,33	0,56**
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,22	0,78	0,11	0,67	0,22

Примечание: * - показатель достоверно отличался от показателя в группе сравнения (пациенты с), $p \leq 0,05$; ** - показатель (в группе с ВЗЧЛО) достоверно отличался от показателя в группе сравнения (здоровые доноры), $p \leq 0,05$; ВЗЧЛО – воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.

Полиморфный маркер *Arg753Gln* локализован в районе TIR-домена *TLR-2*. В группе пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО) частота аллеля *Gln* преобладала над частотой аллеля *Arg*, а встречаемость генотипа *GlnArg* преобладала над другими генотипами (рисунк 20). Следует отметить, что в группе с пародонтитом соотношение частот аллелей и генотипов было сопоставимо с показателями в группе сравнения (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg677Trp* в гене *TLR-2*

<i>TLR-2</i> <i>Arg677Trp</i>	Аллели		Генотипы		
	<i>ARG</i>	<i>TRP</i>	<i>ARG/ARG</i>	<i>TRP/TRP</i>	<i>ARG/TRP</i>
Основная группа (пародонтиты) n=67	0,27	0,73	0,15	0,61	0,24*
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,25	0,75	0,00	0,50	0,50
Основная группа (пародонтиты) n=48	0,27	0,73	0,15	0,61	0,24
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,22	0,78	0,11	0,67	0,22
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,25	0,75	0,00	0,50	0,50
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,22	0,78	0,11	0,67	0,22

Примечание: * - показатель достоверно отличался от показателя в группе сравнения (пациенты с ВЗЧЛО), $p \leq 0,05$; ВЗЧЛО – воспалительные заболевания челюстно-лицевой области

В группе пациентов с пародонтитом частота аллеля *Gln* (0,83 и 0,61, OR= 3,18) и гомозиготного генотипа *Gln/Gln* (0,70 и 0,33, OR = 4,67) была достоверно выше, чем в группе пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО). Также, было выявлено достоверное

повышение частоты гетерозиготного генотипа *Gln/Arg* в группе пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО), по сравнению с группой здоровых доноров и основной группой (0,56 и 0,22, OR = 4,37) (рисунок 20 а, б).

При исследовании распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg677Trp* гена *TLR-2* группы пациентов с пародонтитом, в группе пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО) (группа сравнения 1) и в группе здоровых доноров (группа сравнения 2) определено преобладание частоты аллеля *Trp* над частотой аллеля *Arg* и встречаемости генотипа *TrpTrp* над встречаемостью генотипов *TrpArg* и *ArgArg* во всех исследуемых группах. Отличия распределения аллелей и генотипов в группе пациентов с пародонтитом и в группе здоровых доноров были недостоверны.

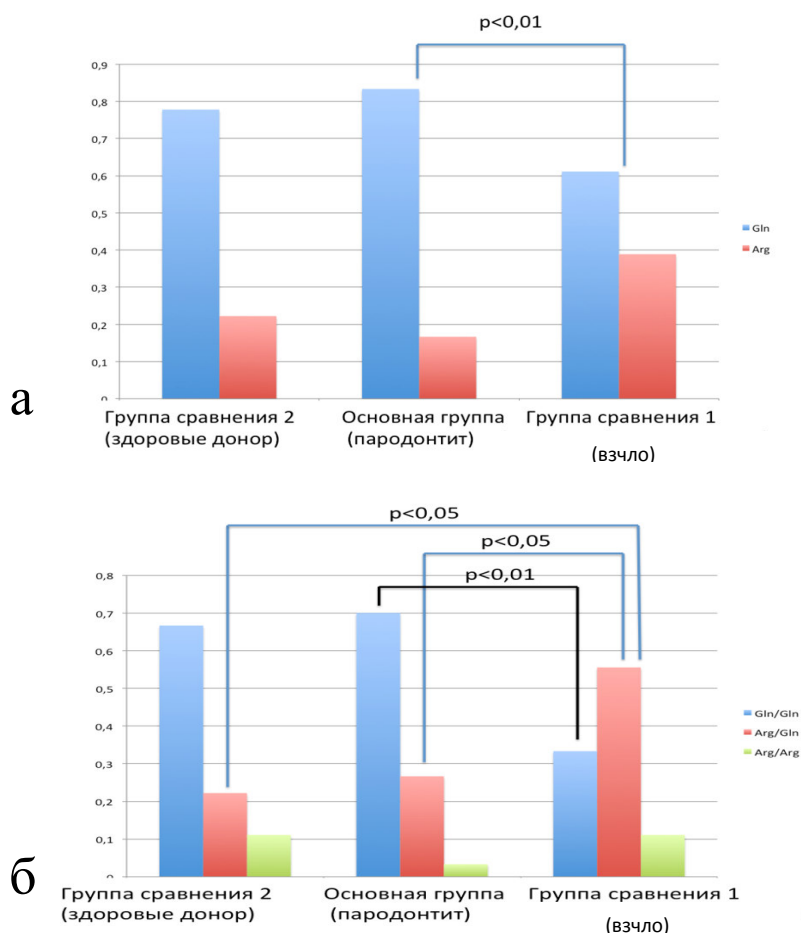


Рисунок 20 (а-б) - Распределение частот аллелей (а) и генотипов (б) полиморфного маркера *Arg753Gln* в гене *TLR2* в исследуемых группах
Примечание: по оси абсцисс – исследуемые группы; по оси ординат – частота встречаемости аллеля/генотипа в группе.

Однако следует отметить, что у пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО) отсутствовал генотип *Arg/Arg* и были выявлены статистически значимые отличия в определении гетерозиготного варианта генотипа. Так, в группе пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области частота генотипов *TrpArg* составила 0,5, что достоверно выше, чем в основной группе – 0,24 (рисунок 21 а, б).

Анализируя полученные данные по ассоциации полиморфных маркеров в кодирующей области гена *TLR-2* с пародонтитом и ВЗЧЛО, нами были выявлены следующие маркеры риска развития пародонтита – аллеля *Gln* и гомозиготного генотипа *Gln/Gln* (*Arg753Gln* в гене *TLR-2*). Также получены данные о том, что гетерозиготный генотип *TrpArg* является

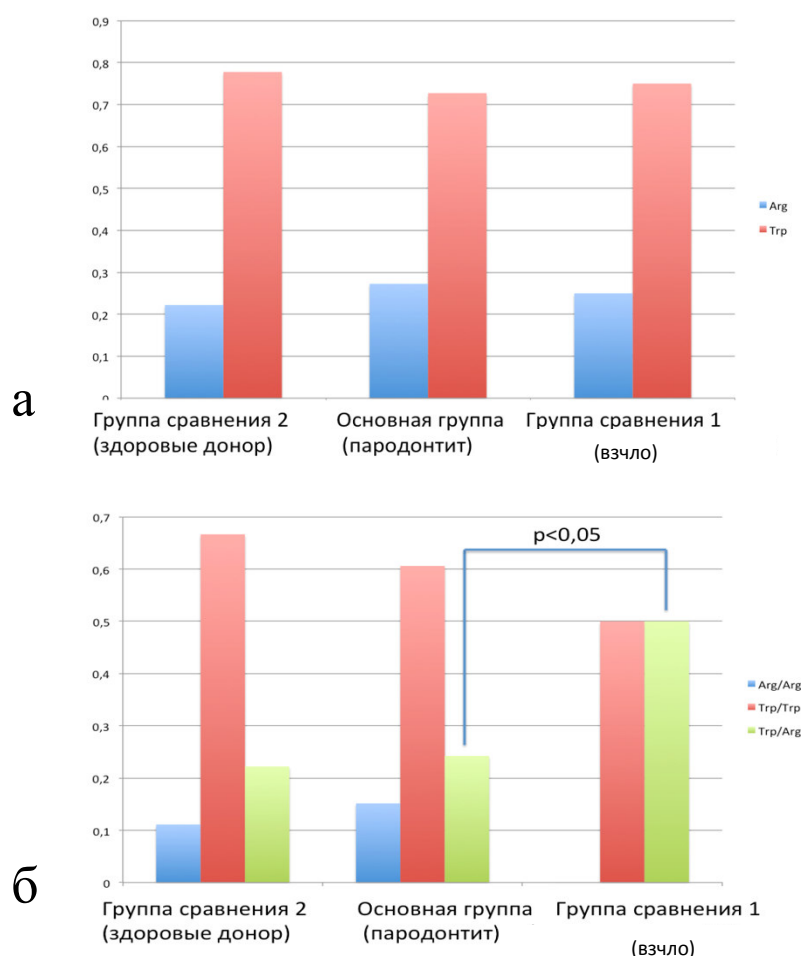


Рисунок 21 (а-б) – Распределение частот аллелей (а) и генотипов (б) полиморфного маркера *Arg677Trp* в гене *TLR2* в исследуемых группах
Примечание: по оси абсцисс – исследуемые группы; по оси ординат – частота встречаемости аллеля/генотипа в группе.

протективным в случае пародонтита (*Arg677Trp* в гене *TLR-2*).

На следующем этапе был проведен анализ распределения частот гаплотипов (таблица 6). Поскольку полиморфные маркеры локализованы на одной хромосоме, более того – в одном гене, они входят в одну группу сцепления и можно оценить распределение гаплотипов и их ассоциацию с риском развития пародонтита. Как видно из таблицы 6, в группе здоровых доноров представлены всего четыре из возможных гаплотипа (всего девять вариантов – сочетаний гомо- и гетерогенотипов по двум маркерам) – *753Arg/Gln – 677Arg/Arg*, *753Gln/Gln – 677Trp/Arg*, *753Gln/Gln – 677Trp/Trp*, *753Arg/Gln – 677Trp/Trp*. Во всех выборках доминировал гаплотип *753Gln/Gln – 677Trp/Trp*.

У пациентов с пародонтитом представлены практически все гаплотипы. Анализируя полученные по гаплотипам данные, можно отметить, что гаплотип *Arg/Gln – Trp/Arg* ассоциирован с риском развития пародонтита, а гаплотип *Gln/Gln – Trp/Arg* является протективным относительно развития воспалительной патологии органов челюстно-лицевой области.

Таблица 6 – Распределение частот гаплотипов полиморфных маркеров в гене *TLR-2*

Гаплотипы (<i>TLR-2</i> (753 – 677))	Исследуемые группы		
	Основная группа (пародонтиты) n=47	Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=47	Группа сравнения 2 (норма) n=48
<i>Gln/Gln - Arg/Arg</i>	0,036	0	0
<i>Arg/Gln - Arg/Arg</i>	0	0,053	0,20
<i>Arg/Arg - Arg/Arg</i>	0	0,053	0
<i>Gln/Gln - Trp/Arg</i>	0,179	0**	0,30
<i>Arg/Gln - Trp/Arg</i>	0,179*	0,263	0
<i>Arg/Arg - Trp/Arg</i>	0,036	0	0
<i>Gln/Gln - Trp/Trp</i>	0,4286	0,427	0,40
<i>Arg/Gln - Trp/Trp</i>	0,107	0,158	0,10
<i>Arg/Arg - Trp/Trp</i>	0,036	0,053	0

Примечание: * - показатель достоверно отличался от показателя в группе сравнения (здоровые доноры), $p \leq 0,05$; ** - показатель (в группе с ВЗЧЛО) достоверно отличался от показателя в группе сравнения (здоровые доноры), $p \leq 0,05$.

4.3 – Исследование ассоциации частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров *G(-20)A* и *C(-44)G* гена *DEFB1* с риском развития пародонтита

Как уже отмечалось ранее, в защите слизистых оболочек, в частности, в ротовой полости, ключевую роль играют противомикробные пептиды – дефенсины. В нашей работе проводилось исследование ассоциации полиморфных маркеров в гене *DEFB1* с риском развития пародонтита, и воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. HBD-1 был выбран для исследования неслучайно, он вырабатывается конститутивно (на

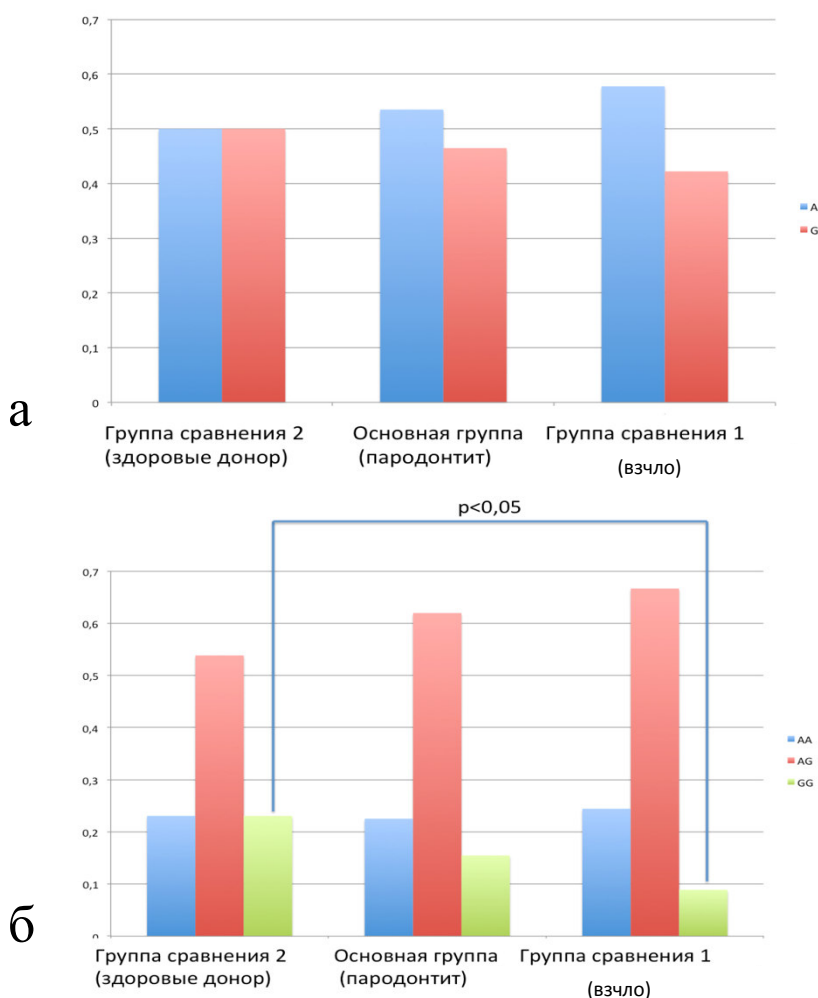


Рисунок 22 (а-б) – Распределение частот аллелей (а) и генотипов (б) полиморфного маркера *G(-20)A* гена *DEFB1* в исследуемых группах

Примечание: по оси абсцисс – исследуемые группы; по оси ординат – частота встречаемости аллеля/генотипа в группе.

постоянном уровне) в слизистой оболочке и изменения этого показателя связаны, в основном, с изменениями в гене дефенсина.

Помимо прочего, ген данного дефенсина представлен в единственном числе в геноме (гены других дефенсинов имеют несколько копий, что влияет на их экспрессию и сильно затрудняет исследования).

Полиморфные маркеры *G(-20)A* и *C(-44)G* в гене *DEFB1* локализовались в 5'-нетранслируемой области гена. Предположительно, данные SNPs не приводят к изменению аминокислотной последовательности, но могут влиять на уровень экспрессии гена дефенсина. Ассоциация данных полиморфных маркеров с патологиями пародонта до настоящего времени не исследовалась. Различия в распределении аллелей полиморфного маркера *A(-20)G* между исследуемыми группами были статистически недостоверными (рисунки 22 а, б, таблица 7).

Выявлено, что генотип *GG* являлся протективным относительно группы пациентов с воспалительной патологией органов челюстно-лицевой области.

Таким образом, можно констатировать отсутствие ассоциации полиморфного маркера *A(-20)G* гена *DEFB1* и пародонтита.

Таблица 7 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *G(-20)A* гена *DEFB1*

<i>G(-20)A</i> гена <i>DEFB1</i>	Аллели		Генотипы		
	<i>G</i>	<i>A</i>	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>
Основная группа (пародонтиты) n=67	0,46	0,54	0,15	0,62	0,23
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,42	0,58	0,09	0,67	0,24
Основная группа (пародонтиты) n=48	0,46	0,54	0,15	0,62	0,23
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,5	0,5	0,23	0,54	0,23
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,42	0,58	0,09**	0,67	0,24
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,5	0,5	0,23	0,54	0,23

Примечание: ** - показатель (в группе с ВЗЧЛО) достоверно отличался от показателя в группе сравнения (здоровые доноры), $p \leq 0,05$, -ВЗЧЛО – воспалительные заболевания

челюстно-лицевой области.

При исследовании распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *-44C/G (rs1800972)* установлено, что во всех группах доминировала аллель *C*. Выявлена ассоциация аллеля *G* и генотипа *GG* с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Соответственно, генотип *GG* в группе с пародонтитом является протективным относительно группы сравнения 1 (рисунк 23 а, б, таблица 8).

На следующем этапе был проведен анализ распределения частот гаплотипов *G(-20)A-C(-44)G* в гене *DEFB1* (таблица 9). Во всех группах не выявлялся гаплотип *GG-GG*. Выявлена ассоциация гаплотипов *AG-CC* и *AG-GC* с риском развития пародонтита, а гаплотип *AA-CC* – оказался протективным. С воспалительной патологией органов челюстно-лицевой области ассоциирован только гаплотип *AG-GC*.

Таблица 8 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-44)G* гена *DEFB1*

<i>C(-44)G</i> гена <i>DEFB1</i>	Аллели		Генотипы		
	<i>C</i>	<i>G</i>	<i>CC</i>	<i>CG</i>	<i>GG</i>
Основная группа (пародонтиты) n=67	0,65	0,35	0,39	0,52	0,09*
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,59	0,41	0,39	0,41	0,20
Основная группа (пародонтиты) n=67	0,65	0,35	0,39	0,52	0,09
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,73	0,27	0,50	0,46	0,04
Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=48	0,59**	0,41	0,39	0,41	0,20**
Группа сравнения 2 (здоровые) n=27	0,73	0,27	0,50	0,46	0,04

Примечание: * - показатель достоверно отличался от показателя в группе сравнения (пациенты с ВЗЧЛО), $p \leq 0,05$; ** - показатель (в группе с ВЗЧЛО) достоверно отличался от показателя в группе сравнения (здоровые доноры), $p \leq 0,05$; ВЗЧЛО – воспалительные заболевания челюстно-лицевой области

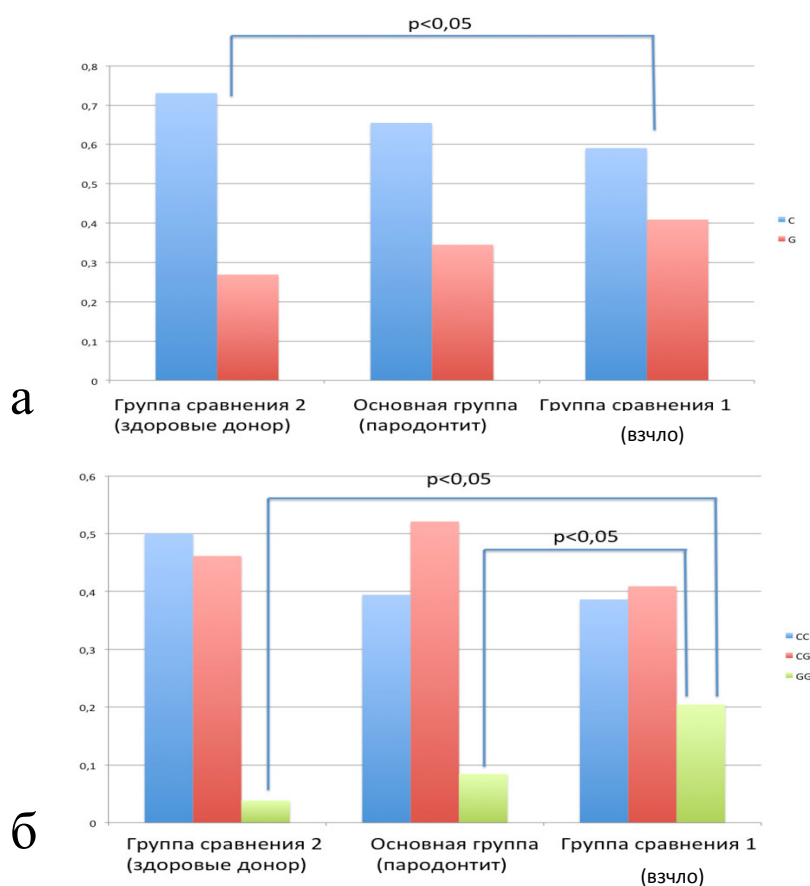


Рисунок 23 (а-б) – Распределение частот аллелей (а) и генотипов (б) полиморфного маркера C(-44)G гена DEFB1 в исследуемых группах

Примечание: по оси абсцисс – исследуемые группы; по оси ординат – частота встречаемости аллеля/генотипа в группе, ВЗЧЛО – воспалительные заболевания челюстно-лицевой области

Таблица 9 – Распределение частот гаплотипов полиморфных маркеров в гене DEFB1

<i>DEFB1</i> <i>G(-20)A - C(-44)G</i>	Исследуемые группы		
	Основная группа (пародонтиты) n=47	Группа сравнения 1 (ВЗЧЛО) n=47	Группа сравнения 2 (норма) n=48
<i>GG – CC</i>	0,072	0,065	0,158
<i>AG – CC</i>	0,29*	0,13	0,158
<i>AA – CC</i>	0,058*	0,152	0,158
<i>GG – GC</i>	0,087	0,065	0
<i>AG – GC</i>	0,333*	0,348**	0,263
<i>AA – GC</i>	0,058	0,109	0,105
<i>GG – GG</i>	0	0	0
<i>AG – GG</i>	0,058	0,087	0,053
<i>AA – GG</i>	0,043	0,043	0,105

Примечание: * - показатель достоверно отличался от показателя в группе сравнения (здоровые доноры), $p \leq 0,05$; ** - показатель достоверно отличался от показателя в группе сравнения (пациенты с ВЗЧЛО), $p \leq 0,05$.

В таблице 10 представлены суммарные результаты по поиску генетических маркеров, ассоциированных с риском развития пародонтита.

Таблица 10 – Достоверные отличия исследуемых групп по генетическим параметрам, определенным как маркеры риска и устойчивости к развитию пародонтита

Фактор врожденного иммунитета	Генетические маркеры, достоверно отличающие группу пациентов с пародонтитом от группы сравнения 1	Генетические маркеры, достоверно отличающие группу пациентов с пародонтитом от группы сравнения 2
<i>TLR-2</i>	<i>Gln753</i> <i>Gln753Gln</i> <i>Arg753Gln</i> <i>ArgTrp677</i>	<i>ArgGln753-TrpArg677</i>
<i>IL-10</i>	-	-
<i>TNFA</i>	-	<i>GA(-308)</i> <i>AA(-308)</i>
<i>DEFB1</i>	<i>GG(-44)</i>	<i>AG(-20)-GC(-44)</i> <i>AG(-20)-CC(-44)</i> <i>AA(-20)-CC(-44)</i>

Примечание: группа сравнения 1 (пациенты с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области): отличие в гене *TLR-2* аллеля *Gln753* и гомозиготного генотипа *Gln/Gln753*, гетерозиготных генотипов *ArgGln753* и *ArgTrp677*; отличие в гене *DEFB1* (*HBD-1*) генотип *GG(-44)*. Группа сравнения 2 (здоровые доноры): отличие в гене *TLR2* – гаплотип *ArgGln753-TrpArg677*; в гене *TNFA* – генотип *GA(-308)* и *AA(-308)*; в гене *DEFB1* (*HBD-1*) – гаплотипы *AG(-20)-GC(-44)* и *AG(-20)-CC(-44)*, *AA(-20)-CC(-44)*, красным цветом обозначены маркеры риска развития пародонтита, синим – маркеры устойчивости к развитию пародонтита.

Таким образом, установлено, что маркеры в гене *IL10* не ассоциированы с пародонтитом. В SNP гена *TNFα* выявлены только два маркера: один ассоциирован с риском развития пародонтита – *GA*, другой – протективный – *AA*. В генах распознающего рецептора врожденного иммунитета и дефенсина выявлены как маркеры риска развития исследуемой патологии, так и протективные маркеры. При пародонтите наблюдались изменения в факторах иммунитета и на генетическом уровне, и на уровне экспрессии (дисбаланс рецепторов *TLR2* и противомикробных пептидов *HBD-1*), и на уровне белков – генетических продуктов – увеличение концентрации цитокинов в тканях пародонта. Поэтому, для эффективного лечения пародонтита необходимо рассматривать комплексную терапию,

содержащую иммуностропные препараты локального применения.

Список работ, опубликованных по материалам 4-й главы:

1. Ассоциация полиморфных маркеров в генах врожденного иммунитета у больных пародонтитом и воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей / *Н.Г. Саркисян, Л.В. Ганковская, И.А. Тузанкина, О.А. Свитич, Г.И. Ронь, В.Н. Шершнева, О.Н. Колядина, М.А. Долгих* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. № 1. С. 67-71.
2. Генетические критерии диагностики пародонтита / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина, О.А. Свитич, Л.В. Ганковская, М.А. Долгих* // Уральский медицинский журнал. 2015. № 8 131). С.77-81.
3. Генетические маркеры пародонтита: обзор литературы / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина, О.А. Свитич, М.А. Долгих* // Пародонтология. 2016. Т. XXI, № 1 (78). С.3-9.
4. Долгих, М.А. Генетические маркеры пародонтита / *М.А. Долгих, Н.Г. Саркисян* // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сб. ст. 1-й междунар. (71-я Всерос.) науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Екатеринбург, 2016. Т. 3. С.2243-2246.
5. Молекулярно-генетический анализ В-дефектинов при хроническом пародонтите / *Л.В. Ганковская, О.А. Свитич, Н.Г. Саркисян, Е.А. Молчанова, К.В. Русанова, М.А. Долгих* // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8 (17), № 3. С. 279-281.
6. *Саркисян, Н.Г.* Факторы наследственности у пациентов с пародонтитом / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь* // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 2-3. С. 178.

ГЛАВА 5 – ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ПРИ ИММУНОТРОПНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПАРОДОНТА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

При заболеваниях пародонта развивается деструкция костной ткани, локальные нарушения кровообращения, что, в конечном итоге, приводит к потере зубов. Течение хронического пародонтита определяется состоянием местных механизмов резистентности, включающих активность и концентрацию гуморальных и клеточных факторов иммунитета в полости рта. Действенность лечения пародонтита определяется не только санационными мероприятиями, но и целенаправленной, адресной коррекцией иммунных функций.

Восстановление метаболических процессов организма с применением иммуностропных препаратов – перспективное направление современных исследований. Актуальным является использование лекарственных средств с транскутанной активностью, позволяющих снизить концентрацию иммуностропных веществ и достичь более глубокого, локального проникновения в ткани пародонта. Существует необходимость создания новых топических композиций, для оценки эффективности которых необходимо проведение экспериментального исследования на лабораторных животных.

В нашем исследовании использовались крысы-самцы линии Вистар с исходной массой 170–180 г. Животные содержались в одинаковых условиях: по 5 крыс в клетке на обычном рационе вивария со свободным доступом к пище и воде при температурном режиме $20 \pm 2^\circ\text{C}$.

На кафедре фармакологии Уральского государственного медицинского университета (г.Екатеринбург) была разработана модель хронического пародонтита (патент РФ № 2545923, 2015г.). Данная модель использована в

нашей работе [288]. Доказано, что травматизация пародонта методом введения иглы в межзубное пространство на нижней челюсти приводит к хроническому воспалению в пародонте, которое подтверждалось хронизацией процесса на 25-е сутки эксперимента. В соответствии с этим созданная модель пародонтита позволяет проанализировать действие уже существующих фармакологических препаратов, а также может использоваться при поиске или создании новых лекарственных форм в исследованиях при хроническом воспалительном процессе и для достоверного подтверждения правильности выбора иммуностропной композиции в лечении хронического пародонтита.

Следующим этапом являлась оценка эффективности новых топических композиций, содержащих кремнийорганический глицерогидрогель состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ и препаратов рекомбинантного IL-1 β или азоксимера бромид, применяемых у лабораторных крыс линии Вистар ($n = 75$).

Животные были разделены на 3 группы по 25 особей соответственно.

В 1-й группе (контрольной) медикаментозного воздействия не осуществлялось.

Во 2-й группе применяли фармакологическую композицию состава: раствор рекомбинантного IL-1 β (лекарственная форма рекомбинантного IL1 β) – 0,1%, и кремнийсодержащий глицерогидрогель.

В 3-й группе применяли мазевую основу – кремнийорганический глицерогидрогель, модифицированный добавлением азоксимера бромид [220]. В последующие 10 дней, сразу после извлечения иглы, на слизистую оболочку десны в место травматизации аппликационно 1 раз в сутки наносились соответствующие композиции в каждой группе.

После окончания лечения, на 5-е, 10-е, 15-е, 20-е, 25-е сутки производилась декапитация крыс по 5 особей из каждой группы с последующей резекцией нижней челюсти, которую фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Изготавливались декальцинированные

срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике для дальнейшего гистологического исследования. Все болезненные процедуры выполнялись в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным.

5.1 – Структурные изменения в тканях пародонта у экспериментальных животных с моделированным пародонтитом без применения топических композиций

Клинически на 5-е сутки от начала лечения мы наблюдали сохранение гиперемии, отека десны и гноетечения, тогда как на 10-е сутки перечисленные признаки были менее выражены (*рисунок 24 а, б*).

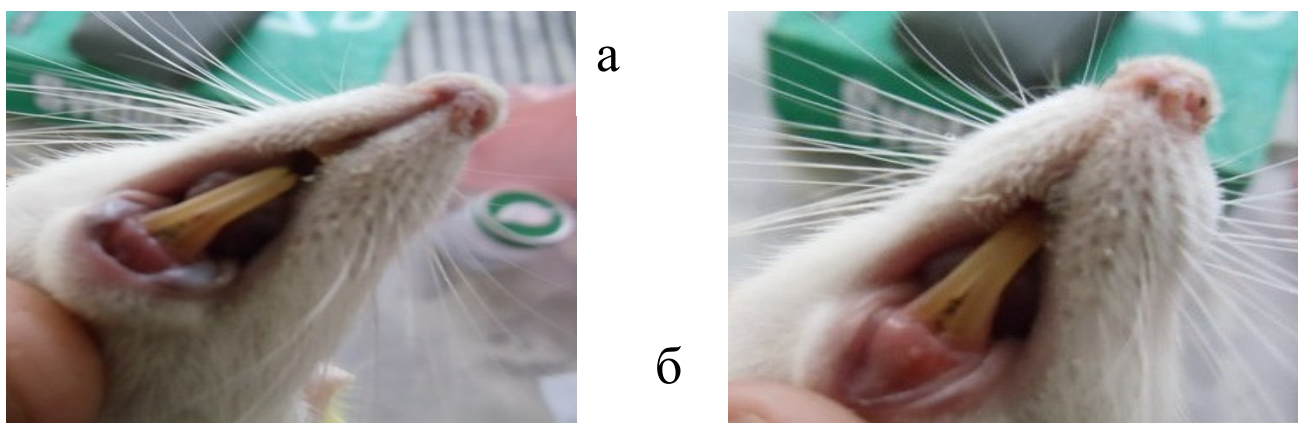


Рисунок 24 (а-б) – Слизистая оболочка на 5-е сутки (а) и 10-е сутки (б) от начала лечения у контрольной группы

На 5-е сутки при гистологическом исследовании в контрольной группе животных в тканях пародонта определялась грануляционная ткань с сетью сосудов синусоидального типа с интенсивной лейкоцитарной инфильтрацией. В инфильтрате преобладали сегментоядерные лимфоциты, отмечалось небольшое количество лимфоидных элементов. Определялись фокусы некроза (*рисунки 25, 26*).

На 10-е сутки у крыс группы контроля нарастали повреждения костной альвеолы, зубодесневого связочного аппарата и мягких тканей пародонта за счет развивающегося экссудативного воспаления. Определялись очаги некроза кости с интенсивной лейкоцитарной инфильтрацией и формированием очаговых абсцессов (рисунки 27, 28).

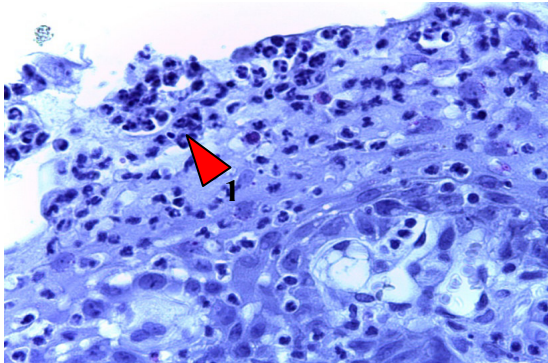


Рисунок 25 – Мягкие ткани пародонта крыс контрольной группы животных на 5-е сутки после окончания лечения.
1. Фокусы некроза, интенсивная лейкоцитарная инфильтрация (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 630)

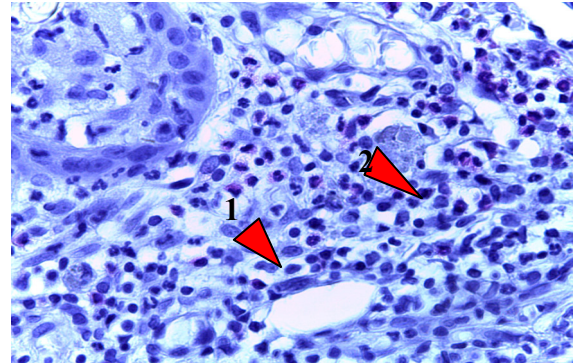


Рисунок 26 – 1. Сосуды синусоидального типа в грануляционной ткани пародонта, 2. интенсивная лейкоцитарная инфильтрация с примесью лимфоидных элементов (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 630)

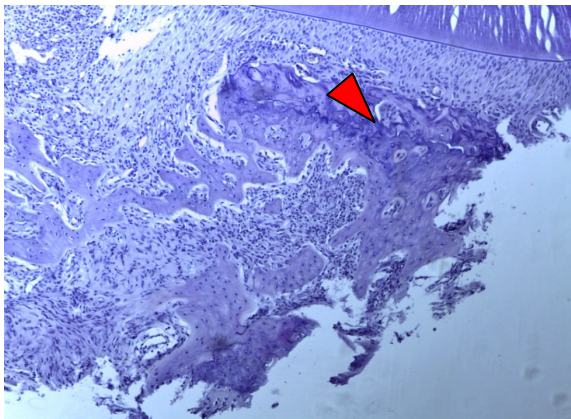


Рисунок 27 – Фокусы некроза костной альвеолы в проекции травматизации у крыс контрольной группы животных на 10-е сутки после окончания лечения (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 100)

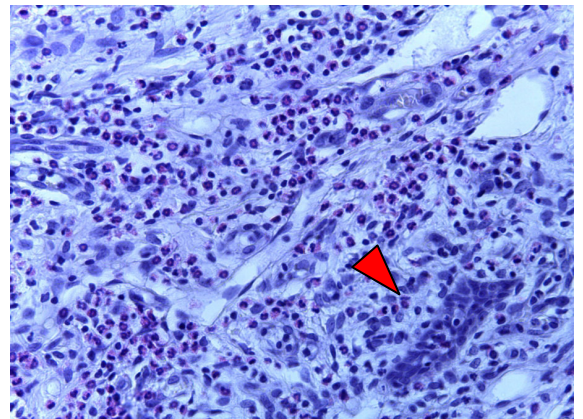


Рисунок 28 – Грануляции слизистой десны с интенсивной лейкоцитарной инфильтрацией на 10-е сутки после окончания лечения (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 400)

На 15-е сутки после окончания лечения в области травматизации наблюдалась грануляционная ткань, представленная волокнистыми структурами, капиллярами и сосудами синусоидального типа с умеренно-выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. При этом нарастали деструктивные изменения костной альвеолы, определялись фокусы резорбции костного матрикса с участием остеокластов (рисунки 29, 30).

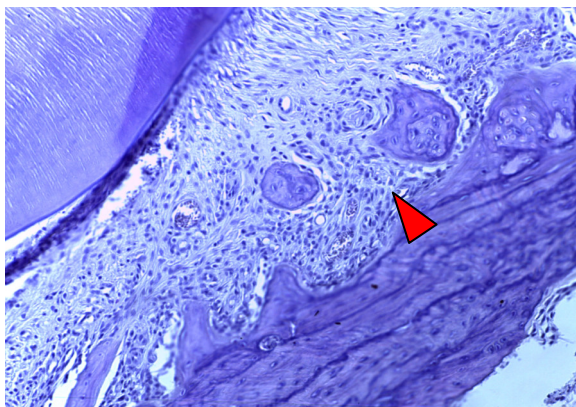


Рисунок 29 – Зубодесневое соединение у крыс контрольной группы животных на 15-е сутки после окончания лечения. Формирование грануляций в очагах травматизации (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 400)

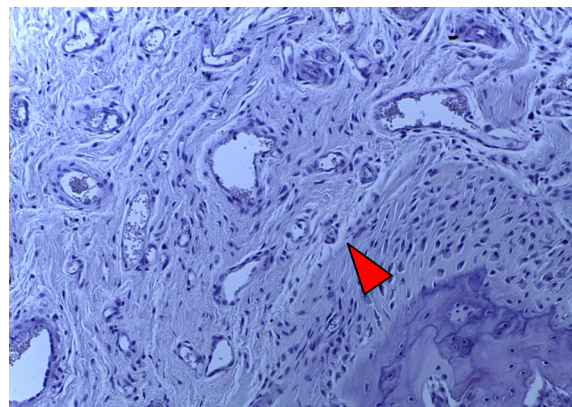


Рисунок 30 – Формирующиеся грануляции пародонта у крыс контрольной группы животных на 15-е сутки после окончания лечения (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 400)

На 20-е сутки после окончания лечения у крыс контрольной группы животных в области зубодесневого соединения определялись фокусы нарушения структуры связочного аппарата и очаги лизиса или резорбции костного матрикса с участием остеокластов. В то же время в грануляционной ткани помимо лимфоидных элементов определялись тучные клетки с периваскулярной локализацией, которые, с одной стороны, участвуют в хронизации воспалительной реакции, с другой стороны – являются регуляторными клетками, принимающими участие в процессах регенерации (рисунки 31, 32).

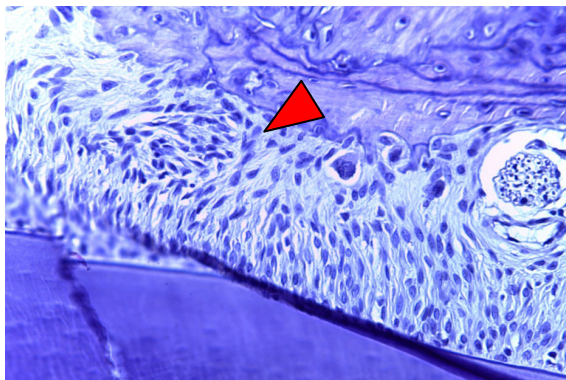


Рисунок 31 – Связочный аппарат зуба и костной альвеолы у крыс контрольной группы животных на 20-е сутки после окончания лечения. Фокусы резорбции кости с участием остеокластов (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 630)

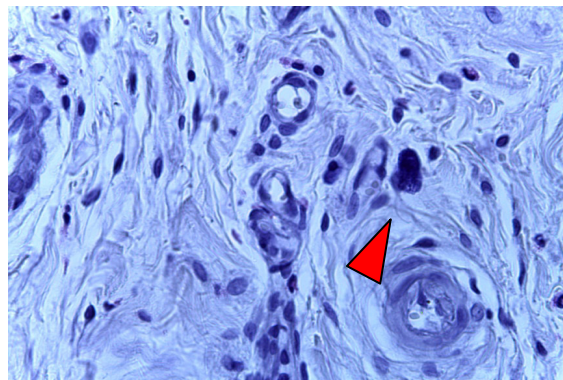


Рисунок 32 – Грануляции мягких тканей пародонта крыс контрольной группы животных на 20-е сутки после окончания лечения. Периваскулярная локализация тучных клеток (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 400)

На 25-е сутки после окончания лечения у крыс в контрольной группе, несмотря на формирование зрелых грануляций, уменьшение степени повреждения структур связочного аппарата и костной альвеолы, сохранялась лейкоцитарная инфильтрация как слизистой оболочки, так и более глубоких пародонтальных структур (рисунки 33, 34).

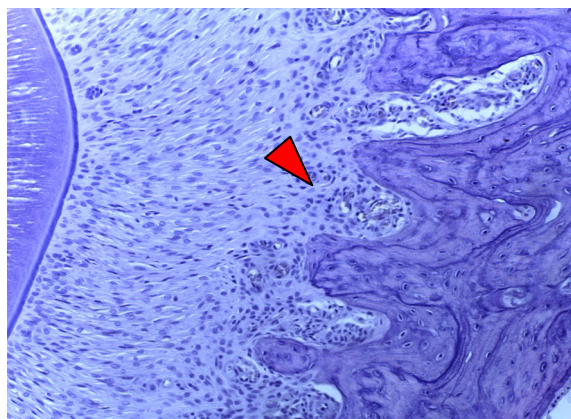


Рисунок 33 – Зубодесневое соединение крысы контрольной группы животных на 25-е сутки после окончания лечения. Умеренная лейкоцитарная инфильтрация связочного аппарата (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 400)

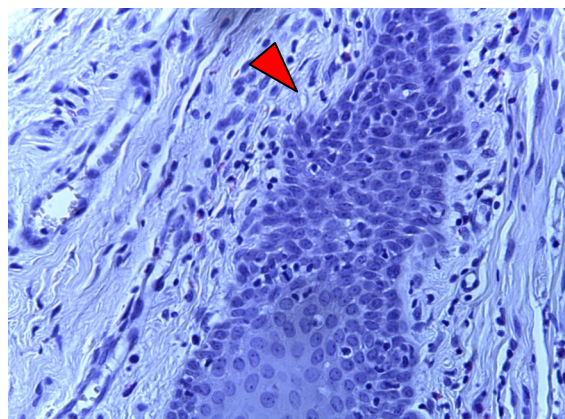


Рисунок 34 – Слизистая оболочка десны крысы контрольной группы животных на 25-е сутки после окончания лечения. Лейкоцитарная инфильтрация базальных слоев слизистой и подслизистой (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 400)

Таким образом, у крыс контрольной группы, не получавших лечения, в динамике развития хронического воспаления в тканях пародонта на ранних сроках эксперимента (5-е и 10-е сутки) отмечались признаки выраженного экссудативного воспаления, обусловленного миграцией сегментоядерных лейкоцитов, нарушением проницаемости стенки сосудов, развитием отека на фоне формирования грануляционной ткани. Это приводило к деструктивным изменениям связочного аппарата и костной альвеолы зуба. К 20-м и 25-м суткам стихала интенсивность воспаления, определялись признаки продуктивного воспаления с участием иммунокомпетентных клеток лимфоидного ряда и тучных клеток. Это приводило к запуску процессов регенерации и формированию зрелой грануляционной ткани, при этом отмечался процесс формирования грубой соединительной ткани (рубца), признаки деструкции кости сохранялись.

5.2 – Структурные изменения в тканях пародонта у экспериментальных животных с моделированным пародонтитом при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β

Клинически на 5-е и 10-е сутки после применения композиции мы наблюдали сохранение гиперемии и отека десны с выделением гнойного отделяемого из пародонтальных карманов (рисунок 35 а, б).

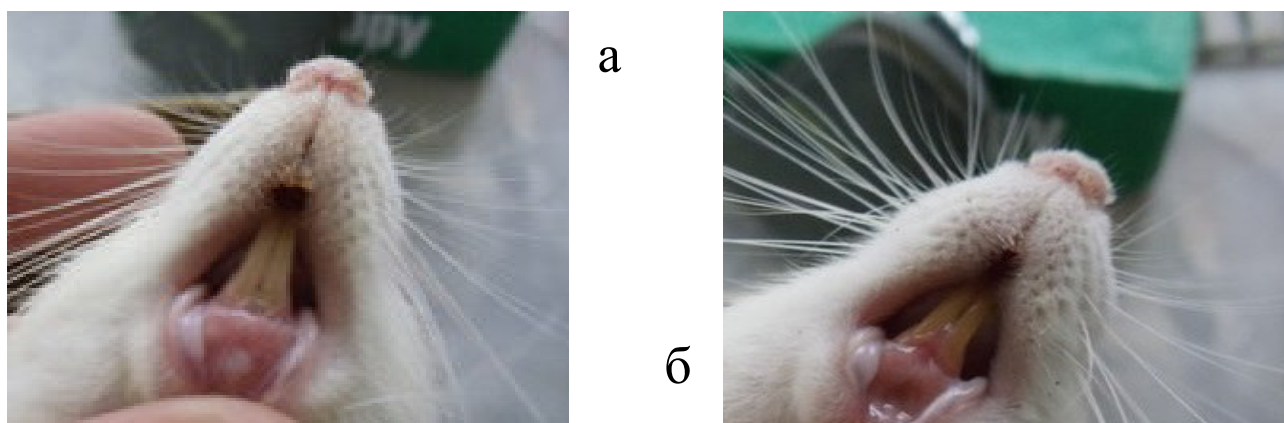


Рисунок 35 (а-б) – Слизистая оболочка на 5-е (А) и 10-е (Б) сутки от начала лечения композицией с рекомбинантным IL-1 β

При гистологическом исследовании на 5-е сутки после окончания лечения признаки экссудативного воспаления в мягких тканях пародонта были менее выражены по сравнению с предыдущей опытной группой. Определялось умеренное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, круглоклеточная периваскулярная инфильтрация, представленная лимфоидными клеточными элементами, эозинофилами и тучными клетками. В ряде случаев в перифокальных областях отмечалась гиперплазия базального слоя клеток десны с формированием фокусов акантоза. При этом отмечалось трансмуральное распространение инфильтрата на мышцу. В эндомизии определялась диффузная лимфолейкоцитарная инфильтрация (рисунки 36, 37).

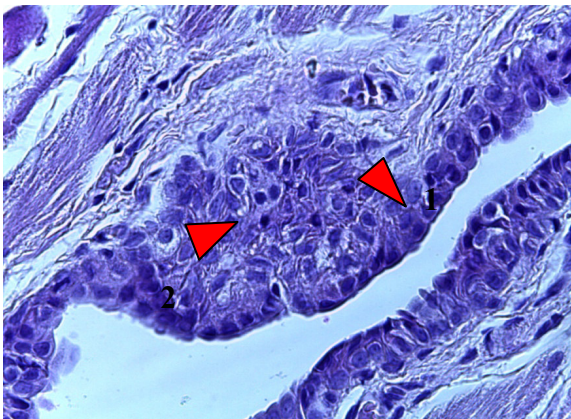


Рисунок 36 – Слизистая оболочка десны на 5-е сутки после окончания лечения. 1. Фокус акантоза с утолщением слизистой, 2. периваскулярные лимфоидные инфильтраты (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 630)

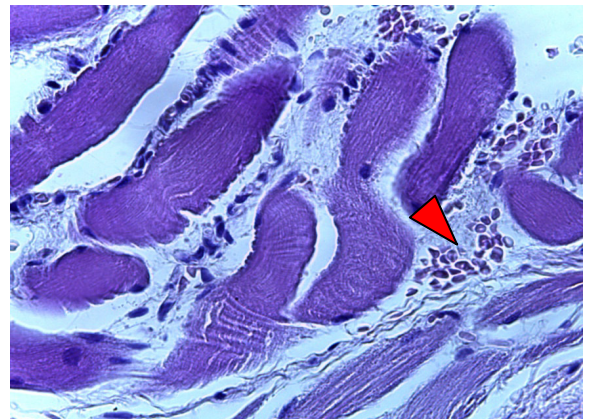


Рисунок 37 – Инфильтрация и фокусы кровоизлияния эндомизия у крыс 2-ой опытной группы на 5-е сутки после окончания лечения (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 630)

На 10-е сутки после окончания в мягких тканях пародонта признаки экссудативного воспаления нарастали. В сосудах микроциркуляторного русла определялось краевое стояние лейкоцитов с признаками лейкодиapedеза (рисунки 38). Отмечался очаговый гиперкератоз слизистой оболочки (рисунки 39).

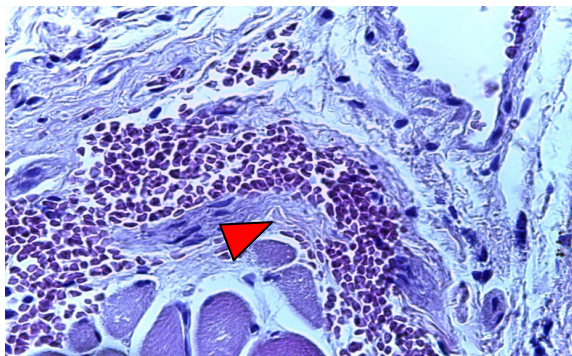


Рисунок 38 – Мягкие ткани пародонта экспериментальных животных при использовании композиции с рекомбинантным ИЛ-1 β на 10-е сутки. Полнокровные сосуды, лейкодиapedез в соединительной ткани (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 630)

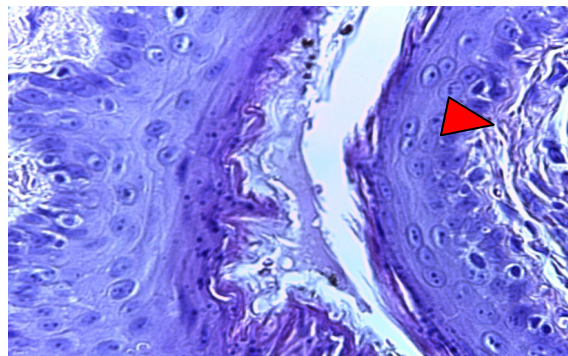


Рисунок 39 – Слизистая оболочка десны на 10-е сутки после окончания лечения. Очаговый гиперкератоз слизистой (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 630)

На 15-е сутки во второй опытной группе животных в мягких тканях пародонта обнаруживались структурные изменения в стенке сосудов в виде очаговой десквамации и набухания клеток эндотелия, периваскулярной инфильтрации лимфоидных клеток и миграции тучных клеток (*рисунок 40*).

В костной альвеоле определялись фокусы лизиса костного матрикса с нарушением структуры остеонов и инфильтрация связочного аппарата лимфоидными элементами (*рисунок 41*).

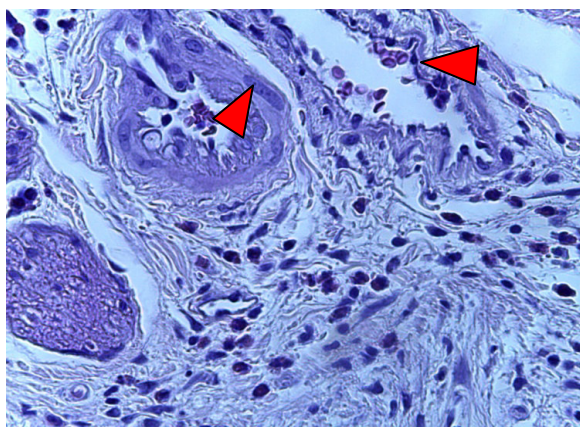


Рисунок 40 – Мягкие ткани пародонта на 15-е сутки после окончания лечения с использованием композиции с рекомбинантным ИЛ-1 β . Очаговая десквамация и набухание клеток эндотелия стенки сосудов. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х 630

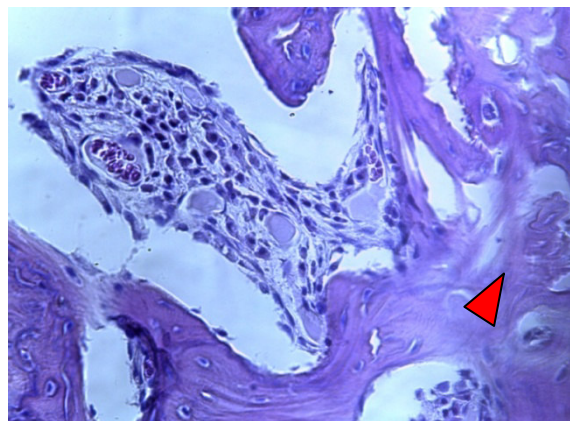


Рисунок 41 – Фокусы деструкции костной альвеолы на 15-е сутки после окончания лечения при использовании композиции с рекомбинантным ИЛ-1 β . Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х 400.

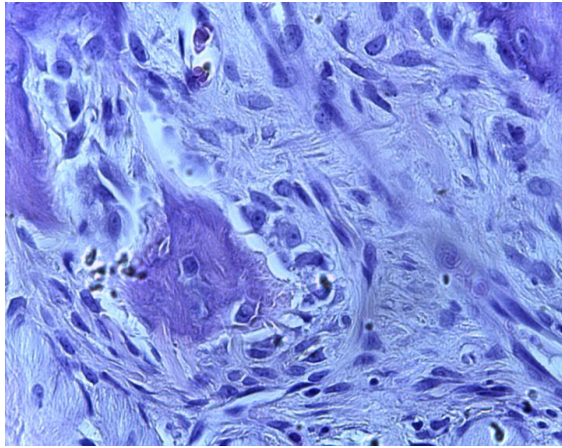


Рисунок 42 – Формирование грануляционной ткани в проекции резорбции кости на 15-е сутки после окончания лечения при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β (окр. гематоксилином и эозином, ув. x 630)

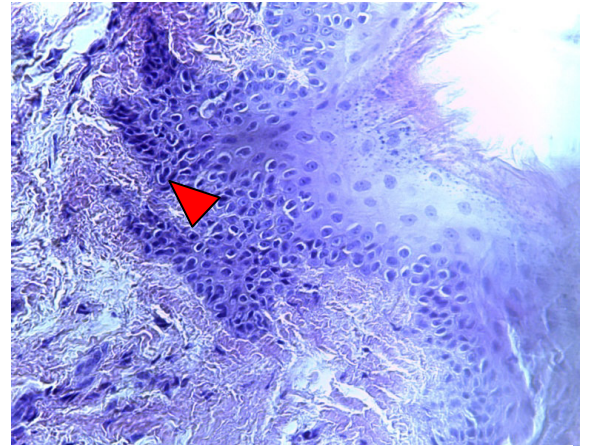


Рисунок 43 – Очаговый акантоз слизистой оболочки десны на 15-е сутки после окончания лечения при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β (окр. гематоксилином и эозином, ув. x 400)

В 1-й части случаев отмечалось формирование грануляционной ткани с преобладанием функционально активных фибробластов в фокусах резорбции кости (*рисунок 42*). В слизистой оболочке десны формировались фокусы акантоза (*рисунок 43*).

На 20-е сутки после окончания лечения с применением композиции с рекомбинантным IL-1 β наблюдались процессы активного остеосинтеза, пролиферация остеобластов, формирование остеоида в фокусах резорбции кости (*рисунок 44*).

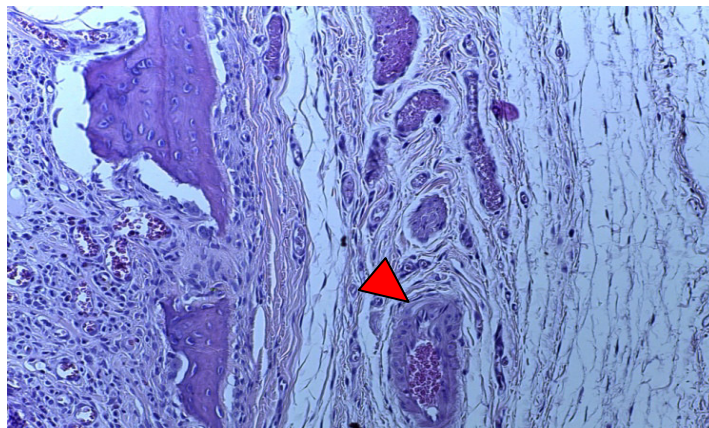


Рисунок 44 – Формирование остеоида в фокусах резорбции кости на 20-е сутки после окончания лечения при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β (окр. гематоксилином и эозином, ув. x 200)

На 25-е сутки после окончания лечения в мягких тканях пародонта сохранялись признаки экссудативного воспаления с фокусами продуктивной фазы. При этом в слизистой оболочке определялись очаги паракератоза эпителиоцитов (рисунок 45).

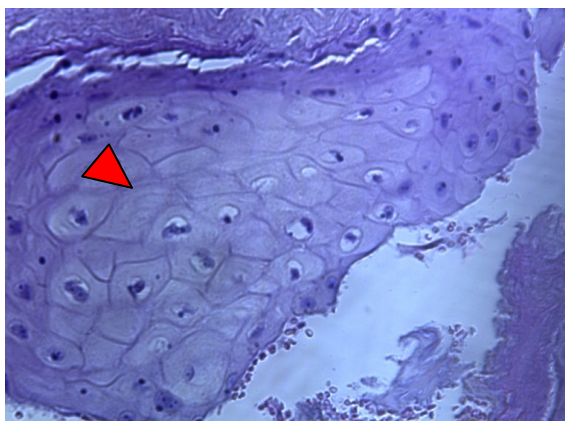


Рисунок 45 – Слизистая оболочка десны с фокусом паракератоза клеток на 25-е сутки после окончания лечения при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 400)

Таким образом, после окончания лечения на 5-е и 10-е сутки интенсивность экссудативного воспаления была менее выражена по сравнению с контрольной группой, но отмечалось трансмуральное распространение инфильтрата на прилежащие ткани и увеличение площади поражения.

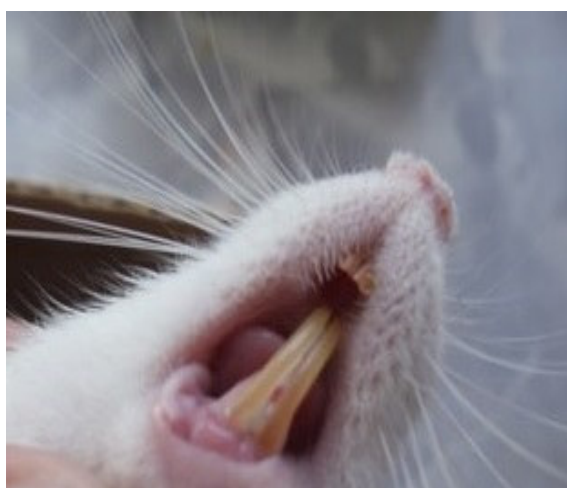
К 15-м суткам признаки острой фазы воспаления сохранялись, но менялся характер инфильтрата. В нем присутствовали лимфоциты, плазматические и тучные клетки. При этом нарастали процессы разрушения костного матрикса, костной альвеолы с деструкцией связочного аппарата.

На 20-е и 25-е сутки после окончания лечения мы наблюдали процессы восстановления фокусов резорбции кости на фоне сохраняющегося экссудативного воспаления в мягких тканях пародонта.

Следовательно, применение композиций с рекомбинантным IL-1 β индуцирует и поддерживает экссудативное воспаление в мягких тканях пародонта и влияет на процессы репарации кости. Слизистая оболочка в данные сроки исследования была без выраженных деструктивных изменений. Определялись признаки компенсаторных реакций в виде гипер- и паракертоза эпителиоцитов.

5.3 – Структурные изменения в тканях пародонта у экспериментальных животных с моделированным пародонтитом при использовании композиции с азоксимера бромидом

Клинически на 5-е сутки от начала лечения наблюдалось сохранение гиперемии, отека десны и гноетечения (*рисунок 46 а*). На 10-е сутки явления уменьшались, при пальпации – отсутствовало гноетечение (*рисунок 46 б*).



а

б



Рисунок 46 (а-б) - Слизистая оболочка на 5-е (а) и 10-е (б) сутки от начала лечения композицией с азоксимера бромидом

Обнаруживалась миграция тучных клеток с частичной их дегрануляцией (рисунки 47). В зубодесневом соединении отмечались фокусы резорбции кости, в структурах связочного аппарата – очаговые периваскулиты (рисунки 48).

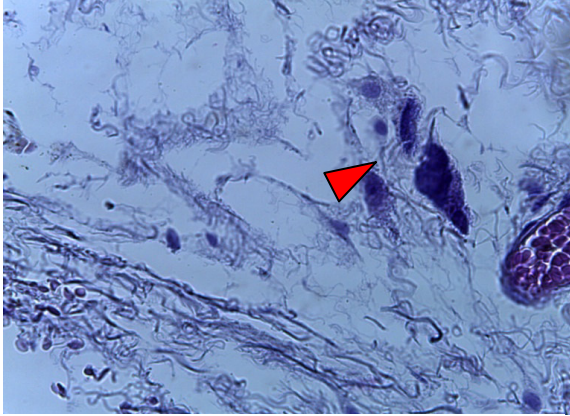


Рисунок 47 - Миграция и дегрануляция тучных клеток в мягких тканях пародонта на 5-е сутки эксперимента при использовании композиции с азоксимера бромидом (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 630)



Рисунок 48 - Зубодесневое соединение, фокусы резорбции кости на 5-е сутки эксперимента при использовании композиции с азоксимера бромидом (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 100)

Эпителий десны на 5-е сутки был сохранен, но отмечалась десквамация и набухание рогового слоя (рисунки 49).

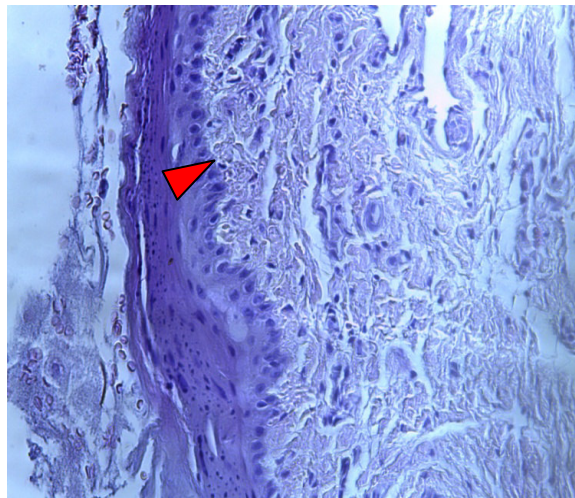


Рисунок 49 – Слизистая оболочка десны на 5-е сутки эксперимента с фокусами десквамации рогового слоя у животных при использовании композиции с азоксимера бромидом (окр. гематоксилином и эозином, ув.х 400)

На 10-е сутки эксперимента в части случаев в проекции зубодесневой связки определялись абсцессы с признаками незавершенной инкапсуляции (рисунки 50, 51).

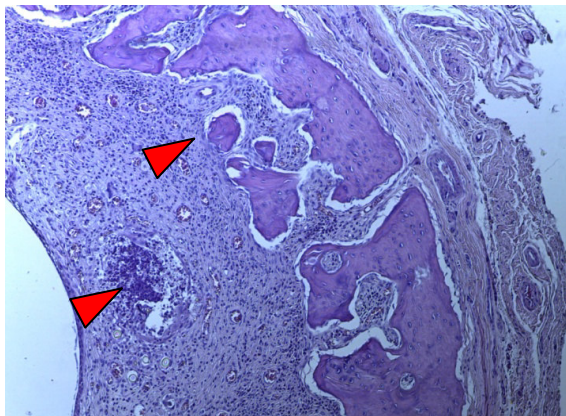


Рисунок 50 - Экссудативное воспаление в структурах связочного аппарата с формированием микроабсцесса и локусы резорбции кости на 10-е сутки эксперимента у животных при использовании композиции с азоксимера бромидом (окр. гематоксилином и эозином, ув. x100)

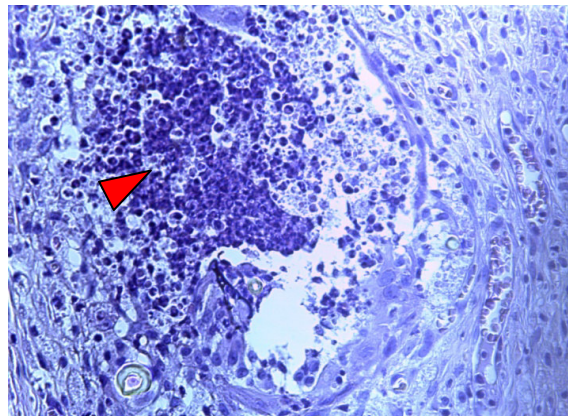


Рисунок 51 - Абсцесс в зубодесневом соединении с признаками инкапсуляции на 10-е сутки эксперимента на животных при использовании композиции с азоксимера бромидом (окр. гематоксилином и эозином, ув. x400)

В слизистой десны обнаруживались очаги папилломатоза на фоне хронического воспаления (рисунки 52).

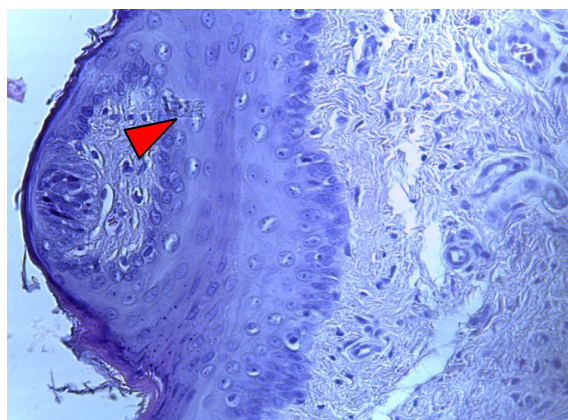


Рисунок 52 - Очаговый папилломатоз слизистой десны на 10-е сутки эксперимента у животных при использовании композиции с азоксимера бромидом (окр. гематоксилином и эозином, ув. x 400)

На 15-е сутки эксперимента отмечалась умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью небольшого количества сегментоядерных лейкоцитов зубодесневой связки (рисунк 53). В костной альвеоле определялись фокусы пролиферации остеобластов (рисунк 54), которые сочетались с участками их деструкции и поверхностной резорбции костного матрикса (рисунк 55).

В слизистой десны и подслизистой у животных 3-й опытной группы сохранился умеренно выраженный интерстициальный отек, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, периваскулярное скопление тучных клеток и лимфоцитов (рисунк 56).

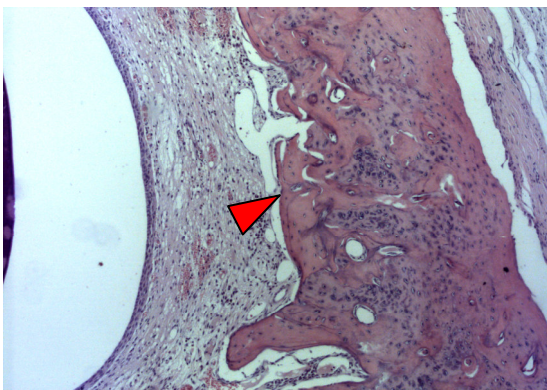


Рисунок 53 - Диффузная инфильтрация зубодесневой связки с лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами на 15-е сутки при использовании композиции с азоксимера бромидом (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 200)

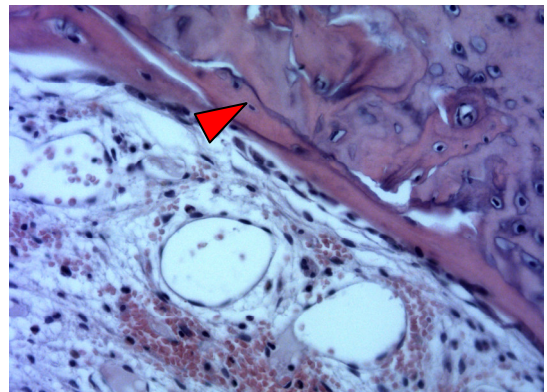


Рисунок 54 - Проплиферация остеобластов в костной альвеоле на 15-е сутки эксперимента при использовании композиции с азоксимера бромидом (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 400)

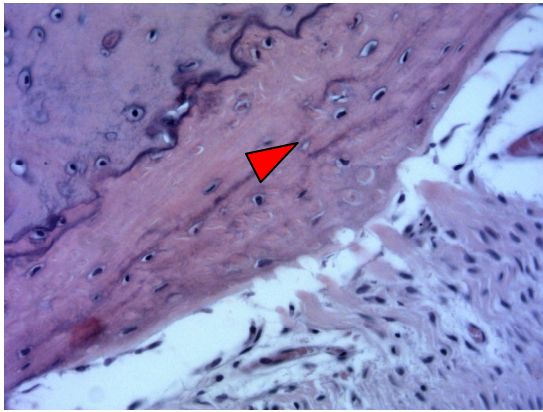


Рисунок 55 - Фокус резорбции кости на 15-е сутки эксперимента у животных при использовании композиции с азоксимера бромидом (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 400)

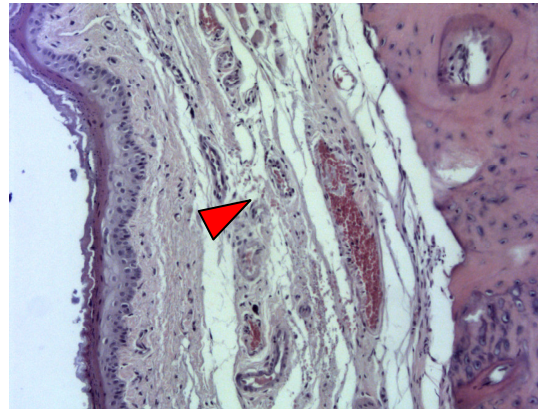


Рисунок 56 - Слизистая и подслизистая десны животных на 15-е сутки эксперимента при использовании композиции с азоксимера бромидом. Умеренно-выраженный интерстициальный отек, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 200)

На 20-е сутки эксперимента у животных в костных альвеолах определялись очаги ангиоматоза, что свидетельствовало об усилении трофики и запуске процессов восстановления костного матрикса (*рисунок 57*). В мягких тканях пародонта определялись полнокровные сосуды с наличием «сладж-комплексов» и минимальная инфильтрация лимфоидными элементами (*рисунок 58*). В ряде случаев обнаруживалось формирование гранулем, представленных лимфоидными элементами и многоядерными клетками инородных тел (*рисунок 59*).

При гистологическом исследовании зубодесневого соединения на 25-е сутки эксперимента выявлены минимальные структурные изменения в связочном аппарате у животных, которые характеризовались умеренным отеком, полнокровием сосудов, наличием значительного числа гемосидерофагов (*рисунок 60*).

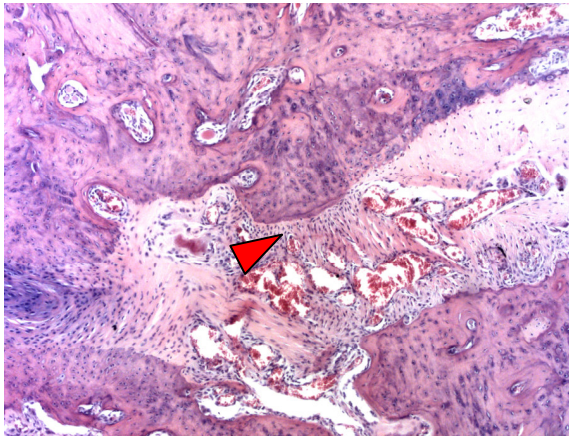


Рисунок 57 - Очаги ангиоматоза костной альвеолы у животных 3-ей опытной группы на 20-е сутки эксперимента (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 200)

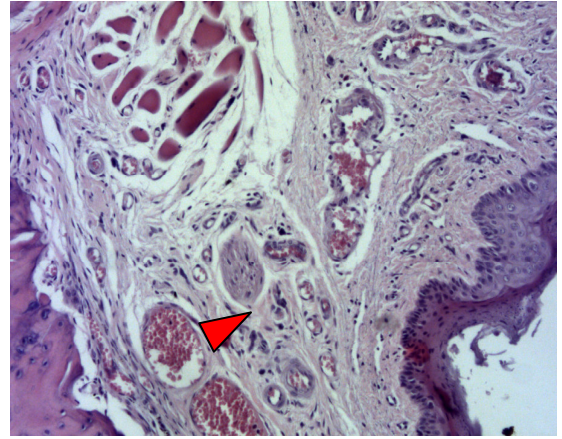


Рисунок 58 - Полнокровие сосудов мягких тканей пародонта у животных 3-ей опытной группы на 20-е сутки эксперимента (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 200)

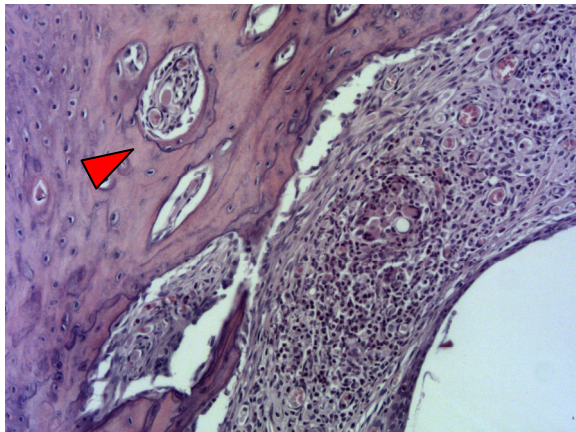


Рисунок 59 - Формирование гранулемы у животных 3-ей опытной группы на 20-е сутки (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 200)

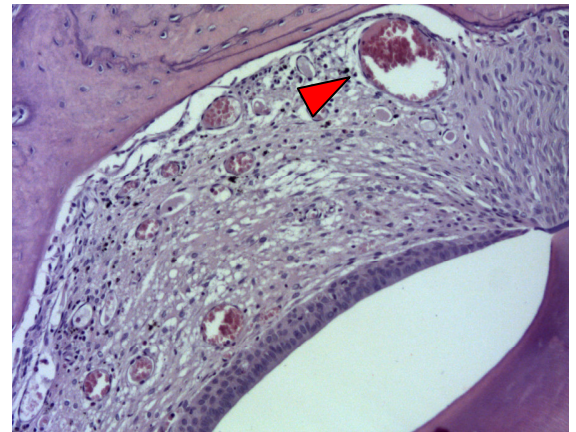


Рисунок 60 - Зубодесневое соединение у животных 3-ей опытной группы на 25-е сутки эксперимента. Умеренный отек, полнокровие сосудов (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 200)

Таким образом, при использовании композиции с азоксимера бромидом у экспериментальных животных в динамике лечения хронического воспаления пародонта был выявлен положительный терапевтический эффект, выражавшийся снижением интенсивности экссудативной фазы воспаления и запуском процессов репарации уже на 15-е сутки.

К 25-м суткам эксперимента мы не наблюдали фокусов резорбции кости, а структурные изменения связочного аппарата и мягких тканей пародонта были минимальны.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что в группе, где не производилось медикаментозного воздействия (первая группа исследования), наблюдались процессы регенерации альвеолярной кости и соединительнотканной структуры, также как и во второй и третьей группах. При этом формировалась зрелая грануляционная ткань, признаки деструкции кости сохранялись, заживление подслизистого слоя происходило по типу рубцевания, что исключало возможность восстановления функций пародонта в полном объеме и, как следствие, возникла вероятность рецидивов заболевания.

Гистологический анализ тканей, использованный для оценки применения композиции препарата рекомбинантного IL-1 β и кремнийорганического глицерогидрогеля при хроническом воспалительном заболевании пародонта у крыс (вторая группа исследования), подтвердил процесс заживления. Рекомбинантный IL-1 β , обладающий иммуностимулирующим действием, повышал функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливал пролиферацию лимфоцитов, что и подтвердилось при использовании композиции с глицерогидрогелем кремния.

К концу наблюдения были получены свидетельства сохранившейся резорбции альвеолярной кости при увеличении капиллярного русла в зоне хронического воспалительного процесса. Определялись признаки

компенсаторных реакций в виде гипер- и паракертоза эпителиоцитов, слизистая оболочка оставалась без выраженных деструктивных изменений.

В третьей группе иммуномодулирующие свойства азоксимера бромиды благоприятно влияли на процесс репарации тканей пародонта у крыс, наблюдались фокусы резорбции кости, а структурные изменения связочного аппарата и мягких тканей пародонта были минимальны. Композиция с полиоксидонием влияла на фагоцитирующие клетки и, тем самым, подтвердила основной механизм действия препарата.

Можно предположить, что для предотвращения образования гнойно-некротических процессов и сокращения времени репарации тканей пародонта было бы целесообразным использование данных лекарственных композиций в комплексном лечении болезней пародонта.

Таким образом, для обоснования эффективного подхода к медикаментозному лечению воспалительных заболеваний пародонта с заявленными композициями требуется проведение дальнейших исследований, в том числе и на клиническом этапе.

Список работ, опубликованных по материалам 5-й главы:

1. Гистологическая оценка эффективности применения иммуномодулятора в экспериментальном исследовании на модели хронического пародонтита у животных / *Н.Г. Саркисян*, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина, Л.И. Дроздова, Л.П. Ларионов, А.С. Тимченко, О.В. Щипачева // Российский иммунологический журнал. 2015. Т.9 (18), № 2 (1). С. 810-81.

2. Морфологическая оценка эффективности использования фармакологических композиций на основе кремнийорганического глицерогидрогеля / *Н.Г. Саркисян*, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, А.С. Симбирцев, Л.И. Дроздова, А.С. Тимченко // Иммунология. 2017. № 2 (38). С.91-96.

3. Патент на изобретение № 2545923 РФ. Способ получения модели хронического пародонтита у крыс / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина, А.С. Тимченко, Л.П. Ларионов, А.А. Бакуринских*; Патентообладатель: Институт иммунологии и физиологии УрО РАН // Заявл. 10.02.2014 ; опубл. 10.04.2015. 10 с.

4. Применение терапевтической композиции топического применения, содержащей препараты Ацеграм и Силативит-гель, на модели хронического пародонтита у крыс / *Н.А. Овсепян, И.А. Тузанкина, Н.Г. Саркисян, М.А. Долгих, К.В. Соколова* // Российский иммунологический журнал. 2017 Т.11 (20), № 3. С.448-450.

5. Способ получения модели хронического пародонтита у крыс / *Н.Г. Саркисян, А.С. Тимченко, Л.П. Ларионов, И.А. Тузанкина* // Уральский медицинский журнал. 2014. № 3 (117). С. 54-56.

6. Тимченко, А.С. Гистологическая оценка регенерации тканей пародонта после воздействия травматического фактора на модели хронического пародонтита у крыс / *А.С. Тимченко, Н.Г. Саркисян* // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сб. ст. 1-й междунар. (71-я Всерос.) науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Екатеринбург, 2016. Т. 3. С.2517-2520.

7. New immunotropic drugs for local treatment of inflammatory periodontal diseases / *N. Sarkisyan, I. Tuzankina, T. Khonina, I. Shtanko*, // Abstract Book: 4th European Congress of Immunology (Vienna, 6-9.09.2015). Vienna, 2015. P. 78.

ГЛАВА 6 – ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТКАНИ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НОВОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Клинико-рентгенологическая оценка состояния тканей пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести в стадии обострения и ремиссии.

В оценке состояния тканей пародонта приняли участие 360 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которые условно были разделены на три группы (таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов с пародонтитом по группам в зависимости от применяемой терапии

Хронический генерализованный пародонтит различной степени тяжести в стадии обострения и ремиссии (n=360)			
Стадия Терапия	Обострения		Ремиссия
	Группа 1 (n = 120)	Группа 2 (n = 120)	Группа 3 (n = 120)
С применением рекомбинантного интерлейкина-1 бета	Группа 1.1 (n = 45)	Группа 2.1 (n = 45)	Группа 3.1 (n = 45)
С применением азоксимера бромида	Группа 1.2 (n = 45)	Группа 2.2 (n = 45)	Группа 3.2 (n = 45)
По традиционной схеме, без применения иммуностропной композиции	Группа 1.3 (n = 30)	Группа 2.3 (n = 30)	Группа 3.3 (n = 30)

При хроническом пародонтите обращаемость пациентов за помощью, как правило, достаточно поздняя, когда уже имеют место тяжелые изменения в пародонте. Причиной этого является хроническое, длительное повреждение токсинами микроорганизмов и продуктами разрушения тканей при

длительном воспалении, при этом субъективные признаки могут не наблюдаться, кроме стадии обострения. Пациенты с пародонтитом легкой степени тяжести, как правило, не обращаются за помощью, а направляются по рекомендации терапевтов-стоматологов либо ортопедов или ортодонтотв. В связи с поздним обращением пациентов, специалисты констатируют необратимые процессы, когда наступает разрушение костной ткани. Для пациента начальные признаки болезни – это расхождение верхних резцов, косметический дефект, подвижность, боль при жевании, обнажение корней зубов, повышенная чувствительность на раздражители, неприятный запах изо рта [380].

Главная причина обращения на прием – это обострение хронического пародонтита – появление абсцессов, гноетечения, боль, гнилостный запах.

Раннее выявление и лечение пациентов с пародонтитом является важной задачей. Для решения данной проблемы необходимо после купирования обострения обеспечить длительную ремиссию путем мобилизации и поддержания функционирования иммунных механизмов.

Это послужило обоснованием необходимости проведения исследования по эффективности применения новых композиций иммунопрепаратов в разные фазы заболевания – в периоды обострения и ремиссии.

6.1 – Сравнительный анализ клинико-микробиологической оценки эффективности ультрафиолетового облучения на ткани пародонта пациентов с различной степенью тяжести хронического пародонтита

Одной из задач нашей работы была разработка метода антисептической терапии, доступного для широкого применения в медицинской практике.

Одним из методов антисептической обработки является ультрафиолетовое облучение, распространенное в медицине. Определенный

диапазон воздействия ультрафиолетового света обладает антисептическим эффектом. Ультрафиолетовое облучение в пародонтологии ранее не применялось (в частности, в труднодоступных областях, с использованием гибкого световода, а также в пародонтальных карманах).

На начальном этапе нами было проведено исследование эффективности воздействия ультрафиолетового облучения на микроорганизмы в пародонтальных карманах у пациентов с пародонтитом. Для этого на базе Уральского федерального университета имени Первого президента Б.Н. Ельцина было усовершенствовано устройство – портативный излучатель ультрафиолетового света для антисептической обработки пародонтального кармана с помощью гибкого световода с возможностью доступа в труднодоступные места.

Определение количественного и качественного состава микроорганизмов в пародонтальном кармане до и после лечения проводилось методом культивирования бактерий на агаровой среде.

Антисептическая обработка пародонтальных карманов ультрафиолетовым облучением проводилась в основной группе из 90 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести в стадии обострения с применением иммуностропных композиций.

В группе сравнения (30 пациентов) ультрафиолетовое облучение при лечении хронического генерализованного пародонтита различной степени в стадии обострения не использовалось, пародонтальные карманы обрабатывались хлоргексидин биглюконатом 0,1 %.

Анализ результатов исследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, которым применяли ультрафиолетовое облучение и композицию с рекомбинантным IL-1 β , и группы пациентов с применением антисептической обработки химическим раствором.

Количество В. Forsythus в пародонтальных карманах у пациентов с применением УФО и композиции рекомбинантного IL-1 β легкой, средней,

тяжелой степени уменьшился на 43,7 %, 31,8 %, 33,8 %, соответственно, тогда как в группе с антисептической обработкой (хлоргексидином биглюконатом 0,1 %) на – 8,3 %, 13,9 %, 7,6 %, что свидетельствовало о меньшей эффективности по сравнению с локальным облучением ультрафиолетом.

Количество *P. Gingivalis* в пародонтальных карманах у пациентов с применением УФО и композиции рекомбинантного IL-1 β легкой, средней, тяжелой степени уменьшилось – на 63,5 %, 60,5 %, 48,1 %, соответственно, тогда как в группе с антисептической обработкой – на 27,7 %, 23,3 %, 24,3 %.

Микроорганизмы *T. Denticola*, *A. Actinomycetemcomitans* в группе с УФО при легкой и средней тяжести по окончании лечения не обнаружены. При ХГП тяжелой степени количество *P. Intermedia* уменьшилось на 38,3 %. В группе с антисептической обработкой после лечения были выделены те же микроорганизмы с незначительным уменьшением количества (таблица 12).

Анализ результатов исследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, которым применяли ультрафиолетовое облучение и композицию с азоксимера бромидом, и группы пациентов с применением антисептической обработки химическим раствором.

Количество *B. Forsythus* в пародонтальных карманах у пациентов с применением УФО и композиции с азоксимера бромидом легкой, средней, тяжелой степени уменьшился на 54,6 %, 37,0 %, 23,3 %, соответственно, тогда как в группе с антисептической обработкой на – 8,3 %, 14,0 %, 18,7 %, что свидетельствовало о меньшей эффективности по сравнению с локальным облучением ультрафиолетом.

Количество микроорганизмов *P. Gingivalis* в пародонтальных карманах у пациентов с применением УФО и композиции с азоксимера бромидом легкой, средней, тяжелой степени уменьшилось – на 62,1 %, 55,1 %, 23,4 %, соответственно, тогда как в группе с антисептической обработкой раствором – на 14,3 %, 23,2 %, 20,3 %.

Таблица 12 – Микробный спектр содержимого десневых карманов до и после лечения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при использовании ультрафиолетового облучения (n=90) с применением рекомбинантного интерлейкина-1β, азоксимера бромидом и антисептического раствора (n=30) М±m, КОЕ/ед.

Количество КОЕ/ед. в группе пациентов с ХГП легкой степени тяжести (n = 40), с применением:						
Представители пародонтогенной микрофлоры	До лечения			После лечения		
	антисептического раствора (n=10)	УФО и композиции рекомбинантного интерлейкина 1β (n=15)	УФО и композиции азоксимера бромидом (n=15)	антисептического раствора (n=15)	УФО и композиции рекомбинантного интерлейкина 1β (n=15)с	УФО и композиции азоксимера бромидом (n=15)
<i>P. Intermedia</i>	1,36±0,13	1,65±0,31	1,46±0,13	1,71±0,21	0*	0*
<i>B. Forsythus</i>	2,53 ± 0,13	2,54 ± 0,61	2,47 ± 0,14	2,32 ± 0,54	1,43±0,12	1,12±0,32
<i>T. Denticola</i>	1,32 ± 0,43	1,43 ± 0,21	1,52 ± 0,12	1,54 ± 0,21	0,0*	0,0*
<i>A. Actinomycetem comitans</i>	0,67±0,23	0,45±0,65	0,38±0,14	0,43±0,57*	0,0*	0,0*
<i>P. Gingivalis</i>	4,47 ± 0,36	3,32 ± 0,14	3,54 ± 0,13	3,23±0,56	1,21±0,12	1,34±0,10
Количество КОЕ/ед. в группе пациентов с ХГП средней степени тяжести (n =40)						
	До лечения			После лечения		
<i>P. Intermedia</i>	1,42±0,14	1,44±0,12	1,40±0,42	1,31±0,34	0*	0*
<i>B. Forsythus</i>	2,44 ± 0,12	2,26 ± 0,53	2,45 ± 0,13	2,10 ± 0,71	1,54±0,32	1,13±0,36
<i>T. Denticola</i>	1,83 ± 0,31	1,67 ± 0,30	1,58 ± 0,32	1,62 ± 0,35	0,0*	0,0*
<i>A. Actinomycetem comitans</i>	0,84±0,22	0,79±0,24	0,67±0,23	0,38±0,18*	0,0*	0,0*
<i>P. Gingivalis</i>	4,47 ± 0,36	3,32 ± 0,14	3,36 ± 0,36	3,43±0,21	1,31±0,14	1,51±0,12
Количество КОЕ/ед. в группе пациентов с ХГП тяжелой степени тяжести (n =40)						
	До лечения			После лечения		
<i>P. Intermedia</i>	1,21± 0,14	2,14± 0,64	1,17± 0,32	0,89± 0,52	1,32± 0,12*	0,0*
<i>B. Forsythus</i>	2,62±0,15	2,72±0,31	2,32±0,13	2,13±0,15	1,80±0,51	1,78±0,15
<i>T. Denticola</i>	1,65±0,12	1,50±0,18	2,46±0,14	1,29±0,18	0,0*	1,20±0,18
<i>A. Actinomycetem comitans</i>	1,15±0,53	1,91±0,16*	1,64±0,17*	0,66±0,17*	0,0*	0,0*
<i>P. Gingivalis</i>	3,62±0,24	3,22±0,14	3,54±0,21	2,74±0,34*	1,67±0,13*	1,45±0,12*

Примечание: * - показатель достоверно отличался от исходного после лечения, p≤0,05.

Микроорганизмы *P. Intermedia*, *A. Actinomycetemcomitans* в группе с УФО при легкой и средней степени тяжести по окончании лечения не обнаружены. При ХГП тяжелой степени количество *T. Denticola*, уменьшилось на 51,2 %. В группе с антисептической обработкой после лечения были выделены те же микроорганизмы с незначительным уменьшением количества.

Статистически достоверных различий между группами с применением композиций с рекомбинантным интерлейкином-1 β и азоксимера бромидом не выявлено.

Таким образом, разработанный способ лечения хронического пародонтита, обеспечивает, наряду с высоким лечебным эффектом, удобство процедуры лечения. При этом исключается возможность развития побочных аллергических реакций и других нежелательных явлений при использовании химических растворов. Локальное антисептическое воздействие позволяет сохранить микрофлору всей полости рта, что невозможно при применении жидких антисептических препаратов. По результатам исследования получены патенты «Способ лечения пародонтита» № 2612840 от 13.03.2017 [233], «Устройство для антибактериальной обработки участков полости рта при лечении заболеваний пародонта и периодонта» № RU 172 206 U1 от 30.06.2017 РФ. [234].

6.2 – Сравнительный анализ клинико-рентгенологических данных у пациентов с различной степенью тяжести хронического пародонтита при использовании комплексных методов терапии в стадии обострения

В оценке состояния тканей пародонта приняли участие 120 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения легкой, средней и тяжелой степени, которые условно были разделены на две группы.

Пациенты из группы 1, получавшие лечение композициями с иммуностропными препаратами по разработанной схеме в периоде обострения ХГП, включавшей 90 пациентов, были разделены на две подгруппы – 45 человек, получавших лечение терапевтической композицией с иммуностропным

препаратом рекомбинантного IL-1 β (подгруппа 1.1). Другие 45 человек получали лечение терапевтической композицией с иммуностропным препаратом азоксимера бромида – они составили подгруппу 1.2.

Группу сравнения 1 составили 30 пациентов, пролеченных по традиционной схеме в этот же период развития болезни.

Все пациенты до начала исследования периодически обращались к врачу-стоматологу для лечения зубов и проведения профессиональной гигиенической обработки полости рта. Частота обращаемости (из анамнеза) составляла: 2 раза в год – 38 человек, 1 раз в год – 32 человека, 1 раз в 2–2,5 года – 20 человек. Остальные пациенты (30 человек) обращались эпизодически, в зависимости от состояния органов и тканей полости рта.

При осмотре выявлены аномалии прикрепления уздечек в 26 случаях, мелкое преддверие полости рта – в 22 случаях, у 12 человек обнаружены аномалии положения зубов. Кроме того, при обследовании полости рта у пациентов выявлены: множественный кариес, некачественные пломбы с нависающими краями и нарушенными контактными пунктами – у 56 человек, некачественные ортопедические конструкции – у 26 человек, отсутствие физиологической стираемости эмалевых бугров – у 10 человек, супраконтакты – в 6 случаях.

При объективном клиническом обследовании у пациентов отмечалось плохое (критерий по Грину Вермильону) гигиеническое состояние полости рта: значительное количество микробного налета, наддесневого и поддесневого зубного камня, особенно в проекции выводных протоков слюнных желез (язычная поверхность нижних передних зубов и вестибулярная поверхность верхних моляров). Определяли гиперемию, отечность, цианоз папиллярной, маргинальной, альвеолярной десны (в зависимости от выраженности воспаления в пародонте). При пальпации десна болезненна, при зондировании – кровоточила. Глубина пародонтального кармана (ПК) при инструментальном обследовании составила в среднем у пациентов с легкой степенью тяжести до 3,5 мм, у пациентов со

средней степенью тяжести – до 5,5 мм, с тяжелой степенью – от 5,5 мм и более. У 98 % пациентов определялось гноетечение из пародонтальных карманов.

Анализ полученных данных позволил заключить, что гигиеническое состояние полости рта у пациентов плохое (ГИ $4,2 \pm 0,1$), воспаление десны ярко выражено (РМА $59,26 \pm 0,15$ %), показатели пародонтального индекса (ПИ) свидетельствовали о легкой, средней и тяжелой степени хронического генерализованного пародонтита.

При наличии преждевременных контактов и недостаточной стираемости эмалевых бугров проводили функциональное избирательное шлифование по Дженкельсону, зубы с подвижностью – шинировали.

После проведения профессиональной гигиены полости рта, включающей удаление над- и поддесневых зубных отложений, и по достижении пациентами стабильно хорошего гигиенического состояния полости рта приступали непосредственно к медикаментозному лечению.

Пациентам основной группы 1 проводилась обработка пародонтальных карманов ультрафиолетовым облучением, затем наносился препарат (композиция с иммуностимулирующим препаратом рекомбинантного IL-1 β или азоксимера бромида) 1 раз в день в течение 10 дней.

В группе сравнения 1 для медикаментозного лечения десны и пародонтальных карманов использовали местно противомикробное средство, для полоскания полости рта – хлоргексидин биглюконат 0,1 % в течение 10 дней.

После проведенного комплексного лечения проводилась оценка результатов с учетом клинического контрольного обследования, индексной оценки сразу после лечения и рентгенологического исследования через 6 и 12 месяцев.

Индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов подгруппы 1.1, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β в периоде обострения, до проведенного лечения, после него и через 6, 12 месяцев представлена в *таблице 13*.

В подгруппе пациентов с ХГП в стадии обострения, в лечении которых использовалась композиция с рекомбинантным IL-1 β , наблюдалось стойкое

гноетечение из пародонтальных карманов, весь период применения композиции, которое прекратилось после завершения терапии.

При оценке изменений гигиенического состояния полости рта у пациентов с ХГП в стадии обострения из подгруппы 1.1 отмечено, что до проведения комплексного лечения гигиеническое состояние полости рта было удовлетворительным у всех пациентов.

После лечения удовлетворительное (критерий по Грину Вермильону) гигиеническое состояние полости рта наблюдалось в группе пациентов с тяжелой степенью пародонтита, получивших композицию с рекомбинантным IL-1 β (ГИ $2,8 \pm 0,1$), что требовало дополнительного обучения гигиеническим навыкам по уходу за полостью рта. Во всех остальных группах гигиеническое состояние полости рта стало хорошим.

Изучая показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у пациентов, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β в период обострения, мы констатировали уменьшение индекса при пародонтите средней тяжести (с $45,35 \pm 0,14$ до $25,6 \pm 0,25$) и тяжелом пародонтите (с $78,34 \pm 0,54$ до $26,26 \pm 0,12$), тогда как значение индекса при легкой степени продолжало оставаться неизменной.

При определении пародонтального индекса после комплексного лечения пародонтита у пациентов, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β в период обострения, достоверных различий не наблюдали.

Индекс кровоточивости у пациентов с ХГП легкой степени тяжести в подгруппе 1.1 уменьшился по сравнению с исходными показателями на 32,3 % (с $1,3 \pm 0,1$ до $0,7 \pm 0,9$).

У пациентов со средней и тяжелой степенью ХГП индекс кровоточивости достоверно не изменился, что свидетельствовало о сохранении воспалительных явлений в тканях пародонта.

Глубина пародонтального кармана соответствовала степени тяжести хронического генерализованного пародонтита.

Патологическая подвижность зубов I, II, III степеней выявлена у 70 % пациентов, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β в период обострения, у 30 % обследованных отмечено отсутствие подвижности зубов, у 20 % – подвижность I степени, у 30 % – II степени, у 20 % – III степеней.

При рентгенологическом исследовании деструктивные изменения в кости пародонта выявлены в 100 % случаев. На рентгенограммах определялась выраженная резорбция межзубных перегородок от 1/3 до 2/3 длины корня, деструкция альвеолярных отростков, расширение периодонтальной щели, выраженные признаки остеопороза. На начальном этапе наблюдения все рентгенологические изменения носили характер активных, об этом свидетельствовала нечеткость и неровность контуров разрушенной костной ткани в области межальвеолярных перегородок (*таблица 13*).

Результаты объективных методов исследования подтверждали результаты клинических наблюдений: у больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β в период обострения, было выявлено ухудшение индекса гигиены полости рта до значений удовлетворительного (с $0,9 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,1$) через 6 месяцев и улучшение до хороших значений индекса гигиены (до $1,1 \pm 0,3$) через 12 месяцев после лечения.

У больных, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β в период обострения, с ХГП средней степени тяжести было выявлено ухудшение индекса гигиены полости рта до удовлетворительных значений через 6 (с $1,2 \pm 0,19$ до $1,7 \pm 0,8$) и 12 месяцев (до $1,7 \pm 0,2$).

У больных подгруппы 1.1 с тяжелой степенью заболевания показатели гигиенического индекса (ГИ) изменились до уровня плохого гигиенического состояния полости рта (с $1,5 \pm 0,14$ до $3,1 \pm 0,4$) через 6 и 12 (до $3,3 \pm 0,2$) месяцев после проведенного лечения.

Таблица 13 – Состояние тканей пародонта у наблюдаемых пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в период обострения до и после терапии через 1, 6 и 12 месяцев ($M \pm m$)

Терапия с рекомбинантным IL-1 β (подгруппа 1.1)												
Индексы оценки воспалительного процесса в тканях пародонта	До лечения			После лечения								
				Через 1 месяц			Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15
ГИ, усл. ед.	1,4 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,7*	1,2 $\pm$ 0,2*	2,8 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1*	1,7 $\pm$ 0,8*	3,1 $\pm$ 0,4*	1,1 $\pm$ 0,3*	1,7 $\pm$ 0,2*	3,3 $\pm$ 0,2*
РМА, %	29,27 $\pm$ 0,12	45,35 $\pm$ 0,14	78,34 $\pm$ 0,54	28,3 $\pm$ 0,43	25,6 $\pm$ 0,25*	26,26 $\pm$ 0,12*	18,3 $\pm$ 0,51	10,3 $\pm$ 0,43	14,6 $\pm$ 0,11	16,2 $\pm$ 0,45	14,4 $\pm$ 0,53	14,5 $\pm$ 0,22
ПИ, усл. ед.	1,7 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,5	7,8 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	7,5 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1*	1,7 $\pm$ 0,3	4,3 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,1*	2,3 $\pm$ 0,3	4,5 $\pm$ 0,7
ИК, усл. ед.	1,3 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,5*	1,1 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,2*	0,1 $\pm$ 0,8*	0,8 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,2*	0,1 $\pm$ 0,1*
ВДАО, усл. ед.	2,9 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,3	7,3 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,3	7,1 $\pm$ 0,4	2,3 $\pm$ 0,1	3,5 $\pm$ 0,2	5,9 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,4
Терапия с азоксимера бромидом (подгруппа 1.2)												
ГИ, усл. ед.	2,09 $\pm$ 0,1	2,64 $\pm$ 0,4	2,94 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,8*	1,2 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,1*	2,7 $\pm$ 0,8*	2,5 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,3*	1,8 $\pm$ 0,2*	2,3 $\pm$ 0,2
РМА, %	28,26 $\pm$ 0,18	47,01 $\pm$ 0,41	87,34 $\pm$ 0,11	28,3 $\pm$ 0,67	25,6 $\pm$ 0,32*	29,26 $\pm$ 0,21	19,6 $\pm$ 0,51*	12,8 $\pm$ 0,44*	10,6 $\pm$ 0,11*	11,2 $\pm$ 0,4*	11,01 $\pm$ 0,53*	10,01 $\pm$ 0,23*
ПИ, усл. ед.	1,91 $\pm$ 0,7	2,46 $\pm$ 0,3	7,36 $\pm$ 0,2	1,43 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,5	6,7 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,1*	1,9 $\pm$ 0,3	4,03 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,1*	4,6 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,7
ИК, усл. ед.	1,3 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,6	0,1 $\pm$ 0,8*	1,1 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,2*	0,1 $\pm$ 0,8*	0,6 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,6*	0,1 $\pm$ 0,1*
ВДАО, усл. ед.	3,1 $\pm$ 0,6	3,9 $\pm$ 0,7	8,0 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,7	7,8 $\pm$ 0,8	3,1 $\pm$ 0,1	4,1 $\pm$ 0,2	6,2 $\pm$ 0,1	3,05 $\pm$ 0,3	4,3 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,4
Терапия без включения топических композиций (подгруппа 1.3)												
ГИ, усл. ед.	2,3 $\pm$ 0,1	2,6 $\pm$ 0,7	2,3 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,7*	1,4 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,4*	4,7 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,6*	3,6 $\pm$ 0,4*	4,9 $\pm$ 0,8
РМА, %	28,26 $\pm$ 0,18	56,54 $\pm$ 0,98*	81,54 $\pm$ 0,19*	22,6 $\pm$ 0,43	25,6 $\pm$ 0,25*	29,28 $\pm$ 0,21*	23,4 $\pm$ 0,21	27,1 $\pm$ 0,52	29,6 $\pm$ 0,84	26,1 $\pm$ 0,73	29,4 $\pm$ 0,27	29,2 $\pm$ 0,26
ПИ, усл. ед.	1,3 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,6	7,4 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 0,2	5,4 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,6*	4,3 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,5*	3,5 $\pm$ 0,5*	5,9 $\pm$ 0,3	7,6 $\pm$ 0,9*
ИК, усл. ед.	1,1 $\pm$ 0,1*	1,4 $\pm$ 0,1*	1,8 $\pm$ 0,5	0,1 $\pm$ 0,9*	0,1 $\pm$ 0,1*	1,6 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,2*	0,2 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,6-*
ВДАО, усл. ед.	2,8 $\pm$ 0,1	3,5 $\pm$ 0,2	6,1 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,5	3,8 $\pm$ 0,2	6,8 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,6	3,6 $\pm$ 0,7	6,6 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,6	3,5 $\pm$ 0,1	6,4 $\pm$ 0,3

Примечание: ГИ – индекс гигиены, РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, ПИ – пародонтальный индекс, ИК – индекс кровоточивости, ВДАО – величина деструкции альвеолярного отростка; * показатель достоверно отличался, $p \leq 0,05$

Изучая показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) у пациентов подгруппы 1.1, мы констатировали его уменьшение при легкой степени тяжести с $28,3 \pm 0,4$ % до $18,3 \pm 0,51$ % через 6 месяцев и до $16,2 \pm 0,45$ % через 12 месяцев; при средней степени тяжести с $25,6 \pm 0,25$ % до $10,3 \pm 0,43$ % через 6 месяцев и до $14,4 \pm 0,53$ % через 12 месяцев; при тяжелой степени – с $25,6 \pm 0,25$ % до $14,6 \pm 0,11$ % через 6 месяцев и до $14,5 \pm 0,22$ % через 12 месяцев.

Оценивая показатели пародонтального индекса (ПИ) в подгруппе пациентов, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β в периоде обострения, мы выявили его улучшение в подгруппе с легкой степенью заболевания на 66,6 % (с $2,7 \pm 0,14$ до $0,9 \pm 0,1$) через 6 месяцев и на 77,7 % (до $0,6 \pm 0,1$) через 12 месяцев. ПИ у пациентов с ХГП средней и тяжелой степеней достоверно не изменился через 6 и 12 месяцев после лечения.

У всех пациентов подгруппы 1.1 было выявлено отсутствие кровоточивости через 6 и 12 месяцев после лечения. Индекс кровоточивости (ИК) у пациентов подгруппы 1.1 с ХГП средней степени тяжести уменьшился по сравнению с исходными показателями, на 82,6 % (с $1,15 \pm 0,22$ до $0,2 \pm 0,2$) через 6 месяцев после лечения и через 1 год.

У пациентов подгруппы 1.1 с ХГП тяжелой степени индекс кровоточивости также уменьшился по сравнению с исходными показателями на 89,5 % (с $1,5 \pm 0,1$ до $0,7 \pm 0,8$) через 6 месяцев после лечения и на 90,7 % (до $0,1 \pm 0,1$) через 1 год.

Пародонтальные карманы у пациентов, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β в периоде обострения, через 6 и 12 месяцев после лечения отсутствовали.

Результаты индексной оценки состояния тканей пародонта и подвижности зубов подтверждали данные рентгенологического исследования, которые позволили установить, что через 6, 12 месяцев после проведенного комплексного лечения у пациентов с ХГП, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β , в период обострения, не отмечалось уменьшение либо исчезновение очагов остеопороза.

Продолжительность ремиссии у пациентов подгруппы 1.1, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β в периоде обострения хронического генерализованного пародонтита, составила 7,2 месяца.

При оценке динамики гигиенического состояния полости рта у пациентов с ХГП в стадии обострения подгруппы 1.2, получавшей композицию с азоксимера бромидом, отмечено, что до проведения комплексного лечения гигиеническое состояние полости рта в группе было удовлетворительным у всех пациентов. После лечения удовлетворительное гигиеническое состояние полости рта наблюдалось у пациентов, имевших среднюю степень тяжести (ГИ $1,9 \pm 0,7$), что требовало дополнительного обучения гигиеническим методам по уходу за полостью рта. Во всех остальных группах гигиеническое состояние оставалось хорошим.

При оценке показателей папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у пациентов подгруппы 1.2 в контрольные сроки, мы констатировали его уменьшение при средней (с $47,01 \pm 0,46$ до $25,6 \pm 0,25$) и тяжелой (с $87,34 \pm 0,03$ до $29,26 \pm 0,18$) степени тяжести, тогда как при легкой степени тяжести показатели не изменились.

Пародонтальный индекс после комплексного лечения пародонтита у пациентов подгруппы 1.2, получавших композицию с азоксимера бромидом в периоде обострения, достоверно не изменился.

Индекс кровоточивости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести в подгруппе 1.2 уменьшился по сравнению с исходными показателями на 90,9 % (с $1,33 \pm 0,13$ до $0,12 \pm 0,9$).

У пациентов подгруппы 1.2 с ХГП средней и тяжелой степени ИК свидетельствовал о неполном стихании воспалительных явлений в тканях пародонта.

Глубина пародонтального кармана соответствовала степени тяжести хронического генерализованного пародонтита до лечения. После проведенного лечения через месяц достоверных изменений глубины пародонтального кармана у

пациентов, получавших композицию с азоксимера бромидом в периоде обострения, не наблюдалось.

Объективные методы обследования также подтверждали результаты клинических наблюдений у всех больных подгруппы 1.2, получавших композицию с азоксимера бромидом в периоде обострения ХГП легкой степени тяжести, было выявлено ухудшение индекса гигиены полости рта до удовлетворительных значений (с $1,1 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,13$) через 6 и 12 месяцев после лечения (до $2,1 \pm 0,3$).

У больных подгруппы 1.2. с тяжелой степенью заболевания также было выявлено ухудшение индекса гигиены полости рта до удовлетворительных значений через 6 месяцев (с $1,9 \pm 0,89$ до $2,7 \pm 0,8$) и 12 месяцев (до $1,8 \pm 0,02$).

В подгруппе 1.2, получавших композицию с азоксимера бромидом в периоде обострения ХГП средней степени тяжести, изменений индекса гигиены полости рта не было выявлено.

Изучая показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у пациентов подгруппы 1.2, получавших композицию с азоксимера бромидом в периоде обострения, мы констатировали его уменьшение при легкой степени тяжести с $28,3 \pm 0,67$ % до $19,6 \pm 0,5$ % через 6 месяцев и до $11,2 \pm 0,45$ % через 12 месяцев; при средней степени тяжести с $25,6 \pm 0,32$ % до $12,8 \pm 0,4$ % через 6 месяцев и до $11,01 \pm 0,53$ % через 12 месяцев; при тяжелой степени с $29,26 \pm 0,8$ % до $10,6 \pm 0,11$ % через 6 месяцев и до $10,01 \pm 0,2$ % через 12 месяцев.

Анализируя показатели ПИ, мы выявили его улучшение в подгруппе с легкой степенью заболевания на 58 % (с $1,43 \pm 0,38$ до $0,6 \pm 0,09$) через 6 месяцев и на 72 % (до $0,4 \pm 0,12$) через 12 месяцев. ПИ подгруппы 1.2 у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени значительно не изменился.

Индекс кровоточивости у всех пациентов подгруппы 1.2 достоверно уменьшился по сравнению с исходными показателями. Значимыми являются изменения показателей в подгруппе пациентов с ХГП средней степени тяжести – на 81,8 % (с $1,16 \pm 0,64$ до $0,21 \pm 0,18$) через 6 месяцев после лечения и на 34,5 % (до $0,76 \pm 0,57$) через 12 месяцев, и тяжелой степени – на 90,9 % (с $1,43 \pm 0,1$ до

0,13 ± 0,8) через 6 месяцев после лечения и на 87,4 % (до 0,18 ± 0,86) через 12 месяцев.

Патологическая подвижность зубов – I степени выявлена в подгруппе 1.2 у 30 % и по 25 % – у II и III степени. Количество устойчивых зубов увеличилось после лечения в 1,7 раза, что объясняется плановым шинированием подвижных зубов.

Пародонтальные карманы через 6 месяцев и 12 месяцев после лечения отсутствовали, но при этом значимых изменений показателей высоты деструкции альвеолярного отростка на ортопантограмме у пациентов подгруппы 1.2 через 6 и 12 месяцев после лечения не выявлялось.

Уменьшения и исчезновения очагов резорбции, по данным рентгенологического исследования, после проведенного комплексного лечения в период обострения хронического генерализованного пародонтита у пациентов подгруппы 1.2 с применением азоксимера бромидом не наблюдалось.

Продолжительность ремиссии у пациентов подгруппы 1.2, получавших композицию с азоксимера бромидом в периоде обострения ХГП, составила 9,3 месяца.

При оценке динамики изменений гигиенического состояния полости рта у пациентов подгруппы 1.3 с ХГП в стадии обострения (терапия по традиционной схеме) отмечено, что до проведения комплексного лечения гигиеническое состояние полости рта у всех пациентов было удовлетворительным.

После лечения удовлетворительное гигиеническое состояние полости рта наблюдалось у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени, что требовало дополнительного обучения гигиеническим методам по уходу за полостью рта. В группе сравнения у пациентов с ХГП легкой степени тяжести гигиеническое состояние полости рта достигло хорошего уровня (ГИ – 0,9 ± 0,1).

Анализируя динамику папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, мы наблюдали у пациентов подгруппы 1.3 при средней и тяжелой степени пародонтита значительное снижение значений показателей с 56,54 ± 0,98 % до 25,6 ± 0,25 %, с 81,54 ± 0,19 % до 29,28 ± 0,2 % соответственно.

Значения пародонтального индекса у пациентов подгруппы 1.3 достоверно не изменились.

Индекс кровоточивости у пациентов подгруппы 1.3 с ХГП легкой степени тяжести уменьшился по сравнению с исходными показателями на 89,3 % (с $1,03 \pm 0,1$ до $0,1 \pm 0,9$); у пациентов с ХГП средней степени тяжести уменьшился на 90,8 % (с $1,4 \pm 0,1$ до $0,1 \pm 0,3$), у пациентов с ХГП тяжелой степени значения критерия ИК после проведенного лечения по традиционной схеме в фазе обострения достоверно не изменились.

Значимых изменений в показателе индекса глубины пародонтальных карманов у пациентов подгруппы 1.3 до и через 1 месяц после проведенного лечения не наблюдалось.

Патологическая подвижность зубов I, II, III степени выявлена у 60 % наблюдаемых пациентов подгруппы 1.3 с ХГП в периоде обострения – у 30 % больных подвижность I степени, по 15 % – у II и III степени. У 40 % обследованных пациентов отмечено отсутствие подвижности зубов.

В этой же подгруппе у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени в стадии обострения отмечалось уменьшение подвижности зубов III степени.

Проведенное по традиционной схеме лечение позволило добиться уменьшения воспалительных явлений в тканях пародонта, что клинически визуализировалось уменьшением отека, гиперемии десны, степени ее кровоточивости, уменьшением подвижности зубов.

В результате клинических наблюдений у всех пациентов подгруппы 1.3, пролеченных по традиционной схеме в периоде обострения, были отмечены ухудшения показателей гигиенического индекса через 6 и 12 месяцев, особенно при средней и тяжелой степени тяжести до плохого уровня с $3,7 \pm 0,2$ до $3,3 \pm 0,4$, с $1,9 \pm 0,17$ до $4,7 \pm 0,01$ через 6 месяцев после лечения и до $3,6 \pm 0,4$, $4,9 \pm 0,81$ через 12 месяцев соответственно.

Анализируя показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у пациентов в подгруппе 1.3, не выявлено значимых изменений через 6 и 12 месяцев.

Значения показателей пародонтального индекса у наблюдаемых пациентов подгруппы 1.3 с ХГП легкой степени ухудшились по сравнению с исходными показателями на 81,1 % (с $0,9 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,6$) через 6 месяцев после лечения и на 61,1 % (до $3,5 \pm 0,5$) через 12 месяцев; в группе с ХГП средней степени тяжести – на 88,3 % (с $3,7 \pm 0,2$ до $4,3 \pm 0,5$) через 6 месяцев после лечения и на 84,05 % (до $5,9 \pm 0,3$) через 12 месяцев; в группе с ХГП тяжелой степени – на 87,7 % (с $5,4 \pm 0,2$ до $6,6 \pm 0,5$) через 6 месяцев после лечения и на 85,9 % (до $7,6 \pm 0,9$) через 12 месяцев.

Значения показателей индекса кровоточивости у наблюдаемых пациентов подгруппы 1.3 с ХГП тяжелой степени уменьшились на 63,1 % (с $1,63 \pm 0,1$ до $0,6 \pm 0,6$) через 6 месяцев после окончания лечения и на 55,2 % (до $0,7 \pm 0,8$) через 12 месяцев. Показатели ИК у пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести значительно не изменились.

Пародонтальные карманы в подгруппе 1.3 через 6, 12 месяцев после проведенного лечения по традиционной схеме в периоде обострения ХГП отсутствовали.

У пациентов, пролеченных по традиционной схеме в периоде обострения болезни, подвижность зубов I степени уменьшилась при легкой и средней степени тяжести через 6 и 12 месяцев.

На ортопантомограммах через 6 и 12 месяцев определялась деструкция альвеолярных отростков, резорбция межзубных перегородок, расширение периодонтальной щели. Показатели высоты деструкции альвеолярного отростка на ортопантомограмме через 6 и 12 месяцев после лечения достоверно не отличались.

Продолжительность ремиссии у пациентов подгруппы 1.3, пролеченных по традиционной схеме, без включения топических композиций в периоде обострения ХГП, составила 4,6 месяца.

Таким образом, анализ клинических параметров позволил резюмировать, что в подгруппе 1.3 после проведенного по традиционной схеме комплексного лечения ХГП в стадии обострения наблюдалось уменьшение симптомов воспаления десны: гиперемии, отека, кровоточивости у пациентов с ХГП легкой и

средней степеней тяжести. В подгруппах 1.1 и 1.2, получавшей композиции с иммуностропными препаратами, кровоточивость снижалась только у пациентов с ХГП легкой степени тяжести.

В подгруппе 1.1 при использовании иммуномодулятора рекомбинантного IL-1 β в комплексном лечении ХГП в периоде обострения активизировались экссудативные процессы, что проявлялось в наличии гнойного отделяемого.

Через 6 и 12 месяцев после лечения у всех наблюдаемых пациентов отсутствовали симптомы воспаления десны, кровоточивость, гигиеническое состояние полости рта было удовлетворительным. Показатели индекса глубины пародонтальных карманов, пародонтального индекса достоверно не изменились, соответствовали значениям степеней тяжести пародонтита как после лечения, так и через 6, 12 месяцев.

По данным рентгенологического исследования процессы регенерации костной ткани через 6, 12 месяцев не наблюдались.

Результаты данных проведенного нами клинического исследования свидетельствовали о том, что использование глицерогидрогеля кремния в композиции с иммуностропными препаратами рекомбинантного IL-1 β или азоксимера бромида в комплексном лечении ХГП всех степеней тяжести в периоде обострения оказалось более эффективным, чем традиционное, что подтверждалось продолжительностью ремиссии. Неоднозначным остается вопрос применения в стадии обострения рекомбинантного IL-1, который стимулирует экссудативные процессы воспаления (весь период применения композиции), проявляющиеся наличием в пародонтальных карманах гнойного отделяемого.

Продолжительность сроков ремиссии была различной – самая короткая (4,6 месяца) наблюдалась при лечении по традиционной схеме, без включения топических композиций. Ремиссия в течение 7,2 месяца наблюдалась при лечении терапевтической композицией с рекомбинантным IL-1 β . И самая продолжительная (9,3 месяца) – при использовании терапевтической композиции с азоксимера бромидом.

Полученные результаты свидетельствовали о неоднозначной эффективности применения тестируемых терапевтических композиций в периоде обострения ХГП, поэтому далее был проанализирован эффект применения данных композиций в других стадиях развития заболевания.

Сравнительный анализ клинико-рентгенологических данных у пациентов с различной степенью тяжести хронического пародонтита в стадии обострения при использовании композиций после применения противомикробной терапии

Для включения в группу отобраны пациенты с ХГП легкой, средней и тяжелой степени, у которых достигнуто уменьшение или исчезновение клинических признаков болезни после проведения противомикробной терапии.

В оценке состояния тканей пародонта приняли участие 120 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести, которые условно были разделены на две группы.

Пациенты, получавшие лечение композициями с иммуномодулирующими препаратами по разработанной нами схеме в периоде клинической ремиссии, составили основную группу 2 (90 человек).

Группу сравнения 2 составили 30 пациентов, пролеченных по стандартной схеме, без включения топических композиций, в этот же период развития болезни.

Основная группа 2, включавшая 90 пациентов, была разделена на две подгруппы – 45 человек получали лечение терапевтической композицией с иммуномодулирующим препаратом рекомбинантного IL-1 β , они составили подгруппу 2.1; еще 45 человек получали лечение терапевтической композицией с иммуномодулирующим препаратом азоксимера бромида – они составили подгруппу 2.2.

Все пациенты периодически обращались к стоматологу для лечения зубов и проведения профессиональных гигиенических процедур. Частота обращаемости к стоматологу составляла: 2 раза в год – 70 человек, 1 раз в год – 22 человека, 1 раз в 2–2,5 года – 13 человек. Остальные пациенты (15 человек) обращались к врачу эпизодически, в зависимости от состояния полости рта.

Аномалии прикрепления уздечек выявлены в 23 случаях, мелкое преддверие полости рта – в 12 случаях, у 13 человек обнаружены аномалии положения зубов. Кроме того, при обследовании полости рта у пациентов выявлены: множественный кариес, некачественные пломбы с нависающими краями и нарушенными контактными пунктами – у 16 человек, некачественные ортопедические конструкции – у 13 человек, отсутствие физиологической стираемости эмалевых бугров – у 12 человек, супраконтакты – в 9 случаях.

При первичном клиническом обследовании у пациентов отмечалась хорошее гигиеническое состояние полости рта. Десна бледно-розовая, влажная, блестящая, локально, в единичных случаях, имелись очаги гиперемии и отечности, при зондировании кровоточащая. Глубина пародонтальных карманов при инструментальном исследовании составила в среднем у пациентов легкой степени тяжести от 2,5 мм – 3,5 мм, у пациентов средней степени тяжести – 4–5 мм, при тяжелой степени – от 5 мм и выше.

Анализ полученных данных позволил заключить, что гигиеническое состояние полости рта у пациентов хорошее (ГИ $0,8 \pm 0,1$), воспалительный процесс десны был не выражен (РМА $29,16 \pm 0,12$ %), показатели пародонтального индекса (ПИ) свидетельствовали о легкой, средней и тяжелой степени хронического генерализованного пародонтита.

При наличии супраконтактов и недостаточной стираемости эмалевых бугров проводили функциональное избирательное пришлифовывание по Дженкельсону; зубы с подвижностью шинировали.

В группе сравнения 2 для лечения 30 пациентов в течение 10 дней проводилась санационная терапия – противомикробным средством, полоскание хлоргексидином 0,1 %, а последующие 10 дней – аппликации на десну и введение в пародонтальные карманы поливитаминного препарата 1 раз в день, для полоскания полости рта применялся антисептик растительного происхождения 2 раза в день.

Пациентам основной группы 2 первые 10 дней проводили санационную терапию, как и в группе сравнения 2. Затем, при визуальном улучшении

состояния десны, последующие 10 дней применяли терапевтическую композицию либо с рекомбинантным IL-1 β (подгруппа 2.1), либо с азоксимера бромидом (подгруппа 2.2). Разработанная нами терапевтическая композиция наносилась на десну и в пародонтальные карманы 1 раз в день в течение 10 дней, применялось полоскание антисептическим раствором.

Индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов подгруппы 2.1, получавших композицию, до проведенного лечения, после него и через 6 и 12 месяцев представлена в *таблице 14*.

Наблюдалась положительная динамика: в подгруппе 2.1 использовали композицию с рекомбинантным IL-1 β и на момент начала лечения гноетечение отсутствовало, в период применения композиции наблюдали появление гнойного отделяемого.

До проведения комплексного лечения гигиеническое состояние полости рта у пациентов подгруппы 2.1 было удовлетворительным. После лечения композицией с рекомбинантным IL-1 β удовлетворительное гигиеническое состояние полости рта наблюдалось у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени. У пациентов с легкой степенью тяжести пародонтита показатели гигиенического индекса снизились до хорошего уровня (с $1,3 \pm 0,5$ до $0,6 \pm 0,1$).

Анализируя показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у пациентов подгруппы 2.1, мы констатировали его уменьшение у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (с $45,1 \pm 0,65$ % до $25,6 \pm 0,65$ %) и тяжелой степени (с $65,18 \pm 0,19$ % до $30,06 \pm 0,16$ %). У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести показатели изменились незначительно.

Показатели пародонтального индекса (ПИ), индексов кровоточивости (ИК) и глубины пародонтального кармана (ПК) у всех пациентов подгруппы 2.1 не претерпели значительных изменений.

Патологическая подвижность зубов выявлена в подгруппе 2.1: у 85 % обследуемых – у 20 % – подвижность I степени, у 35 % – II степени, у 30 % – III

степени. У 15 % пациентов отмечено отсутствие подвижности зубов. Подвижность зубов III степени уменьшилась на 15 %, II степени – на 57 %.

У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степеней подгруппы 2.1 было выявлено уменьшение показателей индекса гигиены полости рта до уровня хорошего гигиенического состояния (с $1,4 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,3$; с $1,8 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,3$) через 6 месяцев после лечения и, наоборот, понижение до уровня удовлетворительного гигиенического состояния (до $1,7 \pm 0,7$; до $2,6 \pm 0,4$) через 12 месяцев после лечения.

У больных подгруппы 2.1 с ХГП легкой степени тяжести уровень гигиены значительно не изменился через 6 месяцев и ухудшился (с $0,6 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,1$) через 12 месяцев после лечения (*таблица 14*).

Анализируя показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса в подгруппе 2.1, мы констатировали его уменьшение у пациентов с ХГП легкой степени тяжести с $25,3 \pm 0,37$ % до $14,2 \pm 0,8$ % через 6 месяцев и до $12,1 \pm \pm 0,55$ % через 12 месяцев после лечения. У пациентов с ХГП средней степени тяжести уменьшение с $25,6 \pm 0,65$ % до $17,8 \pm 0,19$ % через 6 месяцев и до $18,4 \pm 0,21$ % через 12 месяцев. У пациентов с ХГП тяжелой степени – с $30, \pm 0,16$ % до $23,1 \pm 0,41$ % через 6 месяцев и до $23,3 \pm 0,12$ % через 12 месяцев.

Исследуя показатели пародонтального индекса у пациентов подгруппы 2.1, мы не выявили значительных изменений через 6 и 12 месяцев после лечения.

Индекс кровоточивости у пациентов, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β , уменьшился по сравнению с исходными показателями. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести ИК уменьшился на 87,5 % (с $1,1 \pm 0,7$ до $0,1 \pm 0,4$) через 6 месяцев и на 91 % (до $0,1 \pm 0,1$) через 1 год после лечения композицией. У пациентов с ХГП средней степени тяжести ИК уменьшился на 62 % (с $1,1 \pm 0,4$ до $0,5 \pm 0,1$) через 6 месяцев и на 62 % (до $0,4 \pm 0,3$) через 1 год после лечения композицией. У пациентов с ХГП тяжелой степени ИК уменьшился на 92,4 % (с $1,7 \pm 0,1$ до $0,7 \pm 0,9$) через 6 месяцев и на 65,3 % (до $0,6 \pm 0,7$) через 1 год после лечения композицией.

Таблица 14 – Состояние тканей пародонта у наблюдаемых пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом после завершения противомикробной терапии до и после лечения через 1, 6 и 12 месяцев ($M \pm m$)

Терапия с рекомбинантным ИЛ-1 β (подгруппа 2.1)												
Индексы оценки воспалительного процесса в тканях пародонта	До лечения			После лечения								
				Через 1 месяц			Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15
ГИ, усл. ед.	1,3 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,9	0,6 $\pm$ 0,1*	1,4 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,1*	1,1 $\pm$ 0,3*	1,5 $\pm$ 0,1*	1,7 $\pm$ 0,7*	2,6 $\pm$ 0,4*
РМА, %	26,4 $\pm$ 0,37	45,1 $\pm$ 0,65	65,18 $\pm$ 0,19	25,3 $\pm$ 0,37	25,6 $\pm$ 0,65*	30,6 $\pm$ 0,16*	14,2 $\pm$ 0,42*	17,8 $\pm$ 0,19	23,1 $\pm$ 0,41*	12,1 $\pm$ 0,55	18,4 $\pm$ 0,24	23,3 $\pm$ 0,12*
ПИ, усл. ед.	0,8 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,3	7,1 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,2	5,4 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,1	5,9 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,8	5,6 $\pm$ 0,3
ИК, усл. ед.	1,1 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,7	1,1 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,1	0,14 $\pm$ 0,1*	0,5 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,5*	0,1 $\pm$ 0,1*	0,4 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,4*
ВДАО, усл. ед.	2,0 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,5	5,9 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,2	6,8 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,9	5,6 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,1	6,2 $\pm$ 0,1
Терапия с азоксимера бромидом (подгруппа 2.2)												
ГИ, усл. ед.	1,8 $\pm$ 0,3	2,05 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 0,9	1,0 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,4
РМА, %	23,8 $\pm$ 0,42	37,6 $\pm$ 0,24*	62,2 $\pm$ 0,31	18,3 $\pm$ 0,72	15,6 $\pm$ 0,21*	27,56 $\pm$ 0,15	16,1 $\pm$ 0,54	21,7 $\pm$ 0,41	16,5 $\pm$ 0,25	14,7 $\pm$ 0,55	10,43 $\pm$ 0,21	15,6 $\pm$ 0,17
ПИ, усл. ед.	0,8 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,2	5,3 $\pm$ 0,9	0,9 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,2	4,9 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,5	6,2 $\pm$ 0,4
ИК, усл. ед.	1,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,9	1,2 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,6
ВДАО, усл. ед.	2,4 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,1	6,3 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,3	7,6 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,6	5,3 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 0,7	3,1 $\pm$ 0,7	5,1 $\pm$ 0,2
Терапия без включения топических композиций (подгруппа 2.3)												
ГИ, усл. ед.	1,3 $\pm$ 0,7*	1,6 $\pm$ 0,2*	2,1 $\pm$ 0,1*	0,8 $\pm$ 0,1*	0,9 $\pm$ 0,1*	0,6 $\pm$ 0,4*	0,8 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,8*	2,6 $\pm$ 0,3*	1,1 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,1*	2,9 $\pm$ 0,5*
РМА, %	26,1 $\pm$ 0,41*	38,9 $\pm$ 0,81*	69,4 $\pm$ 0,82*	15,9 $\pm$ 0,63*	27,6 $\pm$ 0,55*	26,15 $\pm$ 0,16*	28,4 $\pm$ 0,14*	35,9 $\pm$ 0,32*	38,6 $\pm$ 0,61*	29,1 $\pm$ 0,31*	39,4 $\pm$ 0,28*	43,7 $\pm$ 0,11
ПИ, усл. ед.	0,8 $\pm$ 0,4	2,7 $\pm$ 0,3	5,9 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,3	6,2 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,3	5,6 $\pm$ 0,1
ИК, усл. ед.	1,6 $\pm$ 0,1*	1,1 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,8	0,9 $\pm$ 0,8*	1,1 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,6	1,9 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,6
ВДАО, усл. ед.	3,3 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 0,8	6,3 $\pm$ 0,6	2,9 $\pm$ 0,1	3,7 $\pm$ 0,2	8,0 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,7	8,3 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 0,4

Примечание: ГИ – индекс гигиены, РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, ПИ – пародонтальный индекс, ИК – индекс кровоточивости, ВДАО – величина деструкции альвеолярного отростка; * показатель достоверно отличался, $p \leq 0,05$

Пародонтальные карманы у пациентов подгруппы 2.1 через 6 и 12 месяцев отсутствовали.

На рентгенограммах через 6 и 12 месяцев после лечения композицией с рекомбинантным IL-1 β у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом определялась деструкция альвеолярных отростков, при этом их высота статистически значимо не изменялась.

Продолжительность ремиссии у пациентов, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β , составила 9,2 месяца.

В подгруппе 2.2 (с применением композиции азоксимера бромид) при оценке изменений гигиенического состояния полости рта отмечено, что до проведения комплексного лечения гигиеническое состояние полости рта было удовлетворительным. После лечения гигиеническое состояние полости рта достигло хорошего уровня у пациентов с ХГП легкой (с $1,8 \pm 0,9$ до $1,0 \pm 0,1$), средней (с $2,5 \pm 0,7$ до $0,7 \pm 0,2$) и тяжелой (с $2,9 \pm 0,9$ до $1,2 \pm 0,1$) степеней.

Анализируя показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у пациентов подгруппы 2.2, мы констатировали его уменьшение у пациентов с ХГП средней (с $37,6 \pm 0,2$ % до $15,6 \pm 0,2$ %) и тяжелой степени (с $62,2 \pm 0,31$ % до $27,56 \pm 0,15$ %) после лечения. У пациентов с ХГП легкой степени тяжести значения показателей РМА не имели значимых отличий.

У всех пациентов подгруппы 2.2 показатели пародонтального индекса, глубины пародонтальных карманов не претерпели значительных изменений через месяц после лечения.

Патологическая подвижность выявлена в подгруппе 2.2: у 30 % подвижность I степени, у 20 % подвижность II степени, у 10 % подвижность III степени. У 40 % обследованных отмечено отсутствие подвижности зубов. Подвижность зубов III степени у пациентов подгруппы 2.2 снизилась на 30 %, подвижность I, II степеней – на 40 %.

При оценке изменений гигиенического состояния полости рта у пациентов подгруппы 2.2 отмечено, что значимых изменений через 6 и 12 месяцев после

лечения не произошло, гигиеническое состояние полости рта оставалось хорошим.

При анализе показателей папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у пациентов подгруппы 2.2 наблюдались незначительные изменения, они оставались в пределах значений легкого уровня через 6 и 12 месяцев после применения терапии.

Анализируя показатели пародонтального индекса у пациентов подгруппы 2.2, мы не выявили значимых изменений через 6 и 12 месяцев после лечения.

Индекс кровоточивости у всех пациентов подгруппы 2.2 уменьшился через 6 и 12 месяцев после лечения. У пациентов ХГП легкой степени тяжести ИК уменьшился на 75,2 % (с $1,1 \pm 0,9$ до $0,3 \pm 0,2$) через 6 месяцев после лечения и на 84,07 % (до $0,2 \pm 0,02$) через 1 год. У пациентов с ХГП средней степени тяжести ИК уменьшился на 48,3 % (с $1,16 \pm 0,4$ до $0,6 \pm 0,8$) через 6 месяцев после лечения и на 65,5 % (до $0,4 \pm 0,1$) через 1 год. У пациентов с ХГП тяжелой степени ИК уменьшился на 47,7 % (с $1,5 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,2$) через 6 месяцев после лечения и на 54,2 % (до $0,7 \pm 0,7$) через 1 год.

Пародонтальные карманы у пациентов подгруппы 2.2, через 6 и 12 месяцев после лечения отсутствуют. При рентгенологическом исследовании пациентов, получавших композицию с азоксимера бромидом, деструктивные изменения в кости пародонта выявлены во всех случаях. На начальном этапе наблюдения все рентгенологические изменения носили характер активных, об этом свидетельствовала нечеткость и неровность контуров разрушенной костной ткани как в области межальвеолярных гребней, так и вокруг корней, но через 12 месяцев, контуры кости были более четкие, при этом показатели высоты деструкции альвеолярных отростков значимо не изменились.

Продолжительность ремиссии у пациентов подгруппы 2.2, получавших композицию с азоксимера бромидом в стадии обострения, составила 9,5 месяца.

Состояние тканей пародонта у пациентов группы сравнения 2.3, получавших лечение без включения топических композиций, пролеченных по традиционной схеме до проведения комплексного лечения гигиеническое

состояние полости рта у всех пациентов было удовлетворительным. После лечения значения показателей гигиенического индекса (ГИ) изменились до значений хорошего уровня у всех пациентов группы сравнения 2.3 с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) легкой ($1,3 \pm 0,7$ до $0,8 \pm 0,1$), средней ($1,6 \pm 0,2$ до $0,9 \pm 0,1$) и тяжелой ($2,1 \pm 0,1$ до $0,6 \pm 0,7$) степеней.

Анализируя динамику папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, мы наблюдали у пациентов группы сравнения 2.3 снижение показателей. У пациентов с ХГП легкой степени тяжести болезни – с $26,1 \pm 0,4 \%$ до $15,9 \pm 0,63 \%$; при средней степени тяжести – с $38,9 \pm 0,81 \%$ до $27,6 \pm 0,55 \%$; при тяжелой степени – с $69,4 \pm 0,82 \%$ до $26,15 \pm 0,16 \%$.

Значения пародонтального индекса у пациентов группы сравнения 2.3 после проведенного лечения значительно не изменились.

Индекс кровоточивости у пациентов группы сравнения 2.3 с ХГП легкой степени тяжести уменьшился по сравнению с исходными показателями на $43,7 \%$ ($1,6 \pm 0,2$ до $0,9 \pm 0,8$). У пациентов с ХГП средней и тяжелой степеней значения критерия ИК не изменились.

Глубина пародонтального кармана у пациентов группы 2.3 через 1 месяц после лечения не изменялась.

Патологическая подвижность зубов I, II, III степеней выявлена среди пациентов группы сравнения 2 в 75% случаев – у 25% обследованных подвижность I степени, у 30% – II степени, у 20% – III степени. У 25% обследованных отмечено отсутствие подвижности зубов. Отмечалось уменьшение показателей подвижности зубов I, II степеней на 12% , III степени – на 22% .

При анализе динамики гигиенического состояния полости рта у пациентов группы сравнения 2.3 с ХГП легкой степени тяжести не было отмечено значительных изменений через 6 и 12 месяцев после лечения. Изменилось гигиеническое состояние полости рта до удовлетворительного уровня у пациентов с ХГП средней ($1,9 \pm 0,8$ до $2,3 \pm 0,1$) и тяжелой ($2,6 \pm 0,3$ до $2,9 \pm 0,5$) степеней через 6 месяцев, и значительно не изменилось в течение следующих 6 месяцев.

Показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у пациентов в группе сравнения 2.3 ухудшились: с ХГП легкой степени тяжести РМА увеличился с $15,9 \pm 0,63$ % до $28,4 \pm 0,1$ % через 6 и до $29,1 \pm 0,03$ % через 12 месяцев после лечения. У пациентов с ХГП средней степени тяжести РМА увеличился с $27,6 \pm 0,55$ % до $35,9 \pm 0,31$ % через 6 и до $39,41 \pm 0,28$ % через 12 месяцев после лечения. У пациентов с ХГП тяжелой степени РМА увеличился с $26,15 \pm 0,16$ % до $38,6 \pm 0,6$ % через 6 и до $43,7 \pm 0,1$ % через 12 месяцев после лечения.

Индекс кровоточивости у пациентов группы сравнения 2.3 с ХГП легкой степени тяжести увеличился на 8,8 % (с $0,9 \pm 0,8$ до $0,9 \pm 0,1$) через 6 месяцев и на 16,6 % (до $1,5 \pm 0,6$) через 12 месяцев после лечения. У пациентов с ХГП средней и тяжелой степени сохранялась кровоточивость через 6 и 12 месяцев после лечения, показатели ИК значительно не изменились.

У пациентов группы сравнения 2.3 отмечали уменьшение подвижности зубов на 10 % – при III степени, на 18 % – при II степени, на 30 % – при I степени.

После проведенного лечения через 6, 12 месяцев на рентгенограммах отражались признаки воспалительно-деструктивного процесса в альвеолярной кости. Показатели высоты деструкции альвеолярного отростка значимо не изменились.

Продолжительность ремиссии у пациентов группы сравнения 2.3, пролеченных по традиционной схеме, без включения топических композиций в период уменьшения признаков воспаления пародонта, составила 4,3 месяца.

Таким образом, анализ клинической симптоматики позволяет резюмировать, что и в подгруппе 2.3, пролеченной по традиционной схеме, и в подгруппах 2.1, 2.2, получавшей композиции с иммуностропными препаратами, после проведенного комплексного лечения ХГП нормализовались гигиенические показатели, улучшались значения папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса. Исчезновение кровоточивости сразу после проведенного комплексного лечения наблюдалось в подгруппе 2.2, у пациентов с ХГП легкой степени

тяжести. У остальных пациентов подгрупп 2.1 и 2.3 кровоточивость снижалась, но не исчезала.

При использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β возобновлялось появление гнойного отделяемого, которое прекращалось сразу после отмены препарата, что может объясняться активацией воспалительного процесса, обеспечивавшего в последующем эффективную репарацию. Тогда как при использовании композиции с азоксимера бромидом признаков повторного обострения не наблюдалось, это подтверждало более щадящее воздействие композиции с азоксимера бромидом на ткани пародонта.

Через 6 и 12 месяцев после проведенного комплексного лечения в подгруппах где применялись композиции с иммуномодулирующими препаратами, улучшались показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, наблюдалось исчезновение симптомов воспаления десны: гиперемии, отека, кровоточивости, гигиеническое состояние полости рта оставалось на хорошем уровне, наблюдались динамические признаки улучшения состояния тканей пародонта. В группе 2.3, где использовалось традиционное лечение, ухудшались гигиенические показатели, значения папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, наблюдалась кровоточивость, отек десны.

По данным клинико-рентгенологического исследования в подгруппах, получавших иммуномодулирующие композиции, в отличие от группы сравнения, процессы регенерации костной ткани происходили интенсивнее, что сопровождалось более значительным уменьшением степени подвижности зубов у пациентов этих групп.

Продолжительность ремиссии процесса была различной – самая короткая (4,3 месяца) наблюдалась при лечении по традиционной схеме, без включения топических композиций. Ремиссия в течение 9,2 месяца наблюдалась при лечении терапевтической композицией с рекомбинантным IL-1 β . И самая продолжительная (9,5 месяца) – при использовании терапевтической композиции с азоксимера бромидом.

На основании данных проведенного нами клинического исследования можно констатировать, что использование препарата глицерогидрогеля кремния в композиции с иммуностропными препаратами в комплексном лечении ХГП после проведенной противомикробной терапии, позволяет получить значительно более высокий лечебный эффект, чем тот, который достигается в случае применения только традиционной схемы лечения.

Для оценки лечебного эффекта действия разработанных нами терапевтических композиций с иммуностропными препаратами на всех стадиях развития хронического генерализованного пародонтита далее был проанализирован результат применения данных композиций в стадии ремиссии заболевания.

6.3 – Сравнительный анализ клинико-рентгенологических данных у пациентов с различной степенью тяжести хронического пародонтита при использовании комплексных методов терапии в стадии ремиссии

Стадией ремиссии принято считать период течения хронической болезни, который проявляется значительным ослаблением или исчезновением симптомов или признаков. Для включения в группу были отобраны пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой, средней и тяжелой степени, у которых признаков воспаления десны не наблюдалось более трех месяцев.

В оценке состояния тканей пародонта приняли участие 120 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различных степеней тяжести в стадии ремиссии, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которые условно были разделены на две группы.

Пациенты, получавшие лечение композициями с иммуностропными препаратами по разработанной нами схеме в периоде ремиссии хронического генерализованного пародонтита в количестве 90 человек, составили основную группу 3.

Группу сравнения 3 составили 30 пациентов, пролеченных в этом же периоде развития болезни, по традиционной схеме, без включения топических композиций.

Основная группа 3 была разделена на две подгруппы – 45 человек получали лечение терапевтической композицией с иммуностропным препаратом рекомбинантного IL-1 β , они составили подгруппу 3.1; еще 45 человек получали лечение терапевтической композицией с иммуностропным препаратом азоксимера бромида – они составили подгруппу 3.2.

Все пациенты периодически обращались к стоматологу для лечения зубов и проведения профессиональной гигиенической обработки полости рта. Частота обращаемости к стоматологу составляла: 2 раза в год – 76 человек, 1 раз в год – 18 человек, 1 раз в 2–2,5 года – 7 человек. Остальные пациенты (19 человек) обращались к врачу эпизодически, в зависимости от состояния полости рта.

При осмотре преддверия и собственно слизистой оболочки полости рта: слизистая влажная, блестящая, бледно-розового цвета, без видимых патологических изменений. Аномалии прикрепления уздечек выявлены в 13 случаях, мелкое преддверие полости рта – в 11 случаях, у 8 человек обнаружены аномалии положения зубов. Кроме того, при обследовании полости рта у пациентов выявлены: множественный кариес, некачественные пломбы с нависающими краями и нарушенными контактными пунктами – у 12 человек, некачественные ортопедические конструкции – у 7 человек, отсутствие физиологической стираемости эмалевых бугров – у 3 человек, супраконтакты – в 4 случаях.

При первичном клиническом обследовании у пациентов отмечалось удовлетворительное гигиеническое состояние полости рта: значительное количество микробного налета, наддесневого и поддесневого камня, особенно в проекции слюновыводящих протоков (язычная поверхность нижних фронтальных зубов и губная поверхность верхних моляров). Десна бледно-розовая, влажная блестящая. Глубина пародонтальных карманов при инструментальном

исследовании составила в среднем у пациентов при легкой степени тяжести заболевания от 2,5 мм до 3,5 мм, у пациентов средней степени тяжести – 4–5 мм, тяжелой степени – от 5 мм и выше, гноетечение из ПК у пациентов не определялось.

Анализ полученных данных позволил заключить, что гигиеническое состояние полости рта у пациентов удовлетворительное (ГИ $1,7 \pm 0,2$), воспалительный процесс десны не выражен (РМА $15,16 \pm 0,32$ %), показатели пародонтального индекса свидетельствовали о легкой, средней и тяжелой степени хронического генерализованного пародонтита.

При наличии супраконтактов и недостаточной стираемости эмалевых бугров проводилось функциональное избирательное пришлифовывание по Дженкельсону; зубы с подвижностью шинировали.

После проведения плановых профессиональных гигиенических манипуляций полости рта (удаление над- и поддесневых отложений) и по достижении пациентами стабильно хорошего гигиенического состояния полости рта приступали непосредственно к медикаментозному лечению.

У пациентов основной группы 3 десна и пародонтальные карманы обрабатывались композицией глицерогидрогеля кремния с заявленными иммуностропными препаратами по разработанной схеме – наносили 1 раз в день, 10 процедур.

В группе 3.3 проводили ополаскивание теплой водой, для медикаментозного лечения десны и пародонтальных карманов использовали антиоксидантный препарат (масляный раствор витамина А и Е), в течение 10 дней, 1 раз в день.

Индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов подгруппы 3.1, получавших композиции в периоде ремиссии, до проведенного лечения, после него и через 6 и 12 месяцев, представлена в *таблице 15*.

В подгруппе 3.1, где наблюдались пациенты с ХГП в стадии ремиссии, получавшие композицию с рекомбинантным IL-1 β , выявлено улучшение показателей индекса гигиены (ГИ) с удовлетворительного уровня на хороший. У пациентов подгруппы 3.1 с ХГП легкой степени тяжести – с $1,6 \pm 0,7$ до $0,6 \pm 0,1$, средней степени тяжести – с $1,9 \pm 0,4$ до $0,9 \pm 0,2$, тяжелой степени – с $2,8 \pm 0,6$ до $0,8 \pm 0,1$.

Показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у пациентов подгруппы 3.1 значительно не изменились, оставаясь в пределах значений легкой степени. У пациентов с ХГП легкой степени тяжести – $18,3 \pm 0,5$ %, средней степени тяжести – $15,6 \pm 0,54$ %; тяжелой степени – $24,26 \pm 0,15$ %.

Показатели пародонтального индекса и индекса глубины пародонтальных карманов (ПК) в подгруппе 3.1 после лечения не изменились. У всех пациентов в подгруппе 3.1 в периоде ремиссии не наблюдалась кровоточивость ни до, ни после проведенного лечения.

Патологическая подвижность зубов I, II и III степени выявлена у пациентов подгруппы 3.1 в 50 % случаев: у 15 % обследуемых подвижность I степени, у 20 % – II степени, у 15 % – III степени. Констатировано уменьшение подвижности зубов III степени на 12 % после проведенного лечения, не было отмечено уменьшение показателей подвижности зубов I и II степени.

У больных подгруппы 3.1 с (ХГП) тяжелой степени было выявлено ухудшение гигиенического состояния полости рта до удовлетворительного уровня (с $0,8 \pm 0,1$ до $1,8 \pm 0,3$) через 6 и 12 месяцев (до $2,1 \pm 0,2$) после лечения композицией с рекомбинантным IL-1 β . У пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести гигиеническое состояние осталось на хорошем уровне.

У больных подгруппы 3.1 с ХГП тяжелой степени было выявлено ухудшение гигиенического состояния полости рта до удовлетворительного уровня (с $0,8 \pm 0,1$ до $1,8 \pm 0,3$) через 6 и 12 месяцев (до $2,1 \pm 0,2$) после лечения композицией с рекомбинантным IL-1 β . У пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести гигиеническое состояние осталось на хорошем уровне.

Показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного и пародонтального индексов у пациентов подгруппы 3.1. значительно не изменились через 6 и 12 месяцев после лечения, находились в пределах значений легкой степени пародонтита.

Значения пародонтального индекса в подгруппе 3.1. значительно не изменились через 6 и 12 месяцев после лечения.

Кровоточивость не наблюдалась как через 6, так и через 12 месяцев после лечения у пациентов подгруппы 3.1 (*таблица 15*).

Глубина пародонтальных карманов незначительно уменьшилась на 0,3 мм через 6 месяцев и на 0,6 мм через 1 год после комплексного лечения у пациентов подгруппы 3.1.

Патологическая подвижность зубов I, II и III степени выявлена в подгруппе 3.1 у 35 % обследованных. У 10 % – подвижность I степени, у 15 % – II степени, у 10 % – III степени. У 65 % обследованных отмечено отсутствие подвижности зубов. Уменьшилась подвижность зубов III степени на 33,3 %.

Данные рентгенологического исследования позволили констатировать, что через 6 и 12 месяцев после проведенного комплексного лечения композицией с рекомбинантным IL-1 β , у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии ремиссии отмечалось уменьшение очагов остеопороза.

Повторные признаки воспаления у пациентов подгруппы 3.1, получавших композицию с рекомбинантным IL-1 β в периоде ремиссии хронического генерализованного пародонтита, обнаруживались через 10,6 месяцев.

При анализе состояния тканей пародонта у пациентов подгруппы 3.2, получавших композицию с азоксимера бромидом в периоде ремиссии, отмечено, что до проведения комплексного лечения гигиеническое состояние полости рта было удовлетворительным. После лечения гигиеническое состояние полости рта достигло показателей хорошего уровня у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести (с $1,3 \pm 0,6$ до $0,6 \pm 0,1$), средней степени тяжести (с $1,5 \pm 0,9$ до $0,7 \pm 0,1$) и тяжелой степени (с $1,5 \pm 0,1$ до $0,9 \pm 0,1$).

Таблица 15 – Состояние тканей пародонта у наблюдаемых пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в периоде ремиссии до и после лечения через 1, 6 и 12 месяцев ($M \pm m$)

Терапия с рекомбинантным ИЛ-1 β (подгруппа 3.1)												
Индексы оценки воспалительного процесса в тканях пародонта	До лечения			После лечения								
				Через 1 месяц			Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15	Легкая степень n=15	Средняя степень n=15	Тяжелая степень n=15
ГИ, усл. ед.	1,6 $\pm$ 0,7*	1,9 $\pm$ 0,4*	2,8 $\pm$ 0,6*	0,6 $\pm$ 0,1*	0,9 $\pm$ 0,2*	0,8 $\pm$ 0,1*	0,6 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,3*	0,8 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,2*
РМА, %	20,9 $\pm$ 0,42	22,3 $\pm$ 0,19	24,1 $\pm$ 0,013	18,3 $\pm$ 0,51*	15,6 $\pm$ 0,54	24,26 $\pm$ 0,15*	20,3 $\pm$ 0,11	23,4 $\pm$ 0,64	23,9 $\pm$ 0,63	18,6 $\pm$ 0,35	19,6 $\pm$ 0,15	20,4 $\pm$ 0,64
ПИ, усл. ед.	0,7 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,2	4,7 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,2	5,8 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,8	7,1 $\pm$ 0,1
ИК, усл. ед.	0,4 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,2
ВДАО, усл. ед.	3,4 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,5	7,8 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,4	7,0 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,7	3,7 $\pm$ 0,6	6,7 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,8	6,4 $\pm$ 0,7
Терапия с азоксимера бромидом (подгруппа 3.2)												
ГИ, усл. ед.	1,3 $\pm$ 0,6*	1,5 $\pm$ 0,9*	1,5 $\pm$ 0,2*	0,6 $\pm$ 0,1*	0,7 $\pm$ 0,1*	0,9 $\pm$ 0,1*	1,3 $\pm$ 0,3*	1,1 $\pm$ 0,2*	1,2 $\pm$ 0,7*	0,9 $\pm$ 0,6*	1,4 $\pm$ 0,4*	1,5 $\pm$ 0,7*
РМА, %	14,9 $\pm$ 0,34	13,4 $\pm$ 0,65	23,7 $\pm$ 0,4	10,3 $\pm$ 0,7	16,6 $\pm$ 0,7	19,26 $\pm$ 0,15	14,8 $\pm$ 0,41	21,3 $\pm$ 0,12	23,7 $\pm$ 0,62	18,3 $\pm$ 0,62	22,5 $\pm$ 0,11	24,01 $\pm$ 0,54
ПИ, усл. ед.	0,7 $\pm$ 0,6	3,9 $\pm$ 0,2	6,7 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,3	3,7 $\pm$ 0,8	5,7 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1	3,7 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 0,9	0,3 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,5	7,1 $\pm$ 0,4
ИК, усл. ед.	0,3 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,6	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,5
ВДАО, усл. ед.	1,8 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,1	3,6 $\pm$ 0,2	6,1 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,9	5,8 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 0,9	5,5 $\pm$ 0,3
Терапия без включения топических композиций (подгруппа 3.3)												
ГИ, усл. ед.	1,3 $\pm$ 0,7*	2,4 $\pm$ 0,3*	2,8 $\pm$ 0,1*	0,3 $\pm$ 0,1*	0,4 $\pm$ 0,2*	0,7 $\pm$ 0,6*	1,3 $\pm$ 0,8*	1,4 $\pm$ 0,3*	1,6 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,8*	2,7 $\pm$ 0,9*	2,4 $\pm$ 0,1*
РМА, %	15,9 $\pm$ 0,91	19,3 $\pm$ 0,12	21,2 $\pm$ 0,45	18,3 $\pm$ 0,71	20,6 $\pm$ 0,42	22,06 $\pm$ 0,91	19,9 $\pm$ 0,41	26,3 $\pm$ 0,34*	28,9 $\pm$ 0,24*	23,1 $\pm$ 0,53	29,2 $\pm$ 0,24*	32,3 $\pm$ 0,29*
ПИ, усл. ед.	0,7 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,2	6,4 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1	7,6 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,4	0,3 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,8	6,6 $\pm$ 0,3
ИК, усл. ед.	0,1 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,5	0,1 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,5	1,1 $\pm$ 0,5*	0,9 $\pm$ 0,6*	0,9 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,4*	1,3 $\pm$ 0,6*
ВДАО, усл. ед.	1,4 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,3	6,0 $\pm$ 0,8	3,0 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,2	7,9 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,8	4,4 $\pm$ 0,2	8,2 $\pm$ 0,1	3,6 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,3	8,5 $\pm$ 0,5

Примечание: ГИ – индекс гигиены, РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, ПИ – пародонтальный индекс, ИК – индекс кровоточивости, ВДАО – величина деструкции альвеолярного отростка; * показатель достоверно отличался, $p \leq 0,05$

Показатели индексов РМА, ПИ, ИК и ПК не претерпели значительных изменений после лечения у пациентов подгруппы 3.2.

Патологическая подвижность зубов I, II, III степени выявлена у пациентов подгруппы 3.2 в 55 % случаев – у 20 % обследуемых подвижность I степени, у 10 % – II степени, у 25 % – III степени. Подвижность зубов III степени уменьшилась у 15 % исследуемых. После лечения не было отмечено уменьшение показателей подвижности зубов I и II степени.

У наблюдаемых пациентов подгруппы 3.2 с ХГП легкой степени тяжести, было выявлено ухудшение гигиенического состояния полости рта до значений удовлетворительного уровня через 6 месяцев ($0,6 \pm 0,1$ до $1,3 \pm 0,3$), а затем его улучшение до значений хорошего уровня через 12 месяцев после лечения (до $0,9 \pm 0,6$).

У пациентов подгруппы 3.2 с ХГП средней степени тяжести было выявлено ухудшение гигиенического состояния полости рта до удовлетворительного уровня с $0,7 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,2$ через 6 месяцев и до $1,4 \pm 0,4$ через 12 месяцев после лечения.

У пациентов с ХГП тяжелой степени также выявлено ухудшение уровня гигиены с $0,9 \pm 0,1$ до $1,2 \pm 0,7$ через 6 месяцев и до $1,5 \pm 0,7$ через 12 месяцев после лечения.

Показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, индекса кровоточивости и парадонтового индекса у пациентов подгруппы 3.2 значительно не изменились через 6 и 12 месяцев после лечения.

Пародонтальные карманы отсутствовали. У пациентов подгруппы 3.2 незначительно уменьшилась высота деструкции альвеолярного отростка на ортопантомограмме на 0,3 мм через 6 месяцев и на 0,6 мм через 1 год после комплексного лечения.

Патологическая подвижность зубов I, II, III степени выявлена у подгруппы 3.2 в 35 % случаев – у 15 % обследованных подвижность I степени, у 5 % – II степени, у 15 % – III степени. Подвижность зубов III степени уменьшилось у 20 % исследуемых.

Повторные признаки воспаления у пациентов подгруппы 3.2, получавших композицию с азоксимера бромидом в периоде ремиссии хронического генерализованного пародонтита, обнаруживались через 11,2 месяцев..

Состояние тканей пародонта у пациентов группы 3.3, получавших лечение без включения топоческих композиций, пролеченных по традиционной схеме в периоде ремиссии при оценке изменений гигиенического состояния полости рта отмечено ее улучшение с удовлетворительного до значений хорошего уровня. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести ГИ уменьшился с $1,3 \pm 0,7$ до $0,3 \pm 0,1$, средней степени тяжести с $2,4 \pm 0,3$ до $0,4 \pm 0,2$, тяжелой степени с $2,8 \pm 0,1$ до $0,7 \pm 0,7$.

Показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного и пародонтального индексов, индекса кровоточивости значимо не изменились у пациентов подгруппы 3.3 после лечения.

Патологическая подвижность зубов I, II и III степени выявлена у пациентов группы сравнения 3 в 75 % случаев – у 25 % обследуемых подвижность I степени, у 35 % – II степени, у 15 % – III степени. Отмечалось уменьшение подвижности III степени на 9 %, не было отмечено уменьшение показателей подвижности зубов I и II степени.

У наблюдаемых пациентов подгруппы 3.3 через 6 месяцев после проведенного лечения показатели гигиенического индекса ухудшились до значений удовлетворительного уровня.

У пациентов группы 3.3 с ХГП легкой степени тяжести ГИ увеличился с $0,3 \pm 0,1$ до $1,3 \pm 0,8$ через 6 месяцев, а затем уменьшился до значений хорошего гигиенического состояния – до $1,2 \pm 0,8$ через 12 месяцев после лечения. У пациентов с ХГП средней степени тяжести ГИ увеличился с $0,7 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,3$ через 6 месяцев и до $2,7 \pm 0,9$ через 1 год после лечения. У пациентов с ХГП тяжелой степени ГИ увеличился с $0,4 \pm 0,7$ до $1,5 \pm 0,1$ через 6 месяцев до $2,4 \pm 0,2$ через 12 месяцев после лечения.

Показатели РМА, ПИ у пациентов подгруппы 3.3 с ХГП легкой степени тяжести не изменились через 6 и 12 месяцев после лечения.

Показатели РМА у пациентов с ХГП средней степени тяжести увеличились с $20,6 \pm 0,4$ % до $26,3 \pm 0,74$ % через 6 месяцев после лечения и до $29,2 \pm 0,84$ % через 1 год, у пациентов с ХГП тяжелой степени – с $22,06 \pm 0,9$ % до $28,9 \pm 0,84$ % через 6 месяцев и до $32,3 \pm 0,29$ % через 1 год.

Индекс кровоточивости у пациентов подгруппы 3.3 с ХГП легкой степени тяжести значительно не изменился через 6 и 12 месяцев после лечения. У пациентов с ХГП средней степени тяжести увеличился с $0,1 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,5$ через 6 месяцев и до $1,2 \pm 0,4$ через 12 месяцев после лечения, при тяжелой степени – с $0,5 \pm 0,1$ до $0,9 \pm 0,6$ через 6 месяцев после лечения до $1,3 \pm 0,6$ через 1 год.

Показатели высоты деструкции альвеолярного отростка, определяемой на ортопантограмме, увеличилась на 0,3 мм к 6 месяцам наблюдения и на 0,6 мм через 1 год после комплексного лечения.

Патологическая подвижность зубов I, II и III степени выявлена у пациентов группы сравнения 3 в 70 % случаев – у 20% обследуемых подвижность I степени, у 35 % – II степени, у 15 % – III степени. Отмечалось уменьшение количества пациентов с подвижностью III степени на 5 %, не было отмечено уменьшения показателей подвижности зубов I и II степени.

Повторные признаки воспаления у пациентов группы сравнения, пролеченных по традиционной схеме, без включения топических композиций, в периоде ремиссии ХГП, обнаруживались через 5,2 месяца.

Таким образом, анализ клинической симптоматики позволяет резюмировать, что и в подгруппе 3.3, пролеченной по традиционной схеме, и в подгруппах 3.1 и 3.2, получавших композиции с иммуностропными препаратами, после проведенного комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита в стадии ремиссии, нормализовались гигиенические показатели.

В подгруппах пациентов, получавших композиции с рекомбинантным IL-1 β и азоксимера бромидом в стадии ремиссии, через 6 и 12 месяцев после лечения гигиеническое состояние полости рта оставалось на хорошем уровне. Наблюдались динамические признаки улучшения состояния тканей пародонта, отсутствовала кровоточивость, пародонтальные краманы, значения папиллярно-

маргинально-альвеолярного индекса оставались в пределах легкой степени тяжести пародонтита.

В подгруппе, пролеченной по традиционной схеме в стадии ремиссии, через 6 и 12 месяцев после лечения ухудшались гигиенические показатели, увеличивались значения папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, наблюдалась кровоточивость, отек десны, незначительное увеличение глубины пародонтальных карманов.

По данным клинико-рентгенологического исследования в подгруппах 3.1, 3.2 в отличие от 3.3, через 6 и 12 месяцев отмечалось уменьшение и местами исчезновение очагов остеопороза.

Продолжительность ремиссии была различной – самая короткая (5,2 месяца) наблюдалась при лечении по традиционной схеме, без включения топических композиций. Ремиссия в течение 10,6 месяца наблюдалась при лечении терапевтической композицией с рекомбинантным IL-1 β . И самая продолжительная (11,2 месяца) – при использовании терапевтической композиции с азоксимера бромидом.

На основании данных проведенного нами клинического исследования можно резюмировать, что использование препарата глицерогидрогеля кремния в композиции с иммуностропными препаратами в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии ремиссии позволило получить значительно более высокий терапевтический эффект, чем тот, который может быть достигнут в случае применения только лекарственных препаратов, без предложенной композиции.

Полученные данные позволили нам разработать программу поэтапного лечения хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения и ремиссии (*таблица 16*).

Таблица 16 – Изменения в традиционной терапии хронического генерализованного пародонтита

№ п/п	В стадии обострения	В стадии ремиссии
1.	Антисептическая обработка пародонтальных карманов УФО	_____
2.	Топические иммуностропные препараты – композиция с азоксимера бромидом (назначение после противомикробной терапии при любой степени тяжести заболевания)	Топические иммуностропные препараты – композиция с рекомбинантным IL-1 β при пародонтите легкой степени тяжести или с азоксимера бромидом при пародонтите средней и тяжелой степеней

Анализируя полученные результаты проведенного клинического исследования и оценки эффективности различных терапевтических мероприятий и композиций, можно заключить, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и в группе сравнения, пролеченных по стандартной схеме, без включения топических композиций, и в основной группе, получавших композиции с иммуностропными препаратами, во всех рассмотренных стадиях заболевания (обострения и ремиссии), после проведенного комплексного лечения наблюдалось улучшение состояния десны, исчезновение симптомов воспаления десны: гиперемии, отека, кровоточивости. Нормализовались гигиенические показатели, уменьшились значения пародонтального индекса.

При оценке изменений показателей глубины пародонтальных карманов наблюдались признаки более высокой эффективности лечения композицией с глицерогидрогелем кремния и иммуностропными препаратами.

По данным клинико-рентгенологического исследования в основной группе, в отличие от группы сравнения, процессы регенерации костной ткани происходили интенсивнее, что сопровождалось более значительным уменьшением степени подвижности зубов у пациентов этой группы.

На основании данных проведенного клинического исследования можно резюмировать, что использование препарата глицерогидрогеля кремния в композиции с иммуностропным препаратом рекомбинантного IL-1 β в

комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии ремиссии позволило получить значительно более высокий лечебный эффект, чем тот, который достигался при использовании композиций в стадии обострения.

Использование препарата глицерогидрогеля кремния в композиции с иммуностропным препаратом азоксимера бромида в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения, после антибактериальной терапии и ремиссии позволило получить значительно более высокий терапевтический эффект.

В стадии обострения при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β продолжительность ремиссии заболевания удлинялась в 1,6 раза, с азоксимера бромидом в 2 раза по сравнению с продолжительностью ремиссии после лечения по традиционной схеме.

В стадии обострения, после применения противомикробной терапии при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β продолжительность ремиссии заболевания удлинялась в 2,1 раза, с азоксимера бромидом в 2,2 по сравнению с продолжительностью ремиссии после лечения по традиционной схеме.

В стадии ремиссии при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β стабилизация процесса сохранялась более длительно – период ремиссии удлинялся в 2 раза, с азоксимера бромидом 2,1 по сравнению с продолжительностью ремиссии после лечения по традиционной схеме.

На основании данных проведенного нами клинического исследования можно резюмировать, что использование глицерогидрогеля кремния в композиции с иммуностропными препаратами в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита позволило получить более высокий терапевтический эффект при условии применения их с учетом стадии заболевания.

Применение композиции с глицерогидрогелем кремния способствовало удлинению стадии ремиссии при любой степени тяжести, что позволило успешно

управлять качеством оказываемой помощи и эффективно реабилитировать пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.

Список работ, опубликованных по материалам 6-й главы:

1. Инновационные технологии в диагностике и лечении воспалительных заболеваний пародонта / Г.И. Ронь, Т.М. Еловикова, И.С. Герасимович, Л.М. Герасимович, И.А. Бутюгин, *Н.Г. Саркисян*, И.А. Новикова, С.С. Смирнова, Л.В. Уварова, О.Е. Белова. Екатеринбург: УГМА, 2011. 278 с.

2. Новый иммунопрепарат для использования в пародонтологии / *Н.Г. Саркисян*, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина, А.С. Симбирцев // 1-е Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии: сб. ст. Екатеринбург, 2013. С.269-274.

3. Патент на изобретение № 2470640 РФ. Средство для лечения воспалительных заболеваний полости рта и способ лечения воспалительных заболеваний полости рта / О.Н. Чупахин, А.С. Симбирцев, И.А. Тузанкина, Т.Г. Хонина, И.Н. Тосова, Л.П. Ларионов, Г.И. Ронь, *Н.Г. Саркисян*, Н.Д. Чернышова ; патентообладатель Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН ; заявл. 15.04.2011 ; опубл. 27.12.2012. // Бюл. 2012. № 36. 16 с.

4. Патент на изобретение № 2612840 РФ. Способ лечения пародонтита / *Н.Г. Саркисян*, Б.П. Жилкин, А.С. Шмыгалева, С.В. Фатьянов, Ш.К. Исокжонов // Бюл. 2017. № 8. 16 с.

5. Патент на изобретение № RU 172 206 U1 от 30.06.2017. РФ. Устройство для антибактериальной обработки участков полости рта при лечении заболеваний пародонта и периодонта / А.С. Шмыгалева, В.Н. Фасхиев, Б.П. Жилкин, *Н.Г. Саркисян* // Бюл. 2017. № 19. 7 с.

6. Разработка иммуностропных средств топического применения на гидрофильных кремний- и кремнийтитансодержащих основах в стоматологической практике / *Н.Г. Саркисян*, Н.Д. Чернышова, Г.И. Ронь, И.Н. Штанько, Т.Г. Хонина, И.А. Тузанкина // Аллергология и иммунология :

XVIII междунар. конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Лондон, Великобритания, 27-30 апр. 2013 г.). 2013. Т.14, № 2. С.152.

7. Ронь, Г.И. Совершенствование медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита / Г.И. Ронь, *Н.Г. Саркисян* // Проблемы стоматологии. 2009. № 4. С. 34-36.

8. *Саркисян, Н.Г.* Использование иммуномодуляторов в медикаментозном лечении заболеваний пародонта // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8 (17), № 3. С. 720-722.

9. *Саркисян, Н.Г.* Лечение заболеваний пародонта с использованием беталейкина / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина* // Цитокины и воспаление. 2014. Т.13, №1. С. 119.

10. *Саркисян, Н.Г.* Локальное применение новых иммуотропных средств в пародонтологии // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии – 2014 : сб. тр. 1-й выездной университ. науч.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 28.06.2014). Санкт-Петербург, 2014. С. 34-35.

11. Синтез биологически активных гелей для лечения и профилактики поражений мягких и костных тканей / *Н.А. Сабирзянов, Т.Г. Хонина, Е.А. Богданова, С.П. Яценко, Л.П. Ларионов, Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь* // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43, № 1. С. 41-433.

12. Ультрафиолетовое облучение при лечении воспалительных заболеваний пародонта / *Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, А.С. Шмыгалева, В.Н. Фасхиев, Ш.К. Исокжонов* // Пародонтология. 2016. Т. XXI, № 4 (81), Т.21. С.70-72.

13. Immunotropic drugs for local use in stomatology: abstract / *N.G. Sarkisyan, G.I. Ron', I.N. Shtan'ko, T.G. Khonina, I.A. Tuzankina, A.S. Simbirtsev* // Front. Immunol. Conference: 15th International Congress of Immunology (ICI). doi: 10.3389 : conf. fimmu.2013.02.00237; Milan, Italy, August 22–27, 2013.

14. New immunotropic drugs for local treatment of inflammatory periodontal diseases / *N. Sarkisyan, I. Tuzankina, T. Khonina, I. Shtanko* // Abstract Book: 4th European Congress of Immunology (Vienna, 6-9.09.2015). Vienna, 2015. P. 78.

15. The bone destruction treatment with use of new drugs / *N.G. Sarkisyan, G.I. Ron, I.A. Tuzankina, T.G. Khonina* // International Journal of Rheumatic Diseases supplement 1: Moscow International Forum on Bones and Joints Disorders; Interdisciplinary Approach to Osteoarticular Pathology and Bio-Rheumatology : International School Conference. M., 2016. V.19. P.17.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность заболеваний пародонта различной степени тяжести встречается у 90 % взрослого населения [283, 307]. Процессы часто имеют агрессивное течение, приобретают тяжелый характер, приводящий к хронизации.

Несмотря на значительный интерес к исследованию патогенеза пародонтита, рисков развития данной патологии и разработку методов терапии, до настоящего времени эффективность лечения остается низкой. Это связано с тем, что к настоящему времени недостаточно знаний о генетической природе развития патологии, роли генетической детерминированности заболевания, механизмах фенотипической реализации воспаления и хронизации патологии.

Вопрос о генетической предрасположенности хронических воспалительных процессов слизистой оболочки остается малоизученным. Известно, что нарушение баланса между травмирующим фактором и ответной реакцией организма приводит к развитию болезни, а также, что при развитии пародонтита значимым этиологическим фактором являются микроорганизмы и иммунные механизмы формирования патологии.

Множество исследований посвящено анализу различных этиологических факторов, механизмам формирования патологии, в том числе иммунным, составляющим основу как физиологических процессов обеспечения гомеостаза организма, так и развития заболеваний. Это клеточные механизмы иммунитета, множество гуморальных параметров и продуктов клеток, в том числе цитокинов.

Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может отражать нарушения иммунитета и индуцировать нарушения клеточных взаимодействий, что в свою очередь усугубляет развитие патологии и хронизацию воспалительных заболеваний.

Эффективность применяемых методов терапии хронического генерализованного пародонтита во многом связана с качественной антисептической обработкой, особенно в труднодоступных местах, в

пародонтальных карманах, где и происходит колонизация микроорганизмов, которые активируют механизмы врожденного иммунитета [417]. Сохранение нормофлоры у пациентов при лечении является важным аспектом.

При использовании антисептических растворов происходит угнетение микрофлоры всей полости рта. В силу этого, актуальным остается вопрос об уменьшении микробного обсеменения непосредственно в пародонтальных карманах и развитии иммунного ответа, индуцируемого локальными иммунными механизмами.

Повторные обострения пародонтита характеризуются нагноением и ведут к значительному увеличению объема воспалительного экссудата, к сдавливанию тканей и прогрессированию альтерации. Гнойное воспаление чаще всего заканчивается заживлением путем вторичного натяжения с образованием соединительно-тканного рубца, что является необратимым процессом. Полное восстановление тканей не происходит, что может быть причиной повторного обострения и меньшей эффективности проникновения лекарственных средств через ткани пародонта.

Многогранность этиопатогенеза ХГП определяет необходимость разработки новых методов локального безопасного устранения микроорганизмов и применения лекарственных средств для топического использования, а также нового комплексного подхода к терапии воспалительных заболеваний пародонта, с учетом этиопатогенеза.

Генетическая детерминированность болезней пародонта может быть обусловлена суммарным действием специфических комбинаций аллелей нескольких генов с влиянием каждого на фенотипические варианты реализации патологии.

Определение генетических маркеров в генах врожденного иммунитета (TLR, дефенсинов, цитокинов) при воспалительных заболеваниях пародонта позволяют прогнозировать развитие и тяжесть пародонтита, выделить потенциальные маркеры риска развития заболевания, которые смогут выявлять заболевания на досимптомной стадии и на основе этого разработать тактику

эффективной терапии. Определение предрасположенности к заболеванию на молекулярно-генетическом уровне даст возможность предотвратить развитие воспаления пародонта [89, 464, 465, 471].

Одной из задач нашей работы стала оценка роли молекулярно-генетических механизмов врожденного иммунитета в патогенезе хронического пародонтита и разработка нового подхода к лечению, основанного на локальном применении иммуностропных препаратов и ультрафиолетового облучения.

В связи с вышеизложенным, было проведено исследование, направленное на поиск генетических маркеров и разработку новых терапевтических подходов с оценкой эффективности в экспериментальных и клинических исследованиях.

Выявление болезней пародонта на начальных сроках возникновения может быть залогом успешной последующей терапии и благоприятного прогноза, поэтому для решения данной задачи, нами был разработан опросник, который использовался при профилактическом стоматологическом осмотре.

Проведенное анкетирование пациентов позволило оптимизировать сбор анамнестических данных у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и выявить группу риска по развитию заболеваний пародонта. Использование этого метода, дает возможность учитывать соматическую патологию, прогнозировать исход и течение воспалительных заболеваний пародонта.

Анализируя полученные данные, можно констатировать, что пародонтит в исследуемой группе встречался с наибольшей частотой у лиц, имевших в анамнезе воспалительные заболевания, связанные со слизистой оболочкой челюстно-лицевой области. В этиологии воспаления, как известно, ведущую роль играет состояние местного и системного иммунитета, а также факторы, оказывающие влияние на иммунные механизмы слизистой оболочки.

Полученные при исследовании данные позволили включить пациентов с воспалительными заболеваниями органов, имеющих тесную функционально-физиологическую взаимосвязь с пародонтом, которая генерирует соответствующие патогенетические причинно-следственные отношения, в группу

риска развития пародонтита. Для подтверждения гипотезы ассоциации пародонтита и воспалительных заболеваний органов, имеющих в структуре слизистую оболочку, проведены генетические исследования.

У 142 пациентов проведено исследование полиморфных маркеров в генах, белковые продукты которых участвуют в реакциях врожденного иммунитета: в гене противомикробного пептида – дефенсина *DEFβ1* (маркеры –44G/C и -20A/G), в гене провоспалительного цитокина *TNFα* (маркер –308 G/A) и противовоспалительного цитокина *IL10* (маркер –1082 A/G), а также в гене рецептора врожденного иммунитета –*TLR-2* (маркеры *Arg753Gln* и *Arg677Trp*).

ДНК для оценки полиморфизмов выделяли непосредственно из эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта путем проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и рестрикционного анализа.

Было выявлено, что генетические маркеры *IL10* не ассоциированы с пародонтитами, тогда как маркеры гена *TNFα* достоверно отличали пациентов с пародонтитом от здоровых доноров (группа сравнения 2). Выявлено два значимых маркера по этому гену: один ассоциирован с риском развития пародонтита – GA, другой – протективный – AA.

В генах распознающего рецептора врожденного иммунитета (*TLR2*) и дефенсина (*DEFβ-1*) выявлены как маркеры риска развития исследуемой патологии, так и протективные маркеры.

Проведенное исследование подтвердило активацию распознающих структур врожденного иммунитета у пациентов с пародонтитом, что может служить обоснованием применения иммуномодулирующих веществ для лечения болезней пародонта.

Во всех группах пациентов проводились лабораторные исследования, включающие определение количества форменных элементов крови (моноциты, лимфоциты, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, лейкоциты) и гуморальных параметров иммунитета (IgG, IgA, IgM). Статистически значимых различий

между пациентами с воспалительными заболеваниями пародонта и без них не выявлено.

Таким образом, выявленная активация генов иммунологических параметров в клетках слизистой оболочки полости рта (буккального эпителия), а также отсутствие достоверных проявлений иммунологических параметров в циркулирующей крови, позволило определить приоритетный путь иммунотропных воздействий – топический, непосредственно в очаге воспаления.

Поскольку иммунные функции регулируются, в частности, спектром провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нами были выбраны цитокиновые индукторы воспаления. Рекомбинантный IL-1 β является провоспалительным цитокином, усиливающим стадию экссудации, поэтому он был выбран нами из спектра цитокинов, используемых в фармпрепаратах, для дальнейших исследований по разработке новых терапевтических подходов.

Препарат азоксимера бромид обладает иммунотропной направленностью – индуцирует синтез противовоспалительных цитокинов, усиливает пролиферативные процессы, воздействует на фагоцитирующие клетки и активирует макрофаги и естественные киллеры, что и явилось основанием для включения его в наше исследование [238].

Исследование эффективности разработанных терапевтических средств топического применения с иммунотропными свойствами проводилось на лабораторных животных, в качестве которых использовали крыс линии Вистар, потому что они имеют 90 % совпадения генома с геномом человека. Для организации экспериментального исследования была разработана модель хронического воспаления пародонта (*патент РФ №2545923, 2015 г.*).

Для решения вопроса об эффективности применения топических композиций оценивалась гистологическая картина тканей лабораторных животных. При анализе гистологических препаратов на этапе моделирования пародонтита отмечено появление инфильтрата на стадии установившегося воспаления на 14-е сутки, что соответствует острой фазе воспаления. Появление в поле зрения плазматических клеток выявлено на 19-й день, а значительное

увеличение их количества – на 25-й день исследования. Анализ созданной модели подтвердил очевидность того, что ее можно оценивать как модель хронического воспаления пародонта. Это позволило использовать её в наших дальнейших исследованиях, определив сроки начала манипуляций, связанных с диагностикой и лечением воспалительного процесса в тканях пародонта. В результате было установлено, что период хронического воспаления у лабораторных животных определялся с 19 суток. Следовательно, для исследований по выявлению терапевтического эффекта манипуляций, направленных на хронический воспалительный процесс, оптимальным сроком являлись 25-е сутки от начала формирования модели.

Восстановление тканей пародонта без применения композиций происходило по типу рубцевания, что исключало возможность восполнения функций пародонта в полном объеме и, как следствие, не исключало в дальнейшем обсеменение пародонтального кармана патогенными микроорганизмами и возможное развитие последующих многочисленных рецидивов.

При использовании фармакологической композиции с применением рекомбинантного IL-1 β получены гистологические свидетельства процесса репарации мягких тканей пародонта и восстановления его метаболизма. При использовании препарата с азоксимера бромидом получены гистологические свидетельства более выраженной регенерации костной ткани.

Использование рекомбинантного IL-1 β , являющегося провоспалительным цитокином, в композиции с глицерогидрогелем кремния у лабораторных животных привело к стимуляции воспалительного процесса в фазе обострения. Композиция с азоксимера бромидом оказывала воздействие на очаг воспаления, способствуя его локализации и заживлению.

В развитии болезней пародонта важное место отводится микробиологическому составу полости рта, поэтому сохранение микрофлоры – одна из основных задач в лечении стоматологических заболеваний.

Нами был разработан новый способ обработки пародонтального кармана ультрафиолетовым облучением при лечении пародонтита. Анализ результатов исследования показал уменьшение количества микроорганизмов во всех случаях, также наблюдалась положительная динамика в индексных, клинических показателях при локальном его использовании.

Предлагаемый способ лечения хронического пародонтита обеспечивал, наряду с высоким лечебным эффектом, простоту процедуры лечения. Исключалась возможность побочных аллергических реакций из-за применения химических растворов. Локальное антисептическое воздействие позволяло сохранить микрофлору полости рта, что невозможно при использовании химических растворов.

На основании решения локального этического комитета при Уральском государственном медицинском университете после проведения доклинических исследований кремнийорганического глицерогидрогеля и его композиции с иммуностропными препаратами предлагаемые составы были апробированы на кафедре терапевтической стоматологии в качестве средств для лечения пародонтита.

Композиции использовали в терапевтической программе лечения пародонтита, включающей ультрафиолетовое облучение и нанесение аппликационно на пародонт, с введением в пародонтальные карманы, выбор которых определялся стадией заболевания.

Во всех случаях применения разработанного усовершенствованного метода терапии в стадии обострения сроки ремиссии пародонтита у исследуемых пациентов увеличивались, в среднем, при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β – до 7,2 месяца, композиции с азоксимера бромидом – до 9,3 месяца, в группе сравнения – значительно меньше – до 4,6 месяца.

В стадии обострения после завершения противомикробной терапии при использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β ремиссия удлинялась, в среднем, до 9,2 месяца. При использовании композиции с азоксимера бромидом в

данной стадии продолжительность ремиссии была 9,5 месяца, тогда как в группе сравнения максимальная ремиссия составляла 4,3 месяца.

У пациентов основной группы с применением рекомбинантного IL-1 β в стадии ремиссии первые признаки повторного обострения наблюдались, в среднем, через 10,6 месяца, в группе с азоксимера бромидом – через 11,2 месяца, в группе сравнения – через 5,2 месяца.

То есть применение иммуномодулирующих препаратов является необходимым, патогенетически обоснованным при хроническом генерализованном воспалении пародонта. При стабилизации воспалительного процесса необходима циклическая последовательность выработки медиаторов.

Проведение клинического исследования и полученный положительный эффект применения иммуотропных препаратов позволили акцентировать патогенетические аспекты развития хронических воспалительных заболеваний пародонта, реализация которых осуществляется через иммунорегуляторные механизмы.

В случае длительного воздействия повреждающих факторов происходит системный прорыв провоспалительных цитокинов, который приводит к генерализованному воспалению.

Так, при невозможности локализовать и уничтожить патогенный агент, нарастает продукция цитокинов и медиаторов. При этом противовоспалительные цитокины участвуют в регуляции активности воспалительного процесса. На некоторое время воспалительные и противовоспалительные процессы уравнивают друг друга. Если микроорганизмы и продукты инфекционной атаки не нейтрализованы, выработка провоспалительных цитокинов превышает возможности противовоспалительных цитокинов, начинается их деструктивное воздействие на ткани организма. Вышеизложенное подтверждает вывод о том, что патогенетически обоснованным является своевременное назначение иммуотропных препаратов, с учетом стадии воспалительного процесса.

Гармонизация иммунологических функций, в том числе сбалансированная продукция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, приводит к

локализации и купированию воспалительного процесса, а также к восстановлению поврежденных тканей.

Важным патогенетическим аспектом развития пародонтита являются аккумулярованные зубные отложения, выступающие как повторный повреждающий фактор при хроническом генерализованном пародонтите и приводящие к провоспалительному каскаду с системным прорывом цитокинов. Это делает невозможной своевременную выработку противовоспалительных цитокинов, что приводит к хроническому воспалению.

Результаты нашего исследования подтвердили, что использование иммуностропных препаратов с учетом стадии воспаления, приводило к удлинению ремиссии заболевания. Для правильного выбора индукторов провоспалительного или противовоспалительного цитокина необходимо учитывать, что при выработке противовоспалительных цитокинов наблюдалась стадия альтерации и экссудации (гипемермия, отёк, боль, наличие отделяемого из пародонтальных карманов), при выработке противовоспалительных медиаторов – фаза активной пролиферации, то есть заживления.

При использовании композиции с рекомбинантным IL-1 β в стадии ремиссии стимулировался дремлющий, вялотекущий воспалительный процесс, если он имел место. Таким образом, мы имели возможность контролировать развитие воспалительного процесса и купировать его своевременными терапевтическими вмешательствами.

Азоксимера бромид, как индуктор противовоспалительных цитокинов, ускоряет наступление стадии пролиферации и, тем самым, тормозит синтез провоспалительных цитокинов, что приводит, в конечном итоге, к выздоровлению. Поэтому данную композицию рекомендовано использовать в стадии обострения после санационных и антисептических воздействий, в период уменьшения признаков воспаления или в стадии ремиссии.

Усовершенствованные терапевтические мероприятия при пародонтите являются высокоэффективными, что подтвердили полученные нами результаты исследований. Предложенные методы обоснованы проведенными

иммунологическими исследованиями, позволившими оценить генетическую детеминированность развития патологии, доказательства которой получены при анализе генов иммунологических параметров, их экспрессии и продукции в эпителиальных клетках слизистой рта. Применение топических средств с иммуномодуляторами может найти широкое применение в практической пародонтологии, расширив ассортимент способов и средств местного медикаментозного лечения пародонтита и прогноза течения заболевания.

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Группу риска возникновения воспалительных заболеваний пародонта формируют пациенты, имеющие хронические заболевания челюстно-лицевой области, полости рта и придаточных пазух носа, составляющих до 30 % пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.

2. В однонуклеотидной последовательности (SNP) гена *TNFA*, в генах распознающего рецептора врожденного иммунитета *TLR2* и дефенсина *DEFB1* выявлены маркеры риска развития пародонтита, маркеры в гене *IL-10* не ассоциированы с пародонтитом.

3. Выявлена ассоциация полиморфных маркеров в генах врожденного иммунитета с риском развития пародонтита: в гене *TNFA* – генотип *GA*, в гене *TLR2* – гаплотип *ArgGln753-TrpArg677* и в гене *DEFB1* – гаплотипы *AG(-20)-GC(-44)* и *AG(-20)-CC(-44)*; протективными маркерами в гене *TNFA* являются генотип *AA* и в гене *DEFB1* гаплотип *AA(-20)-CC(-44)*.

4. Композиции, разработанные на основе глицерогидрогеля кремния, включающие иммуностропные препараты азоксимера бромид 0,01÷0,04 мас.% и рекомбинантный $IL-1\beta$ $(5,00\div10,00)\cdot10^{-8}$ мас. %, обладают иммуностропным действием при топическом применении.

5. Разработанные терапевтические композиции, обладающие экспериментально доказанной эффективностью их использования, благоприятствуют процессу репарации тканей пародонта: при применении композиции с рекомбинантным $IL-1\beta$ определялись признаки компенсаторных реакций в виде гипер- и паракератоза эпителиоцитов, при использовании композиции с азоксимера бромидом – очаги ангиоматоза, что свидетельствовало об усилении трофики и запуске процессов восстановления костного матрикса.

6. Проведение ультрафиолетового облучения пародонтальных карманов с использованием разработанного нами способа у пациентов с пародонтитом уменьшает микробную нагрузку.

7. Продолжительность ремиссии хронического генерализованного пародонтита при лечении композициями с иммуностропными препаратами увеличивается по сравнению с традиционными методами: в стадии обострения при применении азоксимера бромида после завершения противомикробной терапии – до 9,5 месяца (в 2,2 раза); в стадии ремиссии при легкой степени тяжести с IL-1 β – до 10,6 месяца (в 2,0 раза), с азоксимера бромидом – до 11,2 месяца (в 2,1 раза).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В практической деятельности врача-стоматолога необходимо раннее применение профилактических мероприятий, что обусловлено высокой вероятностью развития пародонтита у лиц с воспалительными заболеваниями слизистой челюстно-лицевой области.

2. Целесообразно при лечении пародонтита проводить обработку пародонтальных карманов ультрафиолетовым облучением, применяя разработанный нами способ с использованием предлагаемого гибкого световода для труднодоступных мест – по 10 секунд в области каждого пародонтального кармана, всего 10 процедур на курс лечения.

3. В комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом необходимо использовать новую фармакологическую композицию на основе глицерогидрогеля кремния с иммуностропными препаратами (рекомбинантным IL-1 β или азоксимера бромидом). Наносить композицию тонким слоем 0,5 мм и вводить по мере возможности в пародонтальные карманы. Использовать 1 раз в день в течение 10 дней. После нанесения исключить употребление пищи в течение 2 часов для улучшения лечебного эффекта.

4. Использовать фармакологическую композицию с рекомбинантным IL-1 β для топического применения в периоде ремиссии, при пародонтите легкой степени тяжести – 1 раз в день в течение 10 дней.

5. В периоде ремиссии средней и тяжелой степени пародонтита необходимо применять композицию с азоксимера бромидом, в стадии обострения после завершения противомикробной терапии, независимо от тяжести процесса, 1 раз в день в течение 10 дней, нанося тонким слоем 0,5 мм на десну и в пародонтальный карман.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗП	Воспалительные заболевания пародонта
ВЗП:0	Отсутствие воспалительных заболеваний пародонта
ВЗП:1	Наличие воспалительных заболеваний пародонта
ВЗЧЛО	Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	Вирус простого герпеса
ГБО	Гипербарическая оксигенация
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИГ	Индекс гигиены полости рта
ИГНЛ	Излучение гелий-неонового лазера
ИК	Индекс кровоточивости
КУФ	Короткий спектр ультрафиолетового излучения
ЛИФ	Препараты лейкоцитарного интерферона
МП-2,	Миелопептиды, биорегуляторные пептидные медиаторы
МП-3	
ПИ	Пародонтальный индекс
ПК	Пародонтальный карман
ПМП	Продукция противомикробных пептидов
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СВЧ	Средняя частота
СД	Сахарный диабет
ТТГ	Тиреотропный гормон
УВЧ	Ультравысокая частота
УФО	Ультрафиолетовое облучение
ХГП	Хронический генерализованный пародонтит
ХГПСС	Хронический генерализованный пародонтит средней степени

	тяжести
ЦМВ	Цитомегаловирус
AA, AG, CC, GA, GC, GG	Генотипы
Arg, Gln, Trp	Аргинин, глутамин, триптофан
CD4, CD25, CTLA4	Протеины
CI	Confident interval (<i>англ.</i>), доверительный интервал
DEF β	Дефенсин бета
Foxp3	Forkhead box P3 (<i>англ.</i>), белок, вовлеченный в иммунные реакции
IgA	Иммуноглобулин А
IL1, IL6, IL12, IL10	Интерлейкины; INF γ – интерферон γ
MIF	Migration inhibitory factoraf (<i>англ.</i>), фактор ингибиции миграции макрофагов
NK- клетки	Natural killer (<i>англ.</i>), натуральные киллеры
OR	Odds ratio (<i>англ.</i>), отношение шансов – термин математической статистики
PAMP	Pathogen-associated molecular patterns (<i>англ.</i>), патоген-ассоциированные молекулярные структуры
PMA	папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
PRR	Pattern recognition receptors (<i>англ.</i>), паттерн-распознающие рецепторы
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (<i>англ.</i>), цитокин семейства факторов некроза опухоли

SE	Standard error (англ.), стандартная ошибка
SNP	Single nucleotide polymorphism (англ.), однонуклеотидный полиморфизм
TGF β , ТФР β	Transforming growth factor beta (англ.), трансформирующий ростовой фактор бета
Th1 и Th2	T-helper (англ.), Т-хелперные лимфоциты
TLR	Toll-like receptors (англ.), толл-подобные рецепторы
TNF α	Tumor necrosis factor (англ.), фактор некроза опухоли α

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активация местного иммунитета слизистой оболочки околоносовых пазух у больных хроническим гнойным риносинуситом при внутривенном применении Беталейкина / Л.Ф. Азнабаева, Н.А. Арефьева, Ф.А. Кильсенбаева, и др. // Медицинская иммунология. 2000. № 1. С.59-64.
2. Акинфиева, В.Б. Опыт использования дипленовых пленок «Галавит» при лечении эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта / В.Б. Акинфиева, Е.Е. Конопля // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины : сб. тр. конф. Москва, 2004. С. 294.
3. Алтухов, В.В. Закономерности и особенности разнозаживляющей активности новых фармацевтических композиций при термическом ожоге в эксперименте на животных: автореф. дис. канд. мед. наук / В.В. Алтухов. Екатеринбург, 2012. 22 с.
4. Аль Зоман, Х. Сахарный диабет и заболевания пародонта / Х. Аль Зоман // Лечащий врач. 2014. № 3. С. 6-8.
5. Анализ микробиологического статуса пародонтальных карманов у пациентов с агрессивным генерализованным пародонтитом тяжелой степени по данным ПЦР в реальном времени / Т.В. Закиров, Е.С. Ворошилина, Е.С. Бимбас, и др. // Проблемы стоматологии. 2012. № 1. С. 4.
6. Анализ содержания меди (II) в ротовой жидкости рабочих медеплавильного производства / В.С. Молвинских, Н.А. Белоконова, Т.М. Еловикова, и др. // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, № 2. С. 258-261.
7. Артющкевич, А.С. Заболевания периодонта / А.С. Артющкевич. Москва: Мед. лит., 2006. 328 с.
8. Арутюнов, С.Д. Применение диплен-пленки «Галавит» в комплексной терапии эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки полости рта / С.Д. Арутюнов, Л.В. Петрова, В.Б. Акинфиева // Образование, наука и

практика в стоматологии : сб. науч. тр. Всерос. науч.-практ. конф. Москва, 2004. С. 32–35.

9. Арьева, Г.Т. Стоматологический статус, стоматологическое здоровье и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста / Г.Т. Арьева // Пародонтология. 2013. № 2 (67). С. 63-68.

10. Арьева, Г.Т. Стоматологический континуум / Г.Т. Арьева, А.Л. Арьев, // Пародонтология. 2011. № 4 (61). С. 28-31.

11. Аскерова, С.Ш. Лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с применением иммуномодулятора Полиоксидония: дис. ... канд. мед. наук / С.Ш. Аскерова. Москва, 2005. 133 с.

12. Ассоциация аллелей генов цитокинов со степенью тяжести воспалительных заболеваний пародонта у человека / А.В. Сафонова, А.Н. Петрин, С.Д. Арутюнов, и др. // Acta Naturae (русскаяязычная версия). 2011. № 1. С.123-129.

13. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / Е.П. Пашков, А.В. Караулов, С.А. Быков, и др. ; под ред. А.С.Быкова, А.А.Воробьева, В.В.Зверева. 2-е изд. Москва: ООО «Мед. информ. агентство», 2008. 272 с.

14. Базарный, В.В. Значение некоторых факторов роста в механизмах стимуляции репарации кожи при различных режимах воздействия ультразвука / В.В. Базарный, П.И. Щеколдин // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2016. № 2. С. 36-39.

15. Базарный, В.В. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент / В.В. Базарный, Л.Г. Полушина, Е.А. Ваневская // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8, № 3 (17). С. 769-771.

16. Базарный, В.В. О целесообразности определения некоторых цитокинов в ротовой жидкости при гингивитах / В.В. Базарный, Л.Г. Полушина // Актуальные вопросы современной медицины : сб. науч. тр. Екатеринбург, 2014. С. 90-91.

17. Базарный, В.В. Оценка клинической эффективности тизоль-ультрафонофореза у больных со спондилогенными дорсопатиями / В.В. Базарный, П.И. Щеколдин, Д.С. Самойлов // Вестник травматологии и ортопедии Урала. 2011. Т. 4-5, № 1-2. С. 43-46.

18. Барон, А. Регенеративные технологии в стоматологии: науч.-практ. рук-во / А. Барон, У. Нанмарк ; пер. с англ. С.Д. Арутюнов. Москва: Практ. медицина, 2015. 184 с.

19. Белоклицкая, Г.Ф. Клинико-иммунологические особенности генерализованного пародонтита, ассоциированного с разными формами ревматоидного артрита / Г.Ф. Белоклицкая, Н.В. Цецура, А.М. Воробьева // Пародонтология. 2010. № 4 (57). С. 3-6.

20. Белоконова, Н.А. Витаминно-минеральный комплекс и эффективность адсорбции аскорбиновой кислоты / Н.А. Белоконова, Т.М. Еловикова, В.С. Молвинских // Пародонтология. 2015. Т. 20, № 4 (77). С. 24-27.

21. Биктимерова, О.О. Динамика клинических, иммунологических и микробиологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести при лечении пробиотиками / О.О. Биктимерова, Т.Л. Рединова // Пародонтология. 2016. Т. 21, № 2 (79). С. 10-15.

22. Биктимерова, О.О. Изменение клинических и иммунологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при лечении пробиотиками / О.О. Биктимерова, Т.Л. Рединова, А.Ю. Зорин // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 3. С. 34-36.

23. Бирюкова, Е.В. Применение солей кальция и витамина D в клинике залог успешной профилактики и лечения остеопороза / Е.В. Бирюкова // Фарматека. 2015. № 20. С.91-95.

24. Блашкова, С.Л. Обоснование использования иммуномодулирующих препаратов при лечении хронического генерализованного пародонтита / С.Л. Блашкова, Н.А. Макарова // Научные труды SWorld. 2010. Т.32, № 1. С.3-4.

25. Блашкова, С.Л. Протокол ведения больных с хроническим генерализованным пародонтитом / С.Л. Блашкова, Н.А. Макарова // Практическая медицина. 2009. № 1 (33). С. 63-67.
26. Болезни пародонта / S.K. Naake, D.H. Meyer, P.M. Fives-Taylor, et al. // Микробиология и иммунология для стоматологов : [пер. с англ.] М., 2010. С. 297-307.
27. Болезни пародонта. Лечение : учеб. пособие / О.О. Янушевич, Н.И. Крихели, Е.А. Волков, и др.; под ред. О.О. Янушевича. Москва: Практическая медицина, 2014. 180 с.
28. Бондаренко, И.В. Основные принципы применения антибиотиков в стоматологической практике / И.В. Бондаренко, И.М. Макеева // Фарматека. 2014. № 15-3. С. 33-36.
29. Борисенко, А.В. Обоснование использования нового средства местного действия в комплексном лечении генерализованного пародонтита / А.В. Борисенко, Т.М. Кучмеровская, И.А. Воловик // Современная стоматология. 2016. № 3 (82). С. 32.
30. Боровский, Е.В. Выбор метода индексной оценки гигиенического состояния полости рта / Е.В. Боровский, И.М. Макеева, К.С. Бабина // Сеченовский вестник. 2013. № 1. С. 10.
31. Боттичелли, А.Т. Перенимая опыт : рук-во по профессионал. гигиене полости рта / А.Т. Боттичелли. Москва : Азбука, 2013. 390 с.
32. Бояковская, Т.Г. Разработка кремнийорганических глицерогидрогелей и сравнительная оценка их транскутанной активности : дис. ... канд. мед. наук / Т.Г. Бояковская. Екатеринбург, 2006. 189 с.
33. Булгакова, А.И. Оптимизация лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, инфицированных герпесвирусом : монография / А.И. Булгакова, Ф.Р. Хисматуллина. Уфа, 2014. 120 с.
34. Булгакова, А.И. Клинико-иммунологическая оценка результатов применения комплекса стоматологических мази и карандаша у больных с

воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Булгакова, Ю.А. Шикова, А.В. Лиходед // Пародонтология. 2013. № 1 (66). С.36–39.

35. Булкина, Н.В. Оценка клинической эффективности применения траскодента в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом / Н.В. Булкина, Е.А. Голомазова, М.Б. Хайкин // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 1. С.278-279.

36. Буляков, Р.Т. Опыт консервативного лечения пародонтита тяжелой степени с использованием современных методов разрушения биопленки и технологии plasmolifting / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова, О.А. Гуляева // Проблемы стоматологии. 2014. № 1. С.13-18.

37. Бурда, В.Д. Разработка новых композиций на гидрофильных основах для лечебно-диагностических манипуляций в урологии и сравнительная оценка их фармакологической активности в эксперимент: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Д. Бурда. Челябинск, 2009. 22 с.

38. Ваневская, Е.А. Клинико-лабораторное исследование состояния секреторного иммунитета и стоматологического статуса при герпетическом поражении полости рта / Е.А. Ваневская, Ю.В. Мандра, В.В. Базарный // Проблемы стоматологии. 2013. № 2. С. 26-28.

39. Ваневская, Е.А. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Ваневская. Екатеринбург, 2014. 23 с.

40. Васильева, Н.А. Стоматологический статус больных с заболеваниями пародонта / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Е.С. Солдатова // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. Т. 11, № 6 (66). С. 31-35.

41. Верткин, А.Л. Коморбидность / А.Л. Верткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. 2013. № 6. С. 66-68.

42. Взаимосвязь аллелей генов некоторых цитокинов со скоростью прогрессии и тяжестью пародонтита / О.А. Зорина, О.А. Борискина, В.В. Ильинский, и др. // Стоматология для всех. 2013. № 1. С. 238-244.

43. Взаимосвязь нарушения стираемости временных зубов с зубочелюстной аномалией / Е.С. Бимбас, Н.В. Мягкова, М.М. Сайпеева, и др. // Проблемы стоматологии. 2015. № 1. С. 47-50.
44. Взаимосвязь содержания кадмия в биологических средах организма с воспалительно-дистрофическими изменениями в пародонте / А.Ш. Галикеева, А.И. Булгакова, Т.К. Ларионова, и др. // Медицинский вестник Башкортостана. 2008. № 6. С.14-16.
45. Взаимосвязь трансверзальных аномалий окклюзии с нарушением двигательных стереотипов / Е.С. Бимбас, Н.В. Мягкова, О.А. Львова, и др. // Стоматология детского возраста и профилактика. 2012. Т. 11, № 3 (42). С. 19-24.
46. Виха, Г.В. Секреторный иммуноглобулин А–маркер адаптации организма человека к внешним воздействиям / Г.В. Виха // Спецвыпуск Лаборатория. 2013. № 3. С.15-17.
47. Вишнягова, Н.А. О взаимосвязи полиморфизма некоторых генов кандидатов с показателями местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном пародонтите / Н.А. Вишнягова // Урал. мед. журн. 2010. № 2. С.30-33.
48. Влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на репаративный остеогнез / В.В. Базарный, Н.Б. Крохина, А.И. Исайкин, и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2008. № 3. С. 26-27.
49. Влияние лечения пародонтита иммобилизованными противовоспалительными препаратами на гемодинамику в тканях пародонта / С.Н. Гаража, Е.Н. Гришилова, Т.М. Хацаева, и др. // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5. С.281.
50. Влияние пробиотиков на состояние мукозального иммунитета полости рта / Т.Л. Рединова, А.Ю. Зорин, А.А. Тимофеева, и др. // Стоматология для всех. 2016. № 1. С. 46-51.
51. Возможности фоново-резонансного излучения в комплексном лечении заболеваний пародонта / Е.А. Дурнова, Ю.П. Потехина, А.В. Ярцева, и др. // Медицинский альманах. 2013. № 1 (25). С. 204-206.

52. Волошина, В.С. Анализ мультифакторного индивидуального пародонтологического профиля риска у пациентов частной стоматологической клиники / В.С. Волошина, Т.М. Еловикова // Проблемы стоматологии. 2011. № 3. С. 29-31.

53. Вольф Г.Ф. Пародонтология / Г.Ф. Вольф, Э.М. Ратейцхак, К. Ратейцхак ; под ред. Г.М. Барера; пер. с нем. Москва : МЕДпресс-информ, 2014. 548 с.

54. Вольф, Г.Ф. Пародонтология : гигиенические аспекты / Г.Ф. Вольф, Т.М. Хэссел ; под ред. проф. Г.И. Ронь; пер. с англ. Москва: МЕДпресс-информ, 2014. 360 с.

55. Гажва, С.И. Взаимосвязь заболеваний внутренних органов и состояния полости рта / С.И. Гажва, Н.А. Иголкина // Терапевт. архив. 2013. № 10. С.116-118.

56. Ганковская О.А. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов TLR2 и TLR9 с преждевременными родами и внутриутробным инфицированием / О.А. Ганковская // Медицинская иммунология. 2010. Т.12, N 1-2. С.87-94.

57. Ганковская, Л.В. Основы общей иммунологии: учеб. пособие / Л.В. Ганковская, Л.С. Намазова-Баранова, Р.Я. Мешкова. Москва: ПедиатрЪ, 2014. 124 с.

58. Генетически обусловленное нарушение минерального обмена как фактор риска развития хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением / В.Г. Атрушкевич, А.В. Поляков, А.И. Зиновьева, и др. // Здоровье и образование в XXI веке: материалы конф. Москва, 2012. Вып.5, т.14. С.28-29.

59. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины / под ред. В.С. Баранова. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.

60. Гилева, О.С. Заболевания пародонта у ВИЧ-инфицированных больных: распространенность и особенности клинических проявлений в зависимости от

приверженности антиретровирусной терапии / О.С. Гилева, В.А. Садилова // Перм. мед. журн. 2013. Т. 30, № 2. С. 34-42.

61. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. Москва: Практика, 1998. С.323-364.

62. Горбачева, И.А. Особенности минерального обмена у больных генерализованным пародонтитом на фоне различных заболеваний внутренних органов / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Пародонтология. 2003. № 1 (26). С. 8-12.

63. Грачева, Е.В. Фотодинамическая терапия: обзор совр. методик лечения заболеваний пародонта / Е.В. Грачева, Е.А. Гриценко // БМИК (Бюл. мед. интернет-конференций). 2013. № 2. С.358-360.

64. Григорович, Э.Ш. Оценка экспрессии маркеров врожденного и приобретенного иммунитета в биоптатах десны больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне лечения / Э.Ш. Григорович, Р.В. Городилов, К.И. Арсентьева // Стоматология. 2015. Т. 94, № 5. С. 17-20.

65. Григорьев, С.С. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с синдромом Шегрена : (клинико-эксперимент. исслед.: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.С. Григорьев. Екатеринбург, 2011. 43 с.

66. Грудянов, А.И. Методы консервативного лечения воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко. Москва : МИА, 2013. 96 с.

67. Грудянов, А.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению эндодонто-пародонтальных поражений / А.И. Грудянов, М.К. Макеева, Н.В. Пятигорская // Вестн. Рос. академии мед. наук. 2013. № 8. С.34-36.

68. Денситометрия (денситометрия) на конусно-лучевом компьютерном томографе в динамическом наблюдении пациентов с заболеваниями пародонта как инструмент выявления минеральной плотности костной ткани / Г.И. Ронь, Т.М. Еловикова, Л.В. Уварова, и др. // Институт стоматологии. 2015. № 1 (66). С. 40-43.

69. Диденко, Л.В. Микробная колонизация и формирование биопленок на полимерных материалах медицинского назначения как основа персистенции микроорганизмов при заболеваниях полости рта / Л.В. Диденко, Г.А. Автандилов, В.Н. Царев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 5. С. 64.
70. Динамика изменений цитологических показателей состояния пародонта в процессе лечения хронического генерализованного пародонтита / Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова, Н.М. Балуева, и др. // Стоматология Большого Урала: III Всерос. рабочее совещание по пробл. фундамент. стоматологии. Екатеринбург, 2015. С. 27.
71. Дмитриева, Л.А. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта / Л.А. Дмитриева, А.Г. Крайнова // Пародонтология. 2004. № 1 (30). С.8-15.
72. Еловикова, Т.М. Анализ влияния лечебно-профилактической зубной пасты с экстрактами трав на состояние полости рта у пациентов с гингивитом / Т.М. Еловикова, В.С. Молвинских, Е.Ю. Ермишина // Проблемы стоматологии. 2015. № 2 (11). С. 5.
73. Еловикова, Т.М. Клинико-лабораторная оценка влияния отечественной лечебно-профилактической зубной пасты на основе растительных экстрактов на состояние полости рта у больных простым маргинальным гингивитом / Т.М. Еловикова, Е.Ю. Ермишина, Н.А. Белоконова // Пародонтология. 2014. Т. 19, № 2. С. 68-72.
74. Еловикова, Т.М. Клинические проявления пародонтального синдрома при циклической нейтропении / Т.М. Еловикова, Л.В. Уварова // Проблемы стоматологии. 2013. № 1. С. 16-19.
75. Еловикова, Т.М. Морфо-текстурные особенности десневой жидкости при интактном пародонте / Т.М. Еловикова // Медицина, фармация и общественное здоровье: сб. ст. 2-го Евраз.о конгресса с междунар. участием, посв. 85-летию Урал. гос. мед. ун-та. Екатеринбург, 2015. С. 38-40.

76. Еловикова, Т.М. Опыт комплексной терапии больных тяжелым пародонтитом: воздействие системы VECTOR на ротовую жидкость как на фактор поддержания гомеостаза полости рта / Т.М. Еловикова // Проблемы стоматологии. 2007. № 2. С. 5-7.

77. Еловикова, Т.М. Пародонтологический калькулятор риска жителей мегаполиса / Т.М. Еловикова, В.С. Молвинских // Стоматология Большого Урала: III Всерос. рабочее совещание по проблемам фундамент. стоматологии. Екатеринбург, 2015. С. 14.

78. Еловикова, Т.М. Прогностические аспекты пародонтита: эндо-пародонтальные поражения / Т.М. Еловикова, И.А. Баранова // Проблемы стоматологии. 2012. № 5. С. 4-7.

79. Еловикова, Т.М. Состояние тканей пародонта и параметров ротовой жидкости у больных пародонтитом под влиянием жидких средств гигиены / Т.М. Еловикова, Н.А. Белоконова // Пародонтология. 2013. Т. 18, № 2. С. 55-58.

80. Еловикова, Т.М. Тизоль как система локальной доставки лекарственных веществ в лечении пародонтита: опыт применения / Т.М. Еловикова, А.С. Емельянов // Проблемы стоматологии. 2009. Т.1. № 4. С. 12-15.

81. Жолудев, С.Е. Клиническое обоснование методики определения подвижности зубов с помощью индекса биоэлектромагнитной реактивности тканей / С.Е. Жолудев, А.В. Делец // Урал. мед. журн. 2016. № 7 (140). С. 25-31.

82. Жолудев, С.Е. Опыт применения математического моделирования в стоматологии / С.Е. Жолудев, И.Н. Кандоба // Стоматология Большого Урала III: Всерос. рабочее совещание по проблемам фундамент. стоматологии. Екатеринбург, 2015. С. 55.

83. Забокрицкий, Н.А. Обоснование направлений в разработке и экспериментальном изучении новых фармакологических препаратов на основе пробиотиков и их биологически активных продуктов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.А. Забокрицкий. Челябинск, 2014. 47 с.

84. Забокрицкий, Н.А. Разработка экспериментальных образцов новой лекарственной формы пробиотика Субтилак на основе бактерий видов *Bacillus subtilis* и *Lactobacillus plantarum* для наружного применения и изучение их фармакологических свойств в эксперименте : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Забокрицкий. Екатеринбург, 2006. 22 с.

85. Заболевания пародонта и здоровье / P.M. Bartold, R.I. Marshall, T. Georgiou, et al. // Пародонтология. 2003. № 3 (28). С. 3-9.

86. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинко-диагностические и лечебные аспекты : учеб.-метод. пособие / О.О. Янушевич, В.М. Гринин, В.А. Почтаренко, и др.; под ред. О.О. Янушевича. Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2010. 160 с.: ил.

87. Значение устранения травматической окклюзии и патологической подвижности зубов в консервативном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.М. Жегалина, Т.М. Еловикова, Л.Н. Баян, и др. // Проблемы стоматологии. 2005. № 1. С. 13.

88. Изменение микрофлоры и клеточного состава содержимого пародонтального кармана пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом под влиянием комбинированного действия бегущего переменного магнитного поля и лазерного излучения / А.Ю. Кропотина, Н.А. Вулах, Л.В. Гаврюшова, и др. // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 239.

89. Изменения активности ряда гуморальных факторов иммунитета в полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом при лечении с локальным использованием пробиотика и иммуномодулятора / Г.Ш. Зубаирова, А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев, и др. // Медицинский вестник Башкортостана. 2009. № 4. С.39-42.

90. Изучение воздействия новой фармакологической композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля на экспериментальных животных / Е.Н. Светлакова, Ю.В. Мандра, Л.П. Ларионов, и др. // Проблемы стоматологии. 2012. № 2. С. 34-37.

91. Изучение роли факторов врожденного иммунитета (TLR2, HBD-2, TNF- α , TGF- β) в патогенезе пародонтита / Л.В. Ганковская, Н.М. Хелминская, О.А. Свитич, и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 6. С. 93-97.
92. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров / под ред. А.С. Ларионова, Л.П. Сидорова. Екатеринбург: ООО «ИРА УТК», 2002. 255 с.
93. Иммунологические особенности ротовой жидкости у пациентов с герпесвирусной инфекцией / В.В. Базарный, В.П. Журавлев, Ю.В. Мандра, и др. // Уральский медицинский журнал. 2013. № 5 (110). С. 5-8.
94. Иммуномодулятор галавит в комплексном лечении больных с заболеваниями слизистой оболочки рта / С.Т. Сохов, А.А. Цветкова, А.В. Терещенко, и др. // Здоровье и образование в XXI веке. 2007. № 3. С.236.
95. Иммуно-патогенетические особенности развития хронического генерализованного пародонтита / Л.Ф. Азнабаева, М.И. Гумерова, Ф.А. Кильсенбаева, и др. // Фундаментальные исследования. 2005. № 6. С.78-81.
96. Иммунотерапия: руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 672с.: ил.
97. Использование IL-1 β для местного лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей / Е.А. Варюшина, В.В. Москаленко, Т.П. Лебедева, и др. // Медицинская иммунология. 2008. Т.10, № 4-5. С. 439-448.
98. Ищенко, П.В. Эффективность ортопедического лечения больных генерализованным пародонтитом в стадии ремиссии и современные критерии их оценки / П.В. Ищенко // Современная стоматология. 2016. № 3 (82). С. 26.
99. Казанкова, Е.М. Поддерживающая терапия в лечении пародонтитов / Е.М. Казанкова, Н.Е. Большедворская, С.Ю. Бывальцева // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 8-1. С.156.
100. Караков, К.Г. Опыт клинического применения лазерной фотодинамической системы в стоматологии / К.Г. Караков, Э.Э. Хачатурян, З.А. Сеираниду // Пародонтология. 2012. №1 (62). С.61-63.

101. Кириллова, В.П. Применение зубных паст в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / В.П. Кириллова, Н.И. Султанова, А.Р. Серазетдинова // Актуальные вопросы стоматологии: сб. науч. тр. Самара, 2016. С. 490-495.
102. Клеточные механизмы иммуотропных эффектов физических факторов на восстановительные процессы / В.В. Базарный, П.И. Щеколдин, И.Е. Валамина, и др. // Аллергология и иммунология. 2009. Т. 10, № 1. С. 112.
103. Клинико-биохимические и морфометрические критерии оценки воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта в динамике комплексного лечения с применением лимфогенной антибиотикотерапии / Т.Н. Модина, С.С. Молькова, Н.И. Варакина, и др. // Вестник лимфологии. 2008. № 1. С. 31-37.
104. Клинико-диагностическое значение определения лактоферрина в ротовой жидкости / В.В. Базарный, Н.С. Береснева, О.Л. Ломова, и др. // Клиническая лабораторная диагностика. 2011. № 10. С. 36.
105. Клинико-иммунологическая характеристика общего иммунитета больных гингивитом / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Имельбаева, и др. // Пародонтология. 2015. Т. 20, № 3 (76). С. 11-17.
106. Клинико-морфометрические характеристики зубов и тканей пародонта у больных пародонтитом / Т.М. Еловикова, Л.В. Уварова, А.Н. Чуйко, и др. // Урал. мед. журн. 2008. № 10. С. 61-65.
107. Клинико-функциональная оценка результатов бальнеопелоидтерапии пародонтита / Л.Е. Леонова, Л.З. Смелова, Г.А. Павлова, и др. // Перм. мед. журн. 2012. Т. 29, № 6. С. 106-110.
108. Клиническая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и дефектами твердых тканей зубов / А.И. Булгакова, И.Р. Шафеев, И.В. Валеев, и др. // Пародонтология. 2014. № 4. С. 59-62.
109. Клинические особенности хронического генерализованного пародонтита / М.Н. Пузин, Е.С. Кипарисова, В.Д. Вагнер, и др. // Российский стоматологический журнал. 2008. № 3. С. 24– 28.

110. Князькова, А.С. Разработка состава и технологии изготовления дентального геля комбинированного действия / А.С. Князькова, О.А. Семкина, Т.В. Фатеева // Фундаментальные исследования. 2014. № 9-1. С.110-113.
111. Ковальчук, Л.В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция / Л.В. Ковальчук, Л.В.Ганковская // Иммунология. 1995. № 1. С. 4–7.
112. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. Москва : Геотар-Медиа, 2011. 642 с.
113. Ковальчук Л.В. Цитокиноterapia хронических воспалительных заболеваний пародонта / Л.В. Ковальчук, Л.В.Ганковская // International Journal on Immunorehabilitation. 2000. № 2. С. 89.
114. Кодылев, А.Г. Применение эрбий-хромового лазера в комплексном лечении периодонтита / А.Г. Кодылев, А.В. Шумский // Эндодонтия Today. 2008. № 1. С. 36-40.
115. Комлев, С.С. Ортопедическое лечение заболеваний пародонта с использованием бюгельных протезов при частичном отсутствии зубов / С.С. Комлев // Международный научно-исследовательский журнал. 2015. № 4-3 (35). С. 33-34.
116. Комплексная оценка клинического и иммунного статуса пациентов с осложненным кариесом и пародонтитом / А.В. Московский, А.В. Шумский, Ю.Н. Уруков, и др. // Acta Medica Eurasica. 2016. № 2. С. 18-25.
117. Комплексное лечение пациентов с генерализованным пародонтитом / Т.Н. Модина, Ю.Ю. Вольвач, Б.В. Кашеев, и др. // Клиническая стоматология. 2015. № 2 (74). С. 14-17.
118. Комплексное лечение хронического генерализованного гингивита с использованием минералотерапии / Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова, Л.В. Омарова, и др. // Стоматология. 2015. Т. 94, № 2. С. 10-12.
119. Комплексное лечение хронического пародонтита с использованием бальнеопелоидтерапии / Л.Е. Леонова, Л.З. Смелова, Г.А. Павлова, и др. // Стоматология. 2013. Т. 92. № 1. С. 35-39.

120. Коррекция нарушений иммунного и оксидантного статусов у больных хроническим пародонтитом / М.Н. Сороковик, А.И. Конопля, В.П. Гаврилюк, и др. // Фундаментальные исследования. 2004. № 5. С.130-131.

121. Корреляционный анализ органолептических характеристик новой зубной пасты с эффектом восстановления и защиты / Т.М. Еловикова, Н.И. Михейкина, Е.Ю. Ермишина, и др. // Проблемы стоматологии. 2016. № 2. С.11-18.

122. Костина, И.Н. Какой нестероидный противовоспалительный аппарат выбрать стоматологу? / И.Н. Костина // Проблемы стоматологии. 2011. № 4. С. 36-40.

123. Костина, И.Н. Клиническая оценка эффективности применения НПВП при лечении острой боли / И.Н. Костина // Проблемы стоматологии. 2012. № 1. С. 38.

124. Костина, И.Н. Проблемы стоматологического здоровья: количество и причины удаления зубов / И.Н. Костина, А.А. Николаева // Проблемы стоматологии. 2009. Т. 1, № 5. С. 50-52.

125. Костина, И.Н. Профилактика дегенеративных заболеваний височно-нижнечелюстного сустава / И.Н. Костина // Проблемы стоматологии. 2014. № 1. С. 46-50.

126. Крючкова, Н.А. Эффективность использования комбинации минералсодержащих лекарственных препаратов при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.А. Крючкова, Э.С. Тёмкин, Б.Б. Сысуев // Символ науки. 2016. № 12-3. С. 154-157.

127. Кузьмина, Э.М. Эффективность и безопасность применения антимикробных ополаскивателей полости рта : обзор литературы / Э.М. Кузьмина, А.В. Лапатина // Dental Forum. 2012. № 4. С. 35-44.

128. Лазарева, О.В. Реализация алгоритма комплексной реабилитации взрослых пациентов с глубоким резцовым перекрытием / О.В. Лазарева, Е.С. Бимбас // Стоматология детского возраста и профилактика. 2014. Т. 13, № 4 (51). С. 41-47.

129. Лазарева, О.В. Усовершенствованный способ ретенции после коррекции глубокого резцового перекрытия / О.В. Лазарева, Е.С. Бимбас // Проблемы стоматологии. 2013. № 1. С. 54-57.
130. Лазеротерапия в коррекции липидного обмена при хроническом пародонтите / Е.В. Кондюрова, В.А. Трофимов, Е.В. Дерябина, и др. // Вестник Мордовского университета. 2016. Т. 26, № 4. С. 548-560.
131. Латюшина, Л.С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности локальной иммунокоррекции в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : дис. д-ра мед. наук : 14.00.36, 14.00.21 / Л.С. Латюшина. Челябинск, 2009. 372 с.
132. Левин, М.Я. Значение аутоиммунных процессов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / М.Я. Левин, Л.Ю. Орехова // Пародонтология. 1996. № 1. С. 19-26.
133. Леонова, Л.Е. Клинико-функциональная оценка процесса регенерации в области лунок первых нижних моляров после их удаления / Л.Е. Леонова, А.В. Попов // Проблемы медицины в современных условиях. 2015. С. 123-126.
134. Леонова, Л.Е. Оценка эффективности комплексного лечения больных пародонтитом на основании клинико-рентгенологических и биохимических показателей / Л.Е. Леонова, А.А. Ковтун, Г.А. Павлова // Перм. мед. журн. 2013. Т. 30, № 2. С. 103-108.
135. Леонова, Л.Е. Сравнительная оценка эффективности лечения больных пародонтитом с применением остеотропных препаратов / Л.Е. Леонова, А.А. Ковтун, Г.А. Павлова // Пародонтология. 2013. Т. 18, № 1. С. 32-35.
136. Леонова, Л.Е. Эффективность использования нового способа бальнеопелоидтерапии у больных хроническим пародонтитом / Л.Е. Леонова, Л.З. Смелова, Ю.Ю. Красина // Перм. мед. журн. 2011. Т. 28, № 3. С. 85-91.
137. Мазур, И.П. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта / И.П. Мазур, Н.А. Башутова, Д.М. Ставская // Современная стоматология. 2014. № 1. С.20-26.

138. Майборода, Ю.Н. Влияние препарата «Мексидол» на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность слюны у больных пародонтитом на фоне гипотиреоза / Ю.Н. Майборода, М.В. Гоман, О.Ю. Хореев // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 4. С.74-78.

139. Макеева, И.М. Возникновение галитоза и комплекс мероприятий по его устранению у пациентов гастроэнтерологического отделения / И.М. Макеева, Н.В. Тамбовцева // Фарматека. 2013. № 4. С. 31.

140. Макеева, И.М. Воспроизводимость индексов гигиены полости рта / И.М. Макеева, К.С. Бабина // Фарматека. 2013. № S4. С. 11-13.

141. Макеева, И.М. Особенности состояния тканей пародонта у взрослых пациентов со скученностью зубов / И.М. Макеева, И.Б. Романова // Фарматека. 2015. № S2. С. 21-23.

142. Макеева, И.М. Профилактика дисбактериоза кишечника на фоне системной антибиотикотерапии в стоматологии / И.М. Макеева, А.Ю. Туркина // Медицинский совет. 2014. № 11. С. 90-92.

143. Макеева, И.М. Тонкий биотип пародонта: эволюционное обоснование пересмотра традиционных протоколов стоматологических манипуляций / И.М. Макеева, А.И. Ерохин, Л.В. Гаврюшова // Фарматека. 2013. № S4. С. 47-51.

144. Малезик, Л.П. Некоторые аспекты иммунных реакций при хроническом генерализованном пародонтите у пожилых людей / Л.П. Малезик, Ю.И. Пинелис, М.С. Малезик // Стоматология. 2011. № 6. С. 8-10.

145. Маскурова, Ю.В. Повышение эффективности консервативного лечения пародонтита тяжелой и средней степени тяжести / Ю.В. Маскурова, И.А. Дзгоева // Труды молодых ученых Владикавказского научного центра РАН. 2015. Т. 15, № 1. С. 75-81.

146. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. / М.Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. Москва : ООО «Изд-во Новая Волна», 2010. 1216 с.

147. Мащенко, И.С. Клинико-иммунологическая эффективность циклоферона и полиоксидония в комплексном лечении различных вариантов

течения генерализованного пародонтита / И.С. Машенко, А.А. Гударьян, В.А. Лозовикова // Медичні перспективи. 2012. № 1. С.94-101.

148. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : учебник для студ. мед. вузов / под ред. А.А. Воробьева. 2-изд., испр. и доп. Москва : ООО «Мед. информ. агентство», 2012. 704 с. ; ил.

149. Мелехов, С.В. Состояние местного иммунитета и микробиоциноза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом / С.В. Мелехов, Н.В. Колесникова, Е.С. Овчаренко // Пародонтология. 2013. № 1. С.3-7.

150. Механизмы насыщения тканей пародонта и регионарных лимфатических узлов при эндолимфатическом и лимфотропном введении антибиотика / Т.Н. Модина, В.К. Шишло, В.Е. Вазило, и др. // Пародонтология. 2013. № 3. С. 9.

151. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта / В.Н. Царев, и др. ; под ред. В.Н. Царева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 576 с.

152. Микробный пейзаж содержимого пародонтальных карманов и корневых каналов у пациентов с эндодонто-пародонтальными поражениями IV класса / В.Н. Царев, В.Г. Атрушкевич, Д.Т. Галиева, и др. // Пародонтология. 2016. Т. 21, № 1 (78). С. 13-17.

153. Михайлова, Ю.А. Клинико-лабораторное обоснование использования иммунокорригирующих препаратов в комплексном лечении пародонтита у больных с осложненной формой диабета: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Михайлова. Москва, 2009. 26 с.

154. Мкртчян, А.А. Участие местных факторов иммунитета в развитии заболеваний полости рта у больных с хронической почечной недостаточностью / А.А. Мкртчян, Г.И. Ронь, В.В. Базарный // Мир науки, культуры, образования. 2014. № 4 (47). С. 344-346.

155. Модина, Т.Н. Возможности применения современных методов для создания стойкой ремиссии пациентов с воспалительно-деструктивными

процессами на пародонте / Т.Н. Модина, Е.В. Мамаева, М.В. Болбат // Вестник современной клинической медицины. 2009. Т. 2, № 2. С. 25-29.

156. Модина, Т.Н. Индивидуальный подход к комплексному лечению заболеваний пародонта / Т.Н. Модина, С.П. Вааль, В.Ю. Раевская // Клиническая стоматология. 2011. № 3 (59). С. 22-25.

157. Модина, Т.Н. Применение методов регуляторной диагностики в практической пародонтологии / Т.Н. Модина, Е.В. Мамаева // Клиническая стоматология. 2010. № 1 (53). С. 44-47.

158. Модина, Т.Н. Факторы риска в патогенезе и комплексном лечении агрессивных форм быстро прогрессирующего пародонтита с включением лимфогенной антибактериальной терапии / Т.Н. Модина, И.С. Круглова, Н.И. Варакина // Вестник лимфологии. 2009. № 1. С. 26-29.

159. Модина, Т.Н. Факторы риска развития рецессии десны у детей и подростков / Т.Н. Модина, Л.И. Салехов // Стоматология детского возраста и профилактика. 2012. Т. 11, № 3 (42). С. 14-18.

160. Мониторинг серологических маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров Свердловской области / В.В. Базарный, Н.В. Гаренских, Н.С. Береснева, и др. // Уральский медицинский журнал. 2016. № 9 (142). С. 119-121.

161. Московский, А.В. Анализ клинико-иммунологического состояния зубов и пародонта / А.В. Московский, Л.А. Любовцева, А.В. Шумский // Сборник научных трудов молодых ученых и специалистов. Чебоксары, 2008. С. 167-168.

162. Московский, А.В. Исследование сочетанной заболеваемости кариесом и его осложнениями с воспалением пародонта / А.В. Московский, А.В. Шумский, Ю.Н. Уруков // Вестник Чувашского университета. 2007. № 2. С. 89-96.

163. Московский, А.В. Клинико-иммунологические особенности осложненного кариеса в сочетании с пародонтитом / А.В. Московский, А.В. Шумский // Российский стоматологический журнал. 2007. № 3. С. 23-26.

164. Московский, А.В. Оценка иммунного статуса пациентов с кариесом и его осложнениями в сочетании с пародонтитом / А.В. Московский, А.В. Шумский // Стоматология. 2008. Т. 87. № 4. С. 25-30.

165. Мягкова, Н.В. Алгоритм комбинированного ортодонтон-хирургического лечения скелетных форм зубочелюстных аномалий у взрослых пациентов / Н.В. Мягкова, Е.С. Бимбас // Проблемы стоматологии. 2014. № 6. С. 40-43.

166. Мягкова, Н.В. Анализ развития лицевого скелета и мягкотканого профиля у растущих и взрослых пациентов с морфологическими признаками скелетных форм мезиальной окклюзии по методике G.W. ARNETT / Н.В. Мягкова, Е.С. Бимбас // Ортодонтия. 2015. № 3. С. 11-17.

167. Мягкова, Н.В. Оптимизация выбора метода лечения на основе оценки степени тяжести мезиальной окклюзии / Н.В. Мягкова, Е.С. Бимбас, М.М. Бельдягина // Ортодонтия. 2013. № 1 (61). С. 25-29.

168. Недостаточная эффективность стандартного лечения в коррекции иммунометаболических нарушений при хроническом катаральном генерализованном гингивите, генерализованном пародонтите и одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области / М.Н. Успенская, М.А. Лунев, В.А. Блеканова, и др. // Фундаментальные исследования. 2012. № 7-1. С.204-207.

169. Некоторые клеточные механизмы магнитолазерного воздействия на репаративный остеогенез (эксперимент. исслед.) / В.В. Базарный, П.И. Щеколдин, Н.Б. Крохина, и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2008. № 5. С. 33-34.

170. Непосредственные результаты лечения хронического маргинального гингивита / Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова, Л.Н. Тетерина, и др. // Стоматология большого Урала на рубеже веков: к 100-летию Перм. гос. мед. ун-та им. акад. Е.А.Вагнера: материалы всерос. конгресса. Пермь, 2015. С. 85-90.

171. Нетрусов А. И., Котова И. Б. Микробиология. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: Издат. центр «Академия», 2012. 384 с.

172. Неустроева, Т.Г. Изучение эффективности применения очищающих пенек для профилактики гальваноза у лиц с хроническим описторхозом / Т.Г. Неустроева, С.Е. Жолудев, Н.А. Белоконова // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1-1. С. 146.

173. Николаев, А.И. Практическая терапевтическая стоматология / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. 9-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2013. 548 с.

174. Николаева, А.А. Иммунологическая характеристика пациентов с ганглионитами вирусной этиологии / А.А. Николаева, В.П. Журавлев, В.В. Базарный // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8, № 3 (17). С. 839-841.

175. Николаева, А.А. Клинико-иммунологическая характеристика и оптимизация терапии постгерпетического ганглионита у пациентов с лицевыми болями / А.А. Николаева, В.П. Журавлев, В.В. Базарный // Голова и шея: рос. изд. 2016. № 1-2. С. 10-15.

176. Николаева, А.А. Особенности противовирусного иммунитета у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы / А.А. Николаева, В.П. Журавлев, В.В. Базарный // Проблемы стоматологии. 2013. № 4. С. 34-37.

177. Новая фитотерапевтическая композиция для восстановления костной и хрящевой ткани: эксперимент. исслед. / Е.Е. Волков, М.С. Извольская, С.Н. Воронова, и др. // Пат. физиология и эксперимент. терапия. 2015. Т.59, № 4. С.30-34.

178. Новикова, А.С. Диагностика и лечение хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с цитомегало- и герпесвирусной инфекцией : дис. канд. мед. наук / А.С. Новикова; ГОУВПО «Моск. гос. медико-стоматол. ун-т». Москва, 2006. 127 с.: ил.

179. Новые подходы к лечению воспалительных заболеваний пародонта / О.С. Гилева, Е.А. Бондаренко, Н.В. Гибадуллина, и др. // Урал. мед. журн. 2011. № 5. С. 22-27.

180. Новый подход в терапии воспалительных заболеваний полости рта / Л.А. Соболева, Н.В. Булкина, А.А. Шульдяков, и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Vol. 9, Issue 3. P. 467-469.

181. Обоснование дифференцированного подхода к антибиотикотерапии при обострении хронического генерализованного пародонтита / О.Ю. Гусева, Н.В. Булкина, Ю.Л. Осипова, и др. // Фундаментальные исследования. 2011. № 7. С. 47-50.

182. Обоснование комплекса лечебных мероприятий для пациентов с пародонтитом / Т.Н. Модина, М.В. Болбат, О.Г. Углова, и др. // Клиническая стоматология. 2012. № 4 (64). С. 56-60.

183. Общая патологическая физиология / В.А.Фролов, Д.П. Биллибин, Г.А. Дроздова, и др. Москва : ООО «Издат. дом «Высш. образование и наука», 2012. 568 с.: илл.

184. Ограничение воспалительной реакции при экспериментальном пародонтите у мышей с помощью биотехнологии репрограммирования макрофагов / И.А. Суворова, И.Ю. Малышев, С.Е. Черняев, и др. // Пародонтология. 2015. Т. 20, № 4 (77). С. 3-7.

185. Определение местного иммунологического статуса у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом / Н.Д. Чернышова, Г.И. Ронь, Т.В. Бушуева, и др. // Проблемы стоматологии. 2009. № 4. С. 20-21.

186. Оценка антимикробного действия фотодинамической терапии на возбудителей неклостридиальной анаэробной инфекции пародонта в экспериментальных и клинических исследованиях / В.Н. Царев, С.Д. Арутюнов, Т.Т. Малазonia, и др. // Клиническая стоматология. 2015. № 4 (76). С. 14-19.

187. Оптимизация комплексного лечения больных быстро прогрессирующим пародонтитом с применением иммунокорригирующей терапии / А.П. Ведяева, Н.В. Булкина, Д.А. Смирнов, и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 485-490.

188. Опыт использования лекарственных форм при лечении пародонтита / Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, Т.Г. Хонина, и др. // Уральский медицинский журнал. 2008. № 6. С. 4-6.
189. Опыт применения иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / Н.В. Булкина, Л.В. Лукина, Л.Ю. Островская, и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 1. С.280-281.
190. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова. Москва : Поли Медиа Пресс. 2004. 432 с.
191. Орехова, Л.Ю. Оценка клинико-функционального состояния пародонта по показателям микроциркуляции при применении медицинского озона при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода, Н.А. Яманидзе // Пародонтология. 2016. Т. 21. № 4 (81). С. 28-31.
192. Орехова, Л.Ю. Роль врача-пародонтолога в диагностике общесоматической патологии / Л.Ю. Орехова, М.В. Осипова // Пародонтология. 2010. № 4 (57). С.20-23.
193. Орехова Л.Ю. Роль противовоспалительного ополаскивателя в лечении заболеваний пародонта : [электр. ресурс] / Л.Ю. Орехова, А.А. Леонтьев, С.Б. Улитовский // Пародонтология. 2007. № 4.
194. Орехова, Л.Ю. Роль фотодинамической терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода // Пародонтология. 2013. Т.18, № 2. С.46-52.
195. Орехова, Л.Ю. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода, М.Л. Обоева // Пародонтология. 2015. Т. 20, № 1 (74). С.74-79.
196. Основы технологии зубного протезирования : учебник для мед. училищ и колледжей: в 2-х тт. / С.И. Абакаров, М.Н. Бобешко, Е.А. Брагин, и др.; под ред. Э.С. Каливрадзияна. Москва, 2016. Т.1. 576 с.

197. Основы технологии зубного протезирования : учебник для мед. училищ и колледжей : в 2-х тт. / Е.А. Брагин, С.И. Бурлуцкая, М.В. Гоман, и др.; под ред. Э.С. Каливрадзияна. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т.2. 392 с.

198. Особенности микрофлоры полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Г.С. Пашкова, Д.Т. Галиева, К.Е. Исаджанян, и др. М. : Лечение и профилактика. 2014. С. 71-76.

199. Оценка влияния новой зубной пасты «Лесной бальзам» на состояние полости рта у больных катаральным гингивитом / Г.И. Ронь, Т.М. Еловикова, С.Е. Емяшева, и др. // Проблемы стоматологии. 2009. Т. 1, № 4. С. 30-32.

200. Оценка влияния сальвинитотерапии на физико-химические и биохимические параметры слюны у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом / Л.В. Омарова, Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова, и др. // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1-1. С. 12-19.

201. Оценка возможностей конусно-лучевой компьютерной томографии в диагностике анатомии канально-корневой системы моляров верхней и нижней челюстей / В.С. Блинов, М.В. Карташов, С.Е. Жолудев, и др. // Радиология – практика. 2016. № 5 (59). С. 6-15.

202. Оценка изменений пародонтологического статуса больных сахарным диабетом 2-го типа в условиях хирургического стационара после использования новой зубной пасты PARODONTAX EXTRA FRESH / Т.М. Еловикова, Н.А. Белоконова, Е.А. Шурыгина, и др. // Стоматология. 2014. Т.93, № 6. С. 38-41.

203. Оценка концентрации секреторного и сывороточного иммуноглобулина А при пародонтите / Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина // Пародонтология. 2014. № 2(71). С. 6-9.

204. Оценка секреторного иммунитета при герпетическом поражении полости рта / В.В. Базарный, Е.А. Ваневская, И.Г. Попова, и др. // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 7. С. 62-63.

205. Оценка состояния местного иммунитета полости рта у пациентов с полным отсутствием зубов / М.И. Садыков, А.В. Шумский, А.М. Нестеров, и др. // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 213.

206. Оценка эффективности применения вектор- системы в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести / О.И. Олейник, М.А. Сорокина, С.В. Ерина и др. // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т 20, № 2. С.138-143.

207. Оценка эффективности пробиотиков в улучшении стоматологического и соматического здоровья подростков / А.А. Тимофеева, Т.Л. Рединова, А.Ю. Зорин, и др. // Стоматология большого Урала на рубеже веков : к 100-летию Перм. гос. мед. ун-та им. акад. Е.А.Вагнера : материалы всерос. конгресса. Пермь, 2015. С. 114-117.

208. Ошноков, А.К. Цитокиновый профиль у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне лечения с использованием vector-методики / А.К. Ошноков, Е.А. Брагин, Л.Ю. Барычева // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 311.

209. Папапанов, П.Н. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества / П.Н. Папапанов // Лечащий врач. 2013. № 7. С. 44-48.

210. Пародонтит. XXI век : рук-во / под ред. О.О. Янушевича, Л.А. Дмитриевой, З.Э. Ревазовой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 480 с.

211. Пародонтология: нац. рук-во / под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 712с.

212. Патент на изобретение 2108819 RUS. Ронь, Г.И. Способ лечения заболеваний пародонта / Г.И. Ронь, Т.М. Еловикова // Оpubл. 20.04.1998. 2 с.

213. Патент на изобретение 2109287 RUS. Способ диагностики заболеваний пародонта / Г.И. Ронь, Т.М. Еловикова, И.Б. Башкирова, и др. // Оpubл. 1998. 20 апр.

214. Патент на изобретение 2112417 RUS. Еловикова, Т.М. Способ оценки состояния тканей пародонта / Т.М. Еловикова, Н.М. Батюков, Г.И. Ронь // Бюл. 1998. № 6.

215. Патент на изобретение 2121338 RUS. Класс МПК А61К6/02, Ронь, Г.И. Способ комплексного лечения заболеваний пародонта / Г.И. Ронь,

Т.М. Еловикова, М.П. Харитонова; патентообладатель : Г.И. Ронь,
Т.М. Еловикова, М.П. Харитонова // Оpubл. 10.11.1998.

216. Патент на изобретение 2126693 РФ, МПК⁶ А61L 15/38, А61L 15/32. Ранозаживляющее средство губка цитотимокол, ее лекарственные формы (варианты) и способы их получения / Н.Д. Сидорова, Е.А. Селиванов, Н.Н. Алексеева, и др. ; патентообладатель Рос. НИИ гематологии и трансфузиологии (RU) ; № 96102416/14 ; заявл. 15.02.1996 // Бюл № 6. С. 359. Оpubл. 27.02.1999.

217. Патент на изобретение 2128706 РФ, МПК⁶ С12N 15/24, С12N 12/25, А61K 38/20, А61K 45/05, С12R 1/19. Иммуномодулирующий препарат «Беталейкин» / С.А. Келинский, А.С. Симбирцев, А.М. Ищенко, и др. ; патентообладатель Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов, Т-во с ограничен. ответственностью «Цитокин» (RU); № 98107188/13 ; заявл. 23.04.1998 // Бюл. № 10, Ч. II. С. 417. Оpubл. 10.04.1999.

218. Патент на изобретение 2147223 РФ, МПК⁷ А61K 7/26, А61K 35/78. Средство для лечения заболеваний пародонта и способ его получения / В.А. Куркин, Е.М. Бурова, В.Н. Ежков, и др. ; патентообладатель В.А. Куркин (RU) ; № 97113011/14, заявл. 29.07.1997 // опубл. 10.04.2000.

219. Патент на изобретение 2163116 РФ, МПК⁷ А61K 6/02. Шайдуллина, Х.М. Способ лечения воспалительных заболеваний пародонта / Х.М. Шайдуллина, Е.В. Гришай, В.Г. Никляев; заявитель Башк. ГМУ ; патентообладатель Е.В. Гришай (RU) ; № 99124528/14 ; заявл. 18.11.1999 // Оpubл. 20.02.2001.

220. Патент на изобретение 2255939 РФ, МПК⁷ С07F 7/04, А61K 47/30, А61P 31/04. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе / Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, Г.Л. Русинов, и др.; заявитель и патентообладатель Ин-т органического синтеза УрО РАН (RU) // № 2003124688/04 ; заявл. 07.08.2003 ; опубл. 10.07.2005, Бюл. № 19, Ч. III. С. 832.

221. Патент на изобретение 2291690 РФ, МПК А61К 31/19, А61К 35/00, А61Р 31/12. Фармацевтическая противогерпетическая композиция / И.Ф. Баринский, А.А. Лазаренко, А.Р. Мусаева, и др. ; патентообладатель ООО «РусГен», А.Р. Мусаева (RU) ; № 2004128635/15 ; заявл. 27.09.2004 // Бюл. № 2, Ч. II. С. 374. Оpubл. 20.01.2007.

222. Патент на изобретение 2216304 RUS. Способ местного лечения гиперестезии зубов при пародонтите и пародонтозе / Т.М. Еловикова, Г.И. Ронь, Е.Г. Белякова, и др.; Урал. гос. мед. ин-т // Бюл. 2002. № 5.

223. Патент на изобретение 2302247 RUS. Способ местного лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта, носа и тканей пародонта при воспалении / Т.М. Еловикова, Г.И. Ронь, А.М. Еловиков, и др.; Урал. гос. мед. ин-т // Бюл. 2005. № 8. (опубл. 22.08.2005).

224. Патент на изобретение 2311174 РФ, МПК А61К 31/11, А61Р 37/04. Латюшина, Л.С. Способ локальной иммунокоррекции гнойных ран челюстно-лицевой области / Л.С. Латюшина, И.И. Долгушин; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО ЧелГМА МЗ РФ (RU) № 2005104230/14 ; заявл. 16.02.2005 // Бюл. № 33, Ч. II. С. 444. Оpubл. 27.11.2007.

225. Патент на изобретение 2370238 РФ, МПК А61С5/02, А61К31/41, А61К31/496, А61К33/14, А61К36/28, А61Р1/02. Дмитриева, Л.А. Способ лечения апикального периодонтита / Л.А. Дмитриева, О.А. Георгиева, С.Е. Нисанова; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Моск. гос. медико-стоматол. ун-т» (RU) ; № 2008103714/14 ; заявл. 06.02.2008 // Бюл. № 29. Ч. III. С. 594. Оpubл. 20.10.2009.

226. Патент на изобретение 2380082 РФ, МПК А61К 6/00, А61К 39/02, А61С 13/23. Пленка для сокращения сроков адаптации к съемным протезам и регуляции местного иммунитета ротовой полости / Э.С. Каливрадзян, Е.А. Лещева, Н.В. Примачёва, и др. ; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Воронеж. ГМА им. Н.Н. Бурденко» (RU) ; № 2008127723/15 ; заявл. 07.07.2008 // Бюл. № 3, Ч. III. С. 858. Оpubл. 27.01.2010.

227. Патент на изобретение 2381746 RUS: Уварова, Л.В. Способ диагностики степени тяжести пародонтита: 17.11.2008 / Л.В. Уварова, Т.М. Еловикова // Банк патентов. 2010. Апр.

228. Патент на изобретение 2383018 RUS: Уварова, Л.В. Способ определения необходимости назначения антибактериальной терапии при лечении пародонтита : 17.11.2008 / Л.В. Уварова, Т.М. Еловикова, Л.Г. Боронина // Банк патентов. 2010. Апр.

229. Патент на изобретение 2391991 РФ, МПК А61К 35/62. Способ лечения хронического тонзиллита у больных с иммунодефицитным состоянием / А.С. Хабаров, Н.К. Зяблицкая, Л.Г. Волощенко, и др. ; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Алтайский ГМУ» Федерал. агентства по здравоохранению и соц. развитию» (RU) ; № 2009108832/14 ; заявл. 10.03.2009 // Бюл. № 17, Ч. III. С. 536. Оpubл. 20.06.2010.

230. Патент на изобретение 2396966 RUS. Способ лечения пародонтита / Л.Е. Леонова, Л.З. Смелова, Г.А. Павлова, и др. // Бюл. патентов. 2009. № 4. (20.04.2009).

231. Патент на изобретение 2413507 РФ, МПК А61К 31/00, А61Р 1/02. Козлова, С.Н. Способ лечения сиалоаденита / С.Н. Козлова, А.А. Брезгина ; патентообладатель С.Н. Козлова, А.А. Брезгина ; № 2007129552 ; заявл. 01.08.2007 // Бюл. № 7, Ч. II. С. 459. Оpubл. 10.03.2011.

232. Патент на изобретение № 2470640 РФ, МПК А61К 31/502, А61К 31/787. Средство для лечения воспалительных заболеваний полости рта и способ лечения воспалительных заболеваний полости рта / О.Н. Чупахин, А.С. Симбирцев, И.А. Тузанкина, и др. заявитель и патентообладатель Ин-т орг. синтеза УрО РАН : № 2011115075/15; заявл. 15.04.2011 // Бюл. изобрет. № 36. опубл. 27.12.2012.

233. Патент на изобретение 2612840 RUS. Способ лечения пародонтита / С.В. Фатьянов, А.С. Шмыгалева, Н.Г. Саркисян, Б.П. Жилкин, Ш. Исогжонов. Екатеринбург, 2017 : <http://www.findpatent.ru/patent/261/2612840.html>

234. Патент на изобретение № RU 172 206 U1. Устройство для антибактериальной обработки участков полости рта при лечении заболеваний пародонта и периодонта / Н.Г. Саркисян, Б.П. Жилкин, Ш. Исогжонов, и др. Екатеринбург, 2017. от 30.06.2017.

235. Патогенетическая роль воспалительных заболеваний пародонта в формировании полиморбидной патологии / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Ю.А. Сычева и др. // Маэстро стоматологии. 2013. № 2 (50). С. 14-15.

236. Патогенетический подход к лечению полиморбидных больных с хроническими очагами инфекции в полости рта и ЛОР-органах / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Л.А. Шестакова и др. // Пародонтология. 2010. № 4 (57). С. 16-19.

237. Персонифицированная фармакологическая коррекция адаптации пациентов к частичным съемным пластиночным протезам с использованием отечественного иммуномодулятора «Деринат» / Г.А. Базанов, Е.Н. Жулев, В.Г. Табакаева, и др. // Биомедицина. 2010. № 3. С.33-35.

238. Пинегин, Б.В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения / Б.В. Пинегин, А.В. Некрасов, Р.М. Хаитов // Цитокины и воспаление. 2004. № 3.

239. Поиск безопасных и эффективных методов коррекции баланса микрофлоры полости рта: анализ опроса врачей-стоматологов / В.В. Никитин, Г.С. Пашкова, К.Е. Исаджанян, и др. // Пародонтология. 2014. № 2(71). С. 36-40.

240. Полушина, Л.Г. Оценка цитокинового статуса ротовой жидкости при пародонтите / Л.Г. Полушина, В.В. Базарный, Е.А. Ваневская // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № S. С. 341.

241. Практическая значимость оценки клеточного и гуморального иммунитета при сочетании осложнённого кариеса и пародонтита / А.В. Московский, Л.А. Воропаева, Ю.Н. Уруков, и др. // Медицинский альманах. 2016. № 1 (41). С.154-156.

242. Препарат «Беталейкин» в лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / М.М. Соловьев, А.С. Симбирцев, О.Ю. Петропавловская, и др. // TERRA MEDICA. 2003. № 2. С. 14–16.

243. Применение комбинированного антибактериального аппарата Ципролет А в практике хирургической стоматологии / И.М. Макеева, И.В. Бондаренко, М.С. Гостев, и др. // Фарматека. 2015. № S2. С. 39-42.

244. Применение метода ультразвуковой доплерографии для оценки эффективности бальнеотерапии в комплексном лечении пародонтита / Ю.Ю. Красина, Л.Е. Чернышова, Е.Ю. Омигова, и др. // Перм. мед. журн. 2009. Т.26, № 2. С. 126-128.

245. Применение препарата «Гиалуост» в комплексном лечении хронического пародонтита / М.В. Сторожева, С.Н. Григоров, Л.П. Рекова, и др. // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник української медичної стоматологічної академії. 2016. Т. 16, № 4-1 (56). С. 38-40.

246. Применение препарата Мирамистин в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / И.М. Макеева, Е.В. Боровский, М.В. Матавкина, и др. // Фарматека. 2013. № 4. С. 33.

247. Применение препарата Пародонтоцид в комплексном лечении и профилактике воспалительных заболеваний пародонта у пациентов со скученностью зубов / И.М. Макеева, М.А. Полякова, К.С. Бабина, и др. // Фарматека. 2013. № 3. С. 13.

248. Применение раствора Пародонтоцид в комплексном лечении и профилактике гингивита / И.М. Макеева, А.Ю. Туркина, М.А. Полякова, и др. // Стоматология. 2013. Т. 92, № 6. С. 29-32.

249. Применение сильвинитовых сооружений в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / В.Г. Баранников, Л.Е. Леонова, Л.В. Кириченко, и др. // Пермский медицинский журнал. 2013. Т. 30, № 3. С. 66-71.

250. Применение стоматологических биопленок, содержащих клиндамицин и галавит, в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / С.Д. Арутюнов, В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, и др. // Российский стоматологический журнал. 2011. № 1. С. 23-26.

251. Применение фотофореза метрогила дента в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Т.В. Северина // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №6 (141) С.158-160.
252. ПЦР в реальном времени / Д.В. Ребриков, Г.А. Саматов, Д.Ю. Трофимов, и др.: под ред. Д.В. Ребрикова. Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний. 2009. С. 65-76.
253. Пьянзина, А.В. Опыт применения флюктуофореза в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / А.В. Пьянзина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2014. № 1. С.54-55.
254. Ракова, Т.В. «Курасепт» – современное средство для лечения воспалительных заболеваний полости рта / Т.В. Ракова // Innova. 2015. № 4 (1). С. 17-20.
255. Ранняя скученность нижних резцов. Корректирующие вмешательства в раннем сменном прикусе / Е.С. Бимбас, А.С. Шишмарева, Т.Ю. Важникова, и др. // Стоматология Большого Урала III: Всерос. рабочее совещание по проблемам фундамент. стоматологии. Екатеринбург, 2015. С.4.
256. Распространение возбудителей соматических заболеваний в нормальной микрофлоре ротовой полости / В.В. Тец, Л.Ю. Орехова, А.А. Доморад, и др. // Пародонтология. 2007. № 4 (45). С. 9-12.
257. Ревазова, З.Э. Ошибки и осложнения в результате несвоевременной или неправильной диагностики и лечения больных с заболеваниями пародонта / З.Э. Ревазова, В.Д. Вагнер // Пародонтология. 2013. №3 (68). С. 23-29.
258. Рединова, Т.Л. Влияние силы давления зубной щетки на десну при различных заболеваниях пародонта / Т.Л. Рединова, О.В. Третьякова // Российская стоматология. 2016. Т. 9. № 1. С. 123-124.
259. Рединова, Т.Л. Изменение тканей пародонта при хронической болезни почек / Т.Л. Рединова, А.Е. Шкляев, С.Г. Замятина // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2015. № 3. С. 60-61.

260. Рединова, Т.Л. Межпредметная интеграция преподавания иммунологии / Т.Л. Рединова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2016. № 3. С. 65-67.

261. Рединова, Т.Л. Нуждаемость и приверженность к пародонтологическому лечению пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Т.Л. Рединова, О.О. Биктимерова // Труды Ижевской государственной медицинской академии : сб. науч. ст. Ижевск, 2015. С. 121-123.

262. Результаты исследования местного иммунитета полости рта у пациентов с несъёмными эстетическими ортопедическими конструкциями и воспалительными заболеваниями пародонта / И.Р. Шафеев, А.И. Булгакова, И.В. Валеев, и др. // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97, № 3. С. 363-367.

263. Результаты комплексной пародонтальной терапии с применением аппарата «Вектор» и антибактериальной фотодинамической лазерной системы / А.В. Ерёменко, К.Г. Караков, Э.Э. Хачатурян, и др. // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. С. 147.

264. Результаты практического использования опросника определения уровня стоматофобии и динамики взаимоотношений в системе «Врач-пациент» / Е.А. Савина, Н.В. Булкина, О.В. Еремин, и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 3. С. 462-467.

265. Риччи, Д. Диагностика и лечение заболеваний пародонта / Д. Риччи, М. Айметти ; пер с англ. Москва : Азбука, 2015. 739 с.

266. Роль временной иммобилизации зубов в комплексной реабилитации пациентов с заболеваниями пародонта / Т.Н. Климова, В.А. Степанов, Н.Н. Климова, и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2016. Серия: Естественные и технические науки. № 1. С. 79-83.

267. Роль гипоксии и перекисного окисления в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Ю.А. Сычева, и др. // Пародонтология. 2010. № 3 (56). С. 6-8.

268. Роль полиморфизмов гена рецептора кальцитонина (CALCR) и $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа (COL1A1) в патогенезе хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением / В.Г. Атрушкевич, Л.А. Дмитриева, А.В. Поляков, и др. // Стоматология для всех. 2008. № 4. С.4-6.

269. Ронь, Г.И. Опыт синхронной визуализации минеральной плотности нижней челюсти больного пародонтитом на трехмерной реконструкции / Г.И. Ронь, Л.В. Уварова, Т.М. Еловикова // Проблемы стоматологии. 2015. № 1. С. 15-19.

270. Ронь, Г.И. Цифровая диагностика в пародонтологии: интактный пародонт. Трехмерная реконструкция конусно-лучевого компьютерного томографа / Г.И. Ронь, Т.М. Еловикова, Л.В. Уварова // Медицина, фармация и общественное здоровье: сб. ст. 2-го Евраз. конгресса с междунар. участием. Екатеринбург, 2015. С. 101-103.

271. Ронь, Г.И. Экологическая система и иммунитет полости рта / Г.И. Ронь, Л.Н. Балян // Проблемы стоматологии. 2012. № 2. С.8-12.

272. Рыжова, О.П. HLA-профиль у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / О.П. Рыжова, Н.Е. Торопова, А.В. Шумский // Вестник Самарского государственного университета. 2006. № 6-2 (46). С. 146-152.

273. Саркисян Н.Г. Совершенствование медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Г. Саркисян. Екатеринбург, 2008. 24 с.

274. Сафонова, Т.А. Применение иммуномодулятора беталейкина в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Т.А. Сафонова, И.А. Бутюгин, И.И. Долгушин // ВНМТ (Вест. новых мед. технологий). 2009. № 3. С.134-136.

275. Светлакова, Е.Н. Пути повышения эффективности лечения хронического пародонтита с применением лазерного кюретажа : автореф. ... дис. канд. мед. наук / Е.Н. Светлакова. Екатеринбург, 2012. 19 с.

276. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Л.А. Шестакова, и др. // Пародонтология. 2009. № 3 (52). С. 3-7.

277. Семиниченко, А.Г. Динамика активности лизоцима ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) при различных методах консервативной терапии / А.Г. Семиниченко, А.Р. Антонов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. № 5. С.87-88.

278. Смесь лизатов бактерий в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / В.М. Елизарова, С.Ю. Страхова, Е.Е. Колодинская // Педиатр. фармакология. 2007. № 5. С.18-22.

279. Смирнова, С.С. Оптимизация лечения рецессии десны (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.С. Смирнова. Екатеринбург, 2010. 250 с.

280. Снимщикова, И.А. Опыт использования локальной иммунокоррекции в лечении гнойных ран / И.А. Снимщикова, М.А. Халилов // Медицинская иммунология. 2010. № 3. С.227-234.

281. Современные аспекты терапии гемодинамических нарушений у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Н.В. Булкина, А.В. Зеленова, Е.В. Токмакова, и др. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С.10-16.

282. Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта: обзор литературы / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Д.А. Наконечный, и др. // Пародонтология. 2015. Т.2, № 75. С. 3-9.

283. Сологуб, О.В. Особенности диагностики зубочелюстных аномалий, осложненных заболеваниями пародонта у взрослых : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Сологуб. Санкт-Петербург, 2006. 17 с.

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

285. Состояние краевого пародонта при переломах нижней челюсти в пределах зубного ряда / Ю.А. Медведев, Р. Куценко // Российский стоматологический журнал. 2012. №3 С.36-39.

286. Состояние общего иммунитета у больных хроническим пародонтитом на фоне метаболического синдрома / И.В. Старикова, М.С. Патрушева, Н.Ф. Алешина, и др. // Теоретические и прикладные вопросы науки и образования сб. науч. тр. по материалам междунар. науч.-практ. конф. Тамбов, 2015. С. 127-128.

287. Способ инфракрасной диагностики воспалительных заболеваний полости рта / Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, А.А. Мелкумян, и др. // Пародонтология. 2015. № 4 (77). С. 14-20.

288. Способ получения модели хронического пародонтита у крыс / Н.Г. Саркисян, А.С. Тимченко, И.А. Тузанкина, и др. // Уральский медицинский журнал. 2014. № 3 (117). С. 54-56.

289. Сравнительная индексная оценка эффективности лечения больных с хроническим генерализованным пародонтитом / С.В. Пуризахидан, М.Х. Гусейнова, С.Т. Гусейнова, и др. // Врач-аспирант. 2016. Т. 76, № 3. С. 86-92.

290. Сравнительная клинико-рентгенологическая и функциональная оценка регенерации альвеолярной кости в области лунок моляров в ближайшие сроки / Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова, Р.Г. Першина, и др. // Перм. мед. журн. 2016. Т. 33, № 3. С. 50-55.

291. Сравнительная оценка антимикробной активности стоматологических гелей / Е.В. Барг, С.И. Токмакова, Ю.В. Луницына, и др. // Проблемы стоматологии. 2014. № 1. С.30-33.

292. Средство для фиксации съемных зубных протезов, профилактики и лечения поражений слизистой оболочки полости рта на основе кремнийтитанорганического глицерогидрогеля, содержащее бифидумбактерин и гидроксиапатит / А.А. Бакуринских, Л.П. Ларионов, Т.Д. Мирсаев, и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2015. № 2 (53). С. 10-15.

293. Тарасова, Ю.Г. Ведение больных с воспалительными заболеваниями тканей пародонта : метод. указания для врачей-стоматологов / Ю.Г. Тарасова, Т.Л. Рединова, Г.Г. Комарова. Ижевск, 2010. 46 с.

294. Тарасова, Ю.Г. Хронометраж этапа профессиональной гигиены полости рта при первичном приеме пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом врачами терапевтического профиля / Ю.Г. Тарасова, Т.Л. Рединова // Институт стоматологии. 2011. Т. 3, № 52. С. 22-25.

295. Тасилова, Л.Л. Заболевание пародонта и сахарный диабет (Обзор литературы / Л.Л. Тасилова // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2015. № 3-4. С. 13-16.

296. Темкин, Э.С. Перспективы применения геля на основе минерала бишофита в комбинации с препаратом аквакомплеса титана глицеросольвата при лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Э.С. Темкин, Б.Б. Сысуев, Н.А. Крючкова // Пародонтология. 2016. Т. 21, № 3 (80). С. 43-45.

297. Терапевтическая стоматология : учебник / под ред. Ю.М. Максимовского. Москва : Медицина, 2002. 640 с.

298. Тец, В.В. Роль микрофлоры полости рта в развитии заболеваний человека: обзор / В.В. Тец // Стоматология. 2008. Т. 87. № 3. С. 76-80.

299. Тимофеева А.А. Анализ результатов применения витаминноминерального комплекса и синбиотика для повышения стоматологического и соматического здоровья подростков / А.А. Тимофеева, Т.Л. Рединова, В.Н. Тимофеева // Стоматология детского возраста и профилактика. 2016. Т. 15, № 2 (57). С. 30-34.

300. Турусова, Е.В. Возможность применения оценки качества жизни и биохимического исследования ротовой жидкости для выбора оптимального способа ортопедической реабилитации пациентов с генерализованным пародонтитом / Е.В. Турусова // БМИК (Бюл. мед. интернет-конференций). 2013. № 3. С.592-594.

301. Учебно-методическое пособие для аудиторной работы студента по изучению дисциплины «Физиотерапия стоматологических заболеваний» : учеб.

пособие / сост. : О.И. Тирская, С.Ю. Бывальцева ; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России. Иркутск, 2012. 88 с.

302. Фотодинамическая терапия как эффективный метод эрадикации пародонтопатогенных бактерий и грибов кандида при лечении хронического пародонтита / Т.Т. Малазonia, М.С. Подпорин, В.Н. Царев, и др. // Инновационные оздоровительные и реабилитационные технологии : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием М., 2016. С. 68-71.

303. Хайбуллина, Р.Р. Физиотерапевтические технологии в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / Р.Р. Хайбуллина, Л.П. Герасимова // Фундаментальные исследования. 2014. № 2. С.177-179.

304. Хайбуллина, Р.Р. Реабилитация пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Р.Р. Хайбуллина, Л.Т. Гильмутдинова, Л.П. Герасимова // Вестник восстановительной медицины. 2016. № 5 (75). С. 53-57.

305. Хаитов, Р.М. Пинегин, Б.В. Современные представления о механизме действия Полиоксидония / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. 2005. № 4. С. 197–200.

306. Халиуллина, Г.Р. Принципы патогенетической терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести / Г.Р. Халиуллина, С.Л. Блашкова, Н.А. Макарова // Практическая медицина. 2013. № 4 (72). С. 78-80.

307. Хацаева, Т.М. Лечение воспалительных заболеваний пародонта комплексными иммобилизованными препаратами : дис. канд. мед. наук : 14.01.14 / Тамила Мусаевна Хацаева. Москва, 2014. 141 с.

308. Цепов, Л.М. Межсистемные связи при болезнях пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев // Пародонтология. 2003. № 2 (27). С. 19-24.

309. Цепов, Л.М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем : обзор литературы / Л.М. Цепов, Е.Л. Цепова, А.Л. Цепов // Пародонтология. 2014. Т.19, № 3. С. 3-6.

310. Цепов, Л.М. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, Н.А. Галева // Пародонтология. 2009. № 1. С. 7-12.

311. Черешнев, В.А. Иммунология / В.А. Черешнев, К.В. Шмагель. Москва : Издат. дом «МАГИСТР-ПРЕС», 2013. 448 с.

312. Чувствительность микробных ассоциаций экссудата пародонтального кармана и одонтогенного очага к антибактериальным препаратам / И.М. Макеева, Ф.Ю. Даурова, С.Ф. Бякова, и др. // Стоматология. 2016. Т. 95, № 3. С. 26-30.

313. Шатров, И.М. Изучение с помощью опросника (ОНПР-49) влияния на качество жизни пациентов с дефектами твердых тканей зубов и зубных рядов с реставрированными керамическими конструкциями / И.М. Шатров, Л.В. Ведерникова, С.Е. Жолудев // Уральский медицинский журнал. 2013. № 5 (110). С. 87-90.

314. Шатров, И.М. Электромиографическая оценка реакции жевательных и височных мышц на нагрузку как показатель функциональной адаптации зубочелюстной системы / И.М. Шатров, С.Е. Жолудев // Проблемы стоматологии. 2016. Т. 12, № 1. С. 103-109.

315. Шафрыгина, Л.С. Результаты лечения пародонтита легкой и средней степени тяжести / Л.С. Шафрыгина // Сибирский стоматологический форум. Инновационные подходы к образованию, науке и практике в стоматологии : тр. X-й Всерос. науч.-практ. конф. Красноярск, 2016. С. 104-106.

316. Шипский, А.В. Комплексное лечение и реабилитация пациентов с генерализованным пародонтитом тяжелой степени / А.В. Шипский // Пародонтология. 2014. № 1. С.35-42.

317. Шлейко, В.В. Компьютерная томография как основной инструмент при планировании и прогнозировании комплексного стоматологического лечения / В.В. Шлейко, С.Е. Жолудев // Проблемы стоматологии. 2013. № 2. С. 55-57.

318. Шмагель, К.В. Загадки пародонтита : врачи и ученые объединяют усилия в их решении / К.В. Шмагель // Вестник Пермского научного центра УрО РАН. 2011. № 1. С. 26-29.

319. Штанько И.Н. Разработка иммуностропных средств для местного применения на основе кремний- и кремнийцинксодержащих производных глицерина: дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.04.02 / Штанько Ирина Николаевна. Пермь, 2015. 147 с.

320. Шторина, Г.Б. Подготовка и проведение хирургических вмешательств при генерализованном пародонтите : метод. пособие / Г.Б. Шторина, А.Ю. Караева, О.А. Шторина. Москва : Человек, 2014. 152 с.

321. Шумский, А.В. Современные ультразвуковые технологии в лечении заболеваний пародонта / А.В. Шумский // Пародонтология. 2008. № 4. С. 30-34.

322. Шумский, А.В. Мониторинг показателей протективной функции полости рта и смешанной слюны под влиянием местных анестетиков / А.В. Шумский, Д.В. Ермолович // Российская стоматология. 2013. Т. 6, № 1. С. 28-33.

323. Щипков, В.П. Общая и медицинская генетика : учебник / В.П. Щипков, Г.Н.Кривошеина. Москва : Издат. центр «Академия», 2003. 256 с.

324. Щипский, А.В. Комплексное лечение и реабилитация пациентов с системными заболеваниями / А.В. Щипский, И.И. Билозецкий // Пародонтология. 2015. № 1 (74). С.10-19.

325. Экспериментальное обоснование времени экспозиции диодного лазера для коррекции повышенной чувствительности шеек зубов у пациентов с хроническим пародонтитом / Ю.В. Мандра, Н.М. Жегалина, М.И. Власова, и др. // Пародонтология. 2013. № 4 (69). С.28-31.

326. Экспериментальные модели в патологии : учебник / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, и др.; Перм. гос. нац. исслед. ун-т. 2-е изд., перераб. и доп. Пермь, 2014. 324 с.

327. Экспрессия рецепторов TLR-2 и TLR-4 на лимфоидных клетках как маркер инфекционных поражений пародонта / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, Е.В. Ипполитов, и др. // Инфекционные болезни. 2015. Т. 11, № 2. С. 71.

328. Эффективность лечения заболеваний пародонта с использованием геля «Холисал» / Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова, И.В. Еремин, и др. // Dental Forum. 2007. № 3. С. 56-58.

329. Эффективность применения комплексной терапии в лечении заболеваний пародонта / Д.А. Немерюк, Б.С. Дикина, М.О. Царгасова, и др. // Пародонтология. 2014. № 3 (72). С.54-56.

330. Эффективность применения фармакологической композиции на основе силативита и чрескожной электронейростимуляции после лазерного кюретажа у пациентов с пародонтитом / Е.Н. Светлакова, Ю.В. Мандра, Н.М. Жегалина, и др. // Проблемы стоматологии. 2013. № 1. С. 25-28.

331. Эффективность применения шинирующих протезов в комплексной реабилитации пациентов с патологией пародонта / В.И. Шемонаев, Т.Н. Климова, В.А. Степанов, и др. // Уральский медицинский журнал. 2015. № 10. С. 109-112.

332. Эффективность фармакотерапии линиментом циклоферона у больных пародонтитом легкой степени тяжести / Е.М. Зайцева, О.В. Еремин, Ю.Ю. Иващенко, и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т.9, № 3. С. 390-393.

333. Юдина, Н.А. Обоснование патогенетических механизмов взаимосвязи стоматологических и общих заболеваний / Н.А. Юдина // Стоматологический журнал. 2004. № 2. С. 16-19.

334. Ялчин, Ф. Заболевания пародонта и общее здоровье: существует ли взаимосвязь? / Ф. Ялчин // Лечащий врач. 2013. № 3. С. 77-78.

335. Янушевич, О.О. Пародонтит XXI века / О.О. Янушевич, Л.А. Дмитриева, З.Э. Ревазова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 366 с.

336. Ярилин, А.А. Иммунология : учебник / А.А. Ярилин. Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2010. 752 С.

337. Ярилин, А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов / А.А. Ярилин // Иммунология. 2010. Т. 31, № 3. С. 153-168.

338. Abdul-Latif, A.H. The clinical significance Immunoglobulin A deficiency / A.H. Abdul-Latif, M.A. Kerr // Ann Clin Biochem. 2007. № 44. P. 131-139.

339. Abiko, Y. Role of b-defensins in oral epithelial health and disease / Y. Abiko, M. Saitoh, M. Nishimura // *Med Mol Morphol*. 2007. 40. P. 179–184.
340. A comparative study of the role of cytokine polymorphisms interleukin-10 and tumor necrosis factor alpha in susceptibility to implant failure and chronic periodontitis / C. Gurol, E. Kazazoglu, B. Dabakoglu, et al. // *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011. Sep-Oct; 26(5): 955-60.
341. An exploration of the periodontitis-cancer association / P.P. Hujoel, M. Drangsholt, C. Spiekerman, et al. // *Ann. Epidemiol*. 2003. Vol. 13 (5). P. 312-31.
342. Analysis of IL1 gene polymorphisms and transcript levels in periodontal and chronic kidney disease / A.P. Braosi, C.M. de Souza, S.M. Luczyszyn, et al. // *Cytokine*. 2012. Oct; 60 (1): 76-82. doi: 10.1016 /j.cyto.2012.06.006.
343. Analysis of interleukin-8 gene variants reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for chronic periodontitis in the Han population / N. Zhang, Y. Xu, B. Zhang, et al. // *PLoS One*. 2014. Aug. 7; 9 (8): e104436. doi: 10.1371/journal.pone.0104436.
344. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis / J.O. Pers, A. Saraux, R. Pierre, P. Youinou // *J Periodontol*. 2008 Sep;79(9):1645-51. doi: 10.1902/jop.2008.070616.
345. Antimicrobial activity of stable hemiaminals against *Porphyromonas Gingivalis* / T. Olczak, M. Śmiga, A. Kwiecień, et al. // *Anaerobe*. 2017. Jan. 16; 44: 27-33. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.01.005.
346. Antimicrobial peptides in 2014 / G. Wang, B. Mishra, K. Lau, et al. // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015. 23; 8 (1). P. 123-50.
347. Antimicrobial photodynamic therapy as an alternative to systematic antibiotics: results from a double- blind, randomized, placebo-controlled, clinical study on type 2 diabetics / U.D. Ramos, L.G. Ayub, D.M. Reino, et al. // *Journal of Clinical Periodontology*. 2016. Vol. 43. № 2. P. 147-155.
348. Apolipoprotein E gene polymorphisms in relation to chronic periodontitis, periodontopathic bacteria, and lipid levels / P. Borilova-Linhartova, J. Bartova,

H. Poskerova, et al. // Genet Test Mol Biomarkers. 2015. Apr; 19 (4): 175-81. doi: 10.1089 /gtmb.0275. (378)Carlsson, J. Bacterial metabolism in dental biofilms / J. Carlsson // Adv. Dent. Res.1997. 11: 75–80.

349. Application of interleukin-1 genes and proteins to monitor the status of chronic periodontitis / L. Hao, Y. Yue, Y. Tian, et al. // Int J Biol Markers. 2013. Apr. 23; 28(1): 92-9. doi: 10.5301/jbm.5000013.

350. Ari, G. Epigenetics and Periodontitis: A Contemporary Review / G. Ari, S. Cherukuri, A. Namasivayam // J Clin Diagn Res. 2016 Nov; 10 (11): ZE07-ZE09. doi: 10.7860/JCDR/2016/21025.8864.

351. Aslani A. Design, formulation, and physicochemical evaluation of periodontal propolis mucoadhesive gel / A. Aslani, N. Malekpour // Dent Res J. (Isfahan). 2016. №13 (6). C. 484-493.

352. Association between CD14 gene polymorphism and periodontitis: a meta-analysis / J. Zheng, T. Hou, L. Gao, et al. // Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2013; 23 (2): 115-23.

353. Association between IL8 haplotypes and pathogen levels in chronic periodontitis / L.S. Finoti, S.C. Corbi, G. Anovazzi, et al. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 Oct; 32(10): 1333-40. doi: 10.1007/s10096-013-1884-y.

354. Association between interleukin-1 β C (3953/4) T polymorphism and chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis / J.S. Deng, P. Qin, X.X. Li, et al. // HumImmunol. 2013. Mar; 74 (3): 371-8. doi: 10.1016 /j.humimm.2012.11.018.

355. Association between Interleukin-1 β Gene -511C>T/+3954C>T Polymorphisms and AggressivePeriodontitis Susceptibility: Evidence from a Meta-Analysis / Y.Y. Hu, J.H. Liu, G.B. Jiang, et al. // Med SciMonit. 2015. Jun 3; 21: 1617-24. doi: 10.12659/MSM.894402.

356. Association between interleukin-4 gene -590 c/t, -33 c/t, and 70-base-pair polymorphisms and periodontitis susceptibility: a meta-analysis / Y. Yan, H. Weng, Z.H. Shen, et al. // J Periodontol. 2014. Nov; 85 (11): e354-62. doi: 10.1902/jop.2014.140317.

357. Association between MMP-1 g.-1607dupG polymorphism and periodontitis susceptibility: a meta-analysis / D. Li, Q. Cai, L. Ma, et al. // PLoS One. 2013; 8(3): e59513. doi: 10.1371/journal.pone.0059513.

358. Association between TNF-alpha, TGF-beta1, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms and generalized aggressive periodontitis / K. Erciyas, S. Pehlivan, T. Sever, et al. // Clin Invest Med. 2010. Apr 1; 33 (2): E85.

359. Association of beta-defensin-1 gene polymorphisms with Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis / R. Tesse, F. Cardinale, T. Santostasi, et al. // Genes Immun. 2008. 9 (1). P. 57-60.

360. Association of CCL5 and CCR5 gene polymorphisms with periodontitis in Taiwanese / Y.S. Shih, E. Fu, M.M. Fu, et al. // J Periodontol. 2014. Nov; 85 (11). P. 1596-602.

361. Association of cytokines, high sensitive C-reactive protein, VEGF and beta-defensin-1 gene polymorphisms and their protein expressions with chronic periodontitis in the Chinese population / Y. Tian, J.L. Li, L.Hao, et al. // Int J Biol Markers. 2013. Apr. 23; 28 (1): 100-7. doi: 10.5301/jbm.5000010.

362. Association of human T lymphotropic virus 1 amplifikation of periodontitis severity with altered cytokine expression in response to a standard periodontopathogen infection / G.P. Garlet, S.P. Giozza, E.M. Silveia, et al. // Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 50. № 3. P.11-18.

363. Association of IL-8 (-251 a/t) gene polymorphism with clinical parameters and chronic periodontitis / H. Khosropanah, E.K. Sarvestani, A. Mahmoodi, et al. // J Dent (Tehran). 2013. May; 10(4): 312-8.

364. Association of interleukin-1 α (-889) gene polymorphism in patients with generalized aggressive and chronic periodontitis / K. Puri, M. Chhokra, V. Dodwad, et al. // Dent Res J (Isfahan). 2015. Jan-Feb; 12(1):76-82.

365. Association of interleukin-1 gene variations with moderate to severe chronic periodontitis in multiple ethnicities / X. Wu, S. Offenbacher, N.J. López, et al. // J Periodontal Res. 2015. Feb; 50 (1): 52-61. doi: 10.1111/jre.12181. Epub 2014. Apr. 2.

366. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with generalized aggressive periodontitis in an Iranian population / H. Baradaran-Rahimi, M. Radvar, H.R. Arab, et al. // J Periodontol. 2010. Sep; 81(9): 1342-6. doi: 10.1902/jop.2010.100073.

367. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis / S.M. Jaradat, K.T. Ababneh, S.A. Jaradat, et al. // Oral Dis. 2012. Apr; 18(3): 271-9. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01872.x.

368. A study of association between the interleukin-1 single nucleotide polymorphism and risk of chronic periodontitis among the Hui and Dongxiang minorities in Gansu province / L. Yang, X. Xie, L. Ma, et al. // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2011. Aug; 29 (4): 365-8.

369. A systematic review of the preventive effect of oral hygiene on pneumonia and respiratory tract infection in elderly people in hospitals and nursing homes: Effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials / P. Sjogren, E.Nilsson, M. Forsell, et al. // J. Am. Geriatr. Soc. 2008. Vol. 56. P. 2124-2130.

370. Ayazi, G. Analysis of interleukin-1 β gene polymorphism and its association with generalized aggressive periodontitis disease / G. Ayazi, M. Pirayesh, K. Yari // Med SciMonit. 2015. Jun 3; 21:1617-24. doi: 10.12659/MSM.894402.

371. Bacterial plurality as a general mechanism driving persistence in chronic infections / G.D. Ehrlich, F.Z. Hu, K. Shen, et. al. // Clin Orthop Relat Res. 2005. 437: 20-4.

372. Beta-defensin-2 genomic copy number variation and chronic periodontitis / Jaradat S.W., Hoder-Przyrembel C., Cubillos S., et al. // J Dent Res. 2013. Nov; 92(11): 1035-40. doi: 10.1177/0022034513504217.

373. Boles, B.R. Self-generated diversity produced “insurance effects” in biofilm communities / B.R. Boles, M. Thoendel, P.K. Singh // Proc Natl Acad Sci USA. 2004. 101(47): 16630-5.

374. Cementoblast gene expression is regulated by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide partially via toll-like receptor-4/MD-2 / F.H. Nociti, et al. // J Dent Res. 2004. 83. P. 602-607.

375. Chapple, I.L. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases / I.L. Chapple, R. Genco // J. Periodontol. 2013. Vol. 84. Suppl. 4. S. 106-112.

376. Chapple, I.L. Manifesto for a paradigm shift: periodontal health for a better life / I.L. Chapple, N.H. Wilson // Br. Dent. J. 2014. Vol. 216. № 4. P. 159-162.

377. Chapple, I.L. Working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases / I.L. Chapple, R. Genco // J. Periodontol. 2013. Vol. 84. Suppl. 4. S. 106-112.

378. Characteristics of cellular composition of periodontal pockets / P. Hasiuk, N. Hasiuk, D. Kindiy, et al. // Interv Med Appl Sci. 2016. № 8 (4). C. 172-177.

379. Chemokine in inflamed periodontal tissues activates healthy periodontal-ligament stem cell migration / J.S. Lee, J.B. Lee, J.K. Cha, et al. // J Clin Periodontol. 2017. Feb 16. doi: 10.1111/jcpe.12710.

380. Clark, D. Aggressive periodontitis: The unsolved mystery / D. Clark, M. Febbraio, L. Levin // Quintessence Int. 2017; 48(2):103-111. doi: 10.3290/j.qi.a37387.

381. Clinical and microbiological efficacy of 3% satranidazole gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial / N. Priyanka, N. Kalra, S. Saquib, et al. // Contemporary Clinical Dentistry. 2015. Vol. 6. № 3. P. 364-370.

382. Clinical application of human β -defensin and CD14 gene polymorphism in evaluating the status of chronic inflammation / W.T. Loo, L.J. Bai, C.B. Fan, et al. // J Transl Med. 2012. Sep 19; 10Suppl 1:S9. doi: 10.1186/1479-5876-10-S1-S9.

383. Clinical evaluation of periodontal-orthodontic treatment in patients with aggressive periodontitis and malocclusion / X. Shen, J. Shi, L. Xu, et al. // Beijing Da Xue Xue Bao. 2017. Feb. 18; 49 (1): 60-66. Chinese.

384. Clinical influence of different intracanal medications on Th1-type and Th2-type cytokine responses in apical periodontitis / F.C. Martinho, G.G. Nascimento,

F.R. Leite, A.P. Gomes, L.F. Freitas, I.C. Camões // J Endod. 2015 Feb;41(2):169-75. doi: 10.1016/j.joen.2014.09.028. Epub 2014 Nov 11.

385. Colby Hunter, M. Datasets used to discover the microbial signatures of oral dysbiosis, periodontitis and edentulism in humans / M. Colby Hunter, A.E. Pozhitkov, P.A. Noble // Data Brief. 2016. Nov. 19; 10: 30-32.

386. Common genetic risk variants of TLR2 are not associated with periodontitis in large European case-control populations / G.M. Richter, C. Graetz, P. Pohler, et al. // J Clin Periodontol. 2012. Apr; 39 (4): 315-22. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01846.x.

387. Contrasting responses of human gingival and periodontal ligament fibroblasts to bacterial cell-surface components through the CD14/Toll-like receptor system / J. Hatakeyama, et al. // Oral Microbiol Immunol. 2003. 18. P. 14-23.

388. Correlation of Toll-like receptor 4, interleukin-18, transaminases, and uric acid in patients with chronic periodontitis and healthy adults / S. Banu, N.R. Jabir, R. Mohan, et al. // J Periodontol. 2015. Mar; 86(3). P.431-9.

389. Corrigendum to "A novel method of sampling gingival crevicular fluid from a mouse model of periodontitis" (J Immunol Methods 438 (2016) 21-25) / S. Matsuda, A. Movila, M. Suzuki, et al. // J Immunol Methods. 2017. Feb; 441:72. doi: 10.1016/j.jim.2017.01.004.

390. Cullinan, M.P. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? / M.P. Cullinan, G.J. Seymour // Periodontol. 2000. 2013. Vol. 62 (1). P. 271-286.

391. Dietary supplementation with low-dose omega-3 fatty acids reduces salivary tumor necrosis factor- α levels in patients with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical study / I. Keskiner, I. Saygun, V. Bal, et al. // J Periodontal Res. 2017. Feb 8. doi: 10.1111/jre.12434.

392. Dietrich, T. Associations between periodontal diseases and systemic disease: evaluating the strength of the evidence / T. Dietrich, R.I. Garcia // J. Periodontol. 2005. 76:3175-84. DNA Cell Biol. 2013 Jul; 32(7): 409-13.

393. Different contribution of BRINP3 gene in chronic periodontitis and peri-implantitis: a cross-sectional study / P.L. Casado, D.P. Aguiar, L.C. Costa, et al. // BMC Oral Health. 2015 Mar 11; 15:33. doi: 10.1186/s12903-015-0018-6.

394. Differential Expression and Roles of Secreted Frizzled-Related Protein 5 and the Wingless Homolog Wnt5a in Periodontitis / T. Maekawa, P. Kulwattanaporn, K. Hosur, et al. // J Dent Res. 2017. Jan. 1: 22034516687248. doi: 10.1177/0022034516687248.

395. Dosseva-Panova V.T. Subgingival microbial profile and production of proinflammatory cytokines in chronic periodontitis / V.T. Dosseva-Panova, C.L. Popova, V.E. Panov // Folia Med (Plovdiv). 2014. Jul-Sep; 56 (3). P. 152-60.

396. Effects of glucocorticoid-induced osteoporosis on bone tissue of rats with experimental periodontitis / L.H. Sousa, E.V. Moura, A.L. Queiroz, et al. // Arch Oral Biol. 2017. Jan. 20; 77: 55-61. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.01.014.

397. Effects of periodontal treatment on primary sjögren's syndrome symptoms / L.M. Ambrósio, E.S. Rovai, B.N. França, et al. // Braz Oral Res. 2017. Jan 16; 31(0):e8. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0008.

398. El-Shinnawi, U. Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: response to treatment / U. El-Shinnawi, M. Soory // Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov. 2013. Vol. 7, Iss. 3. P. 169-188.

399. Enhancement of Anti-Inflammatory and Osteogenic Abilities of Mesenchymal Stem Cells via Cell-to-Cell Adhesion to Periodontal Ligament-Derived Fibroblasts / K. Suzuki, N. Chosa, S. Sawada, et al. // Stem Cells Int. 2017. Jan. 12. Article ID 3296498, 12 p.

400. Erratum to: Effect of non-surgical periodontal treatment on transferrin serum levels in patients with chronic periodontitis / A. Shirmohammadi, M.T. Chitsazi, M. Faramarzi, et al. // J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2016. Fall; 10 (4): 280. doi: 10.15171/joddd.2016.044.

401. Erratum to: Outcomes of implant therapy in patients with a history of aggressive periodontitis. A systematic review and meta-analysis / C. Theodoridis,

A. Grigoriadis, G. Menexes, et al. // Clin Oral Investig. 2017. Feb. 9. doi: 10.1007/s00784-017-2060-z.

402. Eskandari-Nasab, E. Meta-Analysis of Risk Association Between Interleukin-17A and F Gene Polymorphisms and Inflammatory Diseases / E. Eskandari-Nasab, M. Moghadampour, A. Tahmasebi // J Interferon Cytokine Res. 2017. Feb 10. doi: 10.1089/jir.2016.0088.

403. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease – scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature / M. Sanz, F.D’Aiuto, J. Deanfield, et al. // European Heart J. Supplements. 2010. Vol. 12. Issue suppl. B. P. B3-B12.

404. Evaluation of IL-8 gene polymorphisms in patients with periodontitis in Hamedan / B. Houshmand, M. Hajilooi, A. Rafiei, et al. // Iran Dent Res J (Isfahan). 2012. Jul; 9 (4): 427-32.

405. Evaluation of mRNA expression of the transcription factors of Th1 and Th2 subsets (T-bet and GATA-3) in periodontal health and disease - A pilot study in south Indian population / N. Rajesh, K.V. Arun, T.S. Kumar, K.K. Reddy, S. Alamelu, B.R. Reddy // J Indian Soc Periodontol. 2015 Nov-Dec;19(6):624-7. doi: 10.4103/0972-124X.164748.

406. Expression, polymorphism and methylation pattern of interleukin-6 in periodontal tissues / F.A. Stefani, M.B. Viana, A.C. Dupim, et al. // Immunobiology. 2013. Jul; 218 (7): 1012-7. doi: 10.1016/j.imbio.2012.12.001. Epub 2012 Dec 13.

407. Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia / Y. Soga, Y. Yamasuji, C. Kudo, et al. // Support. Care Cancer. 2009. Vol. 17 (5). P. 581-587.

408. Fine-tuning of Th17 Cytokines in Periodontal Disease by IL-10 / S. Moretti, L. Bartolommei, C. Galosi, et al. // J Dent Res. 2015. Jun. 19. pii: 0022034515591790.

409. Formulation, in-vitro characterization and clinical evaluation of curcumin in-situ gel for treatment of periodontitis / M.M. Nasra, H.M. Khiri, H.A. Hazzah, et al. // *Drug Deliv.* 2017. Nov; 24(1): 133-142. doi: 10.1080/10717544.2016.1233591.

410. Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis : a randomized, placebo-controlled trial / M. Aimetti, F. Romano, N. Guzzi, et al. // *Journal of Clinical Periodontology*. 2012. Vol.39, № 3. P.284-294.

411. Functional Haplotypes in Interleukin 4 Gene Associated with Periodontitis / G. Anovazzi, M.C. Medeiros, S.C. Pigossi, et al. // *PLoS One*. 2017 Jan 23; 12(1): e0169870. doi: 10.1371 /journal.pone.0169870.

412. Gene polymorphism and protein of human pro- and anti-inflammatory cytokines in Chinese healthy subjects and chronic periodontitis patients / W.T. Loo, C.B. Fan, L.J. Bai, et al. // *J Transl Med*. 2012. Sep 19; 10(Suppl 1):S8. doi: 10.1186/1479-5876-10-S1-S8.

413. Gene polymorphisms of TNF- α and IL-1 β are not associated with generalized aggressive periodontitis in an Iranian subpopulation / A.R. Ebadian, M. Radvar, A.J. Tavakkol, et al. // *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2013. Aug. 28; 12(4): 345-51.

414. Genetic analysis of the IL8 gene polymorphism (rs4073) in generalized aggressive periodontitis / D.C. Andia, A. Letra, R.C. Casarin, et al. // *Arch Oral Biol*. 2013 Feb; 58(2): 211-7. doi: 10.1016 /j.archoralbio. 2012.05.008.

415. Gryg, N. Endogenous intoxication as a risk factor in the complex treatment of generalized periodontitis / N. Gryg // *Современная стоматология*. 2015. № 1 (75). С. 28.

416. Hajeer, A.H. TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications / A.H. Hajeer. // *Microsc Res Tech*. 2000. T. 50 (3). P. 216-28.

417. Hajishengallis, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation / G. Hajishengallis // *Nat Rev Immunol*. 2015. Jan; 15(1). P.30-44.

418. Han, M.X. Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors and risk of periodontitis: Evidence based on 12,793 subjects / M.X. Han, C. Ding, H.M. Kyung // Hum Immunol. 2015. Jun 12. pii: S0198-8859(15)00172-X. doi: 10.1016/j.humimm. 2015.06.006.
419. Harper, M. Cytokine Gene Polymorphisms and Length of Gestation / M. Harper // Obstet Gynecol. 2011. T. 117 (1): 10.
420. Härtel, C. Polymorphisms of genes involved in innate immunity: association with preterm delivery / C. Härtel // Molecular human reproduction. 2004. T. 10 (12). P.911-5.
421. Haynes, W.G. Periodontal disease and atherosclerosis. From dental to arterial plaque / W.G. Haynes, C. Stanford // Thromb. Vasc. Biol. 2003. Vol. 23 (8). P. 1309-1311.
422. Herpes simplex virus type 2 infection during pregnancy is correlated with elevated TLR9 and TNF α expression in cervical cells / L.V. Gankovskaya, O.A. Svitich, V.F. Lavrov, et al. // International Trends In Immunology. 2014. 2. P. 62-66.
423. High frequency of polymorphism Arg753Gln of the Toll-like receptor-2 gene detected by a novel allele-specific PCR / N.W. Schröder, et al. // J Mol Med (Berl). 2003. 81 (6). P.368-72.
424. HLA-DRB and HLA-DQA/HLA-DQB allele and haplotype frequencies in Iranian patients with aggressive periodontitis / M.M. Jazi, G. Solgi, H.A. Roosta, et al. // J Periodontal Res. 2013. Aug; 48(4). P.533-9.
425. Houshmand, B. Influence of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms in periodontitis / B. Houshmand, A. Rafiei, M. Hajilooi // Arch Oral Biol. 2012. Sep; 57 (9): 1218-24. doi: 10.1016/j.archoralbio. 2012.03.002.
426. Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 after stimulation with Porphyromonas gingivalis via toll-like receptor 2 / Y. Kusumoto, et al. // J Periodontol. 2004. 75. P.370-379.

427. IL-1 beta, TNF-alpha, total anioxidative status and microbiological findings in chronic periodontitis treated with fluorescence-controlled Er. YAG laser radiation / A. Dominguez, A. Gomez, A.I. Garcia-Kass, et al. // *Laser Surg. Med.* 2010. Vol.42. № 1. P.4-31.

428. IL1 cluster gene polymorphisms in Macedonian patients with chronic periodontitis / A. Atanasovska-Stojanovska, M. Popovska, D. Trajkov, et al. // *BratislLekListy*. 2013; 114(7): 380-5.

429. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in patients with aggressive periodontitis: effects on GCF, serum and clinic parameters / E. Pirim Gorgun, H. Toker, E.M. Korkmaz, et al. // *Braz Oral Res.* 2017. Jan 16; 31(0): e12. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0012.

430. IL10 -1082, IL10 -819 and IL10 -592 polymorphisms are associated with chronic periodontitis in a Macedonian population / A. Atanasovska-Stojanovska, D. Trajkov, M. Popovska, et al. // *Hum Immunol.* 2012. Jul; 73(7): 753-8. doi: 10.1016/j.humimm.2012.04.009. Epub 2012 Apr 23.

431. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review / M.C. Ferreira, A.C. Dias-Pereira, L.S. Branco-de-Almeida, et al. // *J. Periodontal Res.* 2017. Feb 8. doi: 10.1111/jre.12436.

432. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis / S.N. Papageorgiou, M. Hagner, A.V. Nogueira, et al. // *J Clin Periodontol.* 2017. Jan 24. doi: 10.1111/jcpe.12698.

433. Influence of IL-6 haplotypes on clinical and inflammatory response in aggressive periodontitis / L. Nibali, G. Pelekos, F. D'Aiuto, et al. // *J Oral Microbiol.* 2015. Feb. 19; 7: 26051. doi: 10.3402/jom.v7.26051. eCollection 2015.

434. Integrated metagenomic data analysis demonstrates that a loss of diversity in oral microbiota is associated with periodontitis / D. Ai, R. Huang, J. Wen, et al. // *BMC Genomics.* 2017 Jan. 25; 18 (Suppl 1): 1041. doi: 10.1186/s12864-016-3254-5.

435. Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis / N.Y. Karimbux, V.M. Saraiya, S. Elangovan, et al. // *J. Periodontol.* 2012. Nov; 83(11). P. 1407-19.

436. Interleukin-1 α -899 (+4845) C→T polymorphism increases the risk of chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis of 23 case-control studies / M. Mao, X.T. Zeng, T. Ma, et al. // *Gene*. 2013 Dec 10;532(1):114-9. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.043.

437. Interleukin 4 haplotypes of susceptibility to chronic periodontitis are associated with IL-4 protein levels but not with clinical outcomes of periodontal therapy / G. Anovazzi, L.S. Finoti, S.C. Corbi, et al. // *Mediators Inflamm*. 2014: 185757. doi: 10.1155/2014/185757.

438. Interleukin-8 gene promoter polymorphism (rs4073) may contribute to chronic periodontitis / D.C. Andia, N.F. de Oliveira, A.M. Letra, et al. // *J. Periodontol*. 2011. Jun; 82(6): 893-9. doi: 10.1902 /jop.2010.100513.

439. Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic/aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis based on 14 case-control studies / Q. Zhong, C. Ding, M. Wang, et al. // *Cytokine*. 2012. Oct; 60 (1): 47-54. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.014. Epub. 2012. Jun. 12.

440. Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases / Q. Zhang, B. Chen, F. Yan, et al. // *Biomed Res Int*. 2014. 2. 8483-6.

441. Interleukin 17 receptor gene polymorphism in periimplantitis and chronic periodontitis / M. Kadkhodazadeh, A.R. Ebadian, R. Amid, et al. // *Acta Med Iran*. 2013. Jul. 13; 51 (6): 353-8.

442. Involvement of CD147 in alveolar bone remodeling and soft tissue degradation in experimental periodontitis / D. Yang, R. Liu, L. Liu, et al. // *J Periodontal Res*. 2017. Feb. 15. doi: 10.1111/jre.12435.

443. Jiao, Y. Emerging roles of immunostimulatory oral bacteria in periodontitis development / Y. Jiao, M. Hasegawa, N. Inohara // *Trends Microbiol*. 2014. 22 (3). P.157–163.

444. Kebschull, M. «Gum bug, leave my heart alone!» – epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis / M. Kebschull, R.T. Demmer, P.N. Papapanou // *J. Dent. Res*. 2010. Vol. 89 (9). P. 879-902.

445. Kim, J. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship / J. Kim, S. Amar // *Odontology*. 2006. Vol. 94 (1). P. 10-21.
446. Клініко-патогенетичні підходи до нових способів лікування генералізованого пародонтиту / В.О. Дубина, П.М. Скрипников, Ю.І. Силенко, и др. // *Український стоматологічний альманах*. 2014. № 4.
447. Kvaal, S. Photodynamic treatment of oral lichen planus / S. Kvaal, E. Angell-Petersen, T. Warloe // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2013; 115: 62-70.
448. Lalla E. Periodontal infections and diabetes mellitus: when will the puzzle be complete? / E. Lalla // *J. Clin. Periodontol*. 2007. Vol. 34 (11). P. 913-916.
449. Lamont, R.J. Oral microbiology and immunology / R.J. Lamont, G.N. Hajishengallis, H.F. Jenkinson. Wiley-Blackwell, 2013. 575 p.
450. Levels of high-mobility group box-1 in gingival crevicular fluid in nonsmokers and smokers with chronic periodontitis / Y.C. Lin, C.Y. Wu, L.Y. Chang, et al. // *J Formos Med Assoc*. 2017. Feb 13. pii: S0929-6646(16)30344-8. doi: 10.1016/j.jfma.2017.01.006.
451. Linden, G.J. Periodontal systemic associations: review of the evidence / G.J. Linden, A. Lyons, F.A. Scannapieco // *J. Periodontol*. 2013. Vol. 84. № 4-s. S. 8-19.
452. Maheaswari, R. Toll gates: An emerging therapeutic target / R. Maheaswari, K. Sivasankar, S. Subbarayan // *J Indian Soc Periodontol*. 2014. Nov-Dec; 18(6). P. 686-92.
453. March, R.D. Dental plaque: biological significance of biofilm and community life-style / R.D. March // *J. Clin.Periodontol*. 2005. 32. Suppl. 6: 7-15.
454. Mealey, B.L. AAP-Commissioned review. Diabetes mellitus and periodontal diseases / B.L. Mealey, T.W. Oates // *J. Periodontol*. 2006. Vol. 77 (8). P. 1289-1303.
455. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates / T.G. Khonina, A.P. Safronov, E.V. Shadrina, et al. // *Journal of Colloid and Interface Science*. 2012. 365. P.81-89.

456. Meta-Analysis of Association Between Interleukin-1 β C-511T Polymorphism and Chronic Periodontitis Susceptibility / X.T. Zeng, D.Y. Liu, J.S. Kwong, et al. // J Periodontol. 2015. Jun; 86 (6). P. 812-9.

457. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? / P. Bullon, J.M. Morillo, M.C. Ramirez-Tortosa, et al. // J. Dent. Res. 2009. Vol. 88 (6). P. 503-518.

458. MFG-E8 inhibits periodontitis in non-human primates and its gingival crevicular fluid levels can differentiate periodontal health from disease in humans / T. Kajikawa, F. Meshikhes, T. Maekawa, et al. // J Clin Periodontol. 2017. Feb. 16. doi: 10.1111/jcpe.12707.

459. Microbiological profile of early onset/aggressive periodontitis patients / J.J. Kamma, M. Nakou, R. Gmür, et al. // Oral Microbiol Immunol. 2004. Oct; 19(5): 314-21.

460. Microsatellite GT polymorphism in intron 2 of human Toll-like receptor (TLR) 2 gene and susceptibility to periodontitis / M. Folwaczny, J. Glas, L. Tonenchi, et al. // Clin Oral Investig. 2011. Jun; 15 (3): 435-41. doi: 10.1007/s00784-010-0396-8.

461. MiR146a and MiR499 gene polymorphisms in Iranian periodontitis and peri-implantitis patients / M. Kadkhodazadeh, A.R. Jafari, R. Amid, et al. // J Long Term Eff Med Implants. 2013; 23(1): 9-16.

462. Mitochondrial dysfunction promoted by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis / P. Bullon, M.D. Cordero, J.L. Quiles, et al. // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol. 50 (10). P. 1336-1343.

463. MMP-8 -799 C>T genetic polymorphism is associated with the susceptibility to chronic and aggressive periodontitis in Taiwanese / Y.H. Chou, Y.P. Ho, Y.C. Lin, et al. // J Clin Periodontol. 2011. Dec; 38(12): 1078-84. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01798.x.

464. Molecular diagnostics of periodontitis / I. Korona-Głowniak, R. Siwiec, M. Berger, A. Malm, et al. // Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017. Jan. 28; 71(0): 47-56. doi: 10.5604/17322693.1229820.

465. NAMPT Is an Essential Regulator of RA-Mediated Periodontal Inflammation / D. Kim, G. Lee, Y.H. Huh, et al. // J Dent Res. 2017. Feb. 1: 22034517690389. doi: 10.1177/0022034517690389.

466. New Irradiation Method with Indocyanine Green-Loaded Nanospheres for Inactivating Periodontal Pathogens / Y. Sasaki, J.I. Hayashi, T. Fujimura, et al. // Int J Mol Sci. 2017. Jan 13; 18 (1). pii: E154. doi: 10.3390 / ijms 18010154.

467. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice / E. Lalla, I.B. Lamster, M.A. Hofmann, et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. № 23 (8). P. 1405-1411.

468. Overview of risk factors for periodontal disease and implications for diabetes and cardiovascular disease / R.J. Genco, I. Glurich, V. Haraszthy, et al. // Compend. Contin. Educ. Dent. 2014. Vol. 22. P. 21-23.

469. Palmer, R.J. Coaggregation-mediated interactions of streptococci and actinomyces detected in initial human dental plaque / R.J. Palmer, S. Gordon, J.O. Cisar // J. Bacteriol. 2003. 185 (11): 3400-9.

470. Papapanou, P.N. Periodontitis and atherosclerotic vascular disease: what we know and why it is important / P.N. Papapanou, M. Trevisan // J. Am. Dent. Assoc. 2012. Vol. 143 (8). P. 826-828.

471. PAR-2 expression in the gingival crevicular fluid reflects chronic periodontitis severity / H. Fukushima, V.T. Alves, V.F. Carvalho, et al. // Braz Oral Res. 2017. Jan 26; 31(0): e16. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017. vol. 31.0016.

472. Parodontitis immunotropic therapy in patients with chronic viral and bacterial infections / L.A. Soboleva, R.R. Siakin, E.N. Blinnikova, et al. // Stomatologiya (Mosk). 2010. 89 (3): 20-2.

473. Pathogenic microbes and community service through manipulation of innate immunity / G. Hajishengallis, J.L. Krauss, S. Liang, et al. // Adv Exp Med Biol. 2012. 946. P. 69-85.

474. Patil, B.S. Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimoto's thyroiditis: a systemic review / B.S. Patil, S. Patil, T.R. Gururaj // Niger. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 14 (3). P. 253-261.

475. Peri-implant disease and chronic periodontitis: is interleukin-6 gene promoter polymorphism the common risk factor in a Brazilian population? / P.L. Casado, R. Villas-Boas, W. de Mello, et al. // Dent Res J (Isfahan). 2012. Dec; 9 (Suppl 2): S197-201. doi: 10.4103 /1735-3327.109754.

476. Periodontitis and cardiovascular disease: a review of shared risk factors and new findings supporting a causality hypothesis / M.S. Al-Zahrani, R.A. Kayal, N.F. Bissada // Quint. int. 2006. Vol. 37. №1. P. 11-18.

477. Periodontitis lesions are the main source of salivary cytomegalovirus / S. Sahin, I. Saygun, A. Kubar, et al. // Oral Microbiol Immunol. 2009. Aug; 24 (4): 340-2. doi: 10.1111/j.1399-302X.2009.00528.x.

478. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors / P. Ortiz, N.F. Bissada, L. Palomo, et al. // J. Periodontol. 2009. Vol. 80 (4). P. 535-540.

479. Polymorphic regions in the interleukin-1 gene and susceptibility to chronic periodontitis: a genetic association study / V. Lavu, V. Venkatesan, B. Venkata Kameswara Subrahmanya Lakkakula, et al. // Hum Immunol. 2013. Dec; 74 (12): 1688-95. doi: 10.1016/j.humimm.2013.08.286.

480. Polymorphisms and haplotypes in the interleukin-4 gene are associated with chronic periodontitis in a Brazilian population / G. Anovazzi, Y.J. Kim, A.C. Viana, et al. // J Periodontol. 2010 Mar; 81(3): 392-402. doi: 10.1902/jop.2009.090392.

481. Polymorphisms in the interleukin-10 gene and chronic periodontitis in patients with atherosclerotic and aortic aneurysmal vascular diseases / Z. Armingohar, J.J. Jørgensen, A.K. Kristoffersen, et al. // Int J Oral Maxillofac Implants. 2013. Jan-Feb; 28 (1):35-43. doi: 10.11607 /jomi.2867.

482. Practical methods for handling human periodontal ligament stem cells in serum-free and serum-containing culture conditions under hypoxia: implications for regenerative medicine / D. Murabayashi, M. Mochizuki, Y. Tamaki, et al. // Hum Cell. 2017. Feb. 6. doi: 10.1007/s13577-017-0161-2.

483. Prevalence of IL-1 β +3954 and IL-1 α -889 polymorphisms in the Lebanese population and its association with the severity of adult chronic periodontitis / G. Tawil, F.A. Akl, M.F. Dagher, et al. // J Biol Regul Homeost Agents. 2012. Oct-Dec; 26 (4): 597-606.

484. Pro-inflammatory, Th1, Th2, Th17 cytokines and dendritic cells: a cross-sectional study in chronic periodontitis / G.R. Souto, C.M. Queiroz-Junior, M.H. de Abreu, F.O. Costa, R.A. Mesquita // PLoS One. 2014 Mar 26;9(3):e91636. doi: 10.1371/journal.pone.0091636. eCollection 2014.

485. Quantitative assessment of the associations between interleukin-8 polymorphisms and periodontitis susceptibility / X. Chen, J. Huang, L. Zhong, et al. // J Periodontol. 2015. Feb; 86(2). P. 292-300.

486. Ramírez-García, L. Unveiling and initial characterization of neural crest-like cells in mesenchymal populations from the human periodontal ligament / L. Ramírez-García, R. Cevallos, K. Gazarian // J. Periodontal Res. 2017. Feb 8. doi: 10.1111/jre.12429.

487. Rapid quantitative chairside test for active MMP-8 in gingival crevicular fluid: first clinical data / N. Prescher, K. Maier, S.K. Munjal, et al. // Ann N Y Acad Sci. 2007. Mar; 1098:493-5.

488. Recruitment of bone marrow-derived cells to the periodontal ligament via the stromal cell-derived factor-1/C-X-C chemokine receptor type 4 axis / M. Kaku, M. Kitami, J.M. Rosales Rocabado, et al. // J. Periodontal Res. 2017. Feb. 8. doi: 10.1111/jre.12433.

489. Reismann, P. Study of the Toll-like receptor 4 gene polymorphisms in diseases presenting with subclinical and chronic inflammation / P. Reismann // OrvHetil. 2011. Nov. 13; 152(46): 1855-8. doi: 10.1556/OH.2011.29243.

490. Relationships between High-mobility Group Protein B1 and Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells Concentrations in Gingival Crevicular Fluid and Chronic Periodontitis / M. Paknejad, M. Sattari, Z. Roozbahani, et al. // Iran J Allergy Asthma Immunol. 2016 Oct; 15(5): 381-385.

491. Role of complement in host-microbe homeostasis of the periodontium / G. Hajishengallis, T. Abe, T. Maekawa, et al. // *Semin Immunol.* 2013. Feb; 25 (1). P.65-72.
492. Ryder, M.I. Minimally invasive periodontal therapy for general practitioners / M.I. Ryder, G.C. Armitage // *Periodontol-2000.* 2016. Jun; 71 (1): 7-9. doi: 10.1111/prd.12132.
493. Salivary infectious agents and periodontal disease status / I. Saygun, N. Nizam, I. Keskiner, et al. // *J Periodontal Res.* 2011. Apr; 46 (2): 235-9. doi: 10.1111/j.1600-0765.2010.01335.x.
494. Sara, A.S. Evolutionary Strata on the Mouse X Chromosome Correspond to Strata on the Human X Chromosome / A.S. Sara, K.T. Priscilla // *Genome Res.* 2004. 14: 267-272.
495. Scapoli, L. IL6 and IL10 are genetic susceptibility factors of periodontal disease / L. Scapoli, A. Girardi, A. Palmieri // *Dent Res J (Isfahan).* 2012. Dec; 9 (Suppl 2). S.197–S.201.
496. Seymour, G.J. The hygiene theory of acquired immunity and chronic periodontitis / G.J. Seymour // *J. Periodontol.* 2008. Vol. 79, № 8. P. 1314-1316.
497. Shivaprasad, B.M. Correlation of the interleukin-29 levels in crevicular fluid and plasma with the genetic polymorphism in chronic and aggressive periodontitis patients / B.M. Shivaprasad, A.R. Pradeep // *Arch Oral Biol.* 2015. Jan; 60 (1). P. 37-44.
498. Single or repeated antimicrobial photodynamic therapy as adjunct to ultrasonic debridement in residual periodontal pockets: clinical, microbiological, and local biological effects / V.S. Müller Campanile, C. Giannopoulou, G. Campanile, et al. // *Lasers Med Sci.* 2015. Jan; 30 (1): 27-34. doi: 10.1007/s10103-013-1337-y.
499. SLC23A1 polymorphism rs6596473 in the vitamin C transporter SVCT1 is associated with aggressive periodontitis / T.M. De Jong, A. Jochens, Y. Jockel-Schneider, et al. // *J ClinPeriodontol.* 2014. Jun; 41 (6): 531-40. doi: 10.1111/jcpe.12253.
500. Slots, J. Periodontal herpesviruses: prevalence, pathogenicity, systemic risk / J. Slots // *Periodontol-2000.* 2015. Oct; 69 (1): 28-45. doi: 10.1111/prd.12085.

501. Soheilifar S., Amiri I., Bidgoli M., Hedayatipناه M. Comparison of Periodontal Ligament Stem Cells Isolated from the Periodontium of Healthy Teeth and Periodontitis-Affected Teeth // J Dent (Tehran). 2016 Aug;13(4):271-278.

502. State of the science: chronic periodontitis and systemic health / J. Otomo-Corgel, J.J. Pucher, M.P. Rethman, et al. // J. Evid. Based Dent. Pract. 2012. Vol. 12. Suppl. 3. P. 20-28.

503. Stephaniv, I.V. The effect of «Casdent» dental tincture on the course of generalized periodontitis in rats / I.V. Stephaniv, L.V. Iakovlieva, S.A. Hraschenkova // Клінічна фармація. 2015. Т. 19 № 3. С. 56-61.

504. Stolyar, V. Experimental substantiation of polyvalent oral gel usage for prevention and treatment of periodontal inflammation / V. Stolyar, A. Borysenko, A. Levitsky // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. 2015. № 2 (88). С. 80-84.

505. Study of the association between the interleukin-1 β c.3954C>T polymorphism and periodontitis in a population sample from Bahia, Brazil / S.A. Mendonça, F.G. Teixeira, K.M. Oliveira, et al. // Contemp Clin Dent. 2015. Apr-Jun; 6(2): 176-82. doi: 10.4103/0976-237X.156040.

506. Survival of the Apical Papilla and Its Resident Stem Cells in a Case of Advanced Pulpal Necrosis and Apical Periodontitis / V. Chrepa, B. Pitcher, M.A. Henry, et al. // J Endod. 2017. Feb. 9. pii: S0099-2399(16)30905-0. doi: 10.1016/j.joen.2016.09.024.

507. Taba, M.Jr. Periodontal disease: a genetic perspective / M.Jr. Taba, S.L. Souza, V.C. Mariguela // Braz Oral Res. 2012. 26. Suppl. 1. P. 32-8.

508. TBX21-1993T/C (rs4794067) polymorphism is associated with increased risk of chronic periodontitis and increased T-bet expression in periodontal lesions, but does not significantly impact the IFN- γ transcriptional level or the pattern of periodontopathic bacterial infection Virulence / F. Cavalla, C.C. Biguetti, P.M. Colavite, et al. 2015; 6(3): 293-304. doi: 10.1080/21505594.2015.1029828.

509. Texereau, J. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections / J. Texereau // Clin Infect Dis. 2005. T. 41, Suppl. 7. P. 408-15.

510. Th17 and Th1 Lymphocytes Are Correlated with Chronic Periodontitis / X.T. Chen, L.L. Chen, J.Y. Tan, D.H. Shi, T. Ke, L.H. Lei // Immunol Invest. 2016;45(3):243-54. doi: 10.3109/08820139.2016.1138967. Epub 2016 Mar 28.

511. The association between periodontitis and sleep duration / M. Romandini, G. Gioco, G. Perfetti, et al. // J. Clin Periodontol. 2017. Feb. 17. doi: 10.1111/jcpe.12713.

512. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke / C.E. Dörfer, H. Becher, C.M. Ziegler, et al. // J. Clin. Periodontol. 2004. Vol. 31 (5). P. 396-401.

513. The effect of IL-4 gene polymorphisms on cytokine production in patients with chronic periodontitis and in healthy controls / J. Bartova, P.B. Linhartova, S. Podzimek, et al. // Med SciMonit. 2015. Jun 3; 21: 1617-24. doi: 10.12659/MSM.894402.

514. The association of IL-6 and IL-6R gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population / H.Y. Zhang, L. Feng, H. Wu, et al. // Oral Dis. 2014. Jan; 20 (1): 69-75. doi: 10.1111/odi.12075.

515. The effect of indocyanine green-mediated photodynamic therapy as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A comparative split-mouth randomized clinical trial / S.H. Shingnapurkar, D.K. Mitra, M.S. Kadav, et al. // Indian J Dent Res. 2016. Nov-Dec; 27 (6): 609-617. doi: 10.4103/0970-9290.199598.

516. The Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on HNP1-3 Level in Gingival Crevicular Fluid of Chronic Periodontitis Patients / E. Dolińska, A. Skurska, M. Pietruska, et al. // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2017. Feb 15. doi: 10.1007/s00005-016-0451-5.

517. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: a case-control pilot study / D. Goncalves, F.O. Correa, N.M. Khalil, et al. // J. Clin. Periodontol. 2008. Vol. 35 (9). P. 799-806.

518. The effect of traumatic dental occlusion on the degradation of periodontal bone in rats / D.A. Brandini, M.F. Amaral, W.R. Poi, et al. // Indian J Dent Res. 2016. Nov-Dec.

519. The influence of orthodontic fixed appliances on the oral microbiota: a systematic review / A.O. Freitas, M. Marquezan, C. Nojima Mda, et al. // Dental Press J Orthod. 2014. Mar-Apr; 19(2). P.46-55.

520. The personal human oral microbiome obscures the effects of treatment on periodontal disease / K. Schwarzbarg, R. Le, B. Bharti, et al. // PLoS One. 2014. Jan 29; 9 (1): e86708. doi: 10.1371/journal.pone. 0086708.

521. The role of probiotics in prevention of oral diseases / M. Janczarek, T. Bachanek, E. Mazur, et al. // Postepy Hig Med Dosw (Online). 2016. Jan 4; 70 (0): 850-7.

522. TLR4, NOD1 and NOD2 Mediate Immune Recognition of Putative Newly-Identified Periodontal Pathogens. / J. Marchesan, Y. Jiao, R.A. Schaff, et al. // Mol Oral Microbiol. 2015. Jul .14. doi: 10.1111/omi.12116.

523. Toll-like receptor 9 gene polymorphism in chronic and aggressive periodontitis patients / A. Nipun, W. Shivaraj B.K., Nagaraj, et al. // J Indian Soc Periodontol. 2014. Nov-Dec; 18 (6). P. 723-727.

524. Tonsekar, P.P. Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review / P.P. Tonsekar, S.S. Jiang, G. Yue // Gerodontology. 2017. Feb. 7. doi: 10.1111/ger.12261.

525. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort / C.C. Abnet, Y.L. Qiao, S.M. Dawsey, et al. // Int. J. Epidemiol. 2005. Vol. 34 (2). P. 467-474.

526. Treatment of periodontitis and endothelial function / M.S. Tonetti, F. D'Aiuto, L. Nibali, et al. // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356 (9). P. 911-920.

527. Use of ethanol extracts of Terminalia chebula to prevent periodontal disease induced by dental plaque bacteria / J. Lee, Y.H. Nho, S.K. Yun, et al. // BMC Complement Altern Med. 2017. Feb 16; 17 (1): 113. doi: 10.1186/s12906-017-1619-1.

528. Validation of reported genetic risk factors for periodontitis in a large-scale replication study / A.S. Schaefer, G. Bochenek, T. Manke, et al. // J Clin Periodontol. 2013. Jun; 40 (6): 563-72. doi: 10.1111/jcpe.12092.

529. Valuation of interleukin -1B (+3954) gene polymorphism in patients with chronic and aggressive periodontitis: A genetic association study / S.S. Masamatti, A. Kumar, T.K. Baron, et al. // Contemp Clin Dent. 2012. Apr; 3(2): 144-9. doi: 10.4103/0976-237X.96815.

530. Zelová, H. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances / H. Zelová, J. Hošek // Inflamm Res. 2013. Jul; 62 (7): 641-51. doi: 10.1007/s00011-013-0633-0.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность за помощь в организации и проведении исследований, а также за участие в обсуждении результатов:

- академику, д.м.н., проф., Черешневу В.А., г.н.с. лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии и д.м.н., проф., ЗДН РФ Черешневой М.В., г.н.с. лаборатороии иммунофизиологии и иммунофармакологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН;
- д.м.н., профессору Ганковской Л.В., заведующей кафедрой иммунологии, д.м.н., профессору, член. корр. РАН Свитич О.А. («Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва);
- чл.-корр. РАН, д.м.н., профессору Симбирцеву А.С., директору института «НИИ особо чистых биопрепаратов» (г. Санкт-Петербург);
- академику РАН, д.х.н., профессору Чупахину О.Н. и д.х.н., профессору Хониной Т.Г. «Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского» УрО РАН (Екатеринбург);
- д.м.н., профессору Ларионову Л.П., кафедра фармакологии Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург);
- д.вет.н., профессору Дроздовой Л.И., заведующей кафедрой анатомии и гистологии Уральского государственного аграрного университета (Екатеринбург);
- д.м.н. Мальчикову И.А. «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций»;
- д.ф.-м.н., профессору Жилкину Б.П., Уральский Федеральный университет имени Первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург).

ОПРОСНИК

Ф.И.О. _____

Адрес _____

Дата рождения _____ место рождения _____

Профессия _____

Контактный телефон _____

1. Страдаете ли Вы или (страдали раньше) следующими заболеваниями

Заболевание	Да (сколько раз всего)	За предшествующий год	Ранее (в каком году)	Нет
Гнойничковые высыпания на коже Фурункулез				
Лимфаденит или Периодические увеличения лимфатических узлов				
Орви				
Ларингит Трахеит Бронхит Пневмония				
Фарингит Тонзиллит Стоматит Пародонтит				
Отит				
Синусит: • фронтит • гайморит • этмоидит				
Конъюнктивит Ячмень (хордеолум)				

2. Характер течения заболеваний (острых или обострений хронических)

°C	Менее 36.2	36.3-36.9	37.0-37.5	37.6-38.0	38.1-38.5	38.6 и более
Температура тела						

	До 7 дней	8-14	15-21	22-30	Более 31
Сколько дней?					

Частота острых эпизодов _____

Частота обострений хронических эпизодов _____ год

Продолжительность острых или обострений хронических заболеваний (в днях)

Сколько лет продолжалось (ется) заболевание? _____

С какого возраста заболевание не проявляется или изменило характер течения?

3. С чем связываете дебют заболеваний (начало), подчеркнуть:

- переохлаждение,
- стресс,
- смена климата,
- смена партнера,
- профессиональные вредности,
- не связываю ни с чем,
- другое _____

4. Чем достигалось выздоровление (подчеркнуть):

- прием лекарств (антибиотики, противовирусные) _____
- немедикоментозное лечение (тепло, горчичники, ингаляции, фитотерапия-травмами) _____
- местное лечение (обработка зева, капли в нос, в глаза и др.) _____
- не лечил (проходило само)
- хирургическое лечение в амбулаторных условиях (пункция, удаление зуба, вскрытие абсцесса), другое _____
- комплексное лечение в стационарных условиях (хирургическое, терапевтическое, физиолечение) _____

5. Общее состояние здоровья

5.1. Отметьте, есть ли у Вас следующие заболевания (подчеркнуть):

- Сахарный диабет
- Сердечно-сосудистые (заболевания: аритмия, повышенное давление, пониженное давление, инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, варикозная болезнь), другое _____

-
- Чем купируются приступы? _____
 - Заболевания крови (анемия, нарушение свертываемости крови, кровотечения, тромбоз)
 - Были ли операции на сердце и сосудах, какие? _____

5.2. Какие из перечисленных заболеваний имеются у Вас (*подчеркните*):

- Туберкулез
- Астма бронхиальная
- Эпилепсия
- психические заболевания
- заболевание суставов
- онкологические заболевания
- гепатит (желтуха), какой?
- ВИЧ
- сифилис и другие венерические заболевания
- хронические воспалительные заболевания генитальной области (герпес, молочница, бактериальные и папилломавирусные инфекции), другое _____
- Наследственные заболевания (синдромы)

5.3. Были ли у Вас патологические реакции? ДА / НЕТ

- На медикаменты, на химические препараты (косметика), на продукты питания, на другое _____
- Как проявлялась патологические реакции? (сыпь, отек, одышка, конъюнктивит, ларингит, обструктивный бронхит, диарея), другое _____
- Где локализовалась патологическая реакция? _____

5.4. Страдаете ли Вы аллергическими заболеваниями? ДА / НЕТ

- атопический дерматит,
- риноконъюнктивит,

- поллиноз,
- бронхиальная астма,
- отек Квинке,
- пищевая аллергия,
- лекарственная непереносимость
- другое _____

5.5. Находитесь ли Вы под наблюдением врача? ДА / НЕТ

- Фтизиатра
- Отоларинголога (ЛОР)
- Пульмонолога
- Гастроэнтеролога
- Уролога, андролога
- Проктолога
- Гинеколога
- Эндокринолога
- Нефролога
- Аллерголога
- Гематолог
- Иммунолога
- Ревматолога
- Невролога
- Нарколога
- Венеролога
- Психиатра

Если да, то по какой причине? _____

Другие дополнительные сведения _____