

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ОДОЛЬСКИЙ**  
**Аркадий Вячеславович**

**ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА  
И ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА**  
**(клинико-экспериментальное исследование)**

14.01.14 – стоматология  
14.03.03 – патологическая физиология

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

Научные руководители:  
доктор медицинских наук,  
профессор С.В. Сирак,  
доктор медицинских наук,  
профессор Е.В. Щетинин

Ставрополь – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>Глава 1. Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта (обзор литературы) .....</b>	<b>17</b>
1.1. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний тканей пародонта .....	17
1.2. Использование лабораторных животных для моделирования и изучения патогенеза воспалительных заболеваний тканей пародонта .....	27
1.3. Общие принципы терапии воспалительных заболеваний пародонта ...	29
1.4. Резюме .....	32
<b>Глава 2. Материал и методы исследования .....</b>	<b>34</b>
2.1. Общая характеристика проведенных исследований .....	34
2.2. Материалы и методы экспериментальной части исследования .....	36
2.3. Материал и методы лабораторной части исследований (биохимические, микробиологические, иммунологические, гистологические) .....	39
2.4. Материалы и методы клинической части исследования .....	42
2.5. Материалы и методы рентгенологической части исследований .....	47
2.6. Материал и методы статистической обработки данных .....	47
<b>Глава 3. Нарушение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза при экспериментальном моделировании воспаления тканей пародонта .....</b>	<b>49</b>
3.1. Состояние систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальном гингивите без лечения и при применении экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата .....	51

3.2. Состояние систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальном пародонтите без лечения и при применении экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата .....	52
3.3. Резюме .....	56
<b>Глава 4. Изменение состояния защитных ферментативных систем при экспериментальном моделировании воспаления тканей пародонта .....</b>	<b>57</b>
4.1. Изучение кислотно-щелочного состояния артериальной крови крыс при экспериментальном гингивите, пародонтите и пародонтозе, а также в условиях применения экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата .....	58
4.2. Изучение защитных ферментативных систем при экспериментальном гингивите и пародонтите и при условии применения экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата .....	61
4.3. Резюме .....	63
<b>Глава 5. Исследование иммунного статуса крыс при экспериментальном моделировании воспаления тканей пародонта .....</b>	<b>65</b>
5.1. Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном гингивите и пародонтите и в условиях применения экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата .....	67
5.2. Определение уровня противо- и провоспалительных цитокинов в крови и их соотношение при экспериментальном воспалении пародонта и в условиях применения экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата .....	70
5.3. Резюме .....	73

<b>Глава 6. Влияние глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на динамику репаративных процессов при экспериментальном моделировании воспаления тканей пародонта .....</b>	<b>74</b>
6.1. Патогистоморфологическое исследование тканей пародонта при моделировании экспериментального гингивита .....	74
6.2. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на синтез нуклеиновых кислот в тканях пародонта при моделировании воспалительного процесса в экспериментальных условиях .....	84
6.3. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на биохимические показатели сыворотки крови и ткани пародонта при моделировании воспалительного процесса в экспериментальных условиях .....	87
6.4. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на выраженность клинических признаков при моделировании экспериментального гингивита .....	91
6.5. Резюме .....	92
<b>Глава 7. Клиническая оценка динамики пародонтологических индексов на фоне проводимой терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта .....</b>	<b>94</b>
7.1. Результаты исследования гигиенического состояния полости рта у пациентов до и после проводимой терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта .....	95
7.2. Противовоспалительная эффективность проводимой терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта в основной и контрольной группах .....	98
7.3. Определение состояния тканей пародонта с использованием папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) .....	100

7.4. Индексная оценка эффективности лечения гингивита и пародонтита .....	104
7.5. Клиническая оценка эффективности терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта с помощью пародонтального индекса (PI) и упрощенного индекса гигиены (API) .....	108
7.6. Резюме .....	119
<b>Заключение</b> .....	120
<b>Выводы</b> .....	125
<b>Практические рекомендации</b> .....	127
<b>Список сокращений</b> .....	128
<b>Список литературы</b> .....	129
<b>Приложения</b> .....	159

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Воспалительные заболевания пародонта остаются одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии. В настоящее время наблюдается увеличение числа больных с воспалением мягких тканей пародонта с преобладанием в их структуре генерализованных форм гингивита и пародонтита (А.И. Грудянов, 2015; С.В. Трефильева, 2016; F. Loom, 2015; A. Hagman-Gustafsson, 2015). По данным ВОЗ более 80 % населения страдают заболеваниями пародонта, приводящих к потере зубов, появлению очагов хронической инфекции в полости рта, снижению реактивности организма, микробной сенсибилизации и других расстройств (Е.С. Довбнева, 2011; Л.Ю. Орехова, 2012, 2015; F.A. Roberts, 2014; M.A. Collins, 2015).

В течение последних лет наряду с известными концепциями патогенеза воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта значительное внимание уделяется активации свободнорадикального окисления липидов, изменению иммунного статуса, цитокинового дисбаланса и как следствие, состояния защитных ферментативных систем пародонта. Однако исследования указанных процессов в условиях воспалительных заболеваний пародонта носят фрагментарный, противоречивый характер, не носят системного характера и не создают целостного представления, следовательно, требуют дальнейшей разработки и уточнения.

Усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют определяющую роль в патогенезе многих болезней человека, в том числе при воспалительных поражениях тканей пародонта. В нормальных условиях процессы окисления и восстановления сбалансированы, но в случае увеличенного поступления ксенобиотиков, истощения депо антиоксидантов, нерационального питания и других негативных воздействий возникает окислительный стресс, для которого характерным является нарушение прооксидантного и антиоксидантного баланса с преобладанием первого и

развитием оксидативных нарушений (Н.А. Голева, 2011; З.Н. Галеева, 2012; А.Р. Горкунова, 2014; Е.С. Алексеева, 2015; А. Husseini, 2013; М.С. Downey, 2016).

Данные об участии ПОЛ в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта указывают на целесообразность использования антиоксидантов (АО) наравне с некоторыми другими биорегуляторами в комплексной терапии этих болезней, поэтому в последние годы все шире используют АО для стабилизации клеточных мембран и улучшения репаративных процессов.

Особый интерес ученых вызывает глюкозамин и хондроитин – распространенные хондропротекторы, которые положительно влияют на метаболизм хрящевой ткани. В комбинации препараты стимулируют синтез коллагена и протеогликанов, регенерацию хрящевой и соединительной ткани, снижают сосудоразрушающее и мембраногенное действие интерлейкинов (М.В. Локтионова, 2009; Е.С. Ващенко, 2011; Т. Kameda, 2012). Иначе говоря, эти вещества представляют собой своеобразные «катализаторы» регенерации. Есть данные о том, что глюкозамин, оказывая антирадикальное, обладает противовоспалительным и антидегенеративным действием, стимулирует активность антиоксидантных ферментов, связывает металлы (Ю.Н. Пугина, 2009; А. Johannsen, 2012). Он действует как прямой, так и косвенный АО, то есть является универсальным, что обусловлено его свойством растворяться как в воде, так и в липидах, распределяясь во все ткани и среды (Е.А. Компанцев, 2011; С.А. Фролов, 2011; К.А. Силантьева, 2013; И.В. Вахрушев, 2014; М. Radial-Molina, 2014; D.E. Tolman, 2014). Несмотря на то, что потенциал глюкозамина и хондроитина продемонстрирован многими учеными при патологии опорно-двигательного аппарата, включая артриты и артрозы, сфера их применения в клинической практике весьма ограничена.

**Степень разработанности темы.** При прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта задействованы экзогенные и эндогенные факторы, состав и свойства слюны, микрофлора, скорость

образования зубного камня. Иммуные и гормональные факторы также играют важную роль в запуске механизма развития тяжелых форм воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что любая лекарственная терапия, как часть лечебно-профилактического комплекса воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта, должно быть направлено на все звенья патологического процесса. При лечении данной патологии наиболее значимым и актуальным является использование таких средств, которые помимо выраженного противовоспалительного действия, могут усиливать процессы регенерации в околозубочном аппарате зубного ряда, а также влиять на нео- ангио- и остеогенез тканей, пострадавших в результате болезни.

Есть данные о том, что основой для существенного расширения области применения глюкозамина являются в первую очередь его общие хондропротекторные свойства в отношении тех органов и тканей организма человека, которые опосредуют механизмы антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия (С.В. Сирак, 2010, 2015; А.С. Смирнов, 2016; G. Johannsen, 2015). Фармакологическая активность глюкозамина гидрохлорида способствует активизации регенераторных и анаболических процессов в соединительной и других видах тканей. Прием глюкозамина ускоряет некоторые биосинтетические процессы в тканях, что приводит к существенному сокращению сроков восстановления соединительной ткани после ее повреждения в результате воздействия физических или химических факторов (А.Н. Кудрин, 2012; В.С. Щербаков, 2015; А. Westergren, 2016). Еще одно важное направление протекторного действия глюкозамина – ингибирование активности лизосомальных ферментов, разрушающих соединительнотканые компоненты. При наличии хронических воспалительных и дистрофических процессов в соединительной ткани данное свойство глюкозамина проявляется особенно отчетливо, поскольку последний способен стимулировать построение коллагеновых волокон и межклеточного

матрикса, инициировать ускорение пролиферации хондроцитов и других клеток соединительной ткани, усиливать их биосинтетическую активность, повышая уровень сосудистой микроциркуляции в соединительной ткани (Ю.И. Широков, 2011; Е.А. Кузнецова, 2012; Е.А. Полянская, 2014; М.Н. Frank, 2013; В.М. Hacker, 2015).

Вместе с этим, существующая информация о возможностях глюкозамина при оценке обменных процессов в соединительной ткани принадлежит, главным образом, только хрящевой ткани: применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата в терапии воспалительных заболеваний пародонта в отечественной и зарубежной научной литературе практически не обсуждалось.

На основании анализа литературных данных выявлены различные взгляды на рассматриваемые проблемы, причем углубленные базисные данные о возможности разработки и внедрения новых методов лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта, отсутствуют.

Таким образом, изучение роли и определение места глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата и их комбинации в патогенезе воспаления тканей пародонта позволит обосновать дополнения к классической схеме лечения с целью предотвращения рецидивов заболевания, преждевременной потере зубов, снижению качества жизни, что обуславливает своевременность и актуальность выполненных исследований.

**Цель исследования** – повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта путем клинико-экспериментального обоснования применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата.

**Задачи исследования:**

1. Дать оценку влияния экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на биохимические показатели сыворотки крови и ткани пародонта при экспериментальном воспалении.

2. Исследовать влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на синтез нуклеиновых кислот при экспериментальном гингивите и пародонтите.

3. Изучить показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также определить уровень цитокинов в крови при экспериментальном воспалении тканей пародонта.

4. Установить влияние глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на динамику репаративных процессов при воспалительных заболеваниях тканей пародонта.

5. Оценить динамику изменения клинических пародонтологических индексов на фоне проводимой терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта.

6. По результатам экспериментального исследования и клинического применения обосновать регламент применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

**Научная новизна исследования.** Впервые изучены нарушения прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза при экспериментальном воспалении мягких тканей пародонта и в условиях применения экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата. Установлено, что в патогенезе гингивита и пародонтита существенную роль играет активация процессов ПОЛ и нарушение механизмов антиоксидантной защиты. Применение ГГХС при экспериментальном гингивите и пародонтите приводит к нормализации антиоксидантно-прооксидантного равновесия и является перспективным средством для лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Впервые установлено, что при экспериментальном воспалении пародонта возникает метаболический ацидоз со снижением рН и сдвигом буферных оснований в кислую сторону, как ответ на повреждающее действие кислых гликозидаз, активность которых при гингивите и пародонтите значительно

увеличивается. Доказана роль ГГХС в патогенезе экспериментального воспаления пародонта, которая заключается в нормализации кислотно-щелочного равновесия и мобилизации защитных механизмов тканей пародонта, направленных на реализацию антимикробной функции в полости рта, за счет антиглюкуро니다зной и пероксидазной активности.

Впервые исследованы изменения иммунного гомеостаза при экспериментальном воспалении мягких тканей пародонта и условий коррекции экзогенным ГГХС: установлено, что развитие пародонтита возникает на фоне изменений как клеточного, так и гуморального звеньев общего иммунного статуса. Определено соотношение противо- и провоспалительных цитокинов в крови при экспериментальном воспалении тканей пародонта и в условиях применения ГГХС. Установлено, что местный воспалительный процесс в пародонте обеспечивает появление цитокинового дисбаланса, который заключается в повышении уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -ИФН), и достоверного снижения продукции противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты диссертационной работы существенно расширяют научные представления о механизмах развития воспалительных заболеваний тканей пародонта и свидетельствуют о том, что устранение патологических изменений, связанных с нарушением прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, следует считать одним из патогенетических подходов в лечении гингивита и пародонтита. Использование глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата уменьшает активность процессов ПОЛ и поддерживает иммунный гомеостаз, оказывая противовоспалительное действие.

Патогенетически обоснована целесообразность применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта, эффективность экспериментально подтверждена положительным влиянием ГГХС на динамику репаративных процессов в тканях пародонта.

Полученные в работе данные могут быть использованы при разработке новых подходов и способов фармакологической коррекции воспалительных заболеваний пародонта.

**Методология и методы исследования.** Настоящее исследование выполнено в категориальных полях стоматологии и патологической физиологии с использованием целевого междисциплинарного интегративного подхода, целиком опирающегося на современные методы экстраполяции данных и научного прогнозирования. Научное исследование выполнено в дизайне многоцентрового научного подхода по методике сравнения. При формировании основной и контрольной группы экспериментальных животных, использовался прогностический уклон с физическим моделированием воспалительного поражения тканей пародонта. Все экспериментальные модели, разработанные лично автором, отвечают необходимым для подобных научных исследований требованиям, включая простоту выполнения и воспроизводимость, ингерентность и адекватность. В соответствии с разработанным автором дизайном научной работы методом структуризации проводились сбор и обработка данных при обобщении результатов исследования. Объектом исследования являлись механизмы развития и патогенетическая коррекция экспериментально смоделированного воспаления мягких тканей пародонта. В качестве предмета исследования при экспериментальном воспалении тканей пародонта рассматривалось состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, ферментативной защитной системы пародонта и иммунного статуса. Используются методы экспериментального моделирования, лабораторные, морфологические, гистологические, иммуногистохимические, клинические, биохимические, функциональные, электронно-микроскопические и статистические методы исследования.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной и ферментативной защитной системы, а также иммунного статуса при экспериментальном моделировании воспаления тканей пародонта.
2. Показатели ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4, при применении экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата в условиях экспериментального пародонтита.
3. Влияние ГГХС на биохимические показатели сыворотки крови и ткани пародонта при моделировании воспалительного процесса в экспериментальных условиях.
4. Противовоспалительная эффективность терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта с использованием ГГХС по данным пародонтальных индексов.
5. Динамика уровня гигиены полости рта и сроки ремиссии воспалительных заболеваний тканей пародонта у больных в контрольной и основной группе в зависимости от типа проводимого лечения.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность проведенного исследования определяется формированием достаточного количества клинических ( $n = 154$ ) и экспериментальных ( $n = 130$ ) наблюдений, наличием групп сравнения, использованием современных методов диагностики, патофизиологического, биохимического и иммуногистохимического исследований, обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Эксперимент на животных проведен с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011), в соответствии с принципами надлежащей лабораторной

практики (Национальный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009) и положительным заключением этического комитета СтГМУ № 32 от 12.02.2014. Исследование осуществлено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации для ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по осуществлению научных исследований и разработок по теме: «Ткани пародонта в регенерации и иммуномодуляции» от 14.01.2014 № 302/09. В результате поэтапного финансирования научной работы, которая легла в основу диссертационного исследования, автором получены новые сведения о морфофункциональных и патофизиологических механизмах регенерации тканей пародонта, что позволило внедрить их в учебный и лечебный процесс.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на научных форумах: «Современные проблемы амбулаторной хирургической стоматологии» (г. Ростов-на-Дону, 2012 г), VII Всероссийском научном форуме с международным участием «Морфология 2013» (г. Москва, 2013), XV итоговой (межрегиональной) научной конференции молодых ученых (Ставрополь, 2014); I International Symposium «Age of Regenerative Medicine» on Proliferation and Differentiation of human ecto-mesenchymal Stem Cells from Human Palate evaluated in vitro and ex vivo (Stavropol, 11.11. 2014); II International Symposium «Age of Regenerative Medicine» on Proliferation and Differentiation of human ecto-mesenchymal Stem Cells from Human Palate evaluated in vitro and ex vivo (Stavropol, 13–18.05.2015); VI Открытой международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Москва, 22–25.11.2016).

Апробация диссертации проведена на объединенном заседании сотрудников кафедры стоматологии, патологической физиологии, нормальной физиологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 8 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

**Личный вклад автора.** Автором лично определена цель и задачи исследования, проведен тематический патентно-информационный поиск, анализ научной литературы по проблеме исследования. Под руководством научных руководителей выполнялись экспериментальные и лабораторные исследования, патентный поиск, выполнение лечебных мероприятий. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов, написаны все главы работы, сформулированы выводы и практические рекомендации. В публикациях, написанных в соавторстве, другим авторам принадлежит консультативная помощь. Вклад в проведенное исследование составляет 90 %. Личный вклад автора при оформлении публикаций по теме диссертации составляет 70 %.

**Реализация результатов исследования.** Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе государственных и частных учреждений, в том числе стоматологической поликлинике № 1 г. Ставрополя, стоматологической поликлинике г. Михайловска, стоматологических отделениях центральных районных больниц городов Буденновск и Ипатово Ставропольского края, в частных стоматологических клиниках «Фитодент» и «Полет». Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии, нормальной физиологии, стоматологии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, терапевтической стоматологии, стоматологии детского возраста Ставропольского государственного медицинского университета.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, заключения, списка литературы и приложений, содержит 23 таблиц, иллюстрирована 36 рисунками и микрофотографиями. Указатель литературы содержит 259 источников, из них 150 отечественных и 109 зарубежных авторов. Диссертационное исследование выполнено в Ставропольском государственном медицинском университете на кафедрах:

– «Стоматологии» в рамках отраслевой научно-исследовательской программы № 22 «Стоматология». Номер государственной регистрации: 05506863178.

– «Патологической физиологии» в рамках НИОКР «Индивидуальная реактивность и вариативность патологических состояний и фармакологического эффекта». Номер государственной регистрации: 01201355201.

**Глава 1.**  
**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА**  
**И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**  
**ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА**  
**(обзор литературы)**

**1.1. Современные аспекты этиологии и патогенеза**  
**воспалительных заболеваний тканей пародонта**

Медицинский термин «болезни пародонта» объединяет широкий спектр патологических изменений тканей пародонта. Чаще всего эти заболевания протекают в форме гингивита или пародонтита, которые относятся к наиболее распространенным инфекциям человека. Индуцированный зубной бляшкой гингивит – наиболее частое заболевание десен [6, 17, 65, 92, 187]. Оно проявляется обратимым воспалением краевой ткани пародонта вблизи бляшки. Тяжесть и продолжительность гингивита зависит от факторов, влияющих на взаимоотношение бактерий и макроорганизма, например эндокринных изменений в период полового созревания, во время беременности или при сахарном диабете, применения лекарственных средств, истощения. Структуры, удерживающие зуб в лунке, при гингивите не разрушаются, хотя он может сопутствовать деструкции [3, 22, 49, 71, 97, 132, 144, 250].

Таким образом, пародонтит – это инфекционно-воспалительный процесс, характеризующийся прогрессирующей деструкцией пародонтальной связки и костной ткани альвеолы, приводящей к выпадению зубов. Пародонтит вызывают бактерии зубной бляшки. По мнению McGregor et al (2014), необходимо различать две формы пародонтита, не связанные с другими заболеваниями – хронический и агрессивный пародонтит, которым посвящено большинство исследований по изучению патогенеза. Третья

форма пародонтита возникает на фоне системных заболеваний, чаще всего генетических или гематологических, например лейкоза или нейтропении, значительно снижающих устойчивость к бактериальным инфекциям [19, 55, 79, 118, 147, 199, 217].

Хронический пародонтит – самая частая форма воспалительного заболевания тканей пародонта. Чаще им болеют взрослые, хотя он может возникать и у детей. Характерным диагностическим признаком этой формы является соответствие тяжести заболевания и выраженности местных факторов, связанных с образованием бляшек или зубного камня на поверхности зуба или корней. Для него также характерно умеренно прогрессирующее течение с короткими периодами ускорения. На скорость и тяжесть процесса могут влиять системные факторы, например сахарный диабет или курение [2, 27, 58, 94, 109, 166, 182, 201].

Агрессивный пародонтит отличается от хронического тремя особенностями: не соответствием тяжести заболевания местным факторам, связанным с образованием зубных бляшек или зубного камня, быстрой деструкцией тканей и существованием генетической предрасположенности к этой форме заболевания [14, 30, 52, 69, 88, 102, 114, 167, 180, 203].

С развитием агрессивного пародонтита чаще всего бывают связаны грамотрицательные бактерии *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. У больных обычно нарушена функция нейтрофилов или повышена активность макрофагов, в избытке вырабатывающих клеточные медиаторы, которые участвуют в деструкции ткани, например интерлейкин-1 [16, 59, 105].

Различают две формы агрессивного пародонтита – локализованную (ранее известную как локализованный ювенильный пародонтит) и генерализованную. Локализованный агрессивный пародонтит (ЛАП) начинается в период полового созревания, обычно затрагивает резцы и первые моляры; для него характерен выраженный гуморальный иммунный ответ на бактерии-возбудители [35, 92, 115]. Генерализованный агрессивный пародонтит

чаще поражает лиц старше 30 лет, затрагивает, наряду с указанными, еще не менее трех зубов, обычно не сопровождается значительным подъемом титра сывороточных антител к возбудителю [12, 55, 90, 133, 209].

Таким образом, высокая распространенность заболеваний пародонта диктует необходимость поиска оптимальных средств и методов профилактики и лечения с учетом патогенетических механизмов развития. Воспалительные заболевания пародонта, такие, как гингивит и пародонтит, представляют серьезную медико-социальную проблему. Ее важность определяется рядом обстоятельств. Распространенность этой патологии среди взрослых остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению [32, 96, 142, 178]. Клиническая картина хронического катарального гингивита и хронического генерализованного пародонтита на ранних стадиях заболевания характеризуется маломанифестным и латентным течением, что затрудняет своевременную диагностику и отдаляет начало адекватных лечебных и реабилитационных мероприятий [10, 22, 61, 79, 80, 101].

Вирулентность возбудителей болезней пародонта обусловлена комплексом факторов. Наиболее важными представляются следующие патогенные свойства.

Колонизация. В десневой борозде бактерии прикрепляются к эпителиальным клеткам и другим бактериям поддесневой зубной бляшки. Последующее распространение бактерий или их потомства может сопровождаться адгезией к тканям за пределами десневой борозды. Спирохеты под влиянием хемотаксиса могут достигать десневой борозды благодаря подвижности – функции их аксиальных нитей [11, 60, 233].

Инвазия. *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* могут инициировать собственный захват десневыми эпителиальными клетками (не относимыми к фагоцитирующим клеткам). Интернализированные бактерии защищены от иммунной системы и могут влиять на ее эффекторные механизмы, например выработку цитокинов. Спирохеты и другие микробы проникают в ткани десны, вызывая их воспаление и повреждение [14, 177, 229].

Токсины. *A. actinomycetemcomitans* вырабатывают сильный лейкотоксин, убивающий нейтрофилы и моноциты человека (за счет спорообразования и индукции апоптоза). Бактерии могут «упаковывать» лейкотоксин в мембранные пузырьки, легко проникающие в ткани [20, 54, 199, 251].

Ферменты и токсические метаболиты. Для получения питательных веществ – пептидов – *P. gingivalis* образует ряд протеолитических ферментов. Три протеазы разрушают также эффекторные молекулы иммунитета, структурные компоненты тканей и железо- или геминсодержащие молекулы. Образуемые бактериями жирные кислоты могут подавлять деление клеток и хемотаксис нейтрофилов [16, 90, 181, 225].

Клеточные компоненты. Капсула и другие внешние структуры бактерий могут препятствовать фагоцитозу, стимулируя продукцию цитокинов и медиаторов воспаления, в частности ИЛ-1. Подобное взаимодействие ведет также к синтезу и секреции простаноидов, особенно простагландина E2. В целом это способствует деструкции коллагена и костной ткани [23, 70, 101, 242].

Устойчивость к уничтожению нейтрофилами. Одни микроорганизмы могут предотвращать слияние фагосомы с лизосомами, другие проявляют устойчивость к токсическим компонентам нейтрофилов [119].

Факторы иммуносупрессии. *A. actinomycetemcomitans* образует токсин летального набухания клетки, который подавляет важнейшие функции лимфоидных клеток, например деление, а также образование антител и цитокинов [4, 30, 79, 126, 208].

Факторы макроорганизма. По характеру патологических изменений и появлению различных иммунцитов поражение пародонта можно разделить на 4 стадии.

Начальная стадия гистологически соответствует острому воспалению и характеризуется изменениями сосудов, внешнего вида эпителиальных клеток,

разрушением коллагена и нейтрофильной инфильтрацией тканей. Для раннего поражения характерно появление лимфоидной инфильтрации с преобладанием Т-лимфоцитов, усиление потери коллагена и миграция эпителия в апикальном направлении [5, 89, 118, 227]. Эти изменения согласуются с представлениями об опосредованном иммунном ответе. Постепенное накопление В-лимфоцитов ведет к переходу в стадию стойкого поражения, когда доминируют В-лимфоциты, плазмоциты и мононуклеарные фагоциты, а эпителий инфильтрирован большим количеством нейтрофилов. При пародонтите – стадии далеко зашедшего поражения – преобладают плазматические клетки [127, 216]. Идет дальнейшая утрата соединительнотканых элементов и кости (под влиянием активности остеокластов).

Вдоль соединительного эпителия в десневой борозде или десневом кармане нейтрофилы создают барьер, который считается первой линией защиты от микробов зубной бляшки. Действительно, дефициты функции нейтрофилов клинически проявляются ранним и тяжелым пародонтитом. При менее выраженных дефектах нейтрофилов также иногда отмечается ранняя и быстрая деструкция ткани пародонта. Однако функция нейтрофилов может быть не только защитной: при взаимодействии нейтрофилов с бактериями в тканях пародонта могут выделяться токсические вещества, способные повреждать клеточные компоненты пародонта [17, 85, 190, 230].

В деструкции ткани могут участвовать образующиеся иммунные комплексы. При агрессивном пародонтите выявляются высокие уровни специфических IgG2, взаимодействующих с углеводными антигенами. Для деструкции ткани и костной резорбции, по-видимому, важны ИЛ-1 и ФНО [213, 240, 252].

Из литературных источников известно, что все цитокины имеют общие свойства – низкую молекулярную массу, аутокринные и паракринные пути клеточной регуляции, участие в регуляции иммунного ответа, связывание с специфическими рецепторами, влияние на синтез нуклеиновых кислот и

белка в клетках, сложное взаимодействие друг с другом и факторами роста в рамках цитокиновой сети, участие в развитии воспалительных заболеваний [24, 46, 58, 127, 241].

Учеными также установлено, что ФНО $\alpha$  имеет широкий спектр эффектов благодаря опосредованной индукции генов факторов роста и торможения белков острой фазы воспаления и пирогенов [14, 44, 86]. Стимулировать образование ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  способен ИЛ-6, который участвует в дифференцировке В-лимфоцитов в иммуноглобулинсекретирующие плазматические клетки и в регуляции «острофазных» ответов. ФНО $\alpha$  способен подавлять синтез фосфолипидов, что усиливается эндотоксинами, которые возникают вследствие воспаления [21, 37, 77, 105].

В механизме локального разрушения тканей при хроническом пародонтите, индуцированном микрофлорой полости рта, важная роль принадлежит нарушению иммунологической реактивности организма [26, 36, 98, 173, 195, 229]. Однако данные о состоянии клеточного звена иммунной системы при этом заболевании очень противоречивые. В связи с противоречивостью данных о развитии нарушений в иммунной системе при пародонтите представляется актуальным исследование количественного состава и функционального состояния лимфоцитов периферической крови [19, 83, 107, 240]. Локальные патологические механизмы заболеваний пародонта, запущенные бактериальной колонизацией, представляют собой цепь взаимоисключающих и взаимосвязанных реакций, которые способны спровоцировать очаговые деструктивные процессы. При этом деструкция, однократно возникнув, будет способствовать дальнейшему прогрессированию бактериальной колонизации, замыкая классическое порочный круг патологического процесса [29, 40, 54, 81, 142, 190, 223].

Таким образом, согласно современным представлениям, бактериальная агрессия является одним из факторов, который инициирует возникновение заболеваний пародонта, обуславливает развитие различных форм воспаления

пародонтального комплекса в зависимости от характера и интенсивности ответной реакции организма [5, 23, 41, 96, 119, 204].

Возникновению воспалительных изменений в пародонте способствуют общие заболевания организма, которые снижают резистентность тканей пародонта отношении бактерий зубной бляшки [33, 108, 170, 205]. Важнейшими из них являются: сахарный диабет, лейкемия, гипо – и авитаминозы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дерматологические болезни, вирусные заболевания, мочекаменная болезнь и патология почек, стресс, генетическая предрасположенность, курение, дисфункция половых желез [12, 17, 22, 37, 49, 50, 61, 65, 79, 88, 109, 111, 120, 145, 173, 191, 201, 226, 238, 245, 252].

Одной общей закономерностью при всех типах воспаления является как правило, усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), происходящее на фоне снижения активности физиологической антиоксидантной системы (АОС) организма [21, 94, 109]. Одна из главных причин активации ПОЛ при различных патологических процессах – тканевая гипоксия, возникающая вследствие нарушения способности тканей поглощать кислород из крови или в связи с уменьшением эффективности ферментативного окисления [237]. Утилизация кислорода тканями может отягощаться в результате угнетения биологического окисления различными ингибиторами, нарушения синтеза ферментов или повреждения структур клетки [217, 244].

Целый ряд причин вызывает активацию ПОЛ в тканях пародонта: снижение поступления в организм алиментарных антиоксидантов (АО), таких как: токоферол, аскорбат, биофлавоноиды [19, 22, 100]; стресс различного генеза (под влиянием катехоламинов и кортикостероидов в кровь поступает избыток жирных кислот и кислорода) [29, 61, 182]; внешние химические прооксиданты (пестициды, лекарственные окислители, алкоголь и др.) [36, 94, 107, 216]; физические факторы (повышенный радиоактивный фон, ультрафиолетовое облучение, электромагнитное поле и др.) [207, 226];

избыточное и несбалансированное употребление жиров и углеводов на фоне недостаточного их расходования; гипокинезия с низким уровнем биологического окисления ферментов [214, 228]; врожденные энзимопатии антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы; снижение с возрастом активности антиоксидантных ферментов [12, 66, 198, 208, 225].

Таким образом, локализация и характер свободнорадикальной патологии обусловлены следующими факторами: природой экзогенного индуктора ПОЛ и генотипическими особенностями АОС. Именно от этого соотношения зависит запуск и дальнейшее разветвление цепных свободнорадикальных реакций [162].

Исследование антиоксидантной обеспеченности пародонтального комплекса свидетельствует о наличии основных антирадикальных компонентов цепи АО, тем более, что по кровоснабжению пародонт занимает одно из первых мест среди органов и тканей организма, а также отличается высоким уровнем физиологической инфильтрации нейтрофилами – возможными продуцентами радикалов кислорода [1, 9, 33, 63, 241]. К особенностям, которые отличают АОС пародонта следует отнести более низкий уровень тиоловых АО (глутатион) в сравнении с другими тканями, относительно высокий уровень аскорбата, высокую активность антиперекисных ферментов, каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [33, 117, 149, 152].

В работах последних лет показано значение гемоэндотелиального дисбаланса микроциркуляторного русла в патогенезе заболеваний пародонта [9, 16, 27, 38, 42, 55, 59, 80, 93, 120, 134, 159, 171, 189, 196, 211, 240]. Дезорганизация гомеостатических механизмов микроваскулярного ложа является причиной хронической гипоксии тканей пародонтального комплекса, в условиях которой активируются процессы ПОЛ биомолекул, которые приводят к нарушениям структуры и функции биомембран пародонта [193, 240]. Из многих эффектов, вызванных воздействием свободных радикалов на клетку,

наиболее важным является активация ПОЛ, что приводит к нарушениям тканевого дыхания во внутренней мембране митохондрий, процессов гидроксирования в микросомах, выходу цитотоксических продуктов из полиморфноядерных лейкоцитов [6, 17, 82, 184].

Рядом исследований установлена важная роль ПОЛ в патогенезе атеросклероза, что имеет значительное влияние на развитие пародонтита. Продукты ПОЛ были найдены в крови и ткани пародонта как экспериментальных исследований, так и в клинических наблюдениях [10, 19, 92, 93, 113]. Существуют экспериментальные данные, относительно развития у животных (крыс, кроликов) синдрома пероксидации в результате пролонгированного введения (50–150 суток) дифенина и делалгила. Усиление ПОЛ при введении прооксидантов обусловлено накоплением препаратов в пародонте, последующим их распадом с образованием свободных радикалов, которые оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку, приводя к фиброзу, сужению капилляров, частичной или полной их облитерации [25, 31, 47, 132, 155, 217].

Известна роль оксида азота (NO) как важного физиологического регулятора функций организма и метаболизма клеток. Наряду с этим NO является одним из мощнейших агентов, проявляет прооксидантные и апоптотичные свойства, подавляет биоэнергетические и репаративные процессы. В условиях воспаления в тканях слюнных желез и пародонта существенно возрастает продукция активных форм кислорода, в т.ч. супероксидного анион-радикала, что создает предпосылки для образования высокотоксичного пероксинитритов [12, 35, 77, 85, 195, 215, 224].

В ряде исследований установлено, что пародонт в связи с богатой васкуляризацией и иннервацией является объектом эмоционально-болевого стресса, который активирует ПОЛ. Этот феномен сопровождается появлением признаков деструкции: дилатации сосудов, резорбции костной ткани, пролиферации грануляций. Инсулиновая недостаточность

потенцирует влияние хронического стресса. Совмещенное влияние хронического стресса и алоксанового диабета у крыс вызывает образование пародонтальных и костных карманов, усиление резорбции костной ткани челюстей и выпадение зубов. Одним из доказательств участия ПОЛ в стрессорной реакции пародонта являются опыты по изучению влияния блокады  $\beta$ -адренорецепторов пропранололом (индерал) на острый стресс: вместе с ингибированием ПОЛ отмечено ослабление тканевой деструкции, что указывает на роль адренергических механизмов в активации ПОЛ в пародонтальном комплексе тканей [14, 26, 67, 197, 219]. Гиподинамия также сопровождается активацией ПОЛ в тканях различных органов. Так, ограничение двигательной активности в течение 40 суток приводит к прогрессированию у экспериментальных крыс дистрофических изменений в альвеолярной дуге нижней челюсти, что наиболее выражено в дистальных ее отделах [8, 131, 219].

Как правило, при указанных заболеваниях пародонтит встречается в подавляющем числе случаев. Антиоксидантная недостаточность, избыточное накопление продуктов ПОЛ приводит к длительному течению указанных патологических процессов [3, 11, 51, 113, 144, 156, 179, 184, 193, 201, 213, 225, 231, 244, 250, 253]. В некоторых исследованиях приводятся данные, что при хроническом пародонтите в тканях пародонта снижается активность некоторых типов антиоксидантных ферментов (каталазы, цитохромоксидазы, глутатионпероксидазы), причем установлено, что активность каталазы находится в зависимости от стадии заболевания: хронический, но не острый, процесс сопровождается, как правило, более выраженным снижением ее активности [17, 19, 21, 28, 117, 135].

В клинических наблюдениях установлено, что в тканях десны при пародонтите увеличивается количество сульфгидрильных групп, что свидетельствует о наличии процессов распада тканевого белка и связанных с этим нарушений проницаемости мембран [98]. Корреляционная связь

статистически достоверно установлена между содержанием продуктов ПОЛ в получаемой десневой жидкости и определяемой инструментально глубиной пародонтальных карманов [7, 33, 59].

В некоторых исследованиях установлено значительное увеличение скорости образования малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах десен при воспалении. У пациентов, которые страдают пародонтитом, содержание МДА в крови сосудов десен полости рта возрастает прямо пропорционально тяжести заболевания [40, 82, 116].

Следовательно, теорию участия ПОЛ в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта имеет смысл сформулировать следующим образом. Исходный фон заболевания обуславливает основные факторы риска – относительную недостаточность АОС, что приводит к развитию острой гипоксии тканей пародонта, активации процессов перекисного окисления липидов и диффузии продуктов из мягких тканей в костную ткань, индуцирует деструкцию коллагеновых волокон и остеопороз челюстных костей. Следовательно, без устранения вышеназванного фона терапия воспаления пародонта эффективной быть не может, поэтому поиск новых средств защиты тканей пародонта от патологического влияния продуктов ПОЛ является довольно актуальной проблемой.

## **1.2. Использование лабораторных животных для моделирования и изучения патогенеза воспалительных заболеваний тканей пародонта**

Как известно, животных используют для изучения фундаментальных вопросов этиопатогенеза, определяя, какая из экспериментальных моделей наиболее точно соответствует конкретному изучаемому заболеванию человека.

Приматы. Модели пародонтита на приматах исследователи используют ввиду анатомического сходства с зубным рядом и структурами пародонта

человека. К тому же у некоторых приматов близкая по составу микрофлора (в плане присутствия главных возбудителей болезней пародонта). Доказано, что у некоторых видов приматов с возрастом спонтанно развивается пародонтит. По гистопатологии гингивит и пародонтит у большинства видов приматов сходны, но не идентичны заболеванию человека [16, 72].

Экспериментальный пародонтит у приматов помогает также в изучении патогенеза резорбции костной ткани при пародонтите. В этом направлении примечательны исследования роли провоспалительного цитокина ИЛ-1. Введение животным с экспериментальным пародонтитом растворимого рецептора ИЛ-1 и рецептора ФНО-а существенно уменьшало потерю соединительной ткани и альвеолярной кости. Эти исследования подтверждают ведущую роль ИЛ-1 и ФНО-а в патогенезе экспериментального пародонтита на этой модели и указывают направления иммунотерапии [28, 45, 117, 236].

Грызуны. Грызунов часто используют для изучения патогенеза пародонтита, несмотря на существенные различия зубных рядов у них и человека. В отличие от использования приматов, модели на грызунах более экономичны и позволяют использовать животных определенных генетических линий.

Мыши. Мышей широко используют для исследования этиопатогенеза пародонтита: установлено, что внесение под кожу мышей некоторых линий нескольких штаммов патогенных бактерий, особенно *P. gingivalis*, приводит к резорбции кости. Кроме того, для проверки предположений относительно патогенеза заболевания у человека можно получать трансгенные линии мышей с избыточной экспрессией некоторых факторов защиты организма хозяина [213]. Экспериментальные модели резорбции альвеолярной кости у мышей также использовали для оценки эффективности вакцин на основе разных антигенов [184, 225, 249]. В изучении иммунного ответа на антигены микробов полости рта и роли иммунных факторов в утрате костной ткани

при пародонтите полезны генетически детерминированные линии мышей [19, 24, 99, 181, 208].

Крысы. Некоторое преимущество крыс перед мышами состоит в том, что они имеют более крупные зубы, поэтому можно индуцировать у крыс местные поражения пародонта с помощью шелковых лигатур вокруг тех или иных групп зубов. В опытах проф. А.И.Воложина (1993, 2004) зоны деструкции тканей пародонта вызывали с помощью тампонов с бактериями [44]. Подобно мышинной модели, на крысах изучают влияние иммунизации различными антигенами бактерий на потерю костной ткани. Таким образом, как показывает обзор литературы, наиболее перспективными животными при моделировании экспериментального пародонтита для разработки новых средств терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта, являются крысы.

### **1.3. Общие принципы терапии воспалительных заболеваний пародонта**

Поскольку в возникновении пародонтита участвуют общие и местные факторы, коррекция нарушений метаболизма и функций при воспалительных заболеваниях пародонта должна носить комплексный характер и заключаться в использовании общих и местных лечебных мероприятий. Они включают противовоспалительное и противоаллергическое терапию ингибиторами циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота), введение антиоксидантных и остеотропных средств [19, 22, 43, 59, 87, 93, 108, 122, 139, 157, 190, 212].

Некоторые авторы отмечают сокращение срока лечения больных хроническим пародонтитом при сахарном диабете после назначения комплекса прямых антиоксидантов, таких, как аскорбат, флокулин, витамин Е [14, 113, 125]. Существуют рекомендации относительно включения в комплексное лечение пародонтита витаминов А, Е, К [67, 82, 143].

Среди синтетических АО наиболее исследован дибунол (йодиол). Это нерастворимый в воде АО, поэтому парентеральное его введение

невозможно, в клинике его применяют только местно. Дибунол, по данным некоторых авторов нормализует кровообращение в тканях пародонта, ингибирует ПОЛ, имеет слабые бактерицидные и иммуностимулирующие свойства, поэтому рекомендуется применять в пародонтологической практике для лечения гингивитов и пародонтитов легкой степени тяжести эффективные лекарственные формы дибунола: 5 % и 10 % линимента, аппликации и повязки, 10 % раствор для фонофореза [60, 119, 227].

Существуют данные, согласно которым терапевтический эффект при лечении пародонтита оказывает прицетин в виде 20 % геля, препарат растительного происхождения, относящийся к группе биофлавоноидов. Самый быстрый эффект был получен при лечении катарального гингивита и обострения хронического пародонтита легкой степени [229].

Существуют также рекомендации отдельных исследователей об использовании для местной терапии катарального гингивита и хронического пародонтита антиоксидантного ферментного препарата, полученного из биомассы растительных клеток, содержащих каталазу, пероксидазу, фосфолипиды и микроэлементы [17, 34, 40, 118, 226].

По данным литературных источников известно, что положительная динамика клинических параметров при хроническом пародонтите наблюдалась уже на 2–3 сутки после лечения биологически активной добавкой на основе спирулинов и хлореллы, которые содержат антиоксидантные ферменты и каталазу, кофермент Q<sub>10</sub>. Подобную добавку ряд авторов использовали в виде аппликаций на десны 2 раза в день в течение 10 суток [193, 207, 225, 248].

Имеются данные, что углубленное изучение роли перекисного окисления липидов в этиопатогенезе пародонтита, может позволить повысить качество профилактики и лечения исследуемой патологии с помощью препаратов с антиоксидантной активностью, средств, которые связывают свободные радикалы и оказывают мембранопротекторное действие [67, 90, 113, 202].

Одним из наиболее перспективных препаратов такого спектра действия является глюкозамина гидрохлорид. Глюкозамин впервые выделен в 1876 году, но активно изучается пока только на протяжении последних 15 лет. В организме человека глюкозамина гидрохлорид представлен в виде биологически активной формы – N-ацетилглюкозамина. Глюкозамин является одним из главных строительных блоков, необходимых для биосинтеза гликолипидов, гликопротеинов, гликозаминогликанов, а также таких соединений, как гиалуронаты и протеогликаны. Поэтому глюкозамина гидрохлорид является основным компонентом клеточных мембран и некоторых поверхностных белков, структурных молекул, которые соединяют клетки [6, 19, 45, 73, 96, 109, 185, 190, 201, 214, 224]. Глюкозамин участвует в формировании поверхностей связок, синовиальной жидкости, кожи, суставов, сухожилий, костной ткани, ногтей, кровеносных сосудов, слизистой оболочки дыхательных и мочевых трактов [3, 23, 35, 53, 66, 79, 95, 99, 105, 124, 129].

По некоторым сведениям, применение глюкозамина может способствовать уменьшению механической деформации тканей, оптимизации их взаимного расположения и кровоснабжения [41, 92, 130]. Следующим направлением ученые считают стимуляцию анаболических и регенераторных процессов в соединительной и других видах тканей. По некоторым данным, у глюкозамина обнаружено антиоксидантное действие, которое опосредуется благодаря химической структуре молекулы глюкозамина гидрохлорида, которая свидетельствует о высокой реакционной способности и превалировании восстановительных свойств над окислительными [9, 18, 45, 69, 82, 100, 131, 159, 182]. По другим данным, глюкозамин способен принимать непосредственное участие в построении коллагеновых волокон и межклеточного матрикса в целом [7], стимулировать пролиферацию хондроцитов [56] и других клеток соединительной ткани [21], повышать их биосинтетическую активность [16, 28], улучшать сосудистую микроциркуляцию непосредственно в соединительной ткани [142, 197]. Кроме того, на ранних этапах повреждения, глюкозамин выступает в

качестве инициатора создания в соединительной ткани временного матрикса [26]. Этот эффект имеет очень важное значение именно потому, что он позволяет прекратить как распад соединительной ткани, так и формирование грубого рубца [92]. Известно, что применение глюкозамина не вызывает изменений в биосинтезе коллагена [5, 13, 72, 87, 117, 128]. Эффект стимуляции репаративной регенерации объясняется его антипротеолитическим действием [4, 17, 88]. Поэтому процессы регенерации тканей не подавляются. Кроме того, глюкозамин обладает способностью индуцировать образование факторов, усиливающих процессы регенерации: лимфокинов, кейлонов т.д., стимулирующих анаболические процессы в соединительной ткани [10, 14, 43, 57, 92, 119, 137].

По данным отечественных и зарубежных исследователей, у глюкозамина гидрохлорида весьма гармонично сочетаются антиэкссудативный, антиальтеративный и антипролиферативный эффекты [29, 77, 94, 149, 215, 130]. Глюкозамин способен потенцировать антибактериальные, противовирусные, противоопухолевые свойства других лекарственных препаратов, подавлять катаболизм протеогликанов путем прямого ингибирования активности металлопротеаз [6, 65]. Способность глюкозамина оказывать протекторное действие в отношении различных органов и тканей организма человека делает его очень перспективным для дальнейшего изучения с целью создания на его основе новых препаратов для лечения различных видов патологии [2, 7, 23], в том числе и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонтального комплекса [61, 73, 89, 117, 227].

#### **1.4. Резюме**

Представленные в настоящем литературном обзоре данные о патогенетической роли ПОЛ свидетельствуют о важной роли и целесообразности антиоксидантной терапии, направленной на локализацию патологических процессов в поврежденном пародонте с целью ликвидации

их деструктивного воздействия на ткани. Такая модифицированная терапия в современных условиях рассматривается как один из главных компонентов консервативного лечения заболеваний пародонта наряду с профессиональной гигиеной и антимикробной терапией. Исследования последних лет подтвердили протекторное действие антиоксидантов и хондопротекторов как в эксперименте, так и в клинических условиях. Терапевтический эффект антиоксидантов заключается в восстановлении буферной емкости антиоксидантной системы организма и нормализации соотношения между ее окислительными и восстановленными компонентами. Несмотря на то, что потенциал глюкозамина гидрохлорида продемонстрирован многими учеными при различных патологических состояниях опорно-двигательного аппарата, сфера его применения в клинической практике, особенно, в стоматологии, еще очень ограничена. Более глубокое изучение механизмов действия глюкозамина гидрохлорида, определение его места в патогенезе различных заболеваний, в том числе и воспалительных заболеваний пародонта, может расширить возможности его клинического применения и повышения эффективности лечения пародонтита и пародонтоза. Таким образом, вопрос поиска новых средств и достоверной оценки эффективности применения глюкозамина гидрохлорида при воспалительных заболеваниях пародонта остаются открытыми для дальнейшего решения и обсуждения.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика проведенных исследований

Реализация всех поставленных в настоящем научном исследовании задач осуществлялась в эксперименте и клинике. Нами использовался целый комплекс клинических и лабораторных методов исследования, а также собственные методики экспериментального моделирования. Данные новации позволили получить требуемый экспериментальный материал для выдвинутых впоследствии теоретических выводов, обосновать и разработать новый способ лечения воспалительных заболеваний пародонта, провести этиопатогенетическое обоснование использования в работе врача-стоматолога глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата (ГГХС) и предложить практические рекомендации для стоматологического сообщества.

Экспериментальные исследования *in vivo* проведены на базе клиники животных с виварием научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России для создания модели воспаления тканей пародонта, оценки противовоспалительной и репаративной активности, а также лечебно-профилактической эффективности глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата. Проведено несколько серий экспериментальных исследований на 130 белых лабораторных крысах линии Вистар.

Лабораторные исследования проведены на базе центров научно-инновационного объединения Ставропольского государственного медицинского университета.

Клинические исследования проведены у 154 больных (118 – основная группа и 36 – контрольная) с воспалительными заболеваниями пародонта на клинических базах кафедры стоматологии и стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Весь объем проведенных экспериментальных, лабораторных и клинико-лабораторных работ, выполняемых в рамках данного научного исследования, представлен в таблице 2.1.

**Таблица 2.1** – Перечень проведенных экспериментальных, лабораторных и клинических исследований

Объекты исследования	Наименования проведенных исследований	Кол-во
Всего:		60
<b>Экспериментальные исследования</b>		
Крысы	Создание экспериментальных моделей гингивита, пародонтита и пародонтоза	130
Крысы	Исследование лечебных свойств ГГХС	130
Всего:		130
<b>Лабораторные исследования</b>		
	Биохимические, микробиологические, иммунологические, гистологические исследования	455
Всего:		455
<b>Клинические исследования</b>		
Больные с гингивитом и пародонтитом	Терапия традиционными средствами (контрольная группа)	36
Больные с гингивитом и пародонтитом	Терапия традиционными средствами + ГГХС (основная группа)	118
Всего:		154
<b>Рентгенологические исследования</b>		
Больные с гингивитом и пародонтитом	Рентгенологическое исследование у больных с воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями тканей пародонта, контроль на этапах экспериментального исследования	226
Всего:		226
<b>Статистические исследования</b>		
Результаты, полученные при обработке фактических данных по видам исследований и группам больных	В экспериментальной части исследования: однофакторный дисперсионный анализ и множественное сравнение Ньюмена-Кейлса в программе Primer of Biostatistics 4.03 для Windows. Для клинической и лабораторной части исследований: Т-критерий Вилкоксона, критерий Стьюдента, $\chi^2$ – критерий Пирсона	1094
Всего:		1094

## 2.2. Материалы и методы экспериментальной части исследования

Экспериментальные исследования выполнены на 130 белых крысах линии Вистар массой 220–250 г, которые находились на стандартном пищевом и водном рационе в соответствии с санитарно-гигиеническими нормами. Опыты проводили с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011), в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009) и положительным заключением этического комитета СтГМУ № 32 от 12.02.2014. Исследование осуществлено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации для ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по осуществлению научных исследований и разработок по теме: «Стволовые клетки пульпы зуба в регенерации и иммуномодуляции» от 14.01.2014 №302/08 совместно с Всероссийским НИИ овцеводства и козоводства и Ставропольским государственным аграрным университетом (Ставрополь).

Животных разделили на 7 групп (рисунок 2.1): 1-я группа – интактные животные (10 животных); 2-я группа – крысы с экспериментальным гингивитом (20 животных); 3-я – крысы с экспериментальным гингивитом, которым перорально вводили водный раствор глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sagemel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 животных); (продолжительность эксперимента составляла 90 суток: 60 суток – моделирование гингивита; 30 суток – лечение); 4 группа – крысы с экспериментальным пародонтитом (20 животных); 5 группа – крысы с экспериментальным пародонтитом, которым перорально вводили водный

раствор глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sagemel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 животных); (продолжительность эксперимента составляла 90 суток: 60 суток – моделирование пародонтита; 30 суток – лечение); 6 группа – крысы с экспериментальным пародонтозом (20 животных); 7 группа – крысы с экспериментальным пародонтозом, которым перорально вводили водный раствор глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sagemel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 животных); (продолжительность эксперимента составляла 90 суток: 60 суток – моделирование пародонтоза; 30 суток – лечение).



**Рисунок 2.1** – Экспериментальная часть исследования, подготовка животных

Модель экспериментального гингивита формировали в два этапа: на первом этапе – путем создания дисбактериоза ротовой полости (внутримышечное введение линкомицина гидрохлорида дозой 30 мг/кг два раза в день в течение 5 дней) и последующим локальным поражением десен и тканей преддверия рта аппликациями суспензии пчелиного яда (в дозе 1 мг/кг два раза в день в течение 5 дней). Аппликации проводили в двух участках

преддверия рта между нижней губой и резцами нижней челюсти и между молярами верхней и нижней челюстей и щекой справа (рисунок 2.2).



**Рисунок 2.2** – Экспериментальная часть исследования, на этапе моделирования экспериментального гингивита

Лечение начинали со следующего дня после окончания воспроизведения патологии.

Экспериментальный пародонтит у крыс вызывали путем использования высокоуглеводистой диеты по А.И. Евдокимову. Состав диеты: пшеничная мука – 35 %, сухое обезжиренное коровье молоко – 30 %, крахмал – 20 %, сахар – 15 %. Для ускорения моделирования дополнительно к рациону питания крыс добавляли подсолнечное масло (1 мл на одного животного), которое нагревали в присутствии 2 % сульфата меди в течение 10 часов до достижения перекисного числа выше 30 ед.

Экспериментальный пародонтоз у крыс вызывали способом, аналогичным описанному выше с дополнительным внутримышечным введением хлористого аммония в дозе 3,5–4,5 мг на 1 г массы тела один раз в сутки в течение 30 суток.

### **2.3. Материал и методы лабораторной части исследований (биохимические, микробиологические, иммунологические, гистологические)**

О состоянии системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) судили по концентрации малонового альдегида (МДА), активности церулоплазмина, каталазы в сыворотке крови и гомогенатах тканей десен, антиоксидантно-прооксидантному индексу (АПИ), который рассчитывали как отношение активности каталазы в концентрации МДА. Гомогенаты тканей получали путем центрифугирования в центрифуге при 3000 об/мин в течение 20 мин при температуре +12 °С.

Для оценки системы ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной защиты использовали методы спектрофотометрии на Спектрофотометре ЮНИКО 2800 (UNITED PRODUCTS & INSTRUMENTS, США). Концентрацию МДА определяли с помощью тиобарбитуровой кислоты (ТБК).

Кислотно-щелочное состояние крови изучали методом Аструпа с использованием номограмм Зиггаарда-Андерсена. Показатели кислотно-щелочного состояния крови определяли на аппарате «Voltek» (Германия). Кровь из сонной артерии забирали в 3 гепаринизованных капилляра. В одном из них измеряли рН, два других размещали в барокамеру и насыщали смесью кислорода и углекислоты с известным содержанием газов, затем измеряли рН в этих двух пробах. Полученные данные откладывали на номограмах и определяли напряжение углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ) и кислорода ( $p\text{O}_2$ ) в мм рт.ст. рН в ротовой жидкости определяли потенциометрическим методом с использованием рН-метра.

В смешанной слюне определяли ферментативную активность, антиглокуронидазную активность, содержание  $\alpha$ - и  $\beta$ -глюкозидаз,  $\beta$ -галактозидазы,  $\beta$ -глокуронидазы в смешанной слюне при рН 6,6, а в гомогенатах десен при рН 5,0.

Антиглюкуронидазную активность определяли с торможением активности  $\beta$ -глюкуронидазы из печени быка («Calbiochem», США), для чего 200 мкг указанного фермента, суспензированного в ацетатно-фосфатном буфере при рН 6,6 и 0,2 мл смешанной слюны инкубировали в течение 10 мин при 25 °С до образования комплекса фермент-ингибитор. После добавления субстрата определяли исходную и окончательную активность фермента. Антиглюкуронидазную активность рассчитывали в 1 мкг  $\beta$ -глюкуронидазы, связанной 1 мл слюны.

Общую протеолитическую активность в сыворотке крови и гомогенатах тканей пародонта определяли по методу В.Ф. Erlanger (по расщеплению N-а-бензоил-D,L-аргинина паранитроанилида). Определение активности щелочной и кислой фосфатаз в сыворотке крови проводили по методу Боданского (1992), который основан на способности ферментов отщеплять неорганический фосфат от  $\beta$ -глицерофосфата. Для определения активности щелочной фосфатазы использовали щелочной раствор  $\beta$ -глицерофосфата, для кислой – кислый раствор  $\beta$ -глицерофосфата.

Ферментативную активность определяли с помощью аппарата ФЭК-56М по методу, который базируется на фотоэлектроколориметрическом измерении интенсивности окраски продукта окисления о-дианизидина перекисью водорода. Единица пероксидазы соответствовала количеству фермента, катализирующего превращение 1 мкМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  за одну минуту.

Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном гингивите проводили на 15 сутки эксперимента, при пародонте на 60-е, при пародонтозе на 90-е сутки эксперимента (сразу после моделирования патологии и после 30-дневного лечения с использованием глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата).

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для приготовления необходимых ингредиентов и проведения ИФА использовали следующее оборудование: автоматические пипетки с регулируемым объемом модели Р-20, Р-200, Р-1000 и

P-5000 (ф. «Gilson», Франция); автоматические пипетки с постоянным объемом модели F-10 – F-100 (ф. «Gilson», Франция); 4-8-12 канальные автоматические пипетки с постоянным и регулируемым объемом модели 50–200 (ф. «Flow Laboratories», Англия); спектрофотометр «Titertek Multiskan» (ф. «Flow Laboratories», Англия); система для жидкостной хроматографии (ф. «Pharmacia-LKB», Швеция); прибор для электрофореза модель GS-411 (ф. «Pharmacia-LKB», Швеция); холодильник, термостат, рН-метр (Россия); лабораторная посуда.

Материал для гистологического исследования (фрагменты тканей пародонта) фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, а после проводки через спирты восходящей плотности заливали в целлоидин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону, диализованным железом по методу Риттера и Олессона, затем получали супертонкие серийные срезы на микротоме Malax по методике A. Dole (2010).

Для иммуногистохимических реакций использовали моноклональные антитела к  $\beta$ -галактозидазе (Diagnostic BioSystems, Нидерланды 1 : 25 – 1 : 50), моноклональные мышинные антитела к фактору Виллебранда (Diagnostic BioSystems, Нидерланды 1 : 25 – 1 : 50) и поликлональные кроличьи антитела к  $\alpha$ -SMA (SpringBioScience, США). Негативным контролем служили реакции с заменой первых антител раствором для разведения (SpringBioScience, США). Микроскопию срезов проводили на цифровом микроскопе со встроенным фотоаппаратом Olympus BX45 (рисунок 2.3).

Для морфометрических исследований использовали программу Видео-Тест-Морфология 5.1 для Windows. Оценку влияния экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на синтез нуклеиновых кислот при экспериментальном гингивите проводили по уровню морфофункциональной активности фибробластов, о которой судили по степени дисперсности хроматина. Оптическую плотность ядра (ДНК) и цитоплазмы (РНК) при окраске по методу Фельгена (ДНК) и Браше (РНК) измеряли в синем диапазоне спектра.



**Рисунок 2.3** – Цифровой микроскоп со встроенным фотоаппаратом Olympus BX45

#### **2.4. Материалы и методы клинической части исследования**

Клинические исследования проведены у 154 больных (118 – основная группа и 36 – контрольная) с воспалительными заболеваниями пародонта на клинических базах кафедры стоматологии и стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (таблица 2.2).

**Таблица 2.2** – Распределение больных по полу и возрасту

Возраст	Всего больных			
	Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%
до 20 лет	22	14,3	15	9,7
20–30	24	15,6	16	10,4
30–40	18	11,7	22	14,3
40–50	19	12,3	18	11,7
<b>ВСЕГО</b>	<b>83</b>	<b>53,9</b>	<b>71</b>	<b>46,1</b>

Распределение больных в зависимости от поставленного диагноза представлено в таблице 2.3.

**Таблица 2.3** – Распределение больных в зависимости от поставленного диагноза

Диагноз	Всего больных					
	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хронический генерализованный катаральный гингивит	22	14,3	24	15,6	46	29,9
Хронический генерализованный пародонтит легкой степени	15	9,8	22	14,3	37	24,0
Хронический генерализованный пародонтит средней степени	23	14,9	18	11,7	41	26,6
Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени	19	12,3	11	7,1	30	19,5
Всего	79	51,3	75	48,7	154	100

Обследование всех 154 больных проводилось по стандартной схеме, включая выяснение жалоб, анамнеза, развития настоящего заболевания, наличие и отсутствие сопутствующей патологии. Результаты осмотров заносились в специально разработанную карту «Протокол клинического обследования больного». Данные осмотров пациентов из индивидуальных карт подвергались статистической обработке с использованием прикладных программ.

Всем 154 пациентам назначался комплексный план лечения. Он включал в себя обучение индивидуальной гигиене полости рта, подбор средств гигиены, профессиональную гигиену полости рта, назначение местных противовоспалительных препаратов. При пародонтите легкой и средней степени тяжести проводились вектор-терапия, открытый кюретаж, лоскутные операции, при необходимости – шинирование, рациональное шинирующее протезирование.

В основной и контрольной группах больных обследование и лечение воспалительных заболеваний пародонта было одинаковым, но в основной

группе (76,6 % больных), в отличие от контрольной группы (23,4 % больных) назначался дополнительный курс глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sigmel, Inc., США).

Препарат назначали внутрь по следующей схеме: первые 20 дней – по 1 капсуле, содержащей 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляла от 3 до 6 месяцев.

Характеристика использованных методов оценки гигиенического состояния полости рта, распространенности и интенсивности воспалительных заболеваний тканей пародонта

В ходе реализации клинико-диагностической части настоящего исследования использованы некоторые цифровые индексы оценки состояния пародонта (по В.И. Яковлевой с соавт., 1994), а также индексы гигиенического состояния полости рта.

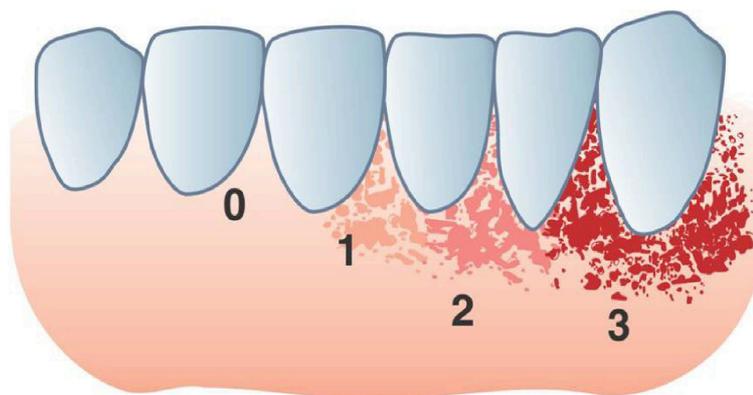
Использованный упрощенный индекс гигиены ОНІ-S – позволяет отдельно оценить количество зубного налета и зубного камня.

Формула для расчета индекса ОНІ-S (общий): сумма значений налета/количество поверхностей + сумма значений камня/количество поверхностей.

Интерпретация индекса ОНІ-S (оценивается значение показателей зубного налета): хороший (0,0–1,2), удовлетворительный (1,3–3,0), плохой (3,1–6,0).

Интерпретация индекса ОНІ-S (оценивается значение показателей зубного камня): хороший (0,0–0,6), удовлетворительный (0,7–1,8), плохой (1,9–3,0).

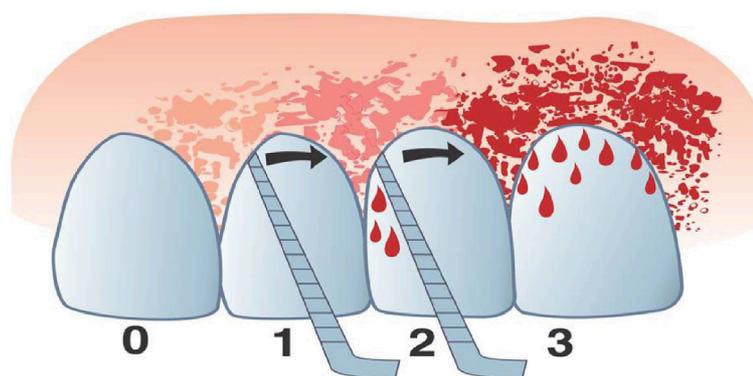
Индекс РМА (Parma, 1960). При оценке тяжести гингивита применяли папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации Parma (1960), оценивали состояние десны после окрашивания ее раствором Шиллера-Писарева по интенсивности коричневой окраски воспаленной десны за счет присутствия там гликогена (рисунок 2.4).



**Рисунок 2.4** – Коды оценки индекса РМА

Индекс гингивита GI (Loe H., Silness J., 1963) (гингивальный индекс).

Инструментальное обследование больных производили с использованием специального пуговчатого зонда, предназначенного для манипуляций в области самых чувствительных мягких тканей, окружающих зубы, причем усилие, с которым применяется зонд, не превышало 18 граммов, что соответствует самому безболезненному нажатию зондом под ноготь пальца руки. Шарик на конце зонда имел диаметр 0,5 мм, на конце зонда имелись две метки – 3,5 мм и 5,5 мм, а также еще и две дополнительные метки – 8,5 мм и 11,5 мм (рисунок 2.5).

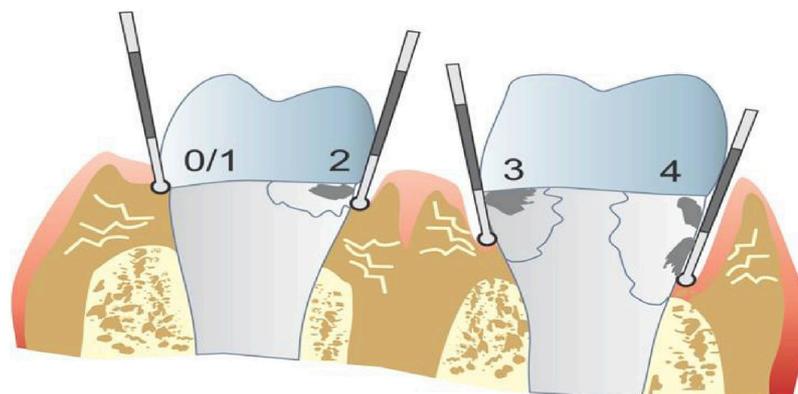


**Рисунок 2.5** – Коды оценки индекса GI

Пародонтальный индекс (PI), Pussel, 1956. Индекс использовали для выявления развившихся форм патологии тканей пародонта, поскольку он

отражает воспаление десны, образование карманов с последующей резорбцией альвеолярной кости, фактическую потерю функции зуба.

Индексы CPITN и CPI. Для оценки распространенности и интенсивности заболеваний пародонта использовали рекомендуемые ВОЗ индексы нуждаемости в лечении заболеваний пародонта – CPITN и коммунальный пародонтальный индекс – CPI (рисунок 2.6).



**Рисунок 2.6** – Коды оценки индекса CPI

Потеря эпителиального прикрепления (ВОЗ, 1995). Этот индекс разработан для того, чтобы оценить деструкцию пародонтального прикрепления (рисунок 2.7).



**Рисунок 2.7** – Схематичное изображение потери прикрепления (от «В» до «С»)

Индекс API. Определение у пациентов уровня гигиены в области исследуемых зубов проводили с использованием о индекса Approximal Plaque-Index (API) – оценивающего наличие зубного налета на аппроксимальных поверхностях.

После окрашивания налета индикатором (в качестве индикатора использовали специальные таблетки для индикации налета «Curaprox») оценивали его наличие в форме ответа «есть»/«нет» на аппроксимальных поверхностях зубов.

## **2.5. Материалы и методы рентгенологической части исследований**

Цифровую ортопантомографию выполняли на аппарате «FOBOS XG 3D» производства Sirona (Германия) по стандартной методике с распределением всех визуализируемых костных структур в пропорции от 1 : 1,3 до 1 : 1,65. С помощью прицельной рентгенографии в ходе выполнения рентгенологического исследования у больных с воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями тканей пародонта оценивали убыль/восстановление высоты альвеолярной части нижней челюсти, межзубных костных перегородок, состояние периапикальных тканей. При помощи вышеперечисленных рентгенологических методов исследования производили оценку плотности костной ткани в области очага деструкции, состояние и толщину стенок корней зубов, строение костных стенок и направление нижнечелюстного канала, а также степень пневматизации верхнечелюстного синуса.

## **2.6. Материалы и методы статистической обработки данных**

Статистическую обработку полученных материалов исследований проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа и

множественного сравнения Ньюмена в программе Primer of Biostatistics 4.03 для Windows. Достоверность различий ( $p$ ) между значениями в разные периоды времени внутри каждой из групп исследования оценивалась с помощью Т-критерия Вилкоксона (для сопоставления показателей, измеренных в *двух* разных условиях на *одной* и той же выборке испытуемых). Для сопоставления двух, трех или более эмпирических распределений одного и того же признака использовали  $\chi^2$  – критерий Пирсона. При сравнении значений исследуемого показателя в разных группах в аналогичные периоды времени для оценки достоверности различий использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Для оценки различий между двумя малыми независимыми выборками по уровню признаков, измеренных количественно, использовали U-критерий Манна-Уитни.

### Глава 3.

## НАРУШЕНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ВОСПАЛЕНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Воспалительные заболевания пародонта остаются одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии. В настоящее время наблюдается увеличение числа больных с воспалением мягких тканей пародонта с преобладанием в их структуре генерализованных форм гингивита и пародонтита [1, 5, 10]. По данным ВОЗ более 80 % населения страдают заболеваниями пародонта, приводящие к потере зубов, появлению очагов хронической инфекции в полости рта, снижению реактивности организма, микробной сенсibilизации и других расстройств [2, 14].

В течение последних лет наряду с известными концепциями патогенеза воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта значительное внимание уделяется активации свободнорадикального окисления липидов, изменению иммунного статуса [3, 11], цитокинового дисбаланса [9, 13] и состояния защитных ферментативных систем пародонта [8, 6]. Однако исследования указанных процессов в условиях воспалительных заболеваний пародонта носят фрагментарный, противоречивый характер, не создают целостного представления, следовательно, требуют дальнейшей разработки и уточнения.

Усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют существенную роль в патогенезе многих болезней человека, в том числе при воспалительных поражениях тканей пародонта. В нормальных условиях процессы окисления и восстановления сбалансированы, но в случае увеличенного поступления ксенобиотиков, истощения депо антиоксидантов, нерационального питания и других негативных воздействий возникает

окислительный стресс, для которого характерным является нарушение прооксидантного и антиоксидантного баланса с преобладанием первого и развитием оксидативных нарушений [7, 10].

Данные об участии ПОЛ в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта указывают на целесообразность применения антиоксидантов (АО) и других биорегуляторов в комплексной терапии этих болезней [15], поэтому в последние годы все шире используют АО для стабилизации клеточных мембран и улучшения репаративных процессов [12].

Особый интерес ученых вызывает глюкозамин и хондроитин – распространенные хондропротекторы, которые положительно влияют на метаболизм хрящевой ткани. В комбинации препараты стимулируют синтез коллагена и протеогликанов, регенерацию хрящевой и соединительной ткани, снижают сосудоразрушающее и противовоспалительное действие интерлейкина. Иначе говоря, эти вещества представляют собой своеобразные «катализаторы» регенерации. Есть данные о том, что глюкозамин оказывает не только антирадикальное, но еще и противовоспалительное и антидегенеративное действия, стимулирует активность антиоксидантных ферментов, связывает металлы. Он действует как прямой, так и косвенный АО, то есть является универсальным, что обусловлено его свойством растворяться как в воде, так и в липидах, что дает ему возможность проникать во все ткани и среды [3, 4]. Несмотря на то, что потенциал глюкозамина и хондроитина продемонстрирован многими учеными при патологии опорно-двигательного аппарата, включая артриты и артрозы, сфера их применения в клинической практике очень ограничена.

### 3.1. Состояние систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальном гингивите без лечения и при применении экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата

Результаты изучения состояния ПОЛ и АОС в сыворотке крови показали, что у крыс с экспериментальным гингивитом происходила активация перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует увеличение концентрации МДА в 2,4 раза, а также снижение антиоксидантной защиты, а именно – уменьшение активности каталазы в 1,6 раза (таблица 3.1).

**Таблица 3.1** – Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в сыворотке крови крыс с экспериментальным гингивитом и при использовании Theraflex® (M ± m)

Показатели M ± m	Группы		
	I	II	III
	Интактные крысы n = 10	Контрольная группа (крысы с экспериментальным гингивитом), n = 20	Основная группа (крысы с экспериментальным гингивитом + Theraflex®), n = 20
Церулоплазмин, мг/%	29,3 ± 2,24	47,42 ± 5,2*	33,5 ± 1,92*
Каталаза, мкат/л	0,57 ± 0,05	0,37 ± 0,03*	0,57 ± 0,04**
МДА, мкмоль/л	1,22 ± 0,06	2,03 ± 0,08*	1,12 ± 0,05**
АПИ	0,57 ± 0,03	0,14 ± 0,03*	0,55 ± 0,03**

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$ .

Такие нарушения прооксидантно-антиоксидантного состояния приводят к уменьшению АПИ в 3,9 раза. Также отмечено повышение активности церулоплазмина в сыворотке крови в 1,6 раза по сравнению с показателем группы интактных животных. Поскольку церулоплазмин

рассматривают как «белок ответа острой фазы» воспалительного процесса, можно констатировать наличие системного ответа при воспалительных явлениях в контрольной группе животных. Применение Theraflex® в течение 5 суток при экспериментальном гингивите способствовало нормализации показателей АПИ и активности церулоплазмينا (статистически достоверной разницы показателей церулоплазмينا, каталазы, МДА и АПИ в этой группе с аналогичными показателями интактной группы не отмечено).

Анализ проведенного исследования показателей ПОЛ и АОС в гомогенатах тканей десен после моделирования гингивита показал, что у животных контрольной группы наблюдалось снижение каталазы более, чем в 1,7 раза и увеличение концентрации МДА в 1,5 раза. АПИ уменьшился более чем в 2 раза. Применение Theraflex® в третьей группе крыс полностью купировало повышение ПОЛ и восстанавливало антиоксидантную защиту, что отражалось на показателе АПИ, который не отличался от такового в группе интактных животных.

Таким образом, в патогенезе гингивита важная роль принадлежит активации перекисного окисления липидов и снижению антиоксидантной защиты с системными проявлениями, а использование Theraflex® при экспериментальном гингивите способствует нормализации показателей системы пероксидации липидов.

### **3.2. Состояние систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальном пародонтите без лечения и при применении экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата**

Анализ проведенных исследований у животных с экспериментальным пародонтитом показал, что длительное моделирование пародонтита с использованием высокоуглеводистой диеты мягкой консистенции с низким

содержанием белков, макро – и микроэлементов, биоантиоксидантов и полифенолов приводило к развитию выраженного воспалительного процесса в мягких тканях пародонта крыс с характерными клиническими признаками – гиперемией, отечностью, кровоточивостью маргинального края десны, обнажением шеек зубов, подвижностью моляров. Этот факт подтверждают и значительные метаболические нарушения в тканях пародонта, о чем свидетельствуют данные, полученные в ходе эксперимента.

На 60 сутки происходила активация перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует увеличение концентрации МДА в сыворотке крови в 2,6 раза по сравнению с интактными животными и снижение активности каталазы в 1,8 раза (таблица 3.2).

**Таблица 3.2** – Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в сыворотке крови крыс с экспериментальным пародонтитом и при использовании Theraflex® (M ± m)

Показатели M ± m	Группы		
	I	II	III
	Интактные крысы n=10	Контрольная группа (крысы с экспериментальным пародонтитом), n = 20	Основная группа (крысы с экспериментальным пародонтитом + Theraflex®), n = 20
60 суток			
Церулоплазмин, мг/%	28,4 ± 2,15	54,4 ± 4,47*	55,9 ± 4,86*
Каталаза, мкат/л	0,57 ± 0,05	0,34 ± 0,02*	0,29 ± 0,01*
МДА, мкмоль/л	1,19 ± 0,07	2,15 ± 0,10*	2,25 ± 0,07*
АПИ	0,56 ± 0,03	0,12 ± 0,02*	0,44 ± 0,04*
90 суток			
Церулоплазмин, мг/%	26,3 ± 2,51	48,4 ± 3,26*	30,8 ± 2,92**
Каталаза, мкат/л	0,55 ± 0,04	0,35 ± 0,07*	0,51 ± 0,07**
МДА, мкмоль/л	1,12 ± 0,04	2,24 ± 0,15*	1,22 ± 0,09**
АПИ	0,56 ± 0,02	0,16 ± 0,01*	0,43 ± 0,05**

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$ .

АПИ в условиях экспериментального пародонтита снизился в 4,7 раза. Уровень церулоплазмина в контрольной группе животных почти в 2 раза превышал уровень этого показателя в группе интактных животных, что свидетельствовало о наличии воспалительных явлений на 60 сутки экспериментального моделирования пародонтита у крыс.

На 90 сутки эксперимента, в результате перехода животных на стандартный рацион вивария, отмечена тенденция к нормализации исследуемых показателей, но нарушения показателей ПОЛ и АОС сохранились, о чем свидетельствовало повышенный уровень показателей церулоплазмина и МДА по сравнению с группой интактных животных в 1,9 и 2 раза соответственно, а также снижение активности каталазы в 1,5 раза и показателя АПИ в 3,2 раза.

В отличие от контрольной группы, у животных, которых лечили с использованием Theraflex®, на 90 сутки эксперимента активность каталазы, которая утилизирует пероксид водорода в организме, увеличилось в 1,5 раза. Уровень МДА уменьшился в 1,8 раз, АПИ увеличился в 2,8 раз.

Таким образом, под влиянием экзогенного глюкозамина и хондроитина происходит активация антиоксидантной системы и уменьшение активности процессов ПОЛ. Вместе с этим, нормализация уровня церулоплазмина указывает на отсутствие острых воспалительных явлений в пародонте. Этот факт может быть связан со способностью церулоплазмина повышать стабильность клеточных мембран, разрушать свободные радикалы кислорода и таким образом, предотвращать активизацию процессов ПОЛ.

Моделирование воспалительно-дистрофического поражения тканей пародонта (пародонтоз) у крыс привело также к истощению АОС в тканях десен, о чем свидетельствовало снижение активности каталазы на 60 сутки в 2,9 раза и активация процессов ПОЛ, на что указывало увеличение концентрации МДА в 1,8 раза на фоне уменьшения уровня АПИ в 4 раза (таблица 3.3).

**Таблица 3.3** – Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в гомогенатах тканей десны крыс с экспериментальным пародонтозом и при использовании Theraflex® ( $M \pm m$ )

Показатели $M \pm m$	Группы		
	I	II	III
	Интактные крысы n = 10	Контрольная группа (крысы с экспериментальным пародонтозом), n = 20	Основная группа (крысы с экспериментальным пародонтозом + Theraflex®), n = 20
60 суток			
Каталаза, мкат/л	4,16 ± 0,34	1,85 ± 0,26*	2,17 ± 0,12*
МДА, мкмоль/л	17,8 ± 1,45	29,4 ± 2,15*	24,8 ± 2,16*
АПИ	0,22 ± 0,05	0,07 ± 0,02*	0,09 ± 0,03*
90 суток			
Каталаза, мкат/л	3,9 ± 0,25	2,2 ± 0,12*	3,6 ± 0,19**
МДА, мкмоль/л	17,3 ± 1,2	24,8 ± 1,2*	18,7 ± 1,4**
АПИ	0,24 ± 0,03	0,09 ± 0,01*	0,21 ± 0,06**

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$ .

На 90 сутки эксперимента исследуемые показатели в контрольной группе крыс изменились и имели тенденцию к нормализации, но достоверно отличались от показателей интактного контроля ( $p < 0,05$ ).

На 90 сутки эксперимента после 30-дневного курса лечения с использованием Theraflex® произошла нормализация прооксидантно-антиоксидантного состояния: активность каталазы повысилась в 1,7 раза, уровень МДА снизился в 1,4 раза, АПИ увеличился в 2,3 раза.

Таким образом, в патогенезе воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний тканей пародонта существенную роль играет активация процессов перекисного окисления липидов и нарушение механизмов антиоксидантной защиты. Применение Theraflex® выявило лечебный эффект, ранее не описанный в литературе, приводящий к нейтрализации гидроксильных ионов, что подтверждается нормализацией антиоксидантно-прооксидантного индекса при экспериментальном пародонтите.

### 3.3. Резюме

Таким образом, как показали результаты проведенного исследования, в патогенезе экспериментального гингивита и пародонтита значительную роль играет нарушение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что проявляется активацией процессов перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты как в сыворотке крови (экспериментальный гингивит и пародонтит), так и в гомогенатах тканей пародонта (экспериментальный пародонтоз). Применение препарата Theraflex® уменьшает генерацию свободных радикалов и приводит к нормализации прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что подтверждает целесообразность применения глюкозамина гидрохлорида в комбинации с хондроитином сульфатом в патогенетической терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта.

#### **Глава 4.**

### **ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗАЩИТНЫХ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ СИСТЕМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ВОСПАЛЕНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА**

По данным исследователей, сегодня наблюдается увеличение числа больных с воспалением мягких тканей пародонта с преобладанием генерализованных форм гингивита и пародонтита, а в группе пожилых и ослабленных лиц – пародонтоза [6, 10, 12]. Известно, что нормальные жизненные функции организма могут осуществляться только при постоянстве его внутренней среды [1, 2]. Сдвиг кислотно-щелочного состояния в ту или иную сторону может быть обусловлен многими факторами – качеством пищи, профессиональными факторами, курением, алкоголем, лекарственными средствами, зубными протезами и пломбами [7, 11]. В то же время от стабильности кислотно-щелочного состояния значительно зависит состояние зубов и мягких тканей, функции многих органов челюстно-лицевой области и полости рта. Установлено, что при воспалении тканей пародонта нарушаются механизмы, которые поддерживают гомеостаз полости рта [3, 4, 5]. Одной из важных и необходимых условий для нормального функционирования клеток является поддержание оптимальной концентрации водорода ( $H^+$ ) во внеклеточной жидкости. От этого показателя в крови и полости рта зависят нейтрализующие и минерализующие свойства слюны, активность ротовой микрофлоры, градиент и скорость ионообменных процессов [8, 10]. По данным ряда исследователей, в ответ на повреждающее действие кислых гликозидаз при воспалении тканей пародонта, возникает метаболический ацидоз со снижением рН и сдвигом буферных оснований в кислую сторону, однако эти данные не подкреплены результатами экспериментальных исследований [9]. В целом, как показывает анализ доступной литературы,

исследования процессов гомеостаза полости рта в условиях воспалительных заболеваний пародонта носят фрагментарный и противоречивый характер, не создают целостного представления, следовательно, требуют дальнейшей разработки и уточнения.

Поэтому следующим этапом настоящего исследования стало изучение кислотно-щелочного состояния крови и ферментативной активности в тканях десен и смешанной слюне у крыс с экспериментальным пародонтитом.

#### **4.1. Изучение кислотно-щелочного состояния артериальной крови крыс при экспериментальном гингивите, пародонтите и пародонтозе, а также в условиях применения экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата**

Проведенный анализ результатов исследования кислотно-щелочного состояния артериальной крови крыс при экспериментальном воспалении тканей пародонта (экспериментальном гингивите, пародонтите и пародонтозе) показал, что после окончания формирования моделей воспаления тканей пародонта у крыс наблюдается развитие метаболического ацидоза со снижением рН и сдвигом буферных оснований в кислую сторону. Наиболее отчетливые изменения кислотно-щелочного состояния отмечались при экспериментальном пародонтите и пародонтозе. Показатель рН в ротовой жидкости также уменьшался и составлял при экспериментальном гингивите, пародонтите и пародонтозе, в среднем 6,1, 6,5 и 6,2 соответственно ( $p \leq 0,05$ ). Поскольку отклонение рН от нормы происходило вследствие нарушения клеточного метаболизма, можно предположить, что установленные изменения активности ферментов и их ингибиторов, следует рассматривать как биохимические регуляторы клеточных функций в пародонте при его воспалении.

Изучение защитных ферментативных систем при экспериментальной патологии тканей пародонта (гликозидазы в гомогенатах десны) показало,

что существенного изменения активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -глюкозидаз не происходило, активность  $\beta$ -галактозидазы возрастала в 2,2 раза, а  $\beta$ -глюкуронидазы – в 3,4 раза по сравнению с интактными животными.

Определение активности гликозидаз в гомогенатах десны при экспериментальном пародонтите и пародонтозе также показало отсутствие динамики активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -глюкозидаз. Активность  $\beta$ -галактозидазы повысилась в 2,2 и 2,4 раза соответственно, а  $\beta$ -глюкуронидазы – в 3,6 и 3,9 раза соответственно по сравнению с интактными животными (таблица 4.1).

**Таблица 4.1** – Показатели активности кислых гликозидаз в тканях десны крыс при экспериментально смоделированном воспалительном процессе тканей пародонта и с использованием Theraflex® ( $M \pm m$ )

Активность фермента, мкмоль/хв·г <sup>-1</sup>	Группы		
	I	II	III
	интактные крысы n = 10	контрольная группа (крысы с экспериментальной патологией)	крысы с экспериментальной патологией + Theraflex®
Экспериментальный гингивит, n = 40			
$\alpha$ -глюкозидаза	0,032 ± 0,003	0,029 ± 0,004*	0,032 ± 0,002**
$\beta$ -глюкозидаза	0,041 ± 0,012	0,039 ± 0,015*	0,044 ± 0,011**
$\beta$ -галактозидаза	0,11 ± 0,02	0,211 ± 0,04	0,119 ± 0,002**
$\beta$ -глюкуронидаза	0,08 ± 0,01	0,254 ± 0,03*	0,115 ± 0,011
Экспериментальный пародонтит, n = 40			
$\alpha$ -глюкозидаза	0,032 ± 0,003	0,033 ± 0,005*	0,032 ± 0,005**
$\beta$ -глюкозидаза	0,041 ± 0,012	0,038 ± 0,009	0,043 ± 0,005
$\beta$ -галактозидаза	0,11 ± 0,02	0,232 ± 0,03*	0,144 ± 0,04**
$\beta$ -глюкуронидаза	0,08 ± 0,01	0,27 ± 0,02*	0,137 ± 0,001**
Экспериментальный пародонтоз, n = 40			
$\alpha$ -глюкозидаза	0,032 ± 0,003	0,028 ± 0,005*	0,021 ± 0,003**
$\beta$ -глюкозидаза	0,041 ± 0,012	0,063 ± 0,003	0,074 ± 0,002*
$\beta$ -галактозидаза	0,11 ± 0,02	0,255 ± 0,006*	0,128 ± 0,004**
$\beta$ -глюкуронидаза	0,08 ± 0,01	0,292 ± 0,005*	0,144 ± 0,002**

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$ .

Такая значительная активация  $\beta$ -галактозидазы и  $\beta$ -глюкуронидазы на наш взгляд, может возникать в ответ на усиление миграции макрофагов и лейкоцитов в очаг воспаления. С другой стороны, изменение pH слюны в кислую сторону, способствует активации ферментов, возникает вероятность разрушения структурных молекул соединительной ткани пародонта гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфатов, что в свою очередь приводит к развитию гингивита и пародонтита.

Под влиянием препарата Theraflex® (глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат) у крыс с экспериментально смоделированными воспалительными процессами отмечалось менее выраженное повышение активности ферментов  $\beta$ -галактозидазы и  $\beta$ -глюкуронидазы в тканях десны: при гингивите в 1,2 раза ( $p \geq 0,05$ ) и в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с показателями группы интактных животных, при пародонтите – в 1,3 ( $p < 0,05$ ) и 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, при пародонтозе – в 1,6 ( $p > 0,05$ ) и 1,9 раза ( $p > 0,05$ ) соответственно. По сравнению с показателями контрольной группы, в группе крыс, которым вводили препарат Theraflex®, установлены более низкие показатели: при экспериментальном гингивите в 1,7 ( $p < 0,05$ ) и 2,1 ( $p < 0,05$ ), при экспериментальном пародонтите – в 1,4 ( $p < 0,05$ ) и 1,9 ( $p < 0,05$ ), а при экспериментальном пародонтозе – в 1,9 ( $p < 0,05$ ) и 2,4 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно.

У животных с экспериментально смоделированными воспалительными процессами активность  $\alpha$ - и  $\beta$ -глюкозидаз в смешанной слюне также достоверно не отличалась от показателей интактных животных. Вместе с этим, активность  $\beta$ -галактозидазы увеличивалась при экспериментальном гингивите – в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), а  $\beta$ -глюкуронидазы – в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. При экспериментальном пародонтите и пародонтозе эти показатели увеличивались в 2,5 и 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,8 и 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

**4.2. Изучение защитных ферментативных систем  
при экспериментальном гингивите и пародонтите  
и при условии применения экзогенного  
глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата**

Под влиянием вводимого глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата у крыс с экспериментально смоделированными воспалительными процессами повышение активности ферментов  $\beta$ -галактозидазы и  $\beta$ -глюкуронидазы в смешанной слюне являлось менее выраженным по сравнению с показателями животных интактной группы (таблица 4.2).

**Таблица 4.2** – Показатели активности кислых гликозидаз в смешанной слюне крыс при экспериментально смоделированном воспалительном процессе тканей пародонта и с использованием Theraflex® (M  $\pm$  m)

Активность фермента, мкмоль/хв·г <sup>-1</sup>	Группы		
	I	II	III
	интактные крысы n = 10	контрольная группа (крысы с экспериментальной патологией)	крысы с экспериментальной патологией + Theraflex®
Экспериментальный гингивит, n = 40			
$\alpha$ -глюкозидаза	2,24 $\pm$ 0,27	2,13 $\pm$ 0,44	2,01 $\pm$ 0,23
$\beta$ -глюкозидаза	0,55 $\pm$ 0,11	0,59 $\pm$ 0,19	0,57 $\pm$ 0,14
$\beta$ -галактозидаза	1,07 $\pm$ 0,03	2,40 $\pm$ 0,06	1,28 $\pm$ 0,05
$\beta$ -глюкуронидаза	0,23 $\pm$ 0,06	0,39 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,03
Экспериментальный пародонтит, n = 40			
$\alpha$ -глюкозидаза	2,24 $\pm$ 0,27	1,98 $\pm$ 0,13	1,94 $\pm$ 0,22
$\beta$ -глюкозидаза	0,55 $\pm$ 0,11	0,59 $\pm$ 0,17	0,52 $\pm$ 0,15
$\beta$ -галактозидаза	1,07 $\pm$ 0,03	2,75 $\pm$ 0,04*	1,54 $\pm$ 0,08**
$\beta$ -глюкуронидаза	0,23 $\pm$ 0,06	0,46 $\pm$ 0,09*	0,31 $\pm$ 0,03**
Экспериментальный пародонтоз, n = 40			
$\alpha$ -глюкозидаза	2,24 $\pm$ 0,27	1,78 $\pm$ 0,16*	1,12 $\pm$ 0,04**
$\beta$ -глюкозидаза	0,55 $\pm$ 0,11	0,52 $\pm$ 0,09*	0,69 $\pm$ 0,08**
$\beta$ -галактозидаза	1,07 $\pm$ 0,03	2,31 $\pm$ 0,02*	1,38 $\pm$ 0,24**
$\beta$ -глюкуронидаза	0,23 $\pm$ 0,06	0,49 $\pm$ 0,03*	0,57 $\pm$ 0,05**

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$ .

Применение препарата Theraflex® при экспериментальном гингивите приводило к повышению показателей  $\beta$ -галактозидазы и  $\beta$ -глюкуронидазы по сравнению с контрольной патологией в 1,9 и 1,3 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Как показывают полученные результаты исследований, в смешанной слюне интактных животных наименьшая активность присуща  $\beta$ -глюкуронидазе в сравнении с другими гликозидазами. Этот факт можно объяснить наличием в смешанной слюне ингибитора  $\beta$ -глюкуронидазы, который попадает в слюну из сыворотки крови. В ходе исследования установлено, что экспериментально смоделированные воспалительные процессы у крыс сопровождаются повышением антиглюкуронидазной активности по сравнению с животными контрольной группы 1,2 и 1,4 раза соответственно.

Под влиянием вводимого глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата антиглюкуронидазная активность повысилась при экспериментальном гингивите в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), при экспериментальном пародонтите – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), а при экспериментальном пародонтозе – в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ). Увеличение антиглюкуронидазной активности в смешанной слюне на наш взгляд, следует рассматривать как один из возможных защитных механизмов ротовой полости против повреждающего действия  $\beta$ -глюкуронидазы.

В ходе проведения исследования определены показатели суммарной активности пероксидаз в смешанной слюне при экспериментально смоделированных воспалительных процессах (гингивит, пародонтит, пародонтоз), поскольку одним из наиболее известных механизмов антимикробной активности в полости рта считается ферментативная система. Известно, что данный фермент с высокой скоростью катализирует окислительно-восстановительную реакцию, в которой участвуют перекись водорода и ионы йода или тиоцианатамы ( $SCN^-$ ), которые попадают в слюну из крови. Из откладывающихся в тканях десен гипотиоцианатов ( $-OSCN$ )

спонтанно возникают активные радикалы кислорода, которые с высокой реакционной способностью повреждают липиды клеточных мембран анаэробных организмов. Такое воздействие способствует восстановлению равновесия между аэробами и анаэробами в ротовой полости.

Таким образом, биологическая роль пероксидазы слюны заключается в том, что она способствует образованию активных форм кислорода, повреждая мембраны микроорганизмов, тормозя их рост. В то же время гипотиоцианат-ион и активные формы кислорода не оказывают вредного воздействия на эпителиальные клетки ротовой полости, имеющие эффективные ферментные системы, которые быстро инактивируют эти ионы. Анализ результатов проведенного исследования показал, что при экспериментальном гингивите активность пероксидазы в смешанной слюне возросла в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), при пародонтите – 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а при пародонтозе – в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ). У интактных животных этот показатель равнялся  $425 \pm 23,4$ . Под влиянием вводимого глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата пероксидазная активность возросла еще больше: при экспериментальном гингивите – в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), при пародонтите – в 2,3 раза, при пародонтозе – в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, увеличение пероксидазной активности вследствие повышения активности  $\beta$ -глюкуронидазы и  $\beta$ -галактозидазы в тканях десен и смешанной слюне способствует образованию гипотиоцианатов ( $-OSCN$ ) с тиоцианатами ( $SCN^-$ ), с помощью которых осуществляется антимикробная защита тканей полости рта.

### **4.3. Резюме**

При экспериментально воспроизведенном воспалении тканей пародонта возникает метаболический ацидоз со снижением pH и сдвигом буферных оснований в кислую сторону, как ответ на повреждающее действие кислых гликозидаз, активность которых при экспериментальном гингивите,

пародонтите и пародонтозе значительно увеличивается. Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментальном воспалении тканей пародонта приводит к нормализации кислотно-щелочного равновесия и мобилизации защитных механизмов, которые проявляются повышением антиглюкуронидазной и пероксидазной активности, направленных на реализацию антимикробной функции в полости рта.

**Глава 5.**  
**ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА КРЫС**  
**ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ**  
**ВОСПАЛЕНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА**

Совокупность неспецифических и иммунологических регуляторных звеньев воспалительного процесса представляет собой универсальное явление, благодаря которому реализуется не только защитная функция воспаления, но и его повреждающее воздействие на тканевые структуры [3, 4, 5]. По данным литературы, апоптоз клеток и клеточная альтерация различного генеза опосредуются системными реакциями свободнорадикального окисления, иммунологическим дисбалансом и определяются цитокиновой регуляцией, поэтому хронический воспалительный процесс обусловлен не только повреждающим воздействием возбудителя на слизистую оболочку, но и развитием иммунодефицитного состояния [12, 13]. Как известно, медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе и в развитии местных и системных проявлений воспаления являются цитокины. Их синтез происходит клетками иммунной системы под влиянием антигенов или стимулирующих агентов. Причем один тип цитокинов активирует макрофаги и отвечает за развитие клеточного иммунитета (провоспалительные цитокины), а второй – усиливает гуморальный иммунитет, в результате чего происходит торможение клеточно-опосредованных реакций иммунного ответа (противовоспалительные цитокины) [11, 14].

Фактор некроза опухолей (ФНО) является одним из ключевых провоспалительных цитокинов в системе иммунопатологических реакций при многих заболеваниях в связи с мощным деструктивным эффектом, он стимулирует на поверхности эндотелиальных клеток и нейтрофилов экспрессию адгезивных молекул, способствует развитию респираторного взрыва, стимулирует дегрануляцию, индуцирует синтез и секрецию

лизосомных ферментов, лейкотриенов, интерлейкинов, активирует макрофаги, гранулоциты, цитотоксические клетки, индуцирует синтез белков ответа острой фазы [1, 15]. Некоторые исследователи считают гиперпродукцию ФНО- $\alpha$ , индуцированной микробными патогенами через активацию матричных металлопротеаз, одним из ведущих механизмов деструкции внеклеточного матрикса при пародонтитах [10]. Поскольку ФНО- $\alpha$  играет важную роль в деструкции эндотелиальных клеток и индукции апоптоза, он запускает механизмы гиперкоагуляции, формируя «порочный круг», что приводит к развитию сосудистых осложнений, нарушениям трофики, а также снижению интенсивности кровообращения в тканях пародонта.

В доступных литературных источниках некоторое время назад появились сообщения независимых исследователей об иммуотропных свойствах препаратов на основе глюкозамина и хондроитина [6, 7, 9]. В этих исследованиях анализировалась способность этих веществ усиливать анаболические и ослаблять катаболические процессы, снижая активность катаболических ферментов в хряще, стимулировать выработку мукополисахаридов и гиалуроновой кислоты, однако о возможности коррекции иммунного статуса при экспериментальном пародонтите ранее нигде не сообщалось.

Имеются данные о том, что глюкозамин оказывает не только антирадикальное, но еще и противовоспалительное и антидегенеративное действия, стимулирует активность антиоксидантных ферментов, связывает металлы [8, 14]. Он действует как прямой, так и косвенный антиоксидант, то есть является универсальным, что обусловлено его свойством растворяться как в воде, так и в липидах, что дает ему возможность проникать во все ткани и среды. Несмотря на то, что потенциал глюкозамина и хондроитина продемонстрирован многими учеными при патологии опорно-двигательного аппарата, включая артриты и артрозы, сфера их применения в клинической практике очень ограничена [10, 13].

В связи с этим, следующим этапом нашей работы стало изучение изменений иммунного статуса организма животных при экспериментальном воспалении тканей пародонта и оценка роли дисбаланса в системе цитокинов, которые осуществляют регуляцию межклеточных взаимодействий звеньев иммунной системы и межсистемных взаимодействий, а также оценка влияние экзогенного глюкозамина и хондроитина на иммунный статус животных с экспериментальным пародонтитом.

### **5.1. Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном гингивите и пародонтите и в условиях применения экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата**

Оценка иммунного статуса крыс с экспериментальным воспалением тканей пародонта показала, что все звенья иммунитета изменяются в разной степени и имеют разную направленность. Анализ полученных результатов исследования клеточного звена иммунитета свидетельствовал об уменьшении содержания общих Т-лимфоцитов (CD3+) у животных с экспериментальным гингивитом, так и с экспериментальным пародонтитом, но в разной степени. Так, при экспериментальном гингивите содержание Т-лимфоцитов (CD3+) оказалось в 2 раза меньше показателя, полученного в группе интактных животных. При экспериментальном пародонтите уменьшение содержания CD3+ стало более выраженным – в 2,5 раза по сравнению с показателем интактных животных ( $p < 0,05$ ). У животных с экспериментальным пародонтозом показатель CD3+ также несколько снизился (в 1,7 раза), по сравнению с группой интактных животных. Кроме того, при экспериментальном гингивите отмечено уменьшение содержания Т-хелперов (CD4+) в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). У животных с экспериментальным

пародонтитом и пародонтозом также наблюдали уменьшение этого показателя – в 2,5 и 1,8 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Содержание Т-супрессоров (CD8+) при экспериментальном воспалении тканей пародонта напротив, резко увеличилось по сравнению с показателями интактных животных: при экспериментальном гингивите – в 2,7 раза, при пародонтите и пародонтозе – в 2,8 и 2,2 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Иммунорегуляторный показатель (CD4+/CD8+) уменьшился по сравнению с данными, полученными в группе интактных животных при экспериментальном гингивите в 4,2 раза, при пародонтите и пародонтозе – в 5,6 и 3,4 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о развитии иммунодефицитного состояния у крыс с искусственно воспроизведенными воспалительными заболеваниями тканей пародонта – гингивитом, пародонтитом и пародонтозом, причем Т-клеточный дефицит развивается как за счет Т-хелперов, так и за счет цитотоксических Т-супрессоров (таблица 5.1).

Применение экзогенного мелатонина при экспериментальном гингивите положительно влияло на показатели клеточного звена иммунитета, что проявлялось повышением содержания CD3+ и CD4+, снижением CD8+, в результате чего иммунорегуляторный показатель (CD4+/CD8+) увеличился почти в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нелеченной контрольной патологией.

Применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата в течение 30 суток при экспериментальном пародонтите и пародонтозе привело к полной нормализации состояния клеточного звена иммунитета. Показатели содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров статистически достоверно не отличались от показателей интактных животных. Иммунорегуляторный индекс также нормализовался, что указывало на отсутствие иммунных нарушений в организме крыс, которых лечили с использованием экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата.

**Таблица 5.1** – Показатели клеточного и гуморального (CD20<sup>+</sup>) звена иммунитета при экспериментально смоделированном воспалительном процессе тканей пародонта и с использованием Theraflex® (M ± m)

Показатели, M ± m	Группы		
	I	II	III
	интактные крысы n = 10	контрольная группа (крысы с экспериментальной патологией)	крысы с экспериментальной патологией + Theraflex®
Экспериментальный гингивит, n = 40			
CD3 <sup>+</sup> , x10 <sup>6</sup> /л	0,52 ± 0,03	0,25 ± 0,03*	0,45 ± 0,04**
CD4 <sup>+</sup> , x10 <sup>6</sup> /л	0,34 ± 0,02	0,27 ± 0,01*	0,29 ± 0,02*
CD8 <sup>+</sup> , x10 <sup>6</sup> /л	0,21 ± 0,01	0,44 ± 0,04*	0,38 ± 0,06**
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,78 ± 0,04	0,58 ± 0,05*	0,94 ± 0,02**
CD20 <sup>+</sup> , %	15,2 ± 0,44	12,11 ± 0,43*	14,09 ± 0,14*
Экспериментальный пародонтит, n = 40			
CD3 <sup>+</sup> , x10 <sup>6</sup> /л	0,52 ± 0,03	0,22 ± 0,01*	0,24 ± 0,02*
CD4 <sup>+</sup> , x10 <sup>6</sup> /л	0,34 ± 0,02	0,14 ± 0,04*	0,16 ± 0,02*
CD8 <sup>+</sup> , x10 <sup>6</sup> /л	0,21 ± 0,01	0,52 ± 0,03*	0,43 ± 0,04*
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,78 ± 0,04	0,24 ± 0,02*	0,35 ± 0,04*
CD20 <sup>+</sup> , %	15,2 ± 0,44	12,15 ± 1,12*	11,76 ± 1,46*
Экспериментальный пародонтоз, n = 40			
CD3 <sup>+</sup> , x10 <sup>6</sup> /л	0,52 ± 0,03	0,34 ± 0,03*	0,48 ± 0,04**
CD4 <sup>+</sup> , x10 <sup>6</sup> /л	0,34 ± 0,02	0,22 ± 0,02*	0,35 ± 0,02**
CD8 <sup>+</sup> , x10 <sup>6</sup> /л	0,21 ± 0,01	0,44 ± 0,03*	0,26 ± 0,04**
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,78 ± 0,04	0,53 ± 0,05*	1,44 ± 0,02**
CD20 <sup>+</sup> , %	15,2 ± 0,44	12,62 ± 0,24*	13,52 ± 0,41*

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$ .

Анализ полученных результатов исследования гуморального звена иммунитета животных с воспроизведенными воспалительными заболеваниями пародонта показал наличие изменений и в этом секторе иммунитета, что проявлялось в уменьшении процентного содержания В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) в сравнении с данными, полученными у интактных животных: при экспериментальном гингивите на 15 %, при пародонтите и пародонтозе – на 20 % и 12 % соответственно. Использование экзогенного

глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата также приводило к повышению уровня В-лимфоцитов до уровня данных, полученных у группы интактных животных.

Таким образом, развитие экспериментального воспаления тканей пародонта у крыс сопровождалось нарушениями как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы организма. Наиболее отчетливые изменения происходили при экспериментальном пародонтозе, однако применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата приводило к нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

## **5.2. Определение уровня противо- и провоспалительных цитокинов в крови и их соотношение при экспериментальном воспалении пародонта и в условиях применения экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата**

Анализ результатов исследования показал, что при экспериментальном гингивите возрастает концентрация ФНО- $\alpha$  в крови крыс по сравнению с данными, полученными у интактных животных в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Также в этой группе крыс отмечено возрастание  $\gamma$ -ИФН в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Вместе с этим, концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 статистически достоверно не изменялась (таблица 5.2).

Определение отношения провоспалительных (ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН) к противовоспалительному цитокину (ИЛ-4) свидетельствовало о нарушении цитокинового баланса в сторону провоспалительных цитокинов. Так, показатель ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4 увеличился по сравнению с данными интактных животных в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), а показатель  $\gamma$ -ИФН/ИЛ-4 – в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментальном гингивите у крыс приводило

к уменьшению концентраций ФНО- $\alpha$  и  $\gamma$ -ИФН в сравнении с контрольной группой в 1,6 и 1,4 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Под влиянием экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата происходило статистически недостоверное уменьшение показателя ФНО- $\alpha$  /ИЛ-4 ( $p > 0,05$ ). Показатель  $\gamma$ -ИФН/ИЛ-4 в группе крыс, которых лечили с использованием экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата, полностью нормализовался.

**Таблица 5.2** – Содержание цитокинов в крови животных при экспериментально смоделированном воспалительном процессе тканей пародонта и с использованием Theraflex® ( $M \pm m$ )

Активность фермента, мкмоль/хв·г <sup>-1</sup>	Группы		
	I	II	III
	интактные крысы n = 10	контрольная группа (крысы с экспериментальной патологией)	крысы с экспериментальной патологией + Theraflex®
Экспериментальный гингивит, n = 40			
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	62,3 $\pm$ 3,4	139,9 $\pm$ 4,6*	99,4 $\pm$ 3,75**
$\gamma$ -ИФН, пг/мл	47,3 $\pm$ 0,5	62,8 $\pm$ 0,94*	42,8 $\pm$ 2,24*
ИЛ-4, пг/мл	44,8 $\pm$ 1,4	49,6 $\pm$ 4,73*	39,5 $\pm$ 2,68**
ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4	1,4 $\pm$ 0,11	3,25 $\pm$ 0,62*	1,92 $\pm$ 0,55**
$\gamma$ -ИФН/ИЛ-4	1,2 $\pm$ 0,04	1,72 $\pm$ 0,02*	1,19 $\pm$ 0,06*
Экспериментальный пародонтит, n = 40			
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	62,3 $\pm$ 3,4	185,5 $\pm$ 6,32*	109,5 $\pm$ 4,2**
$\gamma$ -ИФН, пг/мл	47,3 $\pm$ 0,5	55,6 $\pm$ 0,72*	38,2 $\pm$ 1,94*
ИЛ-4, пг/мл	44,8 $\pm$ 1,4	64,4 $\pm$ 0,88*	42,2 $\pm$ 1,65*
ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4	1,4 $\pm$ 0,11	5,52 $\pm$ 0,36*	2,75 $\pm$ 0,57**
$\gamma$ -ИФН/ИЛ-4	1,2 $\pm$ 0,04	1,74 $\pm$ 0,07*	0,83 $\pm$ 0,25*
Экспериментальный пародонтоз, n = 40			
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	62,3 $\pm$ 3,4	170,8 $\pm$ 3,9*	88,5 $\pm$ 2,37**
$\gamma$ -ИФН, пг/мл	47,3 $\pm$ 0,5	54,4 $\pm$ 1,42*	44,8 $\pm$ 1,33*
ИЛ-4, пг/мл	44,8 $\pm$ 1,4	66,8 $\pm$ 0,81*	49,4 $\pm$ 2,26
ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4	1,4 $\pm$ 0,11	4,65 $\pm$ 0,59*	2,56 $\pm$ 0,52**
$\gamma$ -ИФН/ИЛ-4	1,2 $\pm$ 0,04	1,61 $\pm$ 0,23*	1,05 $\pm$ 0,23*

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$ .

В результате проведенного исследования цитокинов в крови крыс с экспериментальным пародонтитом и пародонтозом установлено, что концентрация ФНО- $\alpha$  увеличивалась к данным, полученным у интактных животных при пародонтите в 3,2 раза, при пародонтозе – в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ).

Анализ интерферонового статуса позволил установить увеличение  $\gamma$ -ИФН в крови крыс с экспериментальным пародонтитом и пародонтозом, в среднем, в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о дисбалансе иммунорегуляторных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и  $\gamma$ -ИФН).

При анализе полученных показателей противовоспалительного ИЛ-4 выявлено достоверное снижение его концентрации у крыс контрольной группы по сравнению с группой интактных животных: в 1,5 раза при пародонтите, в 1,4 раза при пародонтозе ( $p < 0,05$ ).

При определении соотношения провоспалительного ФНО- $\alpha$  с противовоспалительным ИЛ-4, установлено существенное его повышение при пародонтите (в 3,8 раза) и пародонтозе (в 4,2 раза) в сравнении с показателями интактных животных ( $p < 0,05$ ). Соотношение  $\gamma$ -ИФН/ИЛ-4 также имело тенденцию к увеличению: при пародонтите – в 1,6 раза, при пародонтозе – в 1,5 раза.

Таким образом, полученные данные о соотношении уровня провоспалительных (ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) в крови экспериментальных животных можно считать маркерами выраженности воспалительной реакции. Кроме того, определение цитокинов может быть использовано при назначении иммуномодулирующей терапии и оценки ее эффективности.

При применении экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата в условиях экспериментального пародонтита наблюдалась тенденция к нормализации показателей ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4, также нормализации ИЛ-4 и соотношения  $\gamma$ -ИФН/ИЛ-4. При применении экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата

в условиях экспериментального пародонтита отмечена тенденция к нормализации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  /ИЛ-4. концентрация  $\gamma$ -ИФН и индекс  $\gamma$ -ИФН/ИЛ-4 не имели достоверной разницы с указанными показателями в группе интактных животных ( $p > 0,05$ ).

### 5.3. Резюме

Как показали результаты проведенного исследования, развитие экспериментального воспаления тканей пародонта происходящее на фоне изменений как клеточного, так и гуморального звеньев общего иммунного статуса, заключается в уменьшении содержания общих зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+); увеличении Т-супрессоров (CD8+) и снижении относительного содержания В-лимфоцитов (CD20+). Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментальном воспалении тканей пародонта приводит к нормализации иммунного статуса: показатели содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и В-лимфоцитов статистически достоверно не отличались от аналогичных показателей в группе интактных животных. При экспериментальном гингивите и пародонтите происходит увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН, причем уровень противовоспалительного ИЛ-4 не изменяется при экспериментальном гингивите, но уменьшается при экспериментальном пародонтите и пародонтите. Таким образом, применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментально воспроизведенных воспалительных заболеваниях пародонта способствует нормализации цитокинового профиля, приводит к положительным сдвигам в важнейшем звене патогенеза моделируемых гингивита, пародонтита и пародонтита, которым является местный воспалительный процесс, возникающий на фоне цитокинового дисбаланса.

## Глава 6.

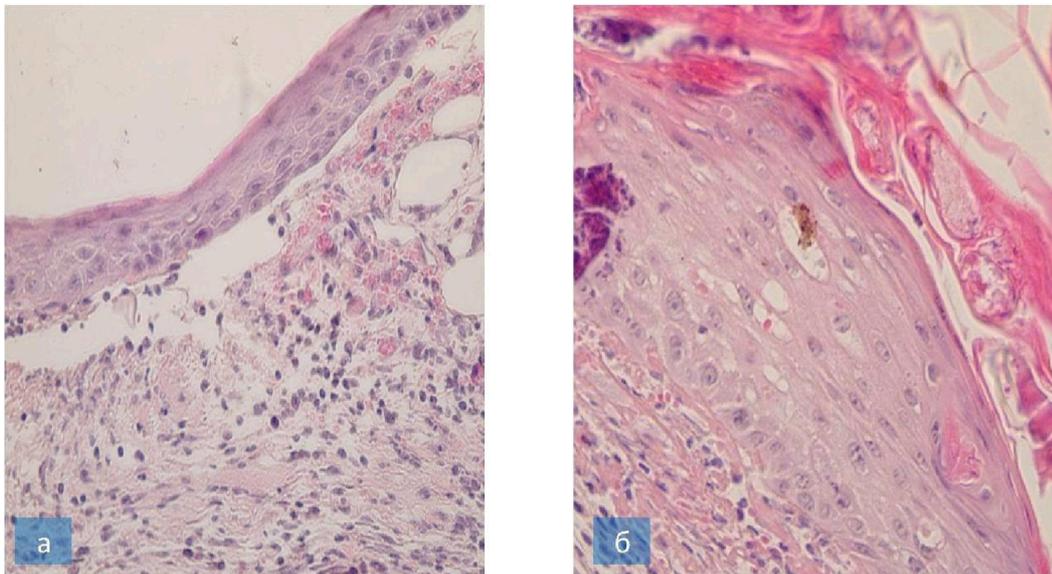
# ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА И ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА НА ДИНАМИКУ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ВОСПАЛЕНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

## 6.1. Патогистоморфологическое исследование тканей пародонта при моделировании экспериментального гингивита

В данном разделе настоящего исследования объектом для изучения стали ткани пародонта крыс разных экспериментальных групп: 1-я группа – интактные животные (10 животных); 2-я группа – крысы с экспериментальным гингивитом (20 животных); 3-я – крысы с экспериментальным гингивитом, которым перорально вводили водный раствор глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sigmel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 животных); (продолжительность эксперимента составляла 90 суток: 60 суток – моделирование гингивита; 30 суток – лечение); 4 группа – крысы с экспериментальным пародонтитом (20 животных); 5 группа – крысы с экспериментальным пародонтитом, которым перорально вводили водный раствор глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sigmel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 животных); (продолжительность эксперимента составляла 90 суток: 60 суток – моделирование пародонтита; 30 суток – лечение).

Как показали первые результаты экспериментального моделирования воспалительных заболеваний тканей пародонта, наиболее уязвимой при воспалении оказалась слизистая оболочка десен, хотя элементы поражения (эрозии, изъязвления) наблюдались и на других участках рта. На участках твердого неба, языка и десен эпителиальный пласт, покрывающий поверхность слизистой, более мощный. На участках щеки и губы отмечалась более

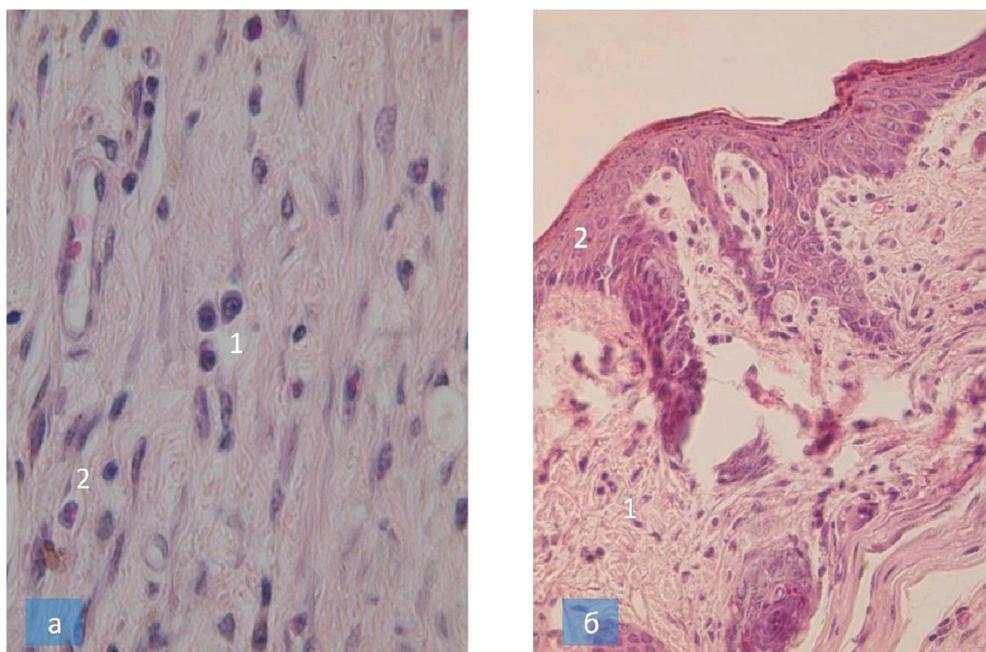
выразительная собственная пластинка слизистой. В области дна и переходных складок – более развитый подслизистый слой. Как показала световая микроскопия, слизистая оболочка в исследованных участках преддверия рта интактных крыс покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием (рисунок 6.1 а, б). Эпителиоциты базального слоя имеют неправильную овально-веретеновидную форму и крупное шаровидное ядро и находятся в состоянии активного митоза. Шиповатый слой состоит из 2–3 слоев клеток неправильной формы и разнообразных размеров.



**Рисунок 6.1** – Микропрепараты. Слизистая оболочка преддверия рта интактных животных: а – участок подбородка, б – участок щеки. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 10, ок. 20

Структурная целостность эпителия не нарушена, слои выражены четко. Выраженность рогового слоя в пределах нормы. На участке щеки по линии смыкания моляров ширина эпителия увеличена. Базальный слой четко отделен от подлежащей собственной пластинки слизистой. Граница между эпителием и прилегающей собственной пластинкой неровная. Эпителиальные выросты в пределах нормы. Насыщенность собственной пластинки слизистой клеточными элементами, равно, как и состояние волокнистых структур, без особенностей. Подслизистый слой также без изменений. Четкой границы между собственной пластинкой слизистой и подслизистым слоем не наблюдалось. Слюнные

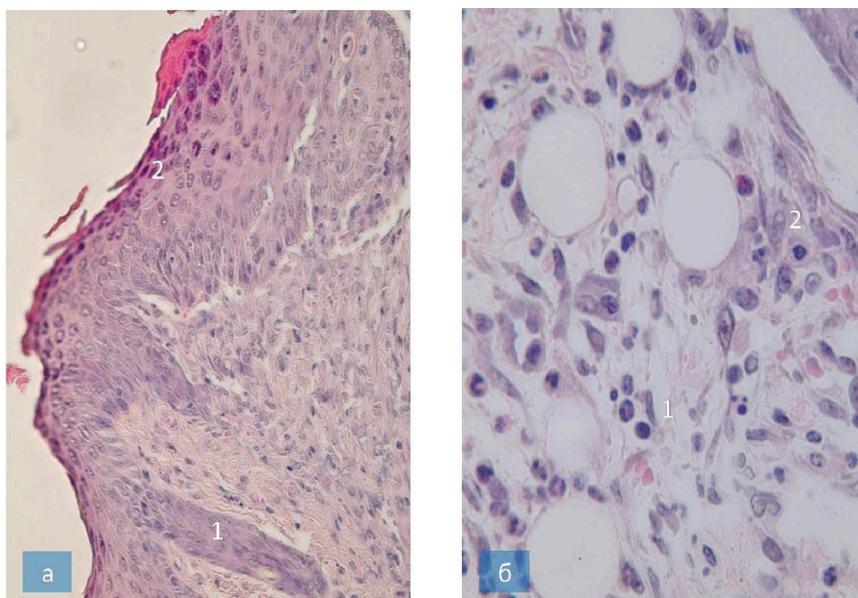
железы, расположенные на некоторых участках подслизистого слоя в зоне щеки и подбородок, умеренно активные (рисунок 6.2 а, б).



**Рисунок 6.2** – Микропрепараты. Ткани пародонта интактных животных:  
а – плазматические клетки (1) подслизистого слоя (2); б – слюнные железы (1)  
в подслизистом слое в зоне щеки (2). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 10, ок. 20

У крыс 2-ой группы (контрольная группа, экспериментальный гингивит) в отличие от интактных животных, в структуре слизистой оболочки исследованных участков преддверия рта обнаружены все патоморфологические признаки, характерные для гипертрофического гингивита (рисунок 6.3 а, б). Прослежены довольно протяженные очаговые разрастания эпителиального пласта с акантозом (увеличение численности рядов шиповатого слоя с удлинением эпителиальных выростов, которые глубоко проникают в собственную пластинку) и гиперкератозом (увеличение рогового слоя). У акантозных выростов в собственной пластинке слизистой довольно часто видно умеренную клеточную инфильтрацию. Наиболее выразительные признаки очаговой гиперплазии многослойного эпителия с акантозом отмечены на участке щеки. В шиповатом слое гиперплазированного эпителия местами замечены клетки, находившиеся в

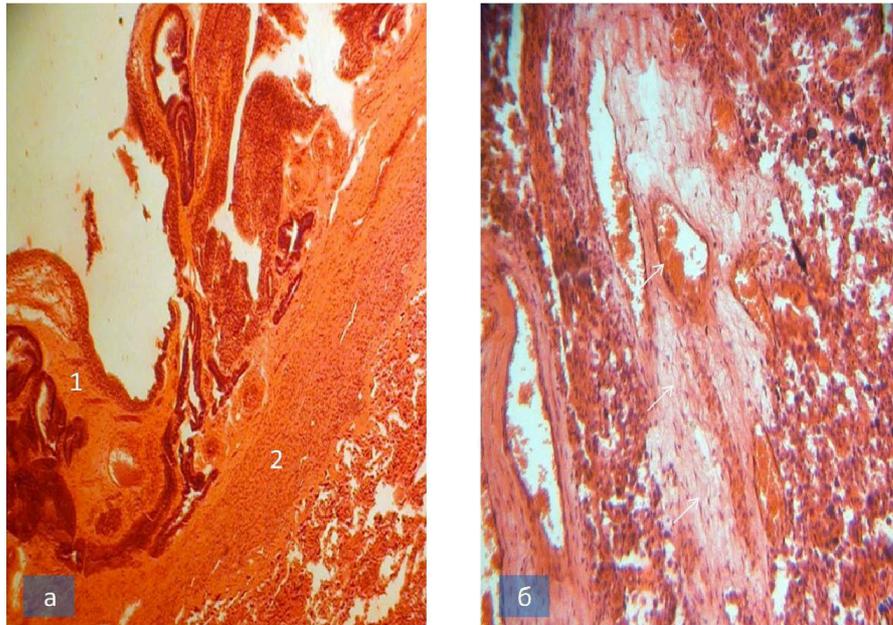
состоянии паренхиматозного воспаления: они отчетливо увеличены в размере, просветленные, с пикнотичными ядрами (рисунок 6.3 а, б).



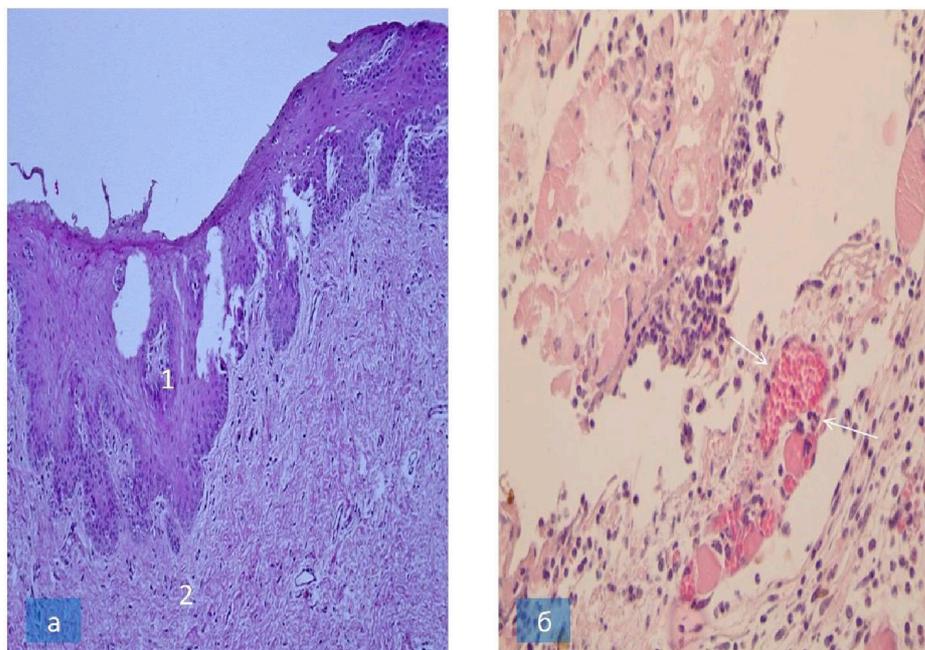
**Рисунок 6.3** – Микропрепараты. Слизистая оболочка и ткани пародонта животных 2-ой группы (контрольная группа, экспериментальный гингивит):

а – очаговые разрастания эпителиального пласта с увеличением численности рядов шиповатого слоя с удлинением эпителиальных выростов, глубоко проникающих в собственную пластинку (1) и гиперкератоз (2); б – клетки в состоянии паренхиматозного воспаления, единичные малодифференцированные фибробласты (1) и однокапельные адипоциты (2). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 10, ок. 20

Встречаются единичные эозинофильные лейкоциты. Клетки располагаются между многочисленными волокнами соединительной ткани. В ней местами происходят процессы дезорганизации волокон, которые видны отдельными короткими пучками. Местами волокна выглядят отечно с признаками их пропитывания серозным экссудатом. Кроме приведенного выше, у некоторых крыс в исследованных участках преддверия рта выявлено острое альтеративное воспаление, очевидно, как следствие повреждающего воздействия раздражителя: немногочисленные эрозивные дефекты с полной или частичной деструкцией эпителиального пласта, выраженной воспалительной реакцией в собственной пластинке, некробиотическими изменениями клеточных компонентов, мукоидным отеком волокнистых компонентов стромы (рисунок 6.4 а, б; 6.5 а, б).

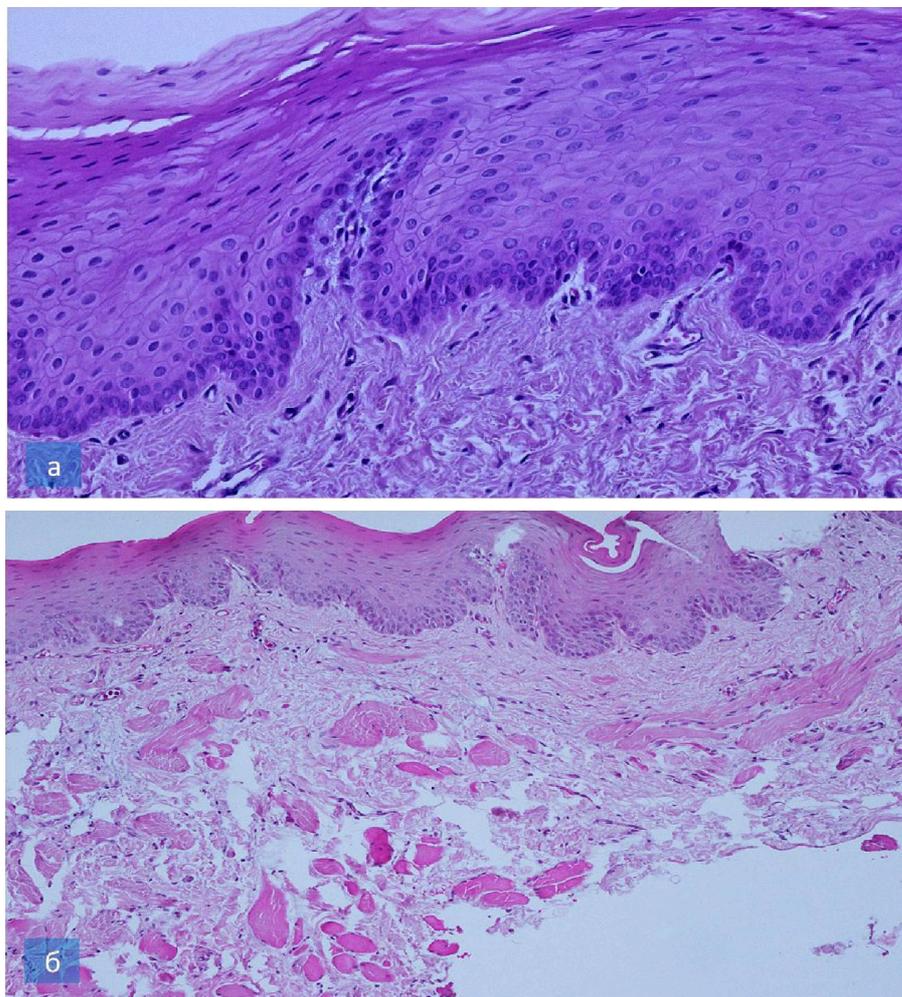


**Рисунок 6.4** – Микропрепараты. Слизистая оболочка и ткани пародонта животных 2-ой группы (контрольная группа, экспериментальный гингивит):  
 а – эрозивные дефекты с полной или частичной деструкцией эпителиального пласта (1), выраженная воспалительная реакция в собственной пластинке слизистой (2);  
 б – мукоидный отек волокнистых компонентов стромы (отмечено стрелками).  
 Окраска по Ван-Гизон (а) и гематоксилином и эозином (б). Об. 20, ок. 20



**Рисунок 6.5** – Микропрепараты. Слизистая оболочка и ткани пародонта животных 2-ой группы (контрольная группа, экспериментальный гингивит):  
 а – деструкция эпителия (1), воспалительная клеточная реакция в собственной пластинке слизистой (2); б – гиперемия и частичный некроз стенки вены (отмечено стрелками).  
 Окраска альциановым синим (а) и гематоксилином и эозином (б). Об. 20, ок. 20

У животных 3-ей группы (основная группа, лечение с использованием глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия, препарат Theraflex®, Sagmel, Inc., США, в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки) уже через 2 недели после окончания формирования модели экспериментального гингивита и начала лечения у 60 % животных не обнаруживались признаки гипертрофического гингивита. Слизистая десен имела состояние, близкое по своему гистологическому строению к группе интактных животных (рисунок 6.6 а, б).



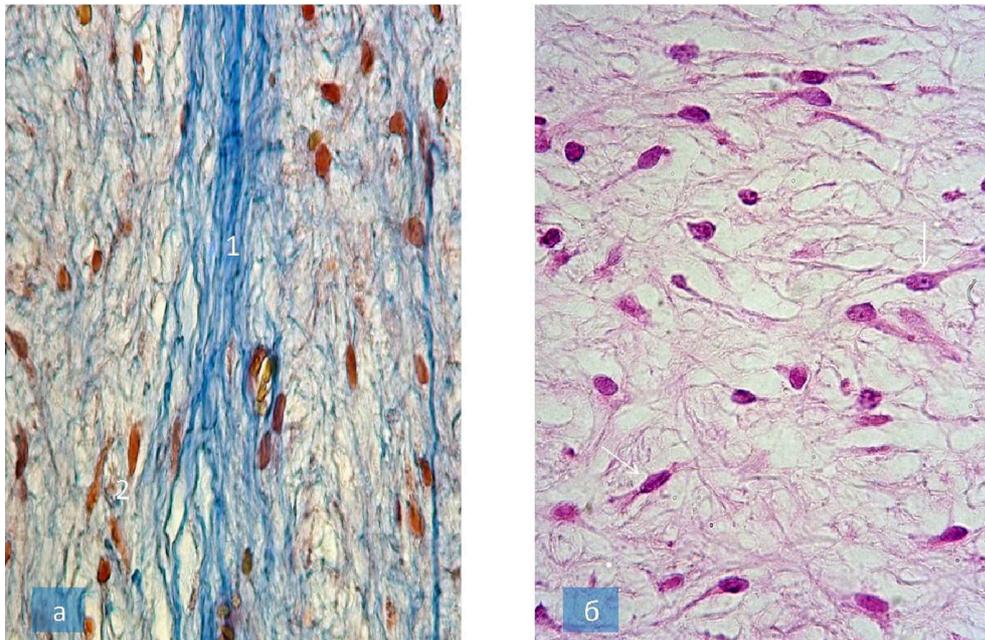
**Рисунок 6.6** – Микропрепараты. Слизистая оболочка и ткани пародонта животных 3-ей группы (основная группа, экспериментальный гингивит+лечение Theraflex®):

а – слизистая оболочка преддверия рта крыс на участке подбородка;

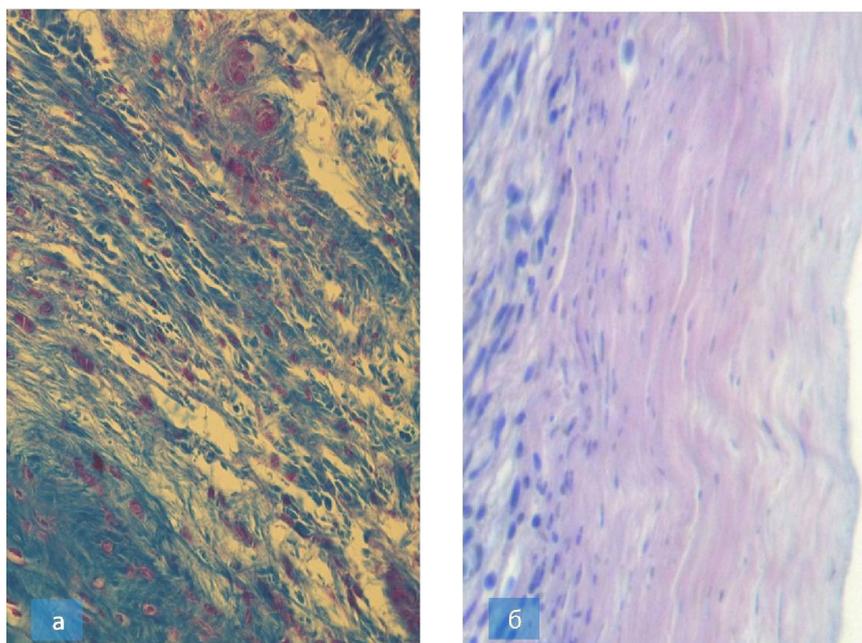
б – слизистая оболочка преддверия рта крыс в области щеки через 2 недели после начала после лечения. Окраска альциановым синим (а) и гематоксилином и эозином (б).

Через 1 месяц после начала лечения ткани пародонта обильно васкуляризованы за счет большого количества сосудов микроциркуляторного русла и лимфатических сосудов, которые имеют выраженную извитость и анастомозы (рисунок 6.7 а), клетки сосудистого слоя имеют вытянутую форму, палочковидное ядро, расположенное в центральной части клетки (рисунок 6.7 б).

У остальных животных протяженность и выразительность разрастания эпителиального пласта на исследованных участках слизистой оболочки десен и преддверия рта уступали препаратам 3-ей группы (основная группа, экспериментальный гингивит+лечение Theraflex®). Вместе с этим, в отличие от 2-ой группы (контрольная группа, экспериментальный гингивит), признаки воспаления и деструкции эпителиальных клеток, а также подэпителиальной стромы слизистой отсутствовали (рисунок 6.8 а, б).



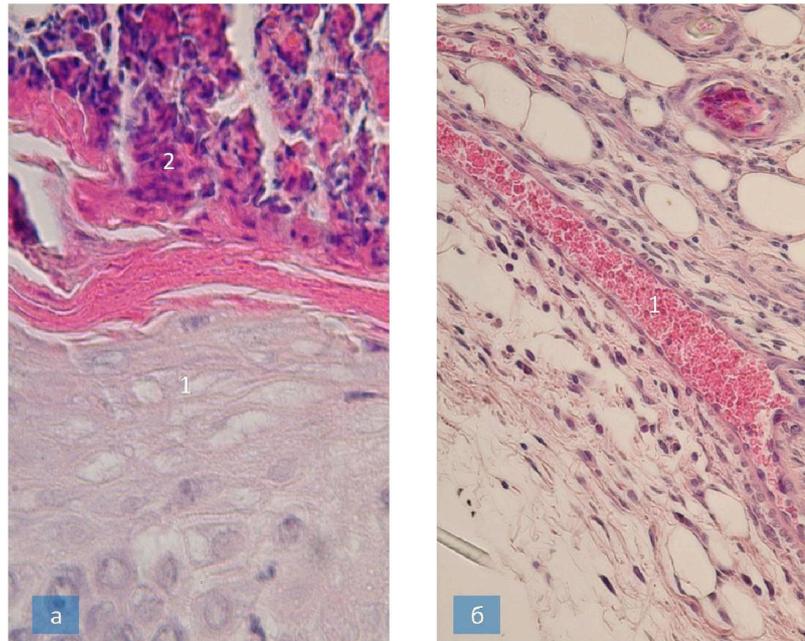
**Рисунок 6.7** – Микропрепараты. Слизистая оболочка и ткани пародонта животных 3-ей группы (основная группа, экспериментальный гингивит+лечение Theraflex®):  
 а – обильная васкуляризация тканей пародонта за счет большого количества сосудов микроциркуляторного русла (1) и лимфатических сосудов (2), которые имеют выраженную извитость и анастомозы; б – клетки сосудистого слоя с вытянутой формой (отмечены стрелками). Окраска по Массону (а) и гематоксилином и эозином (б). Об. 20, ок. 20



**Рисунок 6.8** – Микропрепараты. Слизистая оболочка и ткани пародонта животных 3-ей группы (основная группа, экспериментальный гингивит+лечение Theraflex®). Уменьшение выраженности очагового разрастания эпителиального пласта, отсутствие признаков воспаления в подэпителиальной строме. Окраска альциановым синим (а) и гематоксилином и эозином (б). Об. 20, ок. 20

В ряде случаев на исследуемых участках выявлены неэпителизированные дефекты слизистой оболочки, заполненные грануляционной тканью, богатой клетками и немногочисленными кровеносными сосудами с мелкими остатками клеточного детрита на поверхности. Данные участки прекрасно иллюстрируют одну из фаз заживления острого альтеративного воспаления, возникшего после воздействия раздражителя (рисунок 6.9 а, б).

Грануляционная ткань местами расположена очагово, между сохранившимися очагами сосочковой зоны, в ней клеточный пул значительно превышает волокнистую и сосудистую часть ее состава. В грануляционной ткани фибробласты представлены крупными вытянутыми отростчатыми клетками с крупным округлым ядром, что свидетельствует об их высокой функциональной активности. Они ориентированы в разнообразных направлениях по отношению друг к другу, в одном препарате

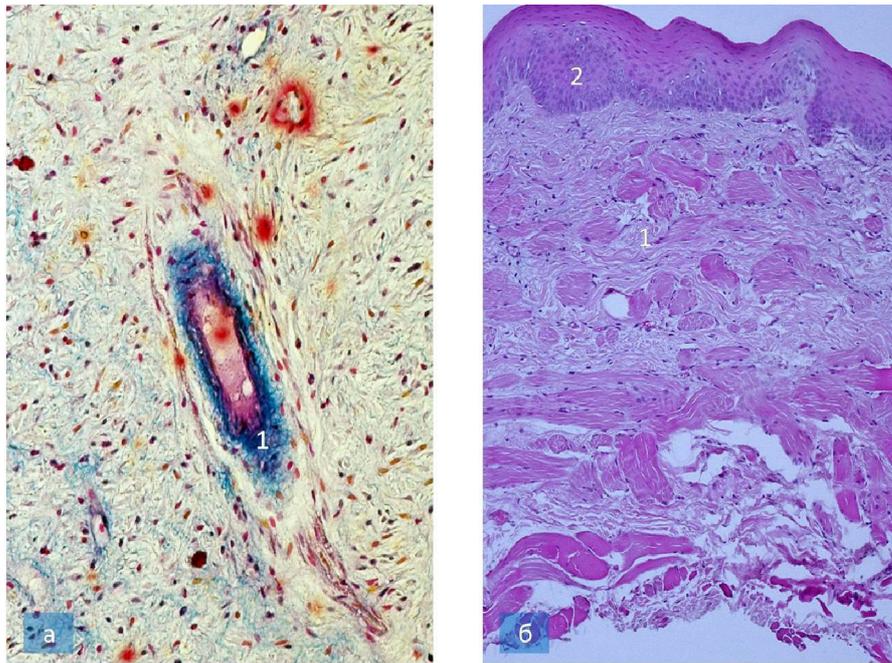


**Рисунок 6.9** – Микропрепараты. Слизистая оболочка и ткани пародонта животных 3-ей группы (основная группа, экспериментальный гингивит+лечение Theraflex®):  
 а – неэпителизированный дефект (1), заполненный грануляционной тканью незрелого типа с мелкими остатками клеточного детрита на поверхности (2); б – гиперемия вены (1) в области поврежденных тканей. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 10, ок. 20

отмечена плазморрагия и частичный некроз стенки сосуда периферического кровеносного русла (рисунок 6.10 а). В некоторых участках исследуемых препаратов фибробласты формируют ряды клеток, лежащих параллельно к базальной мембране эпителия. Наряду с дезорганизацией соединительнотканых волокон и лейкоцитарной инфильтрацией, отчетливо просматривается начало процесса формирования молодой грануляционной ткани (рисунок 6.10 б).

Таким образом, на основании полученных данных становится ясно, что локальное поражение десен и слизистой оболочки экспериментальных животных на фоне дисбактериоза ротовой полости вызывает у большинства крыс все признаки гипертрофического гингивита, морфологическая картина которого складывается из очаговой гиперплазии многослойного эпителия с акантозом и гиперкератозом, умеренной воспалительной реакции в собственной пластинке слизистой. В ряде случаев микроскопическая картина

очаговой гиперплазии эпителия осложняется острым альтеративным воспалением, при котором наблюдаются некротические изменения эпителия с очаговой десквамацией различной выраженности, воспалительной инфильтрацией, некробиотическими изменениями в клеточных элементах и мукоидным отеком волокнистых элементов подэпителиальной стромы.



**Рисунок 6.10** – Микропрепараты. Слизистая оболочка и ткани пародонта животных 3-ей группы (основная группа, экспериментальный гингивит+лечение Theraflex®):

а – плазморрагия с частичным некрозом стенки сосуда; б – дезорганизация соединительнотканых волокон (1), сформированная молодая грануляционная ткань.

Окраска гематоксилином и эозином (а) и альциановым синим (б).

Об. 20, ок. 20 (а), об. 10, ок. 10 (б)

Таким образом, при развитии в эксперименте острого альтеративного воспаления, глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат, использованные в основной группе, значительно ускоряют процесс эпителизации по сравнению с контрольной группой. Лечение животных с использованием ГГХС предотвращает развитие экспериментального гипертрофического гингивита у 60 % крыс, а у остальных животных способствует уменьшению выраженности признаков воспаления.

## **6.2. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на синтез нуклеиновых кислот в тканях пародонта при моделировании воспалительного процесса в экспериментальных условиях**

Воспалительные заболевания пародонта являются одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии. В течение последних лет наряду с известными концепциями развития воспалительных повреждений пародонта значительное внимание уделяется активации свободнорадикального окисления липидов, роли и значению изменений иммунного статуса, цитокинового баланса и синтеза нуклеиновых кислот [4, 8, 15]. Известно, что мобилизация и активация тучных клеток играют определенную роль в улучшении трофики тканей десны при лечении воспаления тканей пародонта [5, 9, 12]. Данный процесс может быть связан с тем, что с функцией тучных клеток связаны фибриллообразование и регуляция проницаемости сосудов, а также выход гиалуроновой кислоты в соединительную ткань [1, 3, 11]. Есть мнение, что фибробласты – главные эффекторы, которые генерируют основные элементы соединительной ткани [14]. Они являются главными продуцентами компонентов межклеточного матрикса (коллагенов различных типов, гликозаминогликанов, фибронектина), поэтому по состоянию морфофункциональной активности фибробластов можно оценить эффективность лечения тем или иным препаратом [2, 6, 10]. По данным литературы, в механизме противовоспалительного действия лекарственных средств особое значение имеет динамика изменений размеров ядер фибробластов в поврежденной ткани и показателя отношения РНК/ДНК под воздействием применяемых препаратов [7, 13, 16].

Как показали результаты экспериментально-морфологического исследования, имеется статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение площади ядер фибробластов у крыс с экспериментальным гингивитом (контрольная группа) по сравнению с интактными животными (таблица 6.1).

**Таблица 6.1** – Морфометрические показатели фибробластов в тканях пародонта крыс при экспериментальном гингивите, ( $M \pm m$ )

Показатели $M \pm m$	Группы		
	I	II	III
	Интактные крысы $n = 20$	Контрольная группа (крысы с экспериментальным гингивитом), $n = 20$	Основная группа (крысы с экспериментальным гингивитом) + Theraflex®, $n = 20$
Площадь ядра, $\mu\text{км}^2$	$35,5 \pm 0,83$	$92,39 \pm 0,27^*$	$75,8 \pm 0,54^{**}$
Оптическая плотность ядра клетки, ед. опт. пл.	$0,244 \pm 0,061$	$0,133 \pm 0,012^*$	$0,112 \pm 0,026^*$
Оптическая плотность цитоплазмы, ед. опт. пл.	$0,235 \pm 0,019$	$0,112 \pm 0,033^*$	$0,188 \pm 0,064^{**}$
РНК/ДНК	0,95	0,83	1,44*

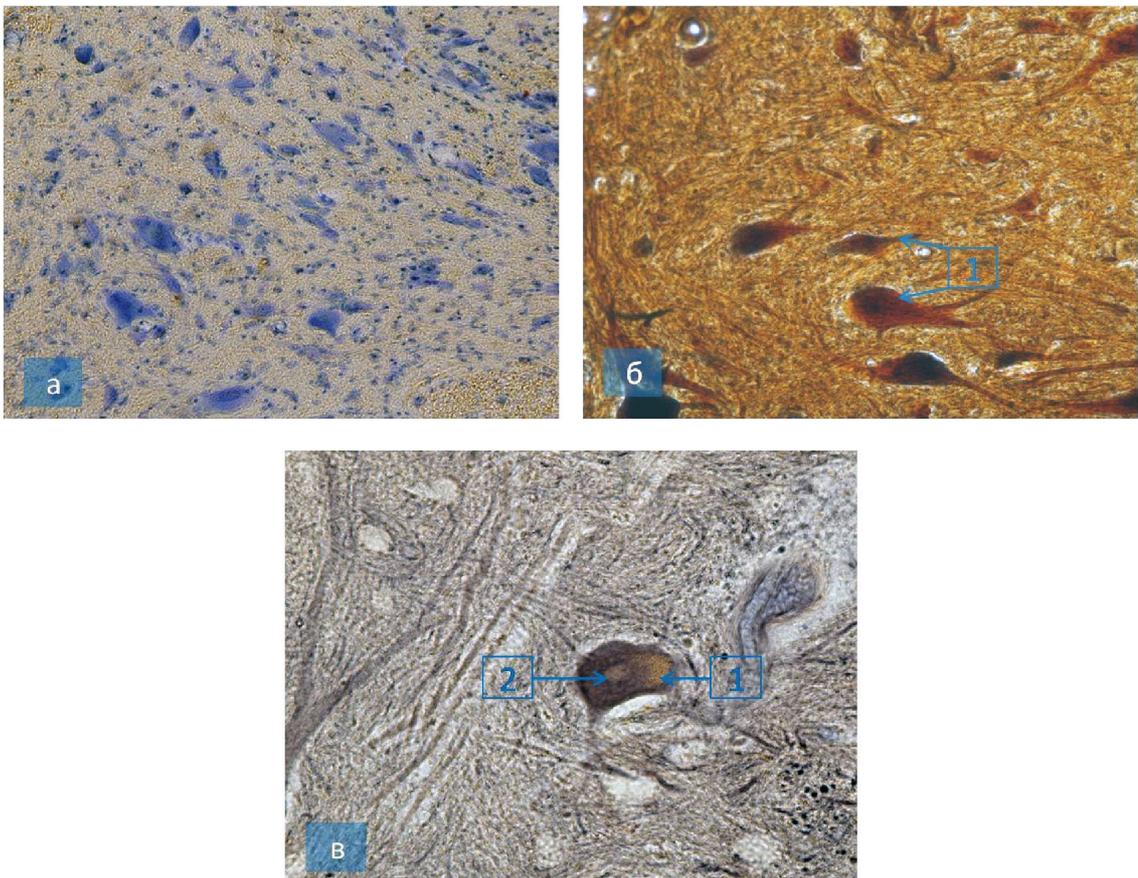
Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (экспериментальный гингивит),  $p < 0,05$

Вместе с этим, установлено, что у крыс контрольной группы оптическая плотность ядра и цитоплазмы в 2,1 и 2,3 раза меньше, чем в группе интактных животных. Показатель РНК/ДНК, который характеризует биосинтетическую функцию клеток, у животных контрольной группы также ниже, чем аналогичный показатель в группе интактных животных.

Установлена обратно пропорциональная зависимость между оптической плотностью ядра (ДНК) и площадью ядра фибробластов за исключением показателей животных контрольной группы, в которой отмечена наибольшая площадь ядра. Согласно данным литературы, такое расхождение можно объяснить изменением формы ядер фибробластов в контрольной группе на более вытянутую, эллипсоидную (рисунок 6.11 а, б). Именно такая форма ядер фибробластов сочетается с невысоким уровнем морфофункциональной активности, что связано с более низким уровнем метаболизма в ядре и синтеза белка в цитоплазме. В основной группе животных, которых лечили с использованием глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата, ядра

фибробластов приобретали овально-округлую форму, светлели, что связано с переходом гетерохроматина в эухроматин (рис. 6.11 в). Площадь ядра в основной группе увеличивалась, в среднем, в 2,3 раза по сравнению с показателями интактных животных, что свидетельствовало о повышении уровня морфофункциональной активности клеток.

Показатель РНК/ДНК в группе животных, которых лечили с использованием глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата стал в 1,8 раза выше аналогичного показателя в контрольной группе, что свидетельствует о повышении биосинтетической функции фибробластов под влиянием глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата.



**Рисунок 6.11** – Микропрепараты, полученные у интактных животных (а), а также в контрольной (б) и основной (в) группах: а – малоактивные фиброциты интактного пародонта крысы. Окраска пиронином-метиловым зеленым (реакция Браше). Ок. 20, об. 20; б – активные фибробласты с крупными ядрами эллипсообразной формы (1) в тканях пародонта; в – фибробласт с экспериментальным гингивитом после лечения мелатонином содержащий мелкозернистую цитоплазму (1) и светлое ядро округлой формы (2). Окраска диализованным железом по методу Риттера и Олессона. Ок. 15, об. 40

Таким образом, установлено положительное влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на течение экспериментального гингивита, что проявляется повышением морфофункциональной активности фибробластов.

### **6.3. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на биохимические показатели сыворотки крови и ткани пародонта при моделировании воспалительного процесса в экспериментальных условиях**

Как показали результаты экспериментально-морфологического исследования, развитие клинической картины гингивита сопровождалось изменениями биохимических показателей в сыворотке крови и тканях десны крыс. Исследование общей протеолитической активности (ОПА) в сыворотке крови крыс с экспериментальным воспалением пародонта свидетельствовало о повышении ее показателей в течение всего эксперимента по сравнению с данными, полученными у интактных животных. Поскольку повышение уровня общей протеолитической активности в сыворотке крови косвенно свидетельствует о наличии воспалительного процесса в организме, самые высокие показатели зарегистрированы на 5–10 сутки эксперимента.

Под влиянием экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата в основной группе наблюдали снижение ОПА до показателей интактных крыс на 20 сутки эксперимента. При этом, начиная с 10 суток наблюдений, уровень суммарной активности в основной группе животных являлся достоверно ниже аналогичного показателя у крыс контрольной группы (таблица 6.2).

Следовательно, применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата способствовало снижению уровня универсального показателя воспаления – общей протеолитической активности, что

свидетельствует об определенном положительном влиянии экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на системный гомеостаз.

**Таблица 6.2** – Общая протеолитическая активность (ммоль/ч<sup>\*</sup>л) в сыворотке крови крыс в динамике экспериментального гингивита без лечения и при применении экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата (M ± m)

Объект исследования	Срок исследования, сутки			
	5	10	15	20
Интактные крысы n = 20	2,05 ± 0,04			
Контрольная группа (крысы с экспериментальным гингивитом), n = 20	5,02 ± 0,08	4,09 ± 0,06*	2,95 ± 0,13*	2,44 ± 0,15
Основная группа (крысы с экспериментальным гингивитом +Theraflex®), n = 20	4,15 ± 0,07	3,04 ± 0,03**	2,19 ± 0,12**	2,03 ± 0,09*

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$ .

Исследование общей протеолитической активности гомогенатов тканей пародонта также позволило установить изменения, аналогичные тем, что наблюдались в сыворотке крови (таблица 6.3).

В группе животных с экспериментальным гингивитом без лечения отмечена повышенная общая протеолитическая активность в течение всего периода эксперимента, но максимальное ее увеличение наблюдалось на 5-10 сутки. Под влиянием экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата общая протеолитическая активность в гомогенатах тканей пародонта снизилась до нормы уже на 20 сутки эксперимента. При этом, начиная с 15 суток и до окончания эксперимента, показатели ОПА имели более низкие значения по сравнению с группой животных контрольной группы. Таким образом, применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментальном воспалении тканей пародонта оказывает противовоспалительный и пародонтопротекторный эффекты, нормализуя процесс протеолиза.

**Таблица 6.3** – Общая протеолитическая активность (ммоль/ч·л) в гомогенатах тканей пародонта крыс в динамике экспериментального гингивита без лечения и при применении экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата ( $M \pm m$ )

Объект исследования	Срок исследования, сутки			
	5	10	15	20
Интактные крысы n = 20	2,05 ± 0,04			
Контрольная группа (крысы с экспериментальным гингивитом), n = 20	5,98 ± 0,37*	5,46 ± 0,23*	5,19 ± 0,45	4,36 ± 0,21*
Основная группа (крысы с экспериментальным гингивитом +Theraflex®), n = 20	6,09 ± 0,43**	4,93 ± 0,45**	4,09 ± 0,22*	3,92 ± 0,55*

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$ .

При экспериментальном гингивите вместе с интенсификацией процессов протеолиза отмечено активацию лизосомального фермента кислой фосфатазы как в сыворотке крови, так и в гомогенатах тканей пародонта (таблица 6.4), что свидетельствует о повреждении и разрушении мембран клеток пародонта.

Нормализация активности кислой фосфатазы в сыворотке крови и гомогенатах тканей пародонта у животных контрольной группы происходила лишь на 20 сутки эксперимента.

В основной группе животных нормализация этого показателя в сыворотке крови наблюдалась на 10 сутки, а в гомогенатах тканей пародонта – на 15 сутки. Поскольку кислая фосфатаза является одним из маркеров воспаления, уменьшение ее активности под влиянием экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата свидетельствовало о положительном влиянии данных веществ на воспалительный процесс в пародонте и сокращение сроков выздоровления крыс с экспериментальным гингивитом.

**Таблица 6.4** – Активность кислой фосфатазы в сыворотке крови (мккат/л) и гомогенатах тканей пародонта (мккат/г) крыс в динамике экспериментального гингивита без лечения и при применении экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата ( $M \pm m$ )

Объект исследования	Срок исследования, сутки			
	5	10	15	20
Сыворотка крови				
Интактные крысы n = 20	$1,22 \pm 0,06$			
Контрольная группа (крысы с экспериментальным гингивитом), n = 20	$1,94 \pm 0,07^*$	$1,58 \pm 0,09^*$	$1,44 \pm 0,06^*$	$1,37 \pm 0,09$
Основная группа (крысы с экспериментальным гингивитом + Theraflex®), n = 20	$1,42 \pm 0,04^{**}$	$1,35 \pm 0,03^{**}$	$1,27 \pm 0,08^*$	$1,19 \pm 0,05$
Гомогенаты тканей пародонта				
Интактные крысы n = 20	$3,55 \pm 0,27$			
Контрольная группа (крысы с экспериментальным гингивитом), n = 20	$7,09 \pm 0,22^*$	$6,12 \pm 0,23^*$	$4,92 \pm 0,43^*$	$3,25 \pm 0,44^*$
Основная группа (крысы с экспериментальным гингивитом +Theraflex®), n = 20	$5,77 \pm 0,25^{**}$	$4,97 \pm 0,46^{**}$	$3,22 \pm 0,45^*$	$3,23 \pm 0,73^*$

Примечание: \*значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\*значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$

Таким образом, применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментальном воспалении тканей пародонта положительно влияет на биохимические показатели в сыворотке крови и ткани пародонта: приводит к нормализации таких маркеров воспаления, как общая протеолитическая активность и активность кислой фосфатазы, что свидетельствует о противовоспалительном и пародонтопротекторном эффекте используемого лечебного средства.

#### 6.4. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на выраженность клинических признаков при моделировании экспериментального гингивита

Клиническая картина экспериментально смоделированного гингивита, которую наблюдали у крыс контрольной группы, характеризовалась наличием резко выраженной отечности и гиперемии слизистой оболочки. Наибольшая интенсивность воспалительно-экссудативных проявлений наблюдалась в области слизистой оболочки преддверия рта и щек, у всех животных отмечали гиперсаливацию и повышение температуры тела, в среднем, на 0,3–0,6 °С.

В крови крыс с экспериментальным гингивитом на 10-е сутки после окончания формирования экспериментального гингивита наблюдали лейкоцитоз и повышение СОЭ, что свидетельствовало о наличии острого воспалительного процесса (таблица 6.5).

**Таблица 6.5** – Гематологические показатели при экспериментальном гингивите и при условии применения экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата ( $M \pm m$ )

Показатель	Группы животных	10-е сутки эксперимента	20-е сутки эксперимента
Лейкоциты, $\times 10^9$	Интактные крысы n = 10	12,15 $\pm$ 1,25	12,95 $\pm$ 2,75
	Контрольная группа (крысы с экспериментальным гингивитом), n = 20	13,76 $\pm$ 0,79*	17,85 $\pm$ 1,27**
	Основная группа (крысы с экспериментальным гингивитом +Theraflex®), n = 20	12,03 $\pm$ 1,12	14,29 $\pm$ 2,48**
СОЭ, мм/г	Интактные крысы n = 10	1,49 $\pm$ 0,27	1,88 $\pm$ 0,28**
	Контрольная группа (крысы с экспериментальным гингивитом), n = 20	4,62 $\pm$ 0,44*	4,25 $\pm$ 0,41*
	Основная группа (крысы с экспериментальным гингивитом +Theraflex®), n = 20	3,66 $\pm$ 0,27*	2,09 $\pm$ 0,73**

Примечание: \* значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$ ; \*\* значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит),  $p < 0,05$ .

В условиях применения экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата у животных основной группы, клинические признаки экспериментального гингивита носили менее выраженный характер по сравнению с контрольной группой (значения статистически достоверны,  $p < 0,05$ ). Температура тела крыс основной группы нормализовалась на 10-е сутки, тогда как у контрольных крыс она оставалась повышенной на 0,2–0,4 °С еще и на 20-е сутки.

На 10-е сутки эксперимента у животных основной группы, как и в контрольной группе, наблюдали лейкоцитоз, повышение СОЭ. Но, под влиянием местного применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата у животных с экспериментальным гингивитом происходило купирование острого воспалительного процесса: на 20-е сутки количество лейкоцитов полностью нормализовалось, в то время, как у животных контрольной группы оно оставалась измененной, хотя и приближалась к показателям интактных крыс. Таким образом, нормализация количества лейкоцитов в крови и СОЭ под влиянием проводимой терапии в сравнении с показателями животных контрольной группы свидетельствуют об уменьшении воспалительных процессов в тканях пародонта и улучшения общего состояния экспериментальных животных.

## **6.5. Резюме**

По данным гистологического исследования тканей пародонта установлено, что применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при моделировании экспериментального воспаления предотвращает развитие экспериментального гипертрофического гингивита у 60 % крыс, а у остальных животных способствует уменьшению выраженности его признаков. В случае возникновения острого альтеративного воспаления глюкозамина гидрохлорид и хондроитина

сульфат значительно ускоряют процесс заживления по сравнению с контрольной группой. Применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментальном воспалении тканей пародонта способствует повышению морфофункциональной активности фибробластов, активизирует биосинтетическую функцию клеток пародонта, о чем свидетельствует увеличение показателя РНК/ДНК в 1,8 раза по сравнению с показателями в контрольной группе. Использование экзогенного ГГХС при экспериментальном воспалении тканей пародонта положительно влияет на биохимические показатели в сыворотке крови и ткани пародонта: приводит к нормализации таких маркеров воспаления, как общая протеолитическая активность и активность кислой фосфатазы, что свидетельствует о противовоспалительном и пародонтопротекторном эффекте. ГГХС положительно влияет на клиническое течение экспериментального воспаления пародонта: уменьшает выраженность местных и общих признаков воспаления, что подтверждает целесообразность его применения в патогенетической терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта.

## Глава 7.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА**

В задачи клинической части исследования входило изучение эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата (ГГХС).

Клинические исследования проведены у 154 больных (118 – основная группа и 36 – контрольная) с воспалительными заболеваниями пародонта на клинических базах кафедры стоматологии и стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Пациенты обеих групп не имели никаких медицинских противопоказаний для проводимого лечения, на время лечения пользовались зубной пастой Асепта и одинаковыми зубными щетками средней жесткости.

Всем 154 пациентам назначался комплексный план лечения.

План включал в себя обучение индивидуальной гигиене полости рта, подбор средств гигиены, профессиональную гигиену полости рта, назначение местных противовоспалительных препаратов. При пародонтите легкой и средней степени тяжести проводились вектор-терапия, открытый кюретаж, лоскутные операции, при необходимости – шинирование, рациональное шинирующее протезирование.

В основной и контрольной группах больных обследование и лечение воспалительных заболеваний пародонта являлось одинаковым, но в основной группе (76,6 % больных), в отличие от контрольной группы (23,4 % больных) назначался дополнительный курс глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sagmel, Inc., США).

Препарат назначали внутрь по следующей схеме: первые 20 дней – по 1 капсуле, содержащей 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг

хондроитина сульфата натрия 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляла от 3 до 6 месяцев.

Все больные информированы о ходе предстоящего лечения и дали письменное согласие на проводимую терапию.

### **7.1. Результаты исследования гигиенического состояния полости рта у пациентов до и после проводимой терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта**

Для определения количества зубного налета и зубного камня, как общепринятых критериев оценки гигиенического состояния полости рта, нами исследовалось изменение количества зубного налета до и после чистки зубов в обеих группах. Для количественной оценки зубного налета использовали индексы зубного налета PI и упрощенный индекс гигиены ОНI-S (таблица 7.1).

В начале исследования у пациентов обеих групп уровень гигиены полости рта по индексу ОНI-S, в среднем, составил  $1,38 \pm 0,14$ , что соответствует удовлетворительному гигиеническому состоянию полости рта. Средняя величина количества зубного налета составила (по индексу PI) –  $1,06 \pm 0,13$ .

Эффективность гигиены полости рта определяли путем сравнения индексов после первого и последнего осмотра перед началом и в конце исследования. В ходе проведенного исследования уже к 7-м суткам отмечалось улучшение гигиенического состояния полости рта в обеих группах, что соответствовало хорошему уровню гигиены при значениях индекса ОНI-S (общий) от  $0,85 \pm 0,06$  в контрольной группе до  $0,74 \pm 0,07$  в основной группе, значения статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 7.1** – Изменение значений гигиенических индексов в основной и контрольной группах ( $M \pm m$ )

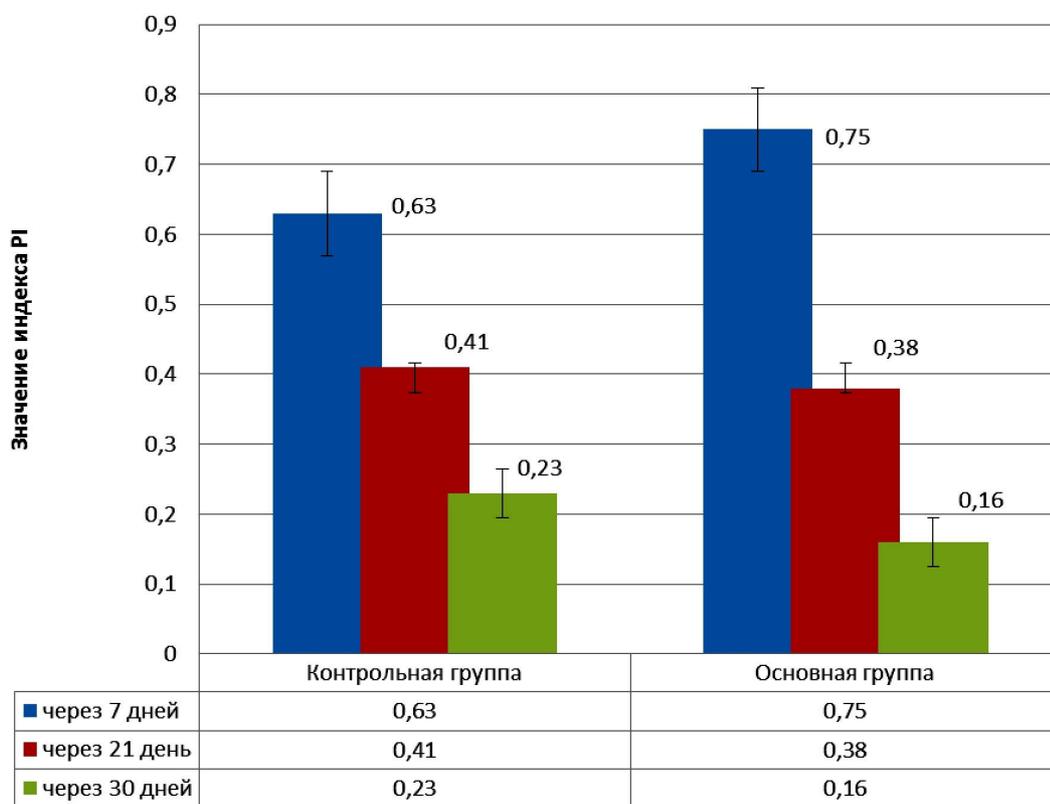
Контрольная группа	Индексы	Величина индекса				Эффективн. (%)
		До лечения	через 7 дней	через 21 день	через 30 дней	
Контрольная группа	ОНИ-S (общий)	1,37 ± 0,17	0,85 ± 0,14*	0,44 ± 0,06*	0,22 ± 0,06	79,95
	ОНИ-S (зубной налет)	1,18 ± 0,16	0,77 ± 0,16*	0,47 ± 0,04*	0,21 ± 0,07*	84,94
	ОНИ-S (зубной камень)	0,56 ± 0,08	0,49 ± 0,07*	0,43 ± 0,09*	0,24 ± 0,04*	73,65
	PI	1,06 ± 0,14	0,63 ± 0,09*	0,41 ± 0,06*	0,23 ± 0,08	78,93
Основная группа	Индексы	Величина индекса				Эффективн. (%)
		До лечения	через 7 дней	через 21 день	через 30 дней	
Основная группа	ОНИ-S (общий)	1,39 ± 0,12	0,74 ± 0,07*	0,48 ± 0,09*	0,24 ± 0,08*	78,38
	ОНИ-S (зубной налет)	1,19 ± 0,14	0,78 ± 0,06*	0,48 ± 0,08*	0,19 ± 0,05*	89,56
	ОНИ-S (зубной камень)	0,56 ± 0,11	0,24 ± 0,03*	0,18 ± 0,04**	0,12 ± 0,04*	92,55
	PI	1,06 ± 0,12	0,75 ± 0,07*	0,38 ± 0,12*	0,16 ± 0,08	78,32

Примечание: \* значения статистически достоверны по сравнению с показателями до лечения  $p < 0,05$ ; \*\* значения статистически достоверны по сравнению с показателями контрольной группы,  $p < 0,05$

При дальнейших исследованиях обнаружено устойчивое снижение индекса гигиены полости рта в обеих группах: через 21 и 30 суток величина индекса ОНИ-S (зубной налет) снизилась с  $0,47 \pm 0,04$  до  $0,21 \pm 0,07$  (эффективность 84,94 %) и с  $0,48 \pm 0,08$  до  $0,19 \pm 0,05$  (эффективность 89,56 %) в контрольной и основной группах соответственно (значения статистически достоверны по сравнению с показателями, полученными у данных больных до лечения,  $p < 0,05$ ). Через аналогичные промежутки времени (21 и 30 суток) величина индекса ОНИ-S (зубной камень) составила от  $0,43 \pm 0,09$  до  $0,24 \pm 0,04$  (эффективность 84,94 %) и с  $0,18 \pm 0,04$  до  $0,12 \pm 0,04$  (эффективность 89,56 %) в контрольной и основной группах соответственно (значения статистически достоверны по сравнению с показателями, полученными у данных больных до лечения,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в контрольной группе, средняя эффективность по результатам оценки индекса ОНI-S в трех номинациях (общий, зубной налет и зубной камень) оказалась наименьшей – 79,4 %, в основной группе данный показатель составил 84,7 %, что на 5,3 % выше, чем в контрольной группе.

По показателям индекса PI (рисунок 7.1) сложилась следующая ситуация: лечебный эффект, выражаемый в ингибировании отложения зубного налета по срокам наблюдения 7, 21 и 30 суток прослеживается не только в основной, но и в контрольной группе, что объясняется купированием воспаления десны в результате общих лечебных мероприятий.



**Рисунок 7.1** – Динамика изменения индекса зубного налета (PI)

Исследуемые показатели индекса зубного налета PI в сроки 7, 21 и 30 суток составили от  $0,63 \pm 0,24$ ,  $0,41 \pm 0,21$  и  $0,23 \pm 0,08$  (эффективность 78,93 %) до  $0,75 \pm 0,07$ ,  $0,38 \pm 0,12$  и  $0,16 \pm 0,08$  (78,32 %) в контрольной и основной группах соответственно (значения статистически достоверны по

сравнению с показателями, полученными у данных больных до лечения,  $p < 0,05$ ; значения статистически недостоверны по сравнению между собой,  $p > 0,05$ ). Таким образом, данные об эффективности проводимых терапевтических мероприятий, определяемые по индексу зубного налета PI, показали на сопоставимые между собой величины, что подтверждается данными статистического анализа только при сравнении полученных результатов с данными, полученными у этих же пациентов до начала лечения.

## **7.2. Противовоспалительная эффективность проводимой терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта в основной и контрольной группах**

В начале исследования средний показатель индекса гингивита GI в основной и контрольной группах составил  $1,37 \pm 0,07$ , что можно расценивать как пародонтит средней степени тяжести. Установлено, что количество интактных сегментов колебалось от  $0,79 \pm 0,08$  до  $1,08 \pm 0,05$ , при средней кровоточивости от  $4,05 \pm 0,02$  до  $4,64 \pm 0,07$  и зубным камнем от  $0,79 \pm 0,04$  до  $1,38 \pm 0,55$ . Все обследованные больные, отмечавшие до начала лечения кровоточивость десен при чистке зубов, уже к 21-м суткам отмечали достаточно выраженный эффект проводимого лечения (таблица 7.2), которое субъективно выражалось в уменьшении кровоточивости и отечности тканей пародонта, объективно – в уменьшении гиперемии и отека межзубных десневых сосочков.

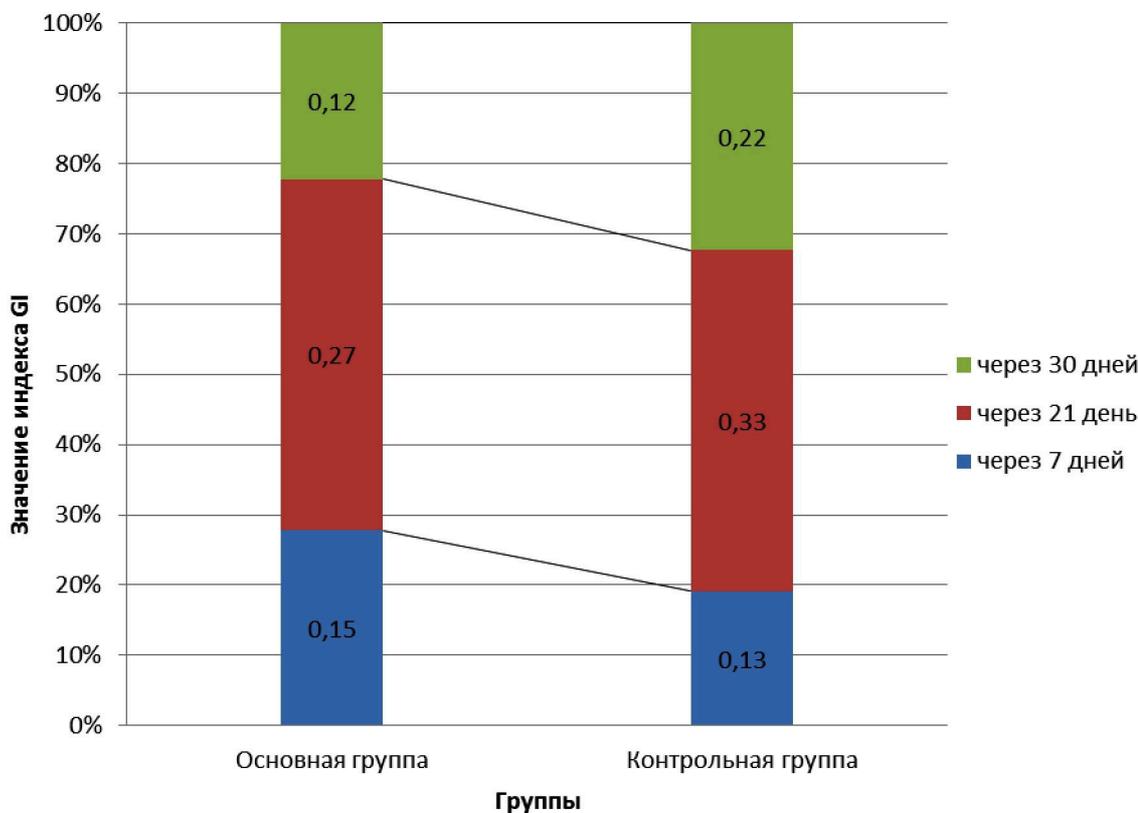
По данным проведенного исследования, наблюдалось значительное снижение воспалительных явлений в пародонте как в основной, так и в контрольной группах, однако, противовоспалительная эффективность лечебных мероприятий на фоне приема глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата в основной группе являлась более выраженной (рисунок 7.2). Особенно ярко динамика убыли критических значений индекса

GI на фоне проводимой терапии проявилась в сроки 7 и 30 суток. В среднем, эффективность терапии в сроки наблюдения через 7, 21 и 30 дней стала на  $15,85 \pm 1,34$ ,  $10,44 \pm 0,72$  и  $30,84 \pm 2,95$  % выше, чем в контрольной группе.

**Таблица 7.2** – Изменение значения индекса гингивита (GI) в основной и контрольной группах ( $M \pm m$ )

Контрольная группа	Индекс	Величина индекса				Эффективн. (%)
		До лечения	через 7 дней	через 21 день	через 30 дней	
	GI	$1,37 \pm 0,07$	$1,33 \pm 0,08$	$1,19 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,07^*$	78,9
Основная группа	Индекс	Величина индекса				Эффективн. (%)
		До лечения	через 7 дней	через 21 день	через 30 дней	
	GI	$1,37 \pm 0,14$	$1,25 \pm 0,06^*$	$0,98 \pm 0,07^{**}$	$0,71 \pm 0,04^{**}$	88,9

Примечание: \* значения статистически достоверны по сравнению с показателями до лечения  $p < 0,05$ ; \*\* значения статистически достоверны по сравнению с показателями контрольной группы,  $p < 0,05$



**Рисунок 7.2** – Динамика изменения индекса гингивита (GI)

Динамика индекса СРІ в основной и контрольной группах продемонстрировала улучшение состояния тканей пародонта, начиная уже с 7-х суток проводимого лечения. Количество здоровых секстантов в контрольной группе увеличилось в среднем с  $3,68 \pm 0,05$  до начала лечения до  $4,35 \pm 0,07$ ,  $5,09 \pm 0,06$  и  $5,56 \pm 0,04$  на 7, 21 и 30 сутки соответственно (рисунок 7.3). В контрольной группе данные показатели составили, соответственно,  $3,88 \pm 0,05$ ,  $4,19 \pm 0,09$  и  $4,63 \pm 0,05$ .

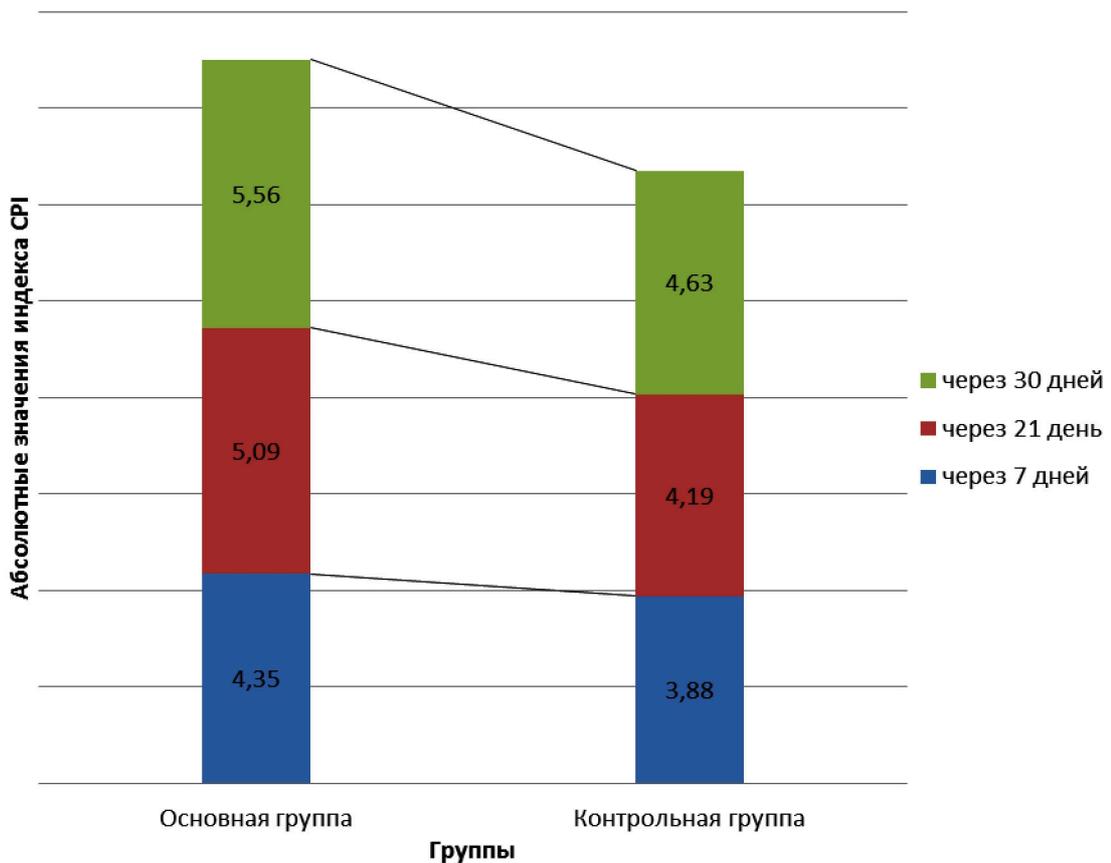


Рисунок 7.3 – Динамика изменений показателей индекса СРІ

### 7.3. Определение состояния тканей пародонта с использованием папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА)

В следующей части настоящей научной работы в соответствии с планом клинической части исследования, для получения достоверной информации об эффективности проводимого лечения в основной группе,

проведена сравнительная оценка данных, полученных при изучении состояния пародонта с помощью индексов GI, CPI и PMA, которые позволяют в полной мере судить о противовоспалительной активности проводимых терапевтических мероприятий.

При исследовании противовоспалительного эффекта исходили из редукции индекса PMA по формуле:

$$\text{эффективность (в \%)} = 100 \times [\text{PMA (1)} - \text{PMA (2)}] / \text{PMA},$$

в которой индексы PMA (1) и (2) относятся к первому и последнему осмотру (7-е и 30-е сутки соответственно). При исследовании индекса кровоточивости (ИК) или кровоостанавливающей эффективности (путем зондирования клинических карманов пуговчатым зондом Williams) производили расчет по формуле:

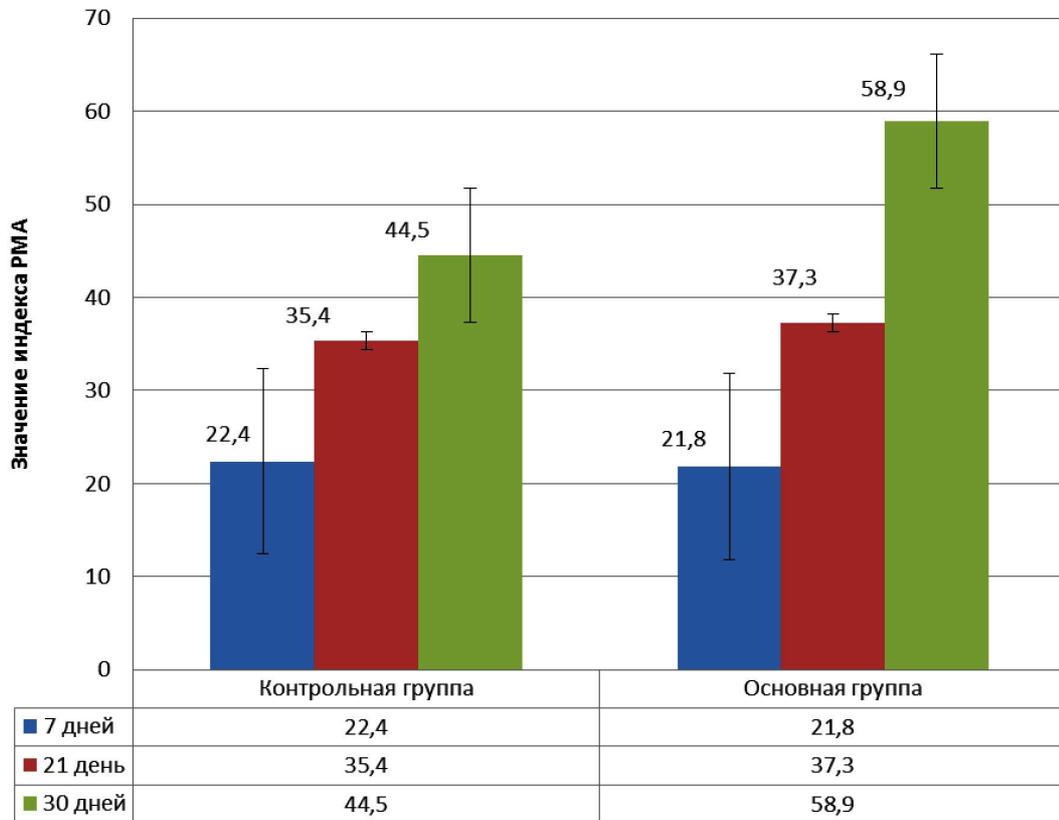
$$\text{эффективность (в \%)} = 100 \times [\text{ИК (1)} - \text{ИК (2)}] / \text{ИК},$$

где ИК (1) – индекс кровоточивости перед началом исследования (7-е сутки),  
ИК (2) – индекс кровоточивости через 30 суток после начала терапии.

При определении противовоспалительного эффекта по индексу PMA установлено, что в основной группе исследования, где пациентам дополнительно к проводимому лечению назначали глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат, отмечался статистически недостоверный по сравнению с исходными данными, полученными до начала лечения ( $p < 0,05$ ) слабовыраженный подъем противовоспалительного действия, в контрольной группе данный эффект выражен в еще меньшей степени (рисунок 7.4).

Таким образом, эффективность проводимого лечения по совокупности оценки, учитывающей противовоспалительное и кровоостанавливающее воздействие в основной группе, где дополнительно к проводимому курсу лечения назначали глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат, в среднем, на 28,5 % выше, чем в контрольной группе. Наиболее значительный

отрыв отмечен в срок 30 суток, где разница в показателях основной и контрольной групп составляла более 30 %.



**Рисунок 7.4** – Динамика противовоспалительного эффекта по данным обработки индекса РМА

Положительная динамика противовоспалительного действия в основной и контрольной группах особенно хорошо прослеживается при анализе полученных показателей папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, что выразалось в их снижении, в среднем, с  $42,35 \pm 0,04$  через неделю после начала лечения до  $24,72 \pm 0,09$  через месяц после начала терапии в основной группе (значения статистически достоверны,  $p < 0,05$ ) и с  $47,55 \pm 0,06$  через неделю после начала терапии до  $32,84 \pm 0,05$  через месяц после начала лечения, значения статистически достоверны,  $p < 0,05$  (таблица 7.3).

При исследовании динамики прироста/убыли кровоточивости пародонтальных карманов при зондировании пуговчатым зондом Williams установлено, что в в основной группе наблюдается выраженное снижение

кровоточивости. Через 7, 21 и 30 суток после начала лечения в основной группе кровоточивость десен снизилась на 22,52, 43,65 и 70,28 % соответственно по отношению к данным, полученным до начала исследования (значения статистически достоверны,  $p < 0,05$ ), в группе контроля в аналогичные сроки кровоточивость десен снизилась на 18,57, 25,63 и 42,75 % соответственно (значения статистически достоверны,  $p < 0,05$ ), что в среднем, на 40,5 % меньше, чем в основной группе (таблица 7.4).

**Таблица 7.3** – Изменение состояния тканей пародонта в основной и контрольной группах (по данным оценки индекса РМА)

Контрольная группа				
Время осмотра	Исходное значение до начала лечения	Через 7 дней	Через 21 день	Через 30 дней
Средние значения индекса РМА	49,43 ± 0,04	43,35 ± 0,04*	30,52 ± 0,05*	22,74 ± 0,09*
Основная группа				
Средние значения индекса РМА	49,43 ± 0,04	47,55 ± 0,06**	38,99 ± 0,07**	33,95 ± 0,03**

Примечание: \* значения статистически достоверны по сравнению с показателями до лечения  $p < 0,05$ ; \*\* значения статистически достоверны по сравнению с показателями контрольной группы,  $p < 0,05$ .

**Таблица 7.4** – Динамика изменения цифровых показателей индекса кровоточивости

Контрольная группа				
Время осмотра	Исходное значение	7 дней	21 день	30 дней
Индекс кровоточивости	4,67 ± 1,27	3,99 ± 0,52	3,28 ± 0,35	3,05 ± 0,97
Основная группа				
Индекс кровоточивости	4,67 ± 1,94	3,42 ± 0,15	2,35 ± 0,64	2,14 ± 0,23

Полученные результаты исследования кровоостанавливающей эффективности проводимой терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта на фоне системного применения глюкозамина гидрохлорида и

хондроитина сульфата в основной группе наблюдения, свидетельствуют о наличии противовоспалительного и кровоостанавливающего эффекта у данного способа лечения (таблица 7.5).

**Таблица 7.5** – Изменение кровоостанавливающей эффективности у пациентов основной и контрольной групп

Контрольная группа			
Время осмотра	7 дней	21 день	30 дней
Кровоостанавливающая эффективность, %	18,57	25,63	42,75
Основная группа			
Время осмотра	7 дней	21 день	30 дней
Кровоостанавливающая эффективность, %	22,52	43,65	70,28

Следует особо отметить, что на протяжении всего исследования при использовании глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата, у пациентов проявлений аллергизирующего или местно-раздражающего действия в полости рта не выявлено.

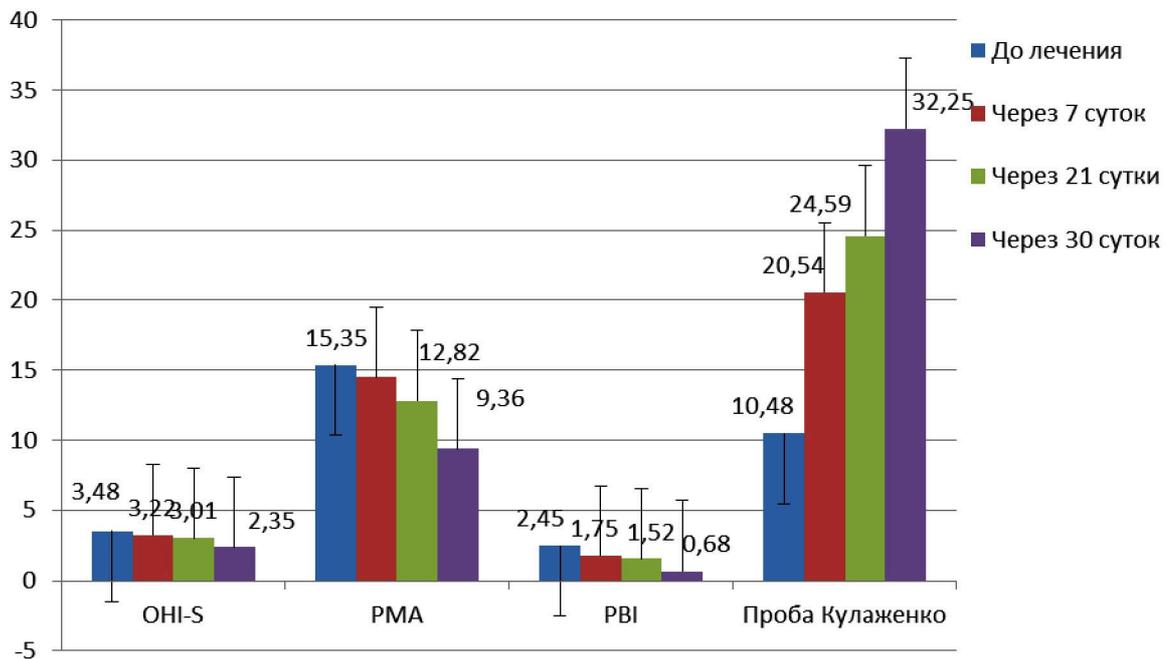
#### **7.4. Индексная оценка эффективности лечения гингивита и пародонтита**

В результате проведенного исследования установлено, что в основной группе к 7-м суткам после начала использования ГГХС состояние пациентов существенно улучшалось, это касалось снижения кровоточивости десен, гиперемии и отека десен, причем пациенты уверенно отмечали купирование болевых ощущений при приеме твердой пищи (особенно, жесткой).

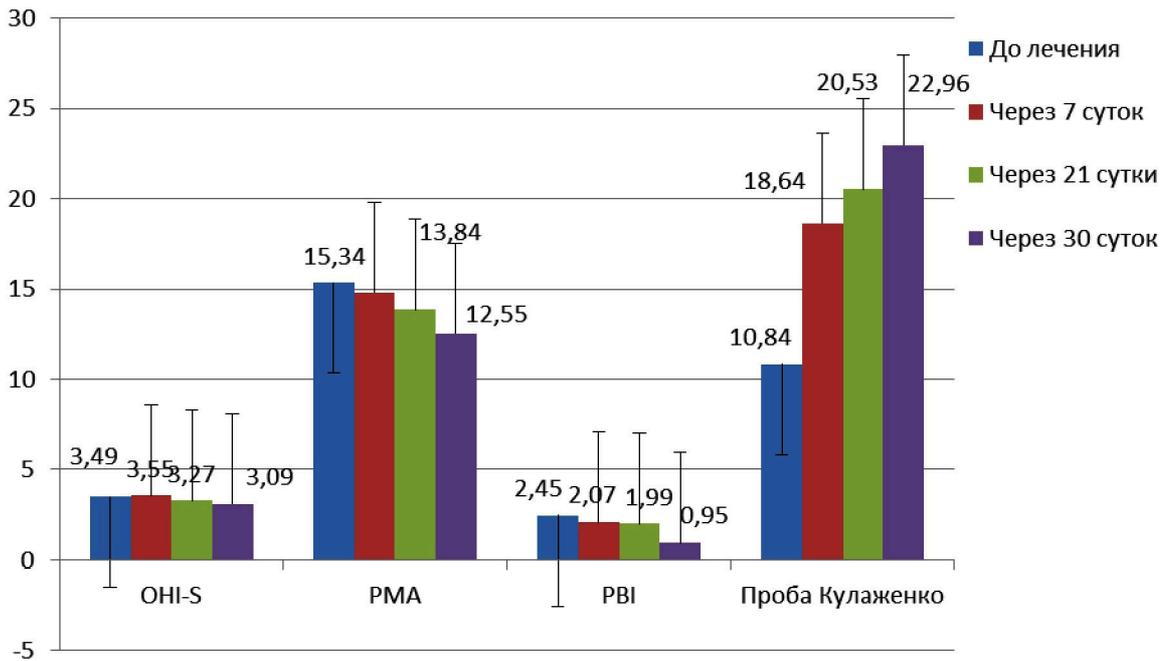
Лечение пациентов с ХГПСС, с обострением ХГПСС оказалось наиболее эффективным. При клинической оценке состояния тканей пародонта отмечено существенное улучшение показателей индексов РМА,

PBI, увеличение стойкости капилляров десны по Кулаженко. В основной группе ремиссия у пациентов с ХГПЛС наступала уже на 7-е сутки после начала лечения (рисунок 7.5, 7.6), у пациентов с ХГПСС улучшение состояния отмечалось на 21-е сутки после начала лечения (рисунок 7.7, 7.8). В контрольной группе таких результатов к указанным срокам наблюдения достичь не удалось.

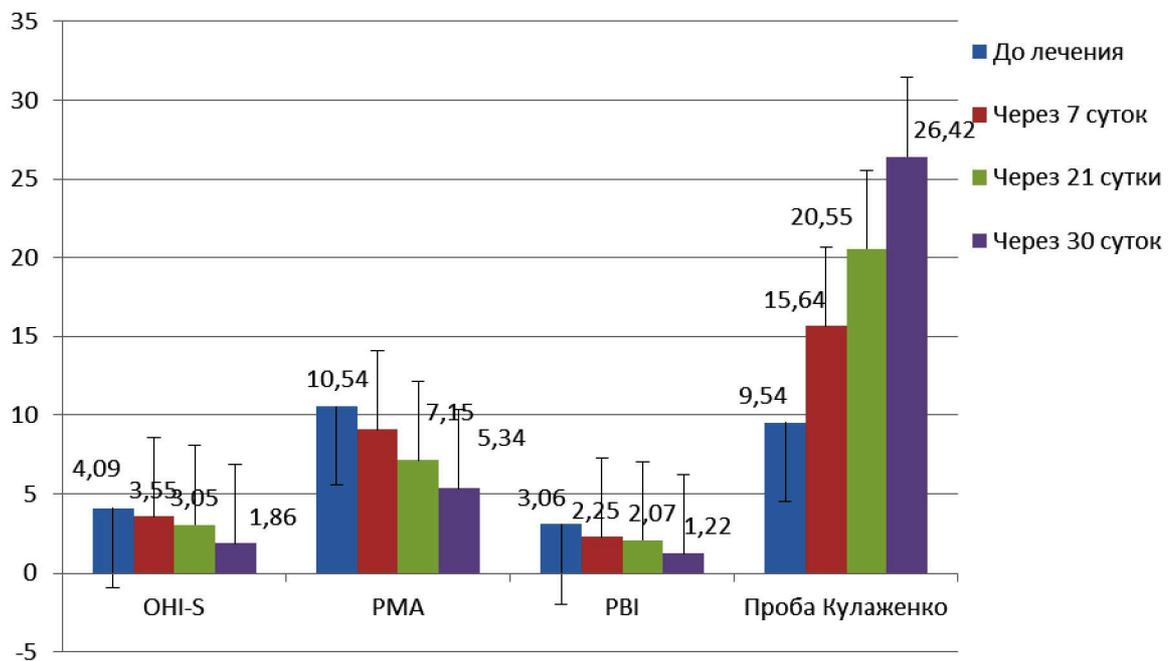
В результате проводимого лечения 95,4 % больных ХГКГ из основной группы и 40,53 % больных из контрольной группы сняты нами с учета с диагнозом «здоров» через 3 недели после начала терапии (рисунок 7.9, 7.10). При лечении ХГПЛС и ХГПСС положительные результаты лечения больных в основной группе к данному сроку наблюдения оказались равными 70,92 и 55,84 % соответственно, в контрольной группе – 32,55 и 30,82 % соответственно, что, в среднем, на 45 % меньше, чем в основной группе.



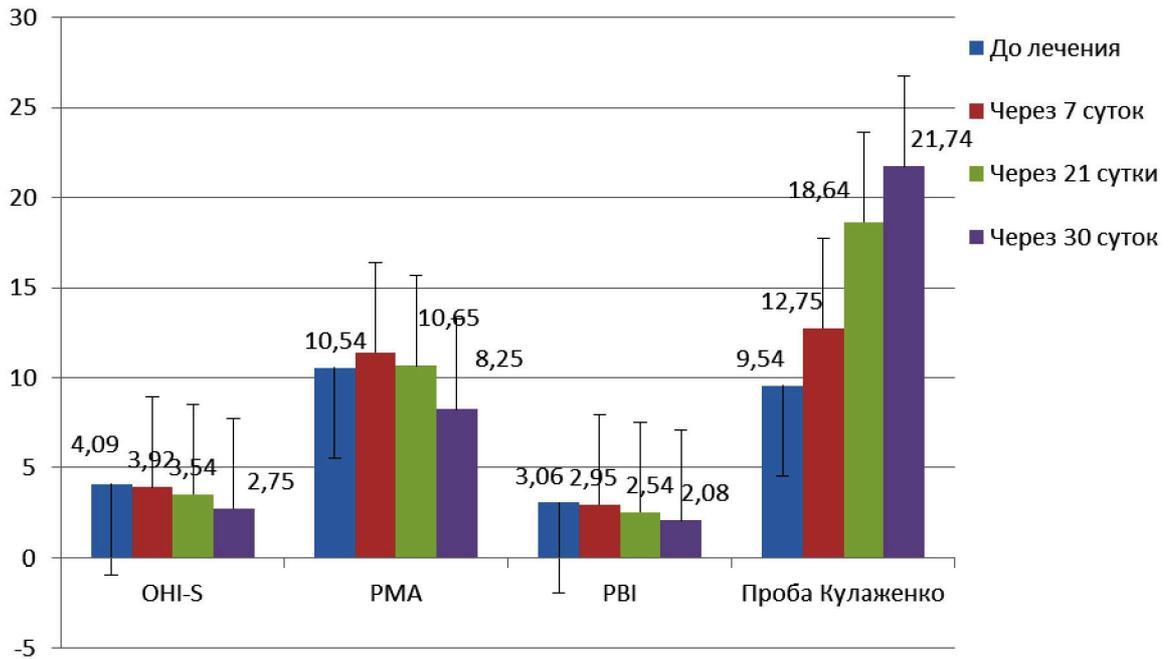
**Рисунок 7.5** – Индексная оценка при первичном обследовании и в различные сроки после начала терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени (основная группа)



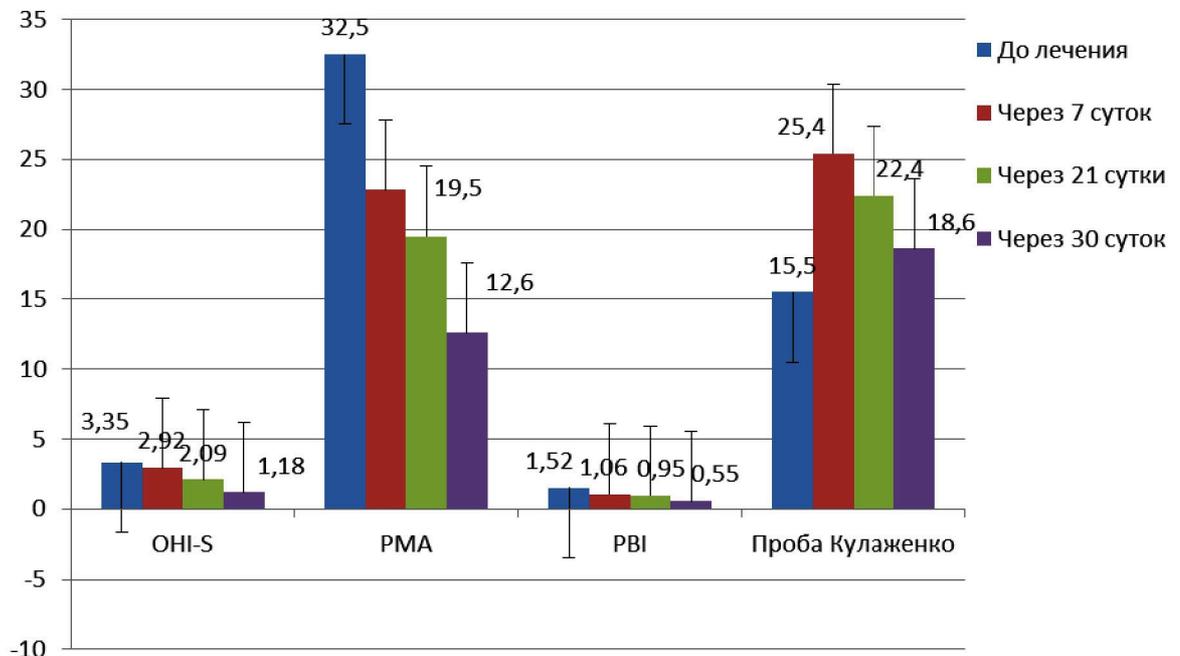
**Рисунок 7.6** – Индексная оценка при первичном обследовании и в различные сроки после начала терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени (контрольная группа)



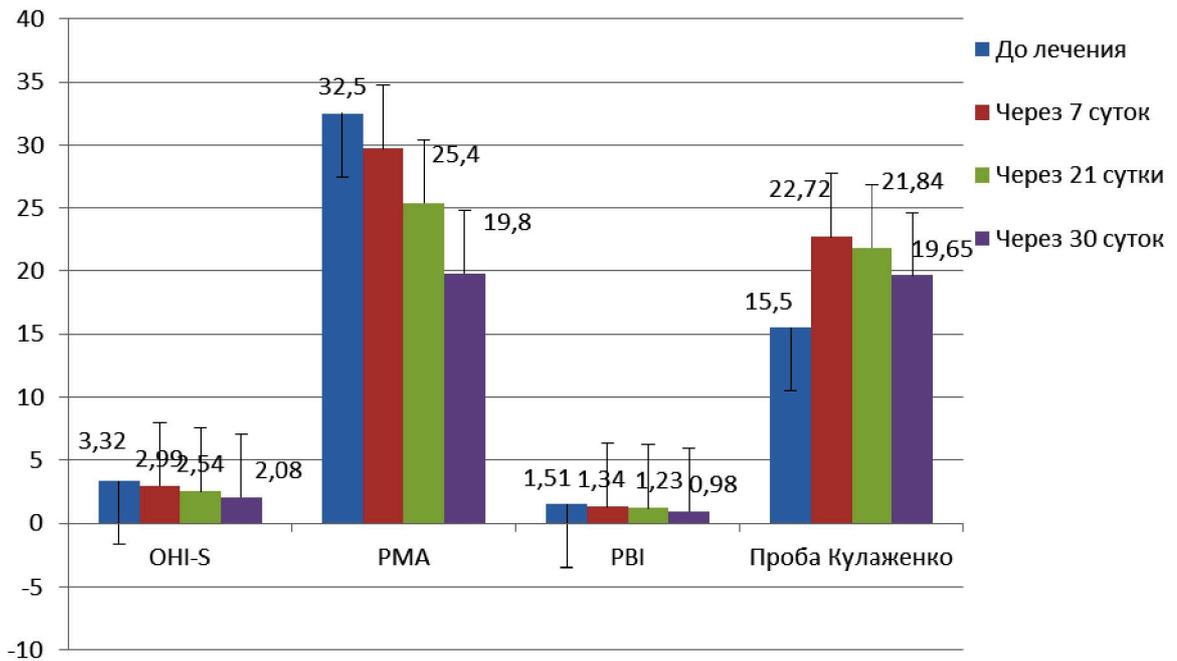
**Рисунок 7.7** – Индексная оценка при первичном обследовании и в различные сроки после начала терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени (основная группа)



**Рисунок 7.8** – Индексная оценка при первичном обследовании и в различные сроки после начала терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени (контрольная группа)



**Рисунок 7.9** – Индексная оценка при первичном обследовании и в различные сроки после начала терапии у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (основная группа)



**Рисунок 7.10** – Индексная оценка при первичном обследовании и в различные сроки после начала терапии у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (контрольная группа)

Кроме этого, как показали результаты проведенного клинического исследования, на после проведенного лечения время формирования гематомы (что позволяет оценить стойкость капилляров десны к вакууму) при лечении ХГПЛС, ХГПСС и ХГКГ в основной группе к 30-м суткам после начала проведения терапевтических мероприятий, оказалось на  $25,82 \pm 3,55$ ,  $45,74 \pm 2,86$  и  $10,35$  % больше, чем в контрольной группе. Таким образом, наиболее выраженный клинический эффект от использования в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата был получен при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести.

### **7.5. Клиническая оценка эффективности терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта с помощью пародонтального индекса (PI) и упрощенного индекса гигиены (API)**

На следующем этапе настоящего исследования для оценки изменения гигиенического состояния в полости рта исследуемых больных после

проведения лечебных мероприятий с использованием ГГХС в основной группе и без использования ГГХС в контрольной группе оценивали индекс API и PI.

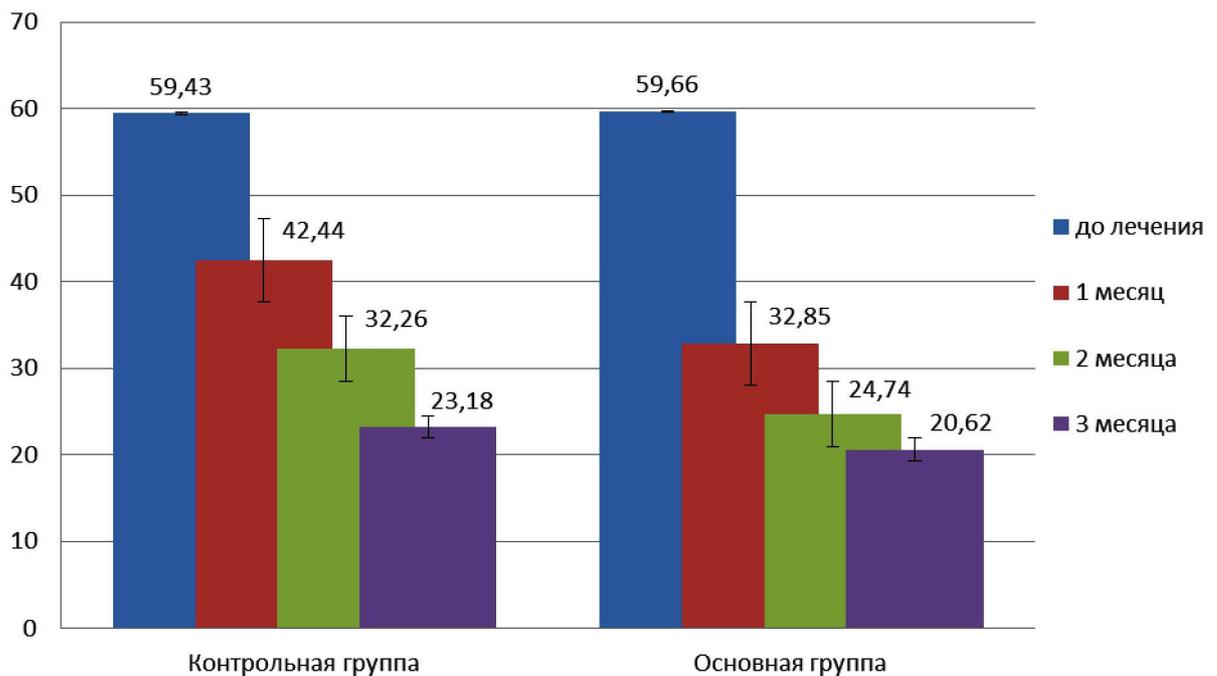
В контрольной группе через 7 суток после начала лечения значения индекса API составили  $56,39 \pm 2,28$  (различия статистически не достоверны по сравнению с данными, полученными до начала лечения ( $59,43 \pm 1,72$ ),  $p > 0,05$ ). Через 21 и 30 суток значения индекса API в контрольной группе снизились с  $56,42 \pm 1,74$  до  $42,44 \pm 1,57$  (различия статистически достоверны по сравнению с данными, полученными до начала лечения,  $p < 0,05$ ).

В основной группе в сроки наблюдения 7, 21 и 30 суток после начала лечения значения индекса API в сроки 7, 21 и 30 суток составили  $54,43 \pm 1,33$ ,  $37,52 \pm 1,09$  и  $32,85 \pm 1,64$  соответственно (различия статистически достоверны по сравнению с данными, полученными до начала лечения,  $p < 0,05$ ). Таким образом, при изначально равных (по правилам клинического исследования) условиях проведения гигиенических мероприятий, эффективность очистки апроксимальных поверхностей исследуемых зубов за первый месяц в основной группе оказалась, в среднем на 35,4 % выше, чем в контрольной группе, различия между группами статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Через два месяца значения упрощенного индекса гигиены (API) в контрольной группе составили  $32,26 \pm 1,42$ , в основной группе значения упрощенного индекса гигиены (API) составили  $24,74 \pm 1,19$  ( $p < 0,05$ ), таким образом, через 2 месяца после начала исследования прирост эффективности гигиенических мероприятий составил: 16,7 % – в контрольной группе, 30,6 % – в основной группе.

Через три месяца выявленный объем зубного налета на апроксимальных поверхностях исследуемых зубов статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился относительно ранее полученных показателей: в контрольной группе показатели упрощенного индекса гигиены (API) составили  $22,98 \pm 2,15$ , что, в среднем, на 62,5 % ниже исходного, до лечения ( $58,23 \pm 1,74$ ).

В основной группе редукция зубного налета, определяемая по упрощенному индексу гигиены (API) составила 82,9 %, показатели упрощенного индекса гигиены (API) за три месяца исследования уменьшились с  $58,96 \pm 1,84$  (до начала лечения) до  $20,62 \pm 0,94$  ( $p < 0,05$ ), очищаемая эффективность составила 80,5 %. Таким образом, через 3 месяца после начала исследования уровень гигиены полости рта, по данным упрощенного индекса гигиены (API), оценивался в контрольной группе, где не использовали ГГХС, как достаточный, а в основной группе, где использовали ГГХС, как оптимальный. Динамика изменений средних значений индекса API на протяжении трех месяцев после начала лечения, представлена на рисунке 7.11.

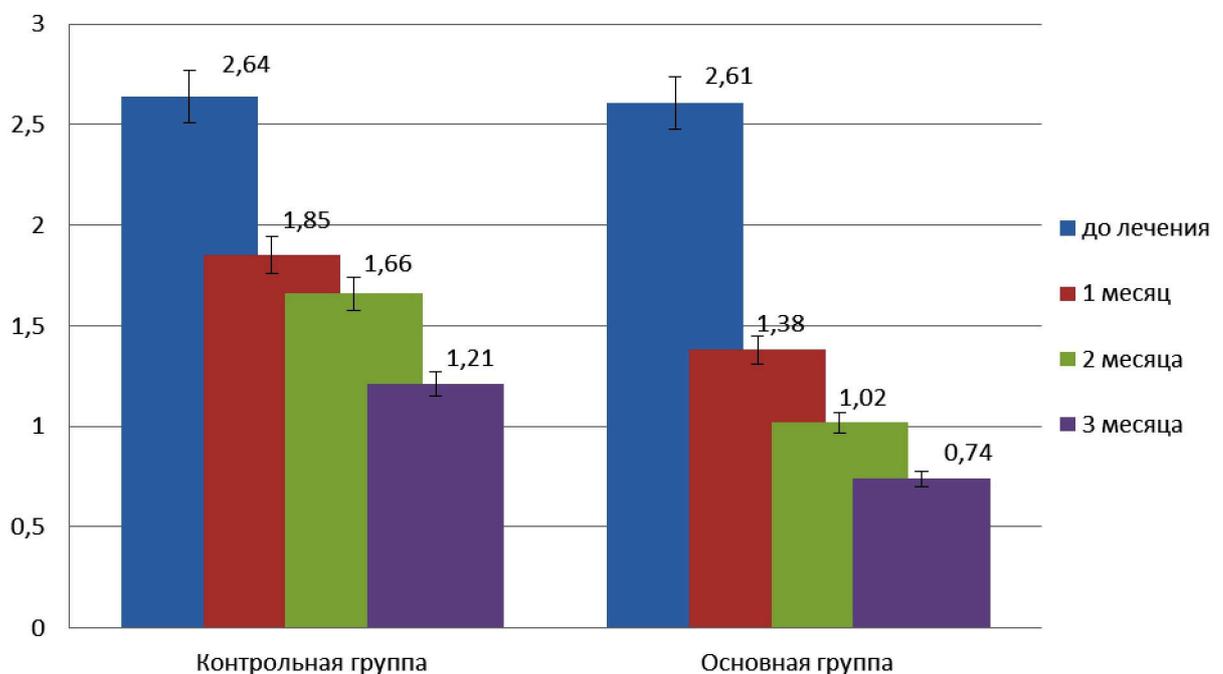


**Рисунок 7.11** – Изменения средних значений упрощенного индекса гигиены (API) на протяжении трех месяцев после начала лечения

Результаты оценки редукции индекса PI показали, что через 1 месяц после начала лечения значения индекса PI снизились, в среднем, на 18,43 % в контрольной группе и на 27,22 % в основной группе, где использовали ГГХС (различия между группами статистически достоверны,  $p < 0,05$ ).

Через 2 месяца в контрольной группе показатели индекса РІ снизились, в среднем, еще на 12,55 % с  $1,85 \pm 0,14$  до  $1,66 \pm 0,12$  ( $p < 0,05$ ). В основной группе количество зубного налета по данным индекса РІ, уменьшилось на 25,74 %, с  $1,38 \pm 0,15$  до  $1,02 \pm 0,23$ . Таким образом, разница в показателях очищающей эффективности в основной и контрольной группах, составила 48,98 %, различия показателей между группами статистически достоверны, ( $p < 0,05$ ).

Количество выявленного зубного налета к концу исследования (через три месяца), определяемого по показателям индекса РІ, достоверно снизилось ( $p < 0,001$ ) в обеих исследуемых группах относительно исходных значений. В контрольной группе на 28,22 % (с  $2,64 \pm 0,39$  до  $1,21 \pm 0,27$ ), в основной группе – на 83,62 % (с  $2,52 \pm 0,14$  до  $0,83 \pm 0,42$ ). Изменения средних значений индекса РІ на протяжении 3 месяцев представлена на рисунке 7.12.



**Рисунок 7.12** – Изменения средних значений индекса РІ на протяжении 3 месяцев после начала лечения

Кроме этого, с целью определения возможной взаимосвязи гигиенического состояния полости рта и проводимого в ходе выполнения настоящего исследования лечения, нами проведен корреляционный анализ исследуемых показателей индексов гигиены.

**Таблица 7.6** – Матрица корреляции показателей гигиенического состояния полости рта в контрольной и основной группах

Группы	Коррелируемые показатели	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $r_s$
Контрольная группа	API	0,399; $p < 0,05$
	PI	0,381; $p > 0,05$
Основная группа	API	0,805; $p < 0,05$
	PI	0,987; $p < 0,05$

Сильная положительная корреляция выявлена между значениями гигиенических индексов API и PI в основной группе ( $r_s = 0,805$  и  $0,987$ ) (таблица 7.6). Таким образом, гигиеническое состояние полости рта больных в основной и контрольной группах, тесно взаимосвязано с типом проводимого лечения. Установленная в ходе исследования положительная динамика изменений уровня гигиены полости рта в контрольной и основной группе свидетельствует о том, что применяемое в основной группе средство (ГГХС) способствует ускорению редукции зубного налета.

В качестве клинического примера проведения индексной оценки (контрольная группа) приводим выписку из амбулаторной карты №1789 больного И., 52 года.

*Жалобы:* на болезненность, кровоточивость десен при чистке зубов, обратился с целью санации полости рта.

*Анамнез:* профилактические осмотры не посещал в течение последних 5 лет.

*Объективно:* овал лица симметричный, видимые кожные покровы и слизистые физиологической окраски, без патологических изменений.

Открытие рта свободное, высота нижнего отдела лица не изменена. Собственно слизистая оболочка преддверия полости рта гиперемирована, отечна, без выраженных патологических элементов. Имеются зубные отложения на язычной и вестибулярной поверхности зубов (рисунок 7.13). При зондировании фронтальной группы зубов нижней челюсти наблюдается кровоточивость. Подвижность 33, 32, 31, 41, 42, 43 зубов отсутствует, глубина клинических карманов составляет 3-4 мм.



**Рисунок 7.13** – Больной И., вид в полости рта на момент первого осмотра до начала лечения

Прикус ортогнатический, патологическая стираемость зубов нижней челюсти. В полости рта имеются металлокерамические протезы с опорой на 43, 47 зубы; кроме этого, есть штампованные металлические коронки с опорой на 16, 36 зубы.

*Рентгенологическое исследование:* патологические изменения в области фронтальной группы зубов нижней челюсти, убыль костной ткани на 2-3 мм в области апроксимальных поверхностей корней 33, 32, 31, 41, 42, 43 зубов (рисунок 7.14).

*Диагноз:* хронический генерализованный пародонтит в области 33,32,31,41,42,43 зубов.



**Рисунок 7.14** – Больной И., ортопантограмма до лечения

*Лечение.* Больному назначен план лечения, включающий обучение гигиене полости рта, подбор средств индивидуальной гигиены, профессиональную гигиену полости рта, назначение местных противовоспалительных препаратов.

*Индексная оценка проводимого лечения.* С целью определения наличия существования взаимосвязи гигиенического состояния полости рта и проводимого лечения проведен корреляционный анализ показателей индексов гигиены (таблица 7.7).

**Таблица 7.7** – Матрица корреляции показателей гигиенического состояния полости рта и тканей пародонта больного И. до и после лечения

Сроки наблюдения	Коррелируемые показатели	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $r_s$
7 суток	API	0,409; $p < 0,05$
	PI	0,421; $p > 0,05$
21 сутки	API	0,305; $p < 0,05$
	PI	0,382; $p < 0,05$
1 месяц	API	0,155; $p < 0,05$
	PI	0,233; $p > 0,05$
2 месяца	API	0,406; $p > 0,05$
	PI	0,457; $p > 0,05$
3 месяца	API	0,625; $p < 0,05$
	PI	0,649; $p > 0,05$

Полученные данные могут служить основанием для утверждения об отсутствии статистически значимой корреляции между эффективностью проводимой терапии, гигиеническим состоянием полости рта (API) и состоянием тканей пародонта (PI) больного И. Объективные данные клинических наблюдений (рисунок 7.15) и рентгенологического обследования (рисунок 7.16) также подтверждают отсутствие значимой положительной динамики проводимого лечения.



**Рисунок 7.15** – Больной И., вид в полости рта через 30 суток после начала лечения



**Рисунок 7.16** – Больной И., ортопантомограмма через 3 месяца после начала лечения

Таким образом, выявленная низкая динамика изменений уровня гигиены полости рта в контрольной группе, подтверждает важность

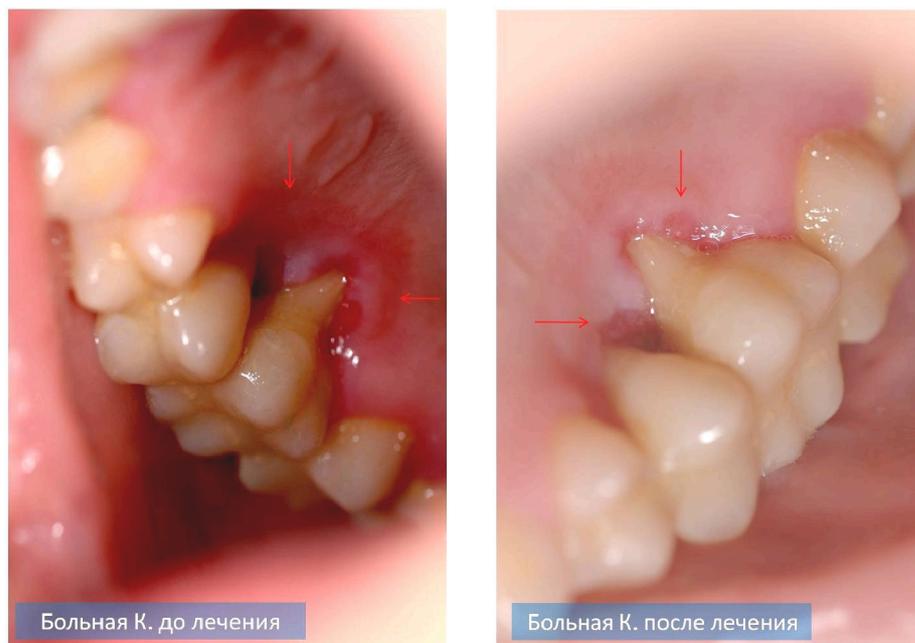
подключения дополнительных мер по стимулированию противовоспалительного и регенераторного эффекта проводимой терапии.

В качестве клинического примера проведения индексной оценки (основная группа) приводим выписку из амбулаторной карты № 2017 больной К., 45 лет.

*Жалобы:* особенно выделяет среди прочих кровоточивость десен при чистке зубов верхней челюсти справа, но обратилась с целью санации полости рта.

*Анамнез:* профилактические осмотры больная не посещала в течение последних 3 лет.

*Объективно:* симметрия лица не нарушена, кожные покровы имеют физиологическую окраску, выраженных патологических изменений не выявлено. Открывание рта свободное, высота нижнего отдела лица не изменена. Отмечается гиперемия слизистой оболочки преддверия полости рта, но без выявления патологических элементов. Имеются незначительные зубные отложения на язычной и вестибулярной поверхности зубов верхней челюсти (рисунок 7.17).

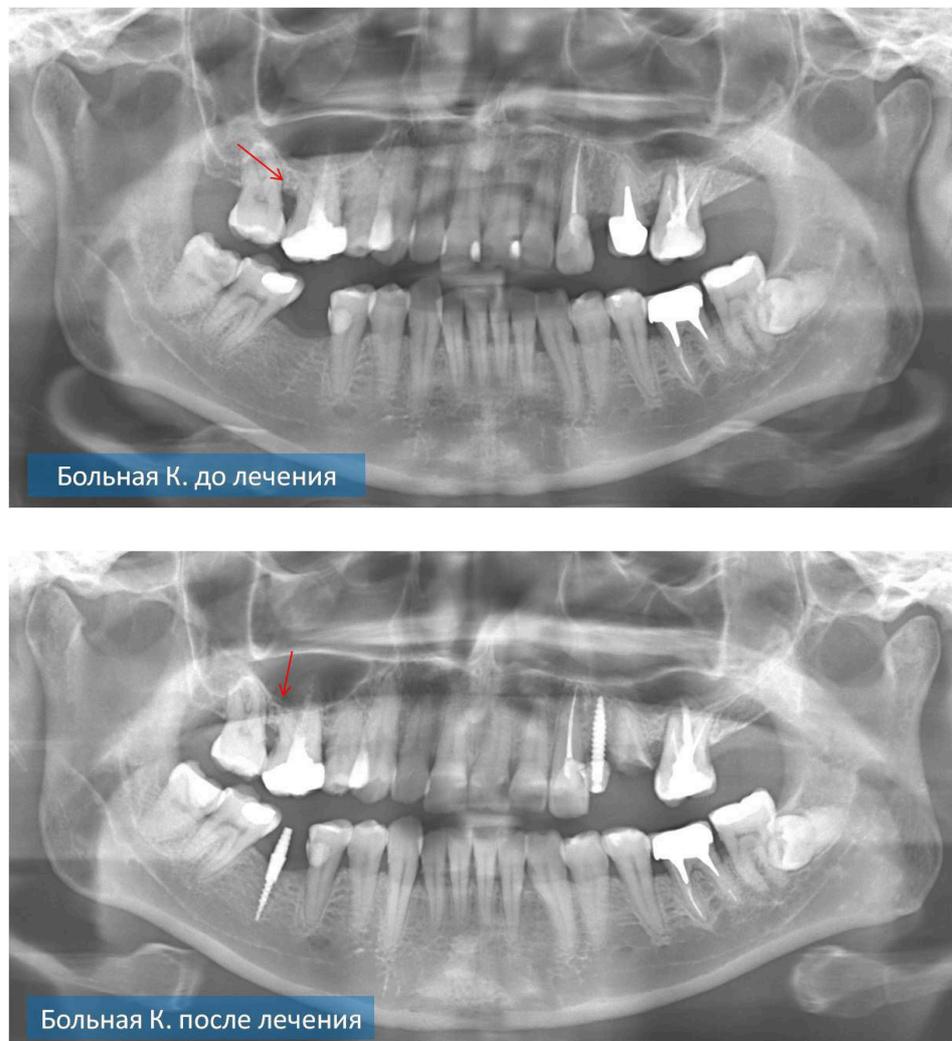


**Рисунок 7.17** – Больная К., вид в полости рта до и через 30 суток после начала лечения

При зондировании 14, 15, 16 и 17 зубов верхней челюсти наблюдается кровоточивость. Имеется незначительная подвижность 15, 16 и 17 зубов, десна гипермирована, отечна, глубина клинических карманов составляет от 4 до 6 мм (в области межзубного промежутка 15–16 зубов).

Прикус ортогнатический, в полости рта имеются металлические штампованные коронки с опорой на 25 и 36 зубы.

*Рентгенологическое исследование:* патологические изменения в области 14, 15, 16 и 17 зубов верхней челюсти, убыль костной ткани на 5 мм в области апроксимальных поверхностей корней 15 и 16 зубов (рисунок 7.18).



**Рисунок 7.18** – Больная К., ортопантомограмма через до (вверху) и через 1 месяц после начала лечения

*Диагноз:* генерализованный хронический пародонтит в области 14, 15, 16 и 17 зубов.

*Лечение.* Больной назначен план лечения, включая обучение гигиене полости рта с индивидуальным подбором средств гигиены, профессиональную гигиену полости рта, назначение местных противовоспалительных препаратов. В качестве дополнительного метода терапии назначен дополнительный курс глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sagemel, Inc., США). Препарат назначали внутрь по следующей схеме: первые 20 дней – по 1 капсуле, содержащей 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Продолжительность курса лечения составила 3 месяца.

Следует отметить, что эффективность проводимой терапии оказалось настолько высока, что клиническое состояние полости рта позволили провести операцию дентальной имплантации уже через 1 месяц после начала терапии.

*Индексная оценка проводимого лечения.* Для определения взаимосвязи гигиенического состояния полости рта, тканей пародонта и проводимого лечения проведен корреляционный анализ показателей индексов гигиены больной К. (таблица 7.8).

Объективные данные клинических наблюдений (рисунок 7.17) и рентгенологического обследования (рисунок 7.18) подтверждают выраженную положительную динамику проводимого лечения, которая характеризуется редукцией воспалительных проявлений со стороны тканей пародонта и отсутствием рецидивов заболевания в течение 2 лет динамических наблюдений.

**Таблица 7.8** – Матрица корреляции показателей гигиенического состояния полости рта и тканей пародонта больной К. до и после лечения

Сроки наблюдения	Коррелируемые показатели	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $r_s$
7 суток	API	0,699; $p > 0,05$
	PI	0,981; $p > 0,05$
21 сутки	API	0,352; $p < 0,05$
	PI	0,934; $p < 0,05$
1 месяц	API	0,329; $p < 0,05$
	PI	0,942; $p < 0,05$
2 месяца	API	0,276; $p < 0,05$
	PI	0,968; $p > 0,05$
3 месяца	API	0,224; $p < 0,05$
	PI	0,989; $p < 0,05$

## 7.6. Резюме

Таким образом, при комплексной клинической оценке эффективности проводимой терапии в основной и контрольной группах больных, установлено значительное улучшение общего гигиенического состояния полости рта, как в контрольной, так и в основной группе. Уменьшение показателей важных с диагностической точки зрения индексов РМА, PI, РВИ также отмечалось в обеих группах. Однако, динамика изменения показателей оцениваемых индексов, а также сроки ремиссии воспалительных заболеваний тканей пародонта между проводимыми курсами терапии оказались различными. Показатели в контрольной группе оказались несколько хуже, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ), противовоспалительный, кровоостанавливающий и противоотечный эффекты оказались достоверно выше в основной группе, где дополнительно использовали глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат, что подтверждается объективными данными индексной оценки состояния тканей пародонта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет рекомендовать применение глюкозамина и хондроитина в практике клинической стоматологии. Новые показания для применения уже зарегистрированных препаратов явились следствием полученных экспериментальных данных на моделях гингивита, пародонтита и пародонтоза, а так же в результате их клинического применения. Патогенетические эффекты глюкозамингликанов доказаны биохимическими, морфометрическими, гистохимическими, иммунологическими и статистическими методами, подтверждены практикой, что подчеркивает их воспроизводимый характер.

Учитывая известный механизм действия глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата, в исследовании провели изучение прооксидантно-антиоксидантного статуса при моделировании воспалительных процессов ротовой полости крыс. Как показали результаты проведенного исследования, в патогенезе экспериментального гингивита и пародонтита значительную роль играют нарушения регуляции перекисного окисления липидов и сопряженных с ним процессов обеспечения этапности воспалительного процесса. Воспалительный гомеостаз обеспечивается активацией процессов перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты как в сыворотке крови (экспериментальный гингивит и пародонтит), так и в гомогенатах тканей пародонта (экспериментальный пародонтоз). На экспериментальных моделях применение препарата Theraflex® уменьшает генерацию свободных радикалов и приводит к нормализации прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что подтверждает целесообразность применения глюкозамина гидрохлорида в комбинации с хондроитином сульфатом в патогенетической терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Кроме того, при экспериментально воспроизведенном воспалении тканей пародонта возникает метаболический ацидоз со снижением рН и

сдвигом буферных оснований в кислую сторону, как ответ на повреждающее действие кислых гликозидаз, активность которых при экспериментальном гингивите, пародонтите и пародонтозе значительно увеличивается. И в этом случае, применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата приводит к нормализации кислотно-щелочного равновесия и мобилизации защитных механизмов, которые проявляются повышением антигликоуронидазной и пероксидазной активности, направленных, среди прочего, и на реализацию антимикробной функции в полости рта.

Как известно, сопряжение местного и общего воздействия, то есть системного, в проявлениях воспалительного процесса, зависит от многих факторов, среди которых доминируют специфические механизмы. Изучение специфических иммунологических механизмов сопровождения воспалительного процесса при моделировании патологии в ротовой полости свидетельствуют о существенном влиянии гликозамингликанов на системные проявления местного воспалительного процесса. И причиной такой активности является местное действие препаратов.

Как показали результаты проведенного исследования, развитие экспериментального воспаления тканей пародонта происходящее на фоне изменений как клеточного, так и гуморального звеньев общего иммунного статуса, заключается в уменьшении содержания общих зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+); увеличении Т-супрессоров (CD8+) и снижении относительного содержания В-лимфоцитов (CD20+). Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментальном воспалении тканей пародонта приводит к нормализации иммунного статуса: показатели содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и В-лимфоцитов статистически достоверно не отличались от аналогичных показателей в группе интактных животных. При экспериментальном гингивите и пародонтите происходит увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН,

причем уровень противовоспалительного ИЛ-4 не изменяется при экспериментальном гингивите, но уменьшается при экспериментальном пародонтите и пародонтозе. Таким образом, применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментально воспроизведенных воспалительных заболеваниях пародонта способствует нормализации цитокинового профиля, приводит к положительным сдвигам в важнейшем звене патогенеза моделируемых гингивита, пародонтита и пародонтоза, которым является местный воспалительный процесс, возникающий на фоне цитокинового дисбаланса.

Приоритет местных процессов подтверждают и данные гистологического исследования тканей пародонта. Установлено, что применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при моделировании экспериментального воспаления предотвращает развитие экспериментального гипертрофического гингивита у 60 % крыс, а у остальных животных способствует уменьшению выраженности его признаков. В случае возникновения острого альтеративного воспаления глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат значительно ускоряют процесс заживления по сравнению с контрольной группой. Применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментальном воспалении тканей пародонта способствует повышению морфофункциональной активности фибробластов, активизирует биосинтетическую функцию клеток пародонта, о чем свидетельствует увеличение показателя РНК/ДНК в 1,8 раза по сравнению с показателями в контрольной группе. Использование экзогенных гликозамингликанов при экспериментальном воспалении тканей пародонта положительно влияет на биохимические показатели в сыворотке крови и ткани пародонта: нормализуются общая протеолитическая активность и активность кислой фосфатазы, что свидетельствует о противовоспалительном и пародонтопротекторном эффекте.

При комплексной клинической оценке эффективности гликозамингликанов получены результаты об их корреляции с данными экспериментальных исследований. Использование глюкозамина и хондроитина приводило к улучшению гигиенического состояния полости рта, уменьшению показателей важных с диагностической точки зрения индексов РМА, РІ, РВІ. Однако, динамика изменения показателей оцениваемых индексов, а также сроки ремиссии воспалительных заболеваний тканей пародонта между проводимыми курсами терапии оказались различными. Противовоспалительный, кровоостанавливающий и противоотечный эффекты оказались достоверно выше в группе, где дополнительно использовали глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат, что подтверждается объективными данными индексной оценки состояния тканей пародонта.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможности применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата по новым показаниям в стоматологической практике. Рекомендации вытекают из экспериментальной и клинической частей работы, которые доказывают влияние гликозамингликанов на процессы, обеспечивающие стадийность воспалительного процесса. В действии предложенных к использованию препаратов существенную роль играют эффекты в отношении саногенетических процессов, обеспечивающих равновесное преимущество антиоксидантных механизмов, стабилизацию клеточных мембран, и как следствие, повышение резистентности тканей к действию флаогенных факторов. Действие гликозамингликанов оптимизирует специфические иммунологические процессы, обеспечивающие эмиграцию макрофагов, лимфоцитов, и как следствие, повышение уровня интерлейкинов. Последние определяют системное сопровождение местного процесса, оптимизируя защитно-приспособительные механизмы всего организма. С другой стороны, полученные результаты подтверждают

определяющее значение прооксидантно-антиоксидантного баланса для всех последующих изменений в органах и тканях при действии флагогена. В этом случае, применение гликозамингликанов следует рассматривать как мощное патогенетическое воздействие, которое способно как существенно повысить резистентность тканей с профилактической целью, так и либо оборвать патогенное действие экзогенного фактора, либо обеспечить быструю фармакологическую коррекцию защитно-приспособительного потенциала ткани.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, в патогенезе экспериментального гингивита и пародонтита ведущую роль играет нарушение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что проявляется активацией процессов перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты как в сыворотке крови (экспериментальный гингивит), так и в гомогенатах тканей пародонта (экспериментальный пародонтит). Применение препарата Theraflex® уменьшает генерацию свободных радикалов, приводит к нормализации прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и нормализации показателей маркеров воспаления (общая протеолитическая активность и активность кислой фосфатазы), что свидетельствует о его противовоспалительном и пародонтопротекторном эффекте.

2. Применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментальном воспалении тканей пародонта способствует повышению морфофункциональной активности фибробластов, активизирует биосинтетическую функцию клеток пародонта, что подтверждается увеличением РНК/ДНК в 1,8 раза по сравнению с показателями контрольной группы.

3. Использование глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при экспериментальном воспалении тканей пародонта приводит к нормализации иммунного статуса на фоне увеличения концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН, стабильном уровне противовоспалительного ИЛ-4 при экспериментальном гингивите и пониженном ИЛ-4 при экспериментальном пародонтите.

4. Установлено, что применение экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при моделировании экспериментального воспаления предотвращает развитие экспериментального гипертрофического

гингивита у 60 % крыс, а у остальных животных способствует уменьшению выраженности его признаков. В случае возникновения острого альтеративного воспаления глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат значительно ускоряют процесс резпитализации слизистой оболочки полости рта по сравнению с контрольной группой.

5. В результате проведения клинических исследований установлено, что динамика изменения показателей оцениваемых пародонтологических индексов, а также сроки ремиссии воспалительных заболеваний тканей пародонта между проводимыми курсами терапии в основной и контрольной группах оказались различными. Эффективность терапии ХГКГ по индексу GI в основной группе в сроки наблюдения через 7, 21 и 30 дней оказалась на  $15,85 \pm 1,34$ ,  $10,44 \pm 0,72$  и  $30,84 \pm 2,95$  % выше, чем в контрольной группе, а кровоточивость десен по индексу РМА при лечении ХГПЛС снизилась на 22,52, 43,65 и 70,28 % соответственно, что в среднем, на 40,5 % меньше, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ). Установлена сильная положительная линейная корреляция между значениями гигиенических индексов API и PI при лечении ХГКГ и ХГПЛС в основной группе ( $r_s = 0,805$  и  $0,987$ ), которая свидетельствует о том, что применяемое в основной группе ГГХС способствуют ускорению редукции зубного налета.

6. По результатам экспериментального исследования и клинического применения обоснован регламент применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при лечении воспалительных заболеваний пародонта, основанный на комплексной клинической оценке эффективности проводимой терапии по гигиеническому состоянию полости рта на всех этапах комплексного терапевтического лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется включение гликозамингликанов в комплекс терапии воспалительных заболеваний пародонта для увеличения периода ремиссии основного заболевания для оптимизации окислительно-восстановительных процессов, ПОЛ и регенерации в тканях пародонта, при хирургическом лечении ХГПСС и ХГПТС рекомендуется использовать ГГХС как перед оперативным вмешательством, так и в послеоперационном периоде от 3 до 6 месяцев.

2. При лечении ХГКГ рекомендуется назначение ГГХС по следующей схеме: первые 10 дней – по 1 капсуле, содержащей 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия 3 раза в сутки; в последующие 20 дней – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 1 месяц.

3. При лечении ХГПЛС рекомендуется назначение ГГХС по следующей схеме: первые 20 дней – по 1 капсуле, содержащей 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия 3 раза в сутки; в последующие 40 дней – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 2 месяца.

4. При лечении ХГПСС рекомендуется назначение ГГХС по следующей схеме: первые 30 дней – по 1 капсуле, содержащей 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия 3 раза в сутки; в последующие 60 дней – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 3 месяца.

5. Рекомендуется включение различных лекарственных форм ГГХС (гели, пасты, мази, ополаскиватели) в схему местного лечения воспалительных заболеваний мягких тканей пародонта (гингивита и пародонтита).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ГГХС** – глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат;
- ЭОД** – электроодонтодиагностика;
- ЭВП** – электровозбудимость пульпы;
- ХГКГ** – хронический генерализованный катаральный гингивит;
- ХГПЛС** – хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести;
- ХГПСС** – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести;
- ФНО** – фактор некроза опухоли

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агзамова, Л.Р. Оптимизация хирургического лечения хронического генерализованного пародонтита (экспериментально-клиническое исследование) : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Р. Агзамова. – Уфа, 2010. – 16 с.

2. Абдулахова, Д.А. Лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с применением диплена с линкомицином в сочетании с иммунориксом / Д.А. Абдулахова, М.П. Порфириадис // Новое в теории и практике. – 2016. – С. 15–18.

3. Акулович, А.В. Клинико-лабораторное исследование применения современных иммобилизационных систем для шинирования в комплексном лечении заболеваний пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Акулович. – СПб., 2010. – 15 с.

4. Андреева, Е.В. Морфометрические показатели сосудов пародонта верхней челюсти при интактном зубном ряду полной адентии / Е.В. Андреева, В.В. Воликов // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2015. – № 4. – С. 11–16.

5. Атрушкевич, В.Г. Диагностика и лечение заболеваний пародонта при нарушении минерального обмена : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Г. Атрушкевич. – М., 2010. – 18 с.

6. Барусова, С.А. Клинико–лабораторная оценка эффективности применения антисептического препарата октенисепт в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Барусова. – М., 2010. – 19 с.

7. Байрамов, Г.Р. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры и её этиологическая значимость в формировании разных клинических форм воспалительных заболеваний пародонта / Г.Р. Байрамов // Клиническая стоматология. – 2010. – № 2. – С. 84–86.

8. Беленова, И.А., Современный взгляд на проблему разработки программ профилактики заболеваний тканей пародонта / И.А. Беленова, Е.С. Калинина, О.А. Кумирова и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17. – № 2. – С. 163–165.

9. Бартыханова, Д.Г. Клинико-функциональное обоснование применения настойки Золотого уса при лечении катарального гингивита и пародонтита легкой степени : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Г. Бартыханова. – М., 2010. – 22 с.

10. Биктимерова, О.О. Необходимость взрослого населения в лечении пародонтита и приверженность к его проведению / О.О. Биктимерова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – № 5. – С. 723–726.

11. 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.

12. Болатова, Л.Х. Лечение воспалительных заболеваний пародонта препаратами на основе гиалуроновой кислоты группы «Гиалудент» : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Х. Болатова. – Ставрополь, 2010. – 15 с.

13. Борисова, Е.В. Состояние пародонта пациентов с нейропатией нижнего альвеолярного нерва, возникшей после стоматологических манипуляций / Е.В. Борисова, В.В. Никитенко // Пародонтология. – 2016. – № 2. – С. 16–18.

14. Блашкова, С.Л. Разработка критериев качества патогенетической терапии хронического генерализованного пародонтита : Автореф. дис. ... док. мед. наук / С.Л. Блашкова. – Казань, 2010. – 19 с.

15. Бюкинг, В. Стоматологическая сокровищница. Советы и секреты практического стоматолога / В. Бюкинг. – М. : Квинтэссенция, 2011. – 382 с.

16. Борисов, Л.Б. Микробиология и иммунология в стоматологии : учебное пособие / Л.Б. Борисов, И.С. Фрейдлин, В.М. Калинин [и др.]. – Л., 1987. – 81 с.

17. Бондаренко, Е.А. Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения топической фаготерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Бондаренко. – Пермь, 2011. – 19 с.

18. Булкина, Н.В. Качественный и количественный анализ кристаллографической картины десневой борозды и пародонтальных карманов в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, Д.Э. Постнов, В.Т. Поделинская // Известия высших учебных заведений Поволжский регион Медицинские науки. – 2012. – № 4. – С. 19–32.

19. Бутова, В.Г. Оказание медицинкой помощи взрослому населению с заболеваниями пародонта по программе ОМС / В.Г.Бутова, К.В. Умарова, М.И. Бойко // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 46–48.

20. Быкова, Е.В. Оценка эффективности пассивно-самолигирующей техники при лечении патологии окклюзии, сочетающейся с генерализованным пародонтитом : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Быкова. – СПб., 2010. – 16 с.

21. Васильева, Л.В. Структура стоматологической заболеваемости военнослужащих различных профессиональных групп / Л.В. Васильева, И.И. Бородулина, Е.В. Филиппов, Д.М. Уховский // Современная наука. Актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. – 2016. – № 2. – С. 73–77.

22. Васильева, Н.А. Анализ цитогрaмм у больных воспалительными заболеваниями пародонта / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Э.А. Имельбаева // Казанский мед журнал. – 2011. – Т. 92. – № 1. – С. 41–45.

23. Ващенко, Е.С. Обоснование состава и стандартизация стоматологического лекарственного средства на основе глюкозамина гидрохлорида и соков крапивы и каланхоэ : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.С. Ващенко. – Пятигорск, 2011. – 19 с.

24. Ващенко, Е.С. Разработка технологии и изучение противовоспалительного действия стоматологического геля на основе

глюкозамина с соками крапивы и каланхоэ / Е.С. Ващенко, С.А. Кулешова, Е.В. Компанцева, Д.В. Компанцев, Т.Ф.Маринина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 1. – С. 136–142.

25. Ведяева, А.П. Оптимизация комплексного лечения больных быстро прогрессирующим пародонтитом с применением иммуномодулирующей терапии : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.П. Ведяева. – Саратов, 2011. – 21 с.

26. Виноградова, А.В. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита средней и тяжелой степени, основанное на тоннельной реваскуляризации / А.В Виноградов, Е.А. Кальк // Наука сегодня: постулаты прошлого и современные теории как механизм эффективного развития в условиях кризиса. – 2016. – С. 44–48.

27. Воронина, А.И. Оптимизация консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием различных антибактериальных средств : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.И. Воронина. – Нижний Новгород, 2011. – 18 с.

28. Воронова, Ю.Н. Повышение эффективности лечения гиперестезии дентина с помощью озона у пациентов с заболеваниями пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.Н. Воронова. – М., 2011. – 14 с.

29. Вырмаскин, С.И. Хирургическое лечение пародонтита у больных сахарным диабетом с применением лазеров / С.И. Вырмаскин, Д.А Трунин, М.С. Чистякова // Медицинский альманах. – 2015. – № 3. – С. 157–159.

30. Галеева, З.Н. Морфофункциональные и этиопатогенетические связи при патологии эндодонта и пародонта / З.Н. Галеева // Эндодонтия today. – 2012. – № 2. – С. 3–7.

31. Гаранина, Т.С. Роль средств индивидуальной гигиены полости рта в лечение генерализованного пародонтита / Т.С. Гаранина // Молодой ученый. – 2014. – № 3. – С. 155–157.

32. Георгиади, Н.А. Оценка микроциркуляции в тканях пародонта под влиянием лечения / Н.А. Георгиади, Л.А. Скорикова, Т.В. Гайворонская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 4. – С. 121–125.

33. Григорович, Э.Ш. Гистологические и иммуногистохимические критерии хронического воспаления пародонта в период ремиссии / Э.Ш. Григорович // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 39–42.

34. Громов, О.В. Сравнительная характеристика индексов состояния пародонта в возрастном аспекте / О.В. Громов // Современная стоматология. – 2012. – № 4. – С. 16.

35. Грудянов, А.И., Александровская И.Ю. Планирование лечебных мероприятий при заболеваниях пародонта. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 56 с.

36. Грудянов, А.И. Количественная оценка микробиоценозов полости рта при заболеваниях пародонта / А.И. Грудянов, О.А. Зорина, О.А. Борискина и др. // Пародонтология. – 2011. – № 2 (59). – С. 18–21.

37. Голева, Н.А. Оптимизация лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у студентов : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Голева. – Смоленск, 2011. – 15 с.

38. Гадзацева, З.М. Повышение эффективности комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита путем применения лазерной фотодинамической системы «HELBO» : Автореф. дис. ... канд. мед. наук/ З.М. Гадзацева. – Ставрополь, 2010. – 15 с.

39. Губайдуллина, Л.В. Патогенетическое обоснование профилактики и лечения обострения хронического генерализованного пародонтита у женщин в фолликулиновый фазе менструального цикла : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Губайдуллина. – Казань, 2010. – 13 с.

40. Данилевский, Н.Ф. Терапевтическая стоматология / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко, А.М. Политун . – Киев : Медицина, 2010. – 544 с.

41. Джамалдинова, Т.Д. Особенности течения заболеваний пародонта на фоне лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Д. Джамалдинова. – М., 2011. – 14 с.

42. Долгих, В.Т. Клиническая патофизиология для стоматолога / В.Т. Долгих, И.Е. Матусов, В.И. Чесноков [и др.]. – Москва : Медкнига, 2010. – С. 25–44.

43. Долгопятова, Н.В. Совершенствование технологии получения D(+)-глюкозамина на основании изучения кинетических закономерностей кислотного гидролиза хитина : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Долгопятова. – Мурманск, 2011. – 16 с.

44. Доржиева, Н.Э. Роль генетических полиморфизмов молекул IL-4 (C589T), IL-10 (C819T), IL-10 (G1082A) в патогенезе хронического генерализованного пародонтита у резидентов Забайкальского края : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Э. Доржиева. – Чита, 2011. – 13 с.

45. Дзагурова, Л.А. Метаболические показатели в оценке эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Дзагурова. – Ставрополь, 2010. – 19 с.

46. Довбнева, Е.С. Применение отечественных зостерин-содержащих препаратов при комплексном лечении пародонтита : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.С. Довбнева. – М., 2010. – 18 с.

47. Дайронас, Э.Г. Лимфотропная терапия и электромагнитное излучение крайне высокой частоты в комплексном лечении заболеваний пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.Г. Дайронас. – М., 2010. – 17 с.

48. Дударь, М.В. Лечение экспериментального пародонтита терпенсодержащим препаратом / М.В. Дударь, Л.С. Васильева, В.Д. Молоков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии Медицинских наук. – 2014. – №6. – С. 55–59.

49. Егиазарова, Е.П. СВЧ-терапия в комплексном восстановительном лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.П. Егиазарова. – М., 2011. – 25 с.

50. Еричев, И.В. Применение бактериотоксической светотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний тканей пародонта / И.В. Еричев, О.Н. Рисованная, В.В. Еричев, С.И. Рисованный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 45–49.

51. Ерохин, А.И. Хирургическое лечение хронического пародонтита, протекающего в условиях тонкого биотипа пародонта / А.И. Ерохин // Пародонтология. – 2011. – № 3. – С. 60–65.

52. Зюлькина, Л.А. Современное состояние вопроса использования физиотерапевтических методов в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Л.А. Зюлькина, М.Н. Суворова, Г.В. Емелина, Н.К. Кузнецова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 300.

53. Зупанец, И.А. Экспериментальное изучение влияния глюкозамина гидрохлорида на метаболические и репаративные процессы в соединительнотканых структурах / И.А. Зупанец, Н.В. Бездетко, Н.В. Дедух, И.А. Отришко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – № 6. – С. 67–69.

54. Иванов, В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. М. : Медицина, 2008. – 296 с.

55. Игидбашян, В.М. Современные подходы к вопросам комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта / В.М. Игидбашян, Л.А. Зюлькина, М.Н. Суворова, Г.В. Емелина, и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 299.

56. Иорданишвили, А.К. Методические подходы к лечению хронического генерализованного пародонтита у людей пожилого и старческого возраста / А.К. Иорданишвили, С.В. Солдатов, А.В. Москалев, Л.Н. Солдатов // Успехи геронтологии. – 2011. – № 3. – С. 515–520.

57. Иорданишвили, А.К. Гигиена полости рта и ткани пародонта у лиц, страдающих гипосалией вследствие патологии слюнных желез, и пути их улучшения / А.К. Иорданишвили, В.В. Лобейко, Д.В. Балин, А.В. Полевая // Институт стоматологии. – 2015. – № 1. – С. 32–35.

58. Кабанова, Е.В. Показания к лечению заболеваний пародонта в зависимости от степени подвижности зубов и площади периодонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Кабанова. – М., 2010. – 16 с.

59. Кабирова, М.Ф. Оптимизация профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у работников, подвергающихся воздействию факторов химической этиологии (на примере нефтехимического производства) : Автореф. дис. ... док. мед. наук / М.Ф. Кабирова. – Казань, 2011. – 15 с.

60. Каримов, С.М. Типовая характеристика индивидуального разнообразия функциональных показателей организма у больных с патологией пародонта / С.М. Каримов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2012. – № 3. – С. 17–20.

61. Каличкина, Е.Л. Динамика бактериальной структуры и морфо – функционального состояния тканей пародонта при воспалении / Е.Л. Каличкина, Е..А. Те, Л.А. Леванова // Медицина в Кузбассе. – 2011. – № 11. – С. 44–47.

62. Каличкина, Е.Л. Оценка клинической эффективности комбинированного препарата местного этиотропного действия при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Е.Л. Каличкина, Е.А. Тё, З.З. Абубакарова // Институт стоматологии. – 2010. – № 4. – С. 44–45.

63. Кальк, Е.А. Клинико-морфологическое обоснование эффективности тоннельной реваскуляризации в комплексной терапии хронического пародонтита : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Кальк. – Иркутск, 2010. – 15 С.

64. Кечин, И.А. Оптимизация восстановительного ортопедического лечения адентии у лиц пожилого возраста с использованием

низкоинтенсивного лазера и имудона : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Кечин. – М., 2010. – 11 с.

65. Киселева, Е.А. Клинико-организационные аспекты профилактики и лечения хронических воспалительных и неопластических стоматологических заболеваний : Автореф. дис. ... док. мед. наук / Е.А. Киселева. – М., 2012. – 25 с.

66. Киселева, Е.А. Комплексное лечение хронического пародонтита в зависимости от степени иммунных нарушений // Институт стоматологии. – 2011. – № 1. – С. 68–73.

67. Комлева, А.С. Оптимизация консервативного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с кандидофлорой : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Комлева. – Омск, 2010. – 16 с.

68. Корзунина, В.Ю. Дифференцированное использование новых медикаментозных препаратов на различных этапах лечения воспалительных заболеваний пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Ю. Корзунина. – М., 2010. – 23 с.

69. Коровкин, В.В. Оценка динамического колебательного контура регуляции капиллярной гемодинамики тканей пародонта при наличии воспаления / В.В. Коровкин, А.Н. Коровкина // Актуальные проблемы и достижения в медицине. – 2015. – № 4. – С. 157–162.

70. Компанцев, Д.В. Изучение вязкости растворов системы глюкозамина гидрохлорид – высокомолекулярные соединения / Д.В. Компанцев // Научная жизнь. – 2010. – № 6. – С. 35–38.

71. Компанцев, Д.В. Разработка показателей качества мази стоматологической, содержащей глюкозамина гидрохлорид, сок крапивы и сок каланхоэ / Д.В. Компанцев, Е.С. Ващенко, С.В. Сирак, Е.В. Компанцева, М.П. Мыкоц // MedLine. – 2012. – № 3. – С. 791–802.

72. Компанцев, Д.В. Выбор условий очистки глюкозамина гидрохлорида с помощью сорбентов / Д.В. Компанцев // Научное обозрение. – 2012. – № 5. – С. 163–166.

73. Круглова, Н.В. Оценка эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Круглова. – Нижний Новгород, 2011. – 18 с.

74. Корнилова, Н.В. Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на этапе медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Корнилова. – Екатеринбург, 2011. – 19 с.

75. Колпаков, А.В. Раннее обнаружение очагов воспаления в мягких тканях пародонта с помощью инфракрасной диафаноскопии / А.В. Колпаков, И.Н. Юдин, О.А. Зорина, И.Н. Спиридонов // Медицинская техника. – 2016. – № 2. – С. 10–13.

76. Косенко, К.М. Показатели подвижности зубов различных анатомических групп у больных генерализованным пародонтитом / К.М. Косенко, О.В. Громов // Вестник стоматологии. – 2012. – № 4. – С. 72–77.

77. Льянова, Д.К. Эффективность применения магнитно-лазерной терапии и автоматизированной компьютерной системы «ДИАСТ» в практической пародонтологии / Д.К. Льянова, Т.Н. Тарасова, В.М. Слонова, Т.К. Льянова и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – № 1. – С. 48–49.

78. Литвиненко, Л.М. Влияние интерлейкина – 1  $\beta$  на пародонт при стрессе / Л.М. Литвиненко // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – № 11. – С. 514–515.

79. Лебедев, Д.В. Микробиоценозы полости рта у больных генерализованным пародонтитом, способ диагностики и коррекции : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Лебедев. – М., 2011. – 18 с.

80. Лаврентьева, А.В. Применение препарата «Лизобакт» в комплексном лечении заболеваний пародонта у военнослужащих, перенесших «боевой» стресс : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Лаврентьева. – Нижний Новгород, 2011. – 19 с.

81. Лисицына, Е.И. Клинико-биохимическая оценка эффективности применения иммобилизованных ингибиторов протеиназ в комплексном лечении пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.И. Лисицына. – М., 2011. – 17 с.

82. Линник, Л.Н. Реабилитация лиц старческого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Н. Линник. – Самара, 2011. – 18 с.

83. Либик, Т.В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний пародонта у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Либик. – Пермь, 2010. – 13 с.

84. Лукоянова, Т.В. Обоснование и оценка эффективности применения этидроновой кислоты для профилактики и комплексного лечения воспалительных заболеваний полости рта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Лукоянова. – М., 2011. – 19 с.

85. Лукавенко, А.А. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Лукавенко. – СПб., 2011. – 12 с.

86. Лукиных, Л.М. Комплексный подход к лечению хронического пародонтита легкой степени тяжести / Л.М. Лукиных, Н.В. Круглова // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 180–181.

87. Лунев, М.А. Воспалительные заболевания пародонта и местный иммунитет / М.А. Лунев, А.И. Конопля, А.Л. Локтионов // Ученые записки Орловского Государственного Университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – № 7. – С. 68–69.

88. Ляпина, Я.А. Обоснование выбора метода иммобилизации при переломах нижней челюсти у больных хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени / Я.А. Ляпина : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2012. – 19 с.

89. Луцкая, И.К., Демьяненко Е.А. Применение Солкосерил дентальной адгезивной пасты при лечении гингивита у беременных // Стом. Журнал. – УП «Белсаинформ», 2010. – Т. 11. – № 2. – С. 177–179.

90. Максютин, И.А. Клинико-экспериментальное обоснование метода внутрикостного введения лекарственных препаратов при хирургическом лечении больных хроническим пародонтитом : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Максютин. – Волгоград, 2011. – 16 с.

91. Малеева, Е.В. Повышение эффективности лечения пациентов с периодонто-пародонтальными поражениями путем сочетанного использования реминерализующих препаратов и сульфатированных гликозаминогиканов : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Малеева. – М., 2011. – 15 с.

92. Мащенко, И.С. Лечение быстро прогрессирующего генерализованного пародонтита у больных с лекарственной устойчивостью к медикаментозной терапии / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян, А.С. Дорогина // Вестник стоматологии. – 2014. – № 3. – С. 30–35.

93. Мащилиева, М.М. Исследование эффективности использования ирригаций сероводородных и йодобромных минеральных вод в комплексной терапии пародонтита : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.М. Мащилиева. – М., 2011. – 13 с.

94. Мельникова, Н.Б. Комплексы гидрохлорида глюкозамина и фитиновой кислоты в водной среде и их антиоксидантные свойства в плазме крови человека / Н.Б. Мельникова, М.В. Сидорова, А.Р. Сорокина, А.К. Мартусевич, С.П. Перетягин, А.В. и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – № 10. – С. 25–29.

95. Мокренко, Е.В. Моделирование воспалительно- дегенеративных повреждений тканей пародонта для оценки действия фармакологических средств и БАД / Е.В. Мокренко, П.Д, Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – № 2. – С. 57–59.

96. Мокренко, Е.В. Лечение воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта с использованием иммуномодуляторов / Е.В. Мокренко, П.Д. Шабанов // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2015. – № 4. – С. 21–29.

97. Мингазева, А.З. Хирургическое лечение хронического генерализованного пародонтита с применением материалов на основе синтетического гидроксиапатита / А.З. Мингазева, О.Н. Кравец, А.В. Гончаров // Пародонтология. – 2012. – № 2. – С. 58–60.

98. Михайлова, Е.Г. Применение препаратов с бактериофагами в комплексной восстановительной терапии хронического генерализованного пародонтита : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Г. Михайлова. – М., 2011. – 14 с.

99. Михайлова, А.Б. Клинико-биохимическая оценка эффективности комплексного лечения заболеваний пародонта препаратами растительного происхождения : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Б. Михайлова. – М., 2010. – 13 с.

100. Морозова, Е.А. Сочетанное применение Er:YAG и Nd:YAG лазеров для хирургического лечения радикулярных кист : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Морозова. – М., 2011. – 17 с.

101. Нагина, Е.Н. VECTOR – терапия в лечении заболеваний пародонта / Е.Н. Нагина, А.Д. Рысмендиева // Вестник Алматинского Государственного Института усовершенствования врачей. – 2011. – № 3. – С. 55.

102. Наумова, В.В. Клинико-функциональное обоснование применения геля Ревесал в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Наумова. – М., 2011. – 13 с.

103. Насибуллина, К.Ф. Реабилитация тканей пародонта на этапе ортодонтического лечения инъекционной формой аутоплазмы : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.Ф. Насибуллина. – М., 2011. – 17 с.

104. Никулина, О.М. Применение обогащённой тромбоцитами плазмы, с остеопластическим материалом, в комплексном лечении пародонтита

(экспериментально-клиническое исследование) : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.М. Никулина. – М., 2010. – 16 с.

105. Ногина, А.Ю. Оценка эффективности обследования больных хроническим генерализованным пародонтитом с использованием дентальной объемной томографии : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Ю. Ногина. – М., 2011. – 25 с.

106. Панин, А.М. Лечение хронических форм пародонтита средней и тяжелой степени с использованием остеопластических материалов / А.М. Панин, Г.А. Воложин, А.В. Баскова, К.С. Десятниченко // Пародонтология. – 2015. – № 1. – С. 50–60.

107. Пашкова, Г.С. Клинико-биохимические показатели в диагностике и оценке эффективности лечения пародонтита у жителей мегаполиса : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.С. Пашкова. – М., 2010. – 19 с.

108. Пинелис, Ю.И. Лечение хронического генерализованного пародонтита вилона у больных пожилого и старческого возраста / Ю.И. Пинелис // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 53–56.

109. Пугина, Ю.Н. Разработка и использование лекарственных композиций на основе глюкозамина гидрохлорида и диметилсульфоксида в схеме комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта // Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Пугина. – Ставрополь, 2009. – 15 с.

110. Ревазова, З.Э. Использование врачами – стоматологами хирургических методов лечения заболеваний пародонта / З.Э. Ревазова, В.Д. Вагнер // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 50–52.

111. Сажина, О.С. Комплексный подход к диагностике и лечению генерализованного пародонтита с использованием гипербарической оксигенации / О.С. Сажина // Современная стоматология. – 2013. – № 2. – С. 34.

112. Сирак, С.В. Изучение противовоспалительных и регенераторных свойств стоматологического геля на основе растительных компонентов, глюкозамина гидрохлорида и димексида в эксперименте / С.В. Сирак, М.В. Зекерьяева // Пародонтология. – 2010. – № 1. – С. 46–50.

113. Сафонова, Т.И. Клинико-иммунологическое исследование эффективности применения препарата «Беталейкин» в комплексном лечении пародонтита : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.И. Сафонова. – Екатеринбург, 2010. – 18 с.

114. Сарафанова, А.Б. Повышение эффективности лечения хронического катарального гингивита у лиц молодого возраста, проживающих в йоддефицитном регионе : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Б. Сарафанова. – Иркутск, 2010. – 17 с.

115. Скорикова, Л.А. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке показателей микроциркуляции у пациентов, нуждающихся в реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти / Л.А. Скорикова, Н.П. Бычкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3–4. – С. 676–679.

116. Сёмочкина, О.Н. Апоптоз нейтрофилов и его возможная роль в патогенезе воспаления пародонта / О.Н. Сёмочкина, А.В. Пасечник, Т.В. Ганич, В.Ф. Мустяца // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – № 4. – С. 520–521.

117. Старикова, И.В. Эффективность эффективных методов детоксикации в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Старикова. – Волгоград, 2009. – 17 с.

118. Солдатов, С.В. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита у больных пожилого и старческого возраста : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Солдатов. – СПб., 2011. – 23 с.

119. Соколова, И.И. Лечебное действие оральных гелей с гиалуроновой кислотой и кварцетином на состояние полости рта у больных гингивитом / И.И. Соколова, Н.Л. Хлистул // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 6. – С. 110–123.

120. Сорокина, М.А. Разработка и оценка эффективности показаний к хирургическим методам лечения заболеваний пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Сорокина. – Воронеж, 2012. – 19 с.

121. Савина, Е.К. Оценка эффективности лимфотропной терапии в комплексном лечении обострений хронических форм периодонтита : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.К. Савина. – М., 2012. – 21 с.

122. Смирнова, А.В. Оптимизация комплексного лечения хронического гингивита у беременных женщин с тромбофилией : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Смирнова. – Екатеринбург, 2011. – 24 с.

123. Семенникова, Н.В. Клинико-морфологическая характеристика пародонта при хроническом воспалении и лечении методом трансканальной электрогранулотомии : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Семенникова. – Томск, 2010. – 23 с.

124. Сиренко, Е.А. Особенности гистологического строения пришеечной зоны зуба и пародонта / Е.А. Сиренко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – № 1. – С. 202–204.

125. Стоматов, А.В. Эффективность использования аутогенного тромбоцитарного геля в сочетании с внутрикостным введением натрия гипохлорита при хирургическом лечении больных хроническим пародонтитом : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Стоматов. – Волгоград, 2012. – 23 с.

126. Сутаева, Т.Р. Клинические и лечебно-профилактические особенности пародонтита у больных с функциональными нарушениями щитовидной железы : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Р. Сутаева. – М., 2010. – 23 с.

127. Сулейменова, Д.М. Препараты традиционной медицины в комплексном лечении заболеваний пародонта / Д.М. Сулейменова, Г.К. Каниева // Наука и здравоохранение. 2012. – № 2. – С. 77–78.

128. Сычева, Ю.А. Применение метаболической терапии у полиморбидных больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гипертонической болезни / Ю.А. Сычева, И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова // Пародонтология. – 2016. – № 2. – С. 39–42.

129. Тарико, О.С. Обоснование ортопедического лечения концевых дефектов зубного ряда нижней челюсти у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Тарико. – Екатеринбург, 2011. – 22 с.

130. Тачалов, В.В. Особенности проведения гигиены полости рта в комплексном лечении заболеваний пародонта после хирургического вмешательства с использованием богатой тромбоцитами плазмы аутокрови : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Тачалов. – СПб., 2010. – 22 с.

131. Ткач, О.Б. Экспериментальное обоснование применения препаратов нанозолота для лечения заболеваний пародонта / О.Б. Ткач, А.В. Борисенко, А.П. Левицкий // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – № 32. – С. 50–64.

132. Тамарова, Э.Р. Молекулярно-генетическая характеристика микрофлоры полости рта при пародонтите / Э.Р. Тамарова, Н.Р. Масагутова // Вестник Челябинского Государственного университета. – 2013. – № 7. – С. 70–71.

133. Титова, О.С. Хирургическое лечение воспалительных заболеваний пародонта у лиц с системным остеопорозом : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Титова. – М., 2010. – 18 с.

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

135. Тимофеева, Л.В. Эндозекологическая реабилитация больных хроническим генерализованным пародонтитом : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Тимофеева. – Казань, 2010. – 19 с.

136. Гумшевиц, В.О. Обоснование применения хитозансодержащей композиции для лечения пародонтита при экспериментальном сахарном диабете 1 типа : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.О. Гумшевиц. – Красноярск, 2010. – 13 с.

137. Тё, Е.А. Морфо-функциональная оценка пародонта в норме и при развитии воспаления / Е.А. Тё, Е.Л. Каличкина // Вестник кузбасского научного центра. – 2010. – № 12. – С. 285–288.

138. Хлыбов, В.С. Клинико-лабораторное обоснование применения антиоксиданта мексидол в комплексном лечении фурункула лица : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Хлыбов. – Волгоград, 2012. – 19 с.

139. Шабанов, П.Д. Противовоспалительные и иммунокорректирующие свойства трекрезана при разных способах введения в модели воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта / П.Д. Шабанов, Е.В. Мокренко // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2015. – № 4. – С. 5–11.

140. Широков, В.Ю. Роль дисфункции эндотелия сосудистой стенки в развитии нарушений микроциркуляции при воспалительных заболеваниях пародонта / В.Ю. Широков, А.Н. Иванов, А.С. Данилова, Т.В. Говорунова // Стоматология. – 2014. – № 2. – С. 67–69.

141. Усманова, И.Н. Критерии диагностики хронического воспаления в тканях пародонта у лиц молодого возраста по состоянию резистентности ротовой жидкости / И.Н. Усманова, М.Ф. Кабирова, И.Р. Усманов, Ф.Т. Бахтиярова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – № 3. – С. 30–31.

142. Хадыева, М.Н. Оптимизация комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом (клинико-экспериментальное

исследование) : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Хадыева. – Казань, 2012. – 14 с.

143. Хайбуллина, Р.Р. Востановительное лечение хронического генерализованного пародонтита с применением электрофореза с прополисом / Р.Р. Хайбуллина, Л.Т. Гильмутдинова, Л.П. Герасимова, З.Р. Хайбуллина // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 9. – С. 75–77.

144. Унанян, А.А. Обоснование комбинированного антибактериального и иммуномодулирующего лечения хронических болезней пародонта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Унанян. – М., 2011. – 16 с.

145. Фролова, Л.Б. Клинико-иммунологическое обоснование комплекса лечебных мероприятий у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Б. Фролова. – Казань, 2010. – 22 с.

146. Фукс, Е.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза заболеваний пародонта / Е.И. Фукс, Ю.А. Карева, О.А. Гализина, Е.С. Таболина // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2013. – № 3. – С. 153–160.

147. Чепуркова, О.А. Кандида-ассоциированный пародонтит. Диагностика. Лечение : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Чепуркова. – Омск, 2010. – 26 с.

148. Юдина Н.А. Использование «Лонгидазы» в комплексной фармакотерапии хронического генерализованного пародонтита : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Юдина. – Курск, 2012. – 16 с.

149. Юнусова, А.К. Оптимизация лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием комплекса гелей на основе антисептика и антиоксиданта : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.К. Юнусова. – Уфа, 2011. – 22 с.

150. Янова, О.А. Лечение пародонтита с применением КВЧ-терапии / О.А. Янова, Д.С. Медведев, А.К. Иорданишвили, Д.А. Либих // *Стоматология славянских государств.* – 2015. – С. 382.

151. Alagille, D.  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency / D. Alagille // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 4. – № 1. – P. 115–145.

152. Albanidou-Famiaki. Serum immunoglobulins IgA, IgG and IgM, and oral lichen planus / Albanidou-Famiaki, I. Kayavis, I. Sideropoulos // *Stomatologia (Athenai).* – 2015. – Vol. 47 (2). – P. 114–120.

153. Amor, H. Malign tumors of the thyroid / H. Amor, R. Oberhofer, A. Ober // *Guide to the Epidemiology and Prevention of Endemic Goiter.* – 2006. – P. 91–95.

154. Andre, J. Lichen planus: etiopathogenesis / J. Andre, M. Laporte, P. Delavault // *Acta Stomat. Belg.* – 2016. – Vol. 87. – P. 229–231.

155. Angelin, B. Hepatic uptake of bile acids in man fasting and postprandial concentrations of individual bile acids in portal venous and systemic blood serum / B. Angelin, J. Bjorkhem, R. Einarson // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 70. – № 4. – P. 724–731.

156. Barrett, A.J. Introduction: The classification of proteinases. Protein degradation in health and disease / A.J. Barrett // *Ciba Foundation Symposium 75.* – 2015. – P. 1–13.

157. Barrett, A.J. The diversity of cellular proteinases in physiology and pathology / A.J. Barrett // *Acta Biol. Med. Ger.* – 2007. – Vol. 36. – № 11–12. – P. 1954–1968

158. Baumann, H. The acute phase response / H. Baumann, J. Gauldie // *Immunol. Today.* – 2016. – Vol. 15. – P. 74–80.

159. Bermejo, A. Lichen planus with simultaneous involvement of the oral cavity and dentition / A. Bermejo, M.D. Bermejo, R. Roman // *Oral Surg.* – 2014. – Vol. 69. – № 2. – P. 209–216.

160. Blackburn, G.L. Time to abandon routine albumine supplementation / G.L. Blackburn, D.F. Driscoll // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 20. – № 2. – P. 157–158.

161. Boisnic, S. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiologic aspects / S. Boisnic, C. Frances, M.C. Brancher // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 2014. – № 4. – P. 462–465.

162. Boley, P. Surface hydrophobicity of proteins and selectivity of intracellular proteolysis / P. Boley, H-G. Wollet, D. Ricman, S. Ricman // *Acta Biol. Med. Germ.* – 2015. – Vol. 40. – № 10–11. – P. 1655–1658.

163. Born, W. Recognition of heat shock proteins and  $\gamma$ - $\sigma$ - cell function / W. Born, M.P. Happ, A. Dallas // *Immunol. Today.* – 2016. – Vol. 11. – P. 40–43.

164. Brabant, P. Oral lichen planus / P. Brabant, M. Bossuyt // *Acta Stomatol. Belg.* – 2015. – № 4. – P. 233–239.

165. Brinsion, R.R. Hypoalbuminemia as an indicator of diarrheal incidence in the critically ill patients / R.R. Brinsion, B.E. Koits // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 14. – № 5. – P. 506–509.

166. Brown, R.O. Effect of albumine supplementantation during parenteral nutrition on hospital morbidity / R.O. Brown, J.E. Bradley, W.B. Bekermeyer, R.W. Luther // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 15. – № 12. – P. 1177–1182.

167. Bucci, E. Autoimmunitae lichen planus orale. Revisione della letteratura nostra esperienza clinica / E. Bucci, B. Calabrese, A. Monaco, N.F. Testa // *Riv. Ital. Stomat.* – 2014. – 53. – № 10. – P. 651–654.

168. Bukaresti, L. Activitatea proteasioa si antiproteasioa a salivei in parodontite marginale cronice / L. Bukaresti, St. Bocskay, P. Nagy // *Stomatol.* – 2016. – Vol. 32. – № 3. – S. 175–184.

169. Charon, J. Activated macrophages in human periodontitis / J. Charon, P.D. Toto, A.W. Gargiulo // *J. Periodontol.* – 2016. – Vol. 52. – № 6. – P. 328–335.

170. Coddacioni, I. Huperthyroidie paraneoplasiqueowec T.S.H. plasmatique elever / I. Coddacioni, P. Iaquet // *Ann. Endocrinol (Paris).* – 2015. – Vol. 52. – № 4. – P. 553–556.

171. De Gaudio, A.R. Albumina esogena e paziente critico / A.R. De Gaudio, E. Paternosi, P. Signorini // RINPE. – 2007. – Vol. 3. – № 2. – P. 135–146.
172. De Gaudio, A.R. Lipoalbuminemia coma causa di diarrea nel pazziente politrumatizzato / A.R. De Gaudio, M.B. Padeletti, C. Pelagatti // Acta Anaesth. Ital. – 2016. – Vol. 36. – № 7. – P. 613–618.
173. De Gaudio, A.R. Therapeutic use of albumin / A.R. De Gaudio // Intern J. Artif. Organs. – 2015. – Vol. 18. – № 4. – P. 216–224.
174. Dice, J.F. Studies on the relationship between the degradation rates of proteins in vivo and their isoelectric points / J.F. Dice, E.J. Hess, A.L. Goldberg // Biochem. J. – 2015. – № 2. – P. 305–312.
175. Domeiko, J.P. Role of albumin in human physiology and pathophysiology / J.P. Domeiko, D.J. Nompoggi // JPEN. – 2014. – Vol. 15. – № 2. – P. 207–211.
176. Domoukos, A.N. Diseases of the skin / A.N. Domoukos, H.L. Arnold, R.B. Odom, G.C. Andrews // Philadelphia: W.B. Saunders Company. – 2015. – P. 260–274.
177. Du Bois. Reunion dermatologique de Strasbourg, Siance spciale du lichen plan / Bois Du // Bull. Soc. Franc. Dermat. – 2016. – P. 521.
178. Eisen, D. Effect of topical cyclosporine rince on oral lichen planus / D. Eisen, C.N. Ellis, E. Duel // Engl. J. Med. – 2015. – V. 323. – P. 290–294.
179. Emerson, T.E. Unique feature of albumine: a brief review / T.E. Emerson // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 17. – № 6. – P. 690–694.
180. Famaey, I.P. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective COG-2 inhibition by nimesulide: an overview / I.P. Famaey // Inflamm. Research. – 2012. – Vol. 46. – P. 437–446.
181. Fattori, E. Defective inflammatory response in IL-6-deficient mice / E. Fattori, M. Cappelletti, P. Costa // J. Exp. Med. – 2016. – Vol. 180. – P. 1243–1250.

182. Ferreira, S.H. The role of interleukines and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics / S.H. Ferreira // *Drugs*. – 2013. – Vol. 46, suppl. 1. – P. 1–9.

183. Figarella, C. Enzyme activation and liberation: intracellular/extracellular event / C. Figarella, M. Amouric, O. Guy-Crotte // In: Berjer H.G., Buchler M., eds. *Acute pancreatitis: research and clinical management*. – Berlin, Germany: Springer-Verlag. – 2016. – P. 53–60.

184. Foley, E.F. Albumin supplementation in the critical ill. A prospective, randomized trial / E.F. Foley, B.C. Borlase, W.H. Dzik // *Arch. Surg.* – 2015. – Vol. 125. – № 6. – P. 739–742.

185. Ford, E.G. Serum albumin (oncotic pressure) correlates with enteral feedin tolerance in the pediatric surgical pathient / E.G. Ford, L.M. Jennings, R.J. Andrassy // *J. pediat. Surg.* – 2013. – Vol. 7. – № 5. – P. 597–599.

186. Gaspar, L. Simultaneous accerence of oral lichen planus psoriasis and ulcerative colits / L. Gaspar // *Fogorv. Sz.* – 2013. – Vol. 75. – № 5. – P. 152–154.

187. Gombos, F. The pathogenesis of lichen planus. Experimental researsh on the significance of HLA-DK antigenic expression by keratinocytes / F. Gombos, R. Serpico, A. Piccirilo, G. Gaeta // *Minerva Stomatol.* – 2015. – Vol. 40 (1–2). – P. 3–7.

188. Goto, I. Proteolytic enzyme activities in mononuclear cells and granulocytes of patients with various neurological disorders / I. Goto, N. Bahinno, Y. Kuroiwa // *J. Neurol. Soi.* – 2014. – Vol. 59. – № 3. – P. 323–329.

189. Graham-Brown, R.A.C. Lichen sklerosus and atrophicus: With primary billiary cirrhosis and lichen planus / R.A.C. Graham-Brown, J. Sarkany // *Int. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 25. – № 5 – P. 317.

190. Grunnet, N. Occurrence of lichen planus in a family. Genetic susceptibility or coincidence? / N. Grunnet, H. Schmidt // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 390–400.

191. Hardin, T.C. Rapid replacement of serum albumin in patients receiving total parenteral nutrition / T.C. Hardin, C.P. Page, W.H. Schecesinger // *Surg. Gynec. Obstet.* – 2016. – Vol. 163. – № 3. – P. 359–362.

192. Haupt, M.T. Fluid resuscitation in patients with increased vascular permeability / M.T. Haupt, B.S. Kaufman, R.W. Carlson // *Crit. Care Clin.* – 2014. – Vol. 2. – № 3. – P. 341–353.

193. Heinrich, P.C. Interleukin-6 and the acute phase response / P.C. Heinrich, J.V. Castell, T. Andus // *Biochemical Journal.* – 2015. – Vol. 265. – P. 621–636.

194. Hellgren, L. Untersuchung uber familiares Vorkommen von Lichen ruber planus / L. Hellgren // *Dermatol. Wschr.* 2006. – B. 169 – № 1. – P. 6–8.

195. Hilderbrand, A. Successful treatment of generalized lichen planus with recombinant interferon alpha-2 b / A. Hilderbrand, G. Kolde, T.A. Luger, T. Schwarz // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 880–883.

196. Hla, T. Human COG-2 cDNA / T. Hla, K. Neilson // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2015. – Vol. 89. – P. 7384–7388.

197. Iudich, E.A. Th1-Th2: reliable paradigm or dangerous dogma / E.A. Iudich, R.M. Maizels // *Immunol. Today.* – 2007. – Vol. 18. – P. 387–391.

198. Janoff, A. Neutrophil proteases in inflammation / A. Janoff // *Ann. Rev. Med.* – 2016. – Vol. 25. – P. 177–190.

199. Kaminski, M.V. Albumin and colloid osmotic pressure implication for fluid resuscitation / M.V. Kaminski, T.J. Haase // *Crit. Care Clin.* – 2009. – Vol. 8. – № 3. – P. 311–321.

200. Kaminski, M.V. Review of the rapid normalisation of serum albumin with modified total parenteral nutrition solution / M.V. Kaminski, S.D. Williams // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 18. – № 3. – P. 327–335.

201. Kats, M. Oral erosive lichen planus and chronic active hepatitis (letter) / M. Kats, S. Pisanti // *J. Am. Acad. Derm.* – 2015. – Vol. 12. – № 4 – P. 719.

202. Kaufman, S.H. Heat shock proteins and the immune response / S.H. Kaufman // *Immunol. Today.* – 2010. – Vol. 11. – P. 129–136.

203. Kay, J. Intracellular Protein Degradation / J. Kay // *Biochem. Soc. Trans.* – 2013. – Vol. 6. – № 4. – P. 789–797
204. Kazal, L.A. Coagulation Chemistry / L.A. Kazal // *Clin. Biochem.* – 2014. – № 2. – P. 74–135.
205. Kopf, M. Impaired immune and acute-phase response in IL-6-deficient mice / M. Kopf, H. Baumann, G. Freer // *Nature.* – 2008. – Vol. 368. – P. 339–342.
206. Kudrewicz-Hubiska, Z. High level of serum antitrypsin as an early symptom of alcohol intoxication / Z. Kudrewicz-Hubiska, A. Gyganik // *J. Clin. Chem. and Clin. Biochem.* – 2009. – Vol. 19. – № 18. – P. 740.
207. Laemmli, U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage / U.K. Laemmli // *Nature.* – Vol. 4. – 2010. – № 227. – P. 680–685.
208. Lamey, P.J. A pilot study of griseofulvin therapy in erosive oral lichen planus / P.J. Lamey, M.A. Boyle, N.B. Simpson, M.M. Ferguson // *J. Oral Med.* – 2007. – Vol. 42. – № 4 – P. 233–235.
209. Lewandowski, B. Maresch-Lewandowska M. Rola układu fibrynolitycznego w etiopatogenetic suchego sebidoly, przeglad piarniennictwa / B. Lewandowski // *Ozas. Stomat.* – 2008. – T. 35. – № 10. – S. 685–688.
210. Lin, S.C. Presence of antibasal cell antibodies in oral lichen planus / S.C. Lin, A. Sun, Y.C. Wu, C.P. Chiang // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – Vol. 26 (6). – P. 943–947.
211. Lorier, M.A. Alpha-1-antitrypsin: Review / M.A. Lorier // *N.Z.J. med. Lab.* – 2016. – Vol. 38. – № 4. – P. 116–119.
212. Lowenthal, U. Oral lichen planus according to the modern medical model / U. Lowenthal, S. Pisanti // *J. Oral Med.* – 2014. – Vol.39. – № 4. – P. 224–226.
213. Lundstrom, J.M.C. Serum immunoglobulins and autoantibodies in patients with oral lichen planus / J.M.C. Lundstrom // *Int. J. Oral Surg.* – 2015. – Vol. 14. – № 3 – P. 259–268.

214. Mahhod, J. Familial lichen planus / J. Mahhod // Arch. Dermatol. – 2016. – Vol. 119. – № 4 – P. 292–295.
215. Masferrer, I.L. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexametasone and endotoxin in mice / I.L. Masferrer, B.S. Lweifel, K. Seibert, P. Needleman // J. Clin. Invest. – 2015. – Vol. 86. – P. 1375–1379.
216. Matthews, D.E. Effect of epinephrine on amino-acid and energy metabolism in humans / D.E. Matthews, G. Pesola, R.G. Campbell // American J. Of Physiology. – 2015. – Vol. 258. – E948–E956.
217. McCarty, P.L. Diseases of the oral mucosa / P.L. McCarty, G. Shklar // Philadelphia: Led and Febiger. – 2014. – P. 203–204.
218. McClain, C.J. Mechanisms and implications of hypoalbuminemia in head-injured patients / C.J. McClain, B. Henning, L.G. Ott // J. Neurosurg. – 2014. – Vol. 69. – № 3. – P. 386–392.
219. Moshage, H. Cytokines and the hepatic acute phase response / H. Moshage // J. Pathol. – 2016. – Vol. 181. – P. 257–266.
220. Pellisier, A. Manifestations buccales du Lichen planus / A. Pellisier, E. Misipo // Chir. Dent. Fr. – 2015. – Vol. 60. – № 521. – P. 29–36.
221. Porter, K. Class 1 and 2 HLA antigens in British patients with oral lichen planus / K. Porter, R. Klouda, C. Scully // Oral Surg. Oral Med. – 2016. – Vol. 72 (2). – P. 176–180.
222. Powell, F.C. Lichen planus and primary billiary cirrhosis / F.C. Powell, R.S. Rogers, E.R. Dickson // J. Amer. Acad. Derm. – 2013. – Vol. 9. – P. 540.
223. Rabasseda, X. Nimesulide a selective COG-2 inhibitor anti-inflammatory drug / X. Rabasseda // Drugs of Today. – 2016. – Vol. 32, suppl. D. – P. 1–23.
224. Rebor, A. Rongioletti F. Lichen planus and chronic active hepatitis / A. Rebor, F. Rongioletti // J. Amer. Acad. Derm. – 2014. – Vol. 10. – P. 840–841.
225. Robertson, W.D. Immunohistochemical study of oral keratoses including lichen planus / W.D. Robertson, D. Wray // J. Oral Pathol. Med. – 2015. – Vol. 22 (4). – P. 180–182.

226. Russel, M.A. Lichen planus after consumption of a Gold-containing liquor / M.A. Russel, L.E. King, M.D. Boyd // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 334. – № 9. – P. 603.

227. Sakanoto, W. Kininogen and kallikrein in saliva of periodontally diseased subjects / W. Sakanoto, N. Yukuda, O. Nishikaze // *J. Dent. Res.* – 2007. – Vol. 60. – № 1. – P. 6–9.

228. Sallay, K. Circulating immune complex studies on patients with oral lichen planus / K. Sallay, G. Kovesi, F. Dori // *Oral Surg.* – 2015. – Vol. 68. – № 5. – P. 567–569.

229. Seibart, K. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase-2 in inflammation and pain / K. Seibart, Y. Zhang, K. Leahy // *Proc. Nat. Acad. Science USA*. – 2014. – Vol. 91. – P. 12013–12017.

230. Shafer, W.G. A textbook of oral pathology / W.G. Shafer, M.K. Hine, B.M. Levy // Philadelphia: W.B. Saunders Comp. – 2013. – P. 808–814.

231. Shakespere, P.G. Serum protein changes after abdominal surgery / P.G. Shakespere, A.J. Ball, E.D. Spurr // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 26. – P. 49–57.

232. Shiozawa, S. A preliminary study of the effect of  $\alpha$ -interferon treatment on the joint inflammation and serum calcium in rheumatic arthritis / S. Shiozawa, I. Morimoto, X. Tanaka, K.W. Shiozawa // *British J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 31. – P. 405–408.

233. Sosroseno, W. The interleukin network in the immunopathogenesis of oral diseases / W. Sosroseno, E. Hezminajeng, S. Goeno // *Asian Pac. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 12. – P. 161–168.

234. Steinbuch, M. Regulation of proteinase activity / M. Steinbuch // *Coll. Ges. Biol. Chem.*, 2014. – Vol. 30. – P. 207–222.

235. Stockwell, M.A. Colloid solutions in the critically ill. A randomised comparison of albumin and polygeline / M.A. Stockwell, N. Soni, B. Ricei // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 47. – № 1. – P. 3–6.

236. Sugerman, P.B. Is there a role for tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in oral lichen planus? / P.B. Sugermann, G.J. Seymour // J. Oral Pathol. Med. – 2016. – Vol. 25. – P. 219–224.

237. Sugerman, P.B. Phenotypic and functional analysis of peripheral blood lymphocytes in oral lichen planus / P.B. Sugerman, M.I. Volts, N.W. Savage // J. Oral Pathol. Med. – 2014. – Vol. 21 (10). – P. 445–451.

238. Takata T., Donath K. The mechanism of pocket formation. A light microscopic study on undecalcified human material // J.Periodontol. – 1988. – V. 59. – № 4. – P. 215–221.

239. Tanner A., Bouldin H. The microbiota of early periodontitis lesions in adults // J. Clin. Periodontol. – 2015. – V. 16. – № 7. – P. 467–471.

240. Tanaka M., Hanioka T., Ojima M. Effect of mechanical stimulation by tooth brushing on oxygen tension in dog gingival // Arch. Oral Biol. – 2014. – V. 39. – № 11. – P. 1001–1002.

241. Timmerman M.F., van der Weijden G.A. Risk factors for periodontitis // Int J Dent Hyg. – 2016. – 4(1). – P. 2–7.

242. Tomar J. L, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III // National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol. – 2014; 71(5): 743–51.

243. Tsuchiva Masaharu, Oda Masaya Recent advances in organ microcirculation research // Int. Angiol. – 2012. – V. 6. – № 3. – P. 253–270.

244. Vincent, J.I. Plugging the leaks New insight into syntetic colloids / J.I. Vincent // Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 19. – № 3. – P. 316–319.

245. Wonhas Christoph, Lamm Hans, Arnold Wolfgang Hyperbare oxigenationstherapie // Dtsch. Arztebl. – 2014. –V. 91. – № 48. – P. 2464–2466.

246. Winkler J.R. An in vitro model to study bacterial invasion of periodontal tissues / J.R.Winkler / J. Periodontol. – 2015. – V. 59. – № 1. – P. 40–45.

247. Uitto, V.J. Degradation of basement membrane collagen by proteinases from human gingiva, leucocytes and bacterial plaque / V.J. Uitto // J. Periodontol. – 2016. – Vol. 54. – № 12. – P. 740–745.

248. Welsh, L.J. Immunopathogenesis of oral lichen planus / L.J. Welsh, N.W. Savage, T. Ishil, G.J. Seymour // *J. Oral Pathol. Med.* – 2015. – Vol. 19. – P. 389–396.

249. Wescott, W.B. Multiple ulcerations of the oral mucosa and lips / W.B. Wescott, R.W. Corell, H. Birkholz // *J. Amer. Dental. Assoc.* – 2014. – Vol. 103. – № 5. – P. 744–747.

250. Wilmore, D.W. Catabolic illness / D.W. Wilmore // *New England J. of Medicine.* – 2014. – Vol. 325. – P. 695–702.

251. Winfield, J.B. Are heat-shock proteins relevant to the pathogenesis of inflammatory arthritis / J.B. Winfield // *Clin. Exp. Rheum.* – 2013. – Vol. 9. – P. 67–71.

252. Woitysiak, S.L. Effect of hypoalbuminemia and parenteral nutrition on free water excretion and electrolyte-free water resorption / S.L. Woitysiak, R.O. Brown, D. Robertson // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 19. – № 2. – P. 164–169.

253. Yamamoto, T. Characteristic cytokines generated by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus / T. Yamamoto, T. Osaki // *J. Invest. Dermatol.* – 2015. – Vol. 104. – P. 784–788.

254. Yamamoto, T. Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus / T. Yamamoto, T. Osaki, K. Yoneda, E. Ueta // *J. Oral Pathol. Med.* – 2016. – Vol. 23. – P. 309–315.

255. Yiguang Lia, Jamieson Dana Effect of humidity on hyperbaric oxygen toxicity // *Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc.* – 2012. – V. 23. – № 2. – P. 219.

256. Young, G.R. Comparison of magnetic resonance angiography, duplex ultrasound, digital subtraction angiography in assessment of extracranial internal carotid artery stenosis / G.R. Young, P.P. Humphrey, M.D. Shaw // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1994. – Vol. 57. – № 12. – P. 1466–1478.

257. Zagvar D.H., Lassen N.A. Treatment of focal cerebral ischemia with

hyperbaric oxygen // *Acta Neurol. Scand.* – 2015. – V. 41. – № 1. – P. 92–95.

258. Zambon J.J., Reynolds H. et al. Mikrobiological and immunological studies o adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus // *J. Periodontol.* – 2014. – V. 59. – № 1. – P. 23–31.

259. Zoellner H., Hunter N. Vascular expansion in chronic periodontitis // *J. Oral-Pathol.-Med.* – 2013. – V. 20. – № 9. – P. 433–437.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной деятельности  
Ставропольского государственного  
медицинского университета,  
доктор медицинских наук,  
профессор А.Б. Ходжаян

«25» мая 2017 г.



**АКТ**

**о внедрении в учебный процесс**

Выводы и полученные результаты диссертационного исследования заочного аспиранта кафедры стоматологии Одольского Аркадия Вячеславовича на тему: «Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование)», внедрены в курс лекций и семинарских занятий кафедры патологической физиологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Заведующий кафедрой стоматологии  
Ставропольского государственного медицинского университета,  
доктор медицинских наук, профессор

С.В. Сирак

Доцент кафедры стоматологии  
Ставропольского государственного медицинского университета,  
кандидат медицинских наук

В.Н. Ленёв

Доцент кафедры стоматологии  
Ставропольского государственного медицинского университета,  
кандидат медицинских наук

Н.А. Будзинский

Начальник управления  
правового обеспечения и кадровой политики  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
«25» мая 2017 г.



О.Н. Распопова

«Утверждаю»  
 Генеральный директор  
 научно-производственного  
 объединения «Полет»,  
 доктор медицинских наук,  
 Ольга М.Е. Черикова  
 « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

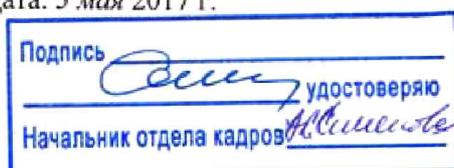
**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**  
 в лечебную работу

1. Наименование предложения для внедрения «Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование)».
2. Кем и когда предложено: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», А.В.Одольский, 2010-2017 гг.
3. Источники информации:
  - Сирак С.В. Гистохимические особенности тканей пародонтально-десневого комплекса при пародонтопатиях у животных / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, И.В.Кошель, А.Г.Сирак, Э.А.Дыгов, Т.Л.Кобылкина, М.Ю.Вафиади, **А.В.Одольский** // **Журнал анатомии и гистопатологии.** – 2016. – Т.5. – №4. – С.57-60.
  - Быкова Н.И. Применение глюкозамина и хондроитина при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта (экспериментальное исследование) / Н.И.Быкова, **А.В.Одольский**, В.А.Григорян // **Аллергология и иммунология.** – 2016. – №3(17). – С.208-213.
  - Сирак С.В. Патофизиологические изменения тканей пародонта при экспериментальном остеопорозе / С.В.Сирак, Н.И.Быкова, И.В.Кошель, **А.В.Одольский** / **Аллергология и иммунология.** – 2016. – №4 (17). – С.292-293.
  - \*Быкова Н.И. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на биохимические показатели сыворотки крови и ткани пародонта при экспериментальном воспалении / Н.И.Быкова, **А.В.Одольский**, И.М.Быков, В.А.Григорян // **Российский стоматологический журнал.** – 2017. – №3(21). – С.128-132.
4. Где и когда внедрено: Научно-производственное объединение «Стоматологическая клиника ООО НПО «Полет», г. Ставрополь, ул. Ленина 387  
 Общее количество наблюдений 45
5. Результаты применения за период с января 2012 г. до февраля 2016 г.  
 Положительные – 44, неопределенные – 1, отрицательные – 0.
6. Эффективность внедрения: Клиническое использование глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата уменьшает активность процессов перекисного окисления липидов и поддерживает иммунный гомеостаз, оказывая противовоспалительное действие. Патогенетически обоснована целесообразность применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта, эффективность экспериментально подтверждена положительным влиянием на динамику репаративных процессов в тканях пародонта. Полученные в работе данные могут быть использованы при разработке новых подходов и способов фармакологической коррекции воспалительных заболеваний пародонта.
7. Замечания, предложения: Методика заслуживает положительной оценки и может быть внедрена в практику стоматологического отделения.

Ответственные за внедрение:  /А.Н. Урсова/

 /С.В. Рой/

Дата: 5 мая 2017 г.



«Утверждаю»

Главный врач

Муниципальное  
Бюджетное учреждение здравоохранения  
Ипатовская районная больница

Ипатово, Ставропольского края

Лукашевич

2017 г

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ в лечебную работу

1. Наименование предложения для внедрения: «Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование)».
2. Кем и когда предложено: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», А.В.Одольский, 2010-2017 гг.
3. Источники информации:
  - Сирак С.В. Гистохимические особенности тканей пародонтально-десневого комплекса при пародонтопатиях у животных / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, И.В.Кошель, А.Г.Сирак, Э.А.Дыгов, Т.Л.Кобылкина, М.Ю.Вафиади, **А.В.Одольский** // **Журнал анатомии и гистопатологии**. – 2016. – Т.5. – №4. – С.57-60.
  - Быкова Н.И. Применение глюкозамина и хондроитина при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта (экспериментальное исследование) / Н.И.Быкова, **А.В.Одольский**, В.А.Григорян // **Аллергология и иммунология**. – 2016. – №3(17). – С.208-213.
  - Сирак С.В. Патофизиологические изменения тканей пародонта при экспериментальном остеопорозе / С.В.Сирак, Н.И.Быкова, И.В.Кошель, **А.В.Одольский** // **Аллергология и иммунология**. – 2016. – №4 (17). – С.292-293.
  - \*Быкова Н.И. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на биохимические показатели сыворотки крови и ткани пародонта при экспериментальном воспалении / Н.И.Быкова, **А.В.Одольский**, И.М.Быков, В.А.Григорян // **Российский стоматологический журнал**. – 2017. – №3(21). – С.128-132.
4. Где и когда внедрено: Стоматологическое отделение МБУЗ «Ипатовская центральная районная больница», г. Ипатово, ул. Гагарина, 8. Общее количество наблюдений 68.
5. Результаты применения за период с января 2012 г. до декабря 2016 г. Положительные – 66, неопределенные – 2, отрицательные – 0.
6. Эффективность внедрения: Клиническое использование глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата уменьшает активность процессов перекисного окисления липидов и поддерживает иммунный гомеостаз, оказывая противовоспалительное действие. Патогенетически обоснована целесообразность применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта, эффективность экспериментально подтверждена положительным влиянием на динамику репаративных процессов в тканях пародонта. Полученные в работе данные могут быть использованы при разработке новых подходов и способов фармакологической коррекции воспалительных заболеваний пародонта.
7. Замечания, предложения: Методика заслуживает положительной оценки и может быть внедрена в практику хирургического отделения.

Ответственные за внедрение:  А.С. Лапин/  
10 марта 2017 г.

 /И.В. Иванова/

«Утверждаю»  
 Генеральный директор  
 научно-производственного объединения,  
 стоматологическая клиника «ФИТОДЕНТ»  
 Доктор медицинских наук,  
 А.В. Капличенко  
 2017 г

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ в лечебную работу

1. Наименование предложения для внедрения «Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование)».
2. Кем и когда предложено: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», А.В.Одольский, 2010-2017 гг.
3. Источники информации:
  - Сирак С.В. Гистохимические особенности тканей пародонтально-десневого комплекса при пародонтопатиях у животных / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, И.В.Кошель, А.Г.Сирак, Э.А.Дыгов, Т.Л.Кобылкина, М.Ю.Вафиади, **А.В.Одольский** // **Журнал анатомии и гистопатологии.** – 2016. – Т.5. – №4. – С.57-60.
  - Быкова Н.И. Применение глюкозамина и хондроитина при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта (экспериментальное исследование) / Н.И.Быкова, **А.В.Одольский**, В.А.Григорян // **Аллергология и иммунология.** – 2016. – №3(17). – С.208-213.
  - Сирак С.В. Патофизиологические изменения тканей пародонта при экспериментальном остеопорозе / С.В.Сирак, Н.И.Быкова, И.В.Кошель, **А.В.Одольский** / **Аллергология и иммунология.** – 2016. – №4 (17). – С.292-293.
  - \*Быкова Н.И. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на биохимические показатели сыворотки крови и ткани пародонта при экспериментальном воспалении / Н.И.Быкова, **А.В.Одольский**, И.М.Быков, В.А.Григорян // **Российский стоматологический журнал.** – 2017. – №3(21). – С.128-132.
4. Где и когда внедрено: Научно-производственное объединение «Стоматологическая клиника ООО НПО «ФИТОДЕНТ», г. Ставрополь, ул. Ленина 387  
 Общее количество наблюдений 38
5. Результаты применения за период с января 2013 г. до февраля 2016 г.  
 Положительные – 38, неопределенные – 0, отрицательные – 0.
6. Эффективность внедрения: Клиническое использование глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата уменьшает активность процессов перекисного окисления липидов и поддерживает иммунный гомеостаз, оказывая противовоспалительное действие. Патогенетически обоснована целесообразность применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта, эффективность экспериментально подтверждена положительным влиянием на динамику репаративных процессов в тканях пародонта. Полученные в работе данные могут быть использованы при разработке новых подходов и способов фармакологической коррекции воспалительных заболеваний пародонта.
7. Замечания, предложения: Методика заслуживает положительной оценки и может быть внедрена в практику хирургического отделения.

Ответственные за внедрение:  /С.Т. Денисова/  /В.А. Демерчян/  
 Дата: 24 мая 2017 г.

«Утверждаю»  
 Главный врач  
 МБУЗ «Буденовская ЦРБ»  
 А.С. Есюнина  
 2017 г



**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**  
 в лечебную работу

1. Наименование предложения для внедрения «Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование)».
2. Кем и когда предложено: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», А.В.Одольский, 2010-2017 гг.
3. Источники информации:
  - Сирак С.В. Гистохимические особенности тканей пародонтально-десневого комплекса при пародонтопатиях у животных / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, И.В.Кошель, А.Г.Сирак, Э.А.Дыгов, Т.Л.Кобылкина, М.Ю.Вафиади, **А.В.Одольский** // **Журнал анатомии и гистопатологии.** – 2016. – Т.5. – №4. – С.57-60.
  - Быкова Н.И. Применение глюкозамина и хондроитина при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта (экспериментальное исследование) / Н.И.Быкова, **А.В.Одольский**, В.А.Григорян // **Аллергология и иммунология.** – 2016. – №3(17). – С.208-213.
  - Сирак С.В. Патофизиологические изменения тканей пародонта при экспериментальном остеопорозе / С.В.Сирак, Н.И.Быкова, И.В.Кошель, **А.В.Одольский** / **Аллергология и иммунология.** – 2016. – №4 (17). – С.292-293.
  - \*Быкова Н.И. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на биохимические показатели сыворотки крови и ткани пародонта при экспериментальном воспалении / Н.И.Быкова, **А.В.Одольский**, И.М.Быков, В.А.Григорян // **Российский стоматологический журнал.** – 2017. – №3(21). – С.128-132.
4. Где и когда внедрено: Стоматологическая поликлиника МБУЗ «Буденовская ЦРБ», г. Буденновск, ул. Ленина 87.  
 Общее количество наблюдений 56
5. Результаты применения за период с января 2013 г. до апреля 2017 г.  
 Положительные – 53, неопределенные – 2, отрицательные – 1.
6. Эффективность внедрения: Клиническое использование глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата уменьшает активность процессов перекисного окисления липидов и поддерживает иммунный гомеостаз, оказывая противовоспалительное действие. Патогенетически обоснована целесообразность применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта, эффективность экспериментально подтверждена положительным влиянием на динамику репаративных процессов в тканях пародонта. Полученные в работе данные могут быть использованы при разработке новых подходов и способов фармакологической коррекции воспалительных заболеваний пародонта.
7. Замечания, предложения: Методика заслуживает положительной оценки и может быть внедрена в практику хирургического отделения.

Ответственные за внедрение: А.А.Бондарь

А.А.Сергеев

Дата: 18 апреля 2017 г.



МБУЗ «Стоматологическая поликлиника»



«Утверждаю»  
Главный врач  
г. Михайловска  
М.М. Елисеев  
2017 г

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ в лечебную работу

1. Наименование предложения для внедрения «Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование)».
2. Кем и когда предложено: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», А.В.Одольский, 2010-2017 гг.
3. Источники информации:
  - Сирак С.В. Гистохимические особенности тканей пародонтально-десневого комплекса при пародонтопатиях у животных / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, И.В.Кошель, А.Г.Сирак, Э.А.Дыгов, Т.Л.Кобылкина, М.Ю.Вафиади, **А.В.Одольский** // **Журнал анатомии и гистопатологии**. – 2016. – Т.5. – №4. – С.57-60.
  - Быкова Н.И. Применение глюкозамина и хондроитина при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта (экспериментальное исследование) / Н.И.Быкова, **А.В.Одольский**, В.А.Григорян // **Аллергология и иммунология**. – 2016. – №3(17). – С.208-213.
  - Сирак С.В. Патофизиологические изменения тканей пародонта при экспериментальном остеопорозе / С.В.Сирак, Н.И.Быкова, И.В.Кошель, **А.В.Одольский** // **Аллергология и иммунология**. – 2016. – №4 (17). – С.292-293.
  - \*Быкова Н.И. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на биохимические показатели сыворотки крови и ткани пародонта при экспериментальном воспалении / Н.И.Быкова, **А.В.Одольский**, И.М.Быков, В.А.Григорян // **Российский стоматологический журнал**. – 2017. – №3(21). – С.128-132.
4. Где и когда внедрено: МБУЗ «Стоматологическая поликлиника г. Михайловска», г. Михайловск Ставропольского края, ул. Ленина 115  
Общее количество наблюдений 77
5. Результаты применения за период с января 2011 г. до июня 2017 г.  
Положительные – 73, неопределенные – 3, отрицательные – 1.
6. Эффективность внедрения: Клиническое использование глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата уменьшает активность процессов перекисного окисления липидов и поддерживает иммунный гомеостаз, оказывая противовоспалительное действие. Патогенетически обоснована целесообразность применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта, эффективность экспериментально подтверждена положительным влиянием на динамику репаративных процессов в тканях пародонта. Полученные в работе данные могут быть использованы при разработке новых подходов и способов фармакологической коррекции воспалительных заболеваний пародонта.
7. Замечания, предложения: Методика заслуживает положительной оценки и может быть внедрена в практику хирургического отделения.

Ответственные за внедрение:

Зав. хирургическим отделением: Вас /А.В. Васильева/  
7 июня 2017 года

Хорев /Н.Н. Хорев/



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной деятельности  
Ставропольского государственного  
медицинского университета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

А.Б. Ходжаян

«01» июня 2017 г.

**АКТ**  
о внедрении в учебный процесс

Выводы и полученные результаты диссертационного исследования заочного аспиранта кафедры стоматологии Одольского Аркадия Вячеславовича на тему: «Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование)», внедрены в курс лекций и семинарских занятий кафедры патологической физиологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний  
Ставропольского государственного медицинского университета,  
доктор медицинских наук, профессор

С.Н. Гаража

Доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний  
Ставропольского государственного медицинского университета,  
кандидат медицинских наук

А.В. Зеленская

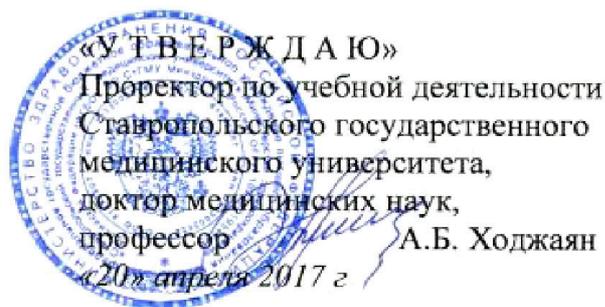
Доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний  
Ставропольского государственного медицинского университета,  
кандидат медицинских наук

В.И. Ивенский

Начальник управления  
правового обеспечения и кадровой политики  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
«01» июня 2017 г.

О.Н. Распопова





### АКТ

о внедрении в учебный процесс

Выводы и полученные результаты диссертационного исследования заочного аспиранта кафедры стоматологии Одольского Аркадия Вячеславовича на тему: «Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование)», внедрены в курс лекций и семинарских занятий кафедры патологической физиологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Заведующий кафедрой хирургической стоматологии  
 и челюстно-лицевой хирургии детского возраста

Ставропольского государственного медицинского университета,  
 доктор медицинских наук, доцент

 В.М. Водолацкий

Доцент кафедры хирургической стоматологии  
 и челюстно-лицевой хирургии детского возраста

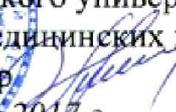
Ставропольского государственного медицинского университета,  
 кандидат медицинских наук

 Ю.Д. Христофорандо

Начальник управления  
 правового обеспечения и кадровой политики  
 ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный  
 медицинский университет» Минздрава России

«20» апреля 2017 г.

  О.Н. Распопова

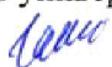
**«УТВЕРЖДАЮ»**  
 Проректор по учебной деятельности  
 Ставропольского государственного  
 медицинского университета,  
 доктор медицинских наук,  
 профессор  А.Б. Ходжаян  
 «02» июня 2017 г.

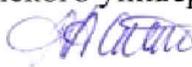


### АКТ

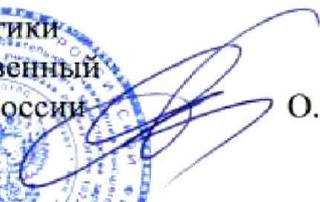
о внедрении в учебный процесс

Выводы и полученные результаты диссертационного исследования заочного аспиранта кафедры стоматологии Одольского Аркадия Вячеславовича на тему: «Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование)», внедрены в курс лекций и семинарских занятий кафедры патологической физиологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Заведующий кафедрой хирургической стоматологии  
 Ставропольского государственного медицинского университета,  
 доктор медицинских наук, доцент  К.С. Гандылян

Доцент кафедры хирургической стоматологии  
 Ставропольского государственного медицинского университета,  
 кандидат медицинских наук  А.А. Слетов

Доцент кафедры хирургической стоматологии  
 Ставропольского государственного медицинского университета,  
 кандидат медицинских наук  Е.М. Письменова

Начальник управления  
 правового обеспечения и кадровой политики  
 ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный  
 медицинский университет» Минздрава России  О.Н. Распопова  
 «02» июня 2017 г.



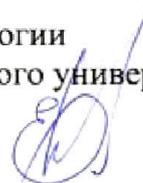
«УТВЕРЖДАЮ»  
 Проректор по учебной деятельности  
 Ставропольского государственного  
 медицинского университета,  
 доктор медицинских наук,  
 профессор А.Б. Ходжаян  
 «15» мая 2017 г.

### АКТ

#### о внедрении в учебный процесс

Выводы и полученные результаты диссертационного исследования заочного аспиранта кафедры стоматологии Одольского Аркадия Вячеславовича на тему: «Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование)», внедрены в курс лекций и семинарских занятий кафедры патологической физиологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Заведующий кафедрой патологической физиологии  
 Ставропольского государственного медицинского университета,  
 доктор медицинских наук,  
 профессор



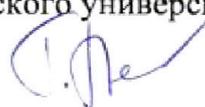
Е.В. Щетинин

Доцент кафедры патологической физиологии  
 Ставропольского государственного медицинского университета,  
 кандидат медицинских наук



М.Ю. Вафияди

Ассистент кафедры патологической физиологии  
 Ставропольского государственного медицинского университета,  
 кандидат медицинских наук



Г.Г. Петросян

Начальник управления  
 правового обеспечения и кадровой политики  
 ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный  
 медицинский университет» Минздрава России



О.Н. Распопова

«15» мая 2017 г.

