

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

На правах рукописи

БЫКОВА

Наталья Ильинична

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**
(экспериментально-клиническое исследование)

3.1.7. Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор **С.В.Сирак**

Краснодар – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| | |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНО- ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА (обзор литературы) | 21 |
| 1.1. Нерешенные проблемы обеспечения условий для проведения экспериментальных исследований на животных | 21 |
| 1.2. Нерешенные проблемы этиологии и патогенеза воспаления пародонта .. | 24 |
| 1.3. Современные взгляды на возможность снижения выраженности хронического воспаления в пародонте | 30 |
| 1.4. Роль иммунных факторов в патогенезе воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта | 32 |
| 1.5. Особенности клинических проявлений хронического пародонтита у пациентов с сопутствующим остеопорозом | 37 |
| | |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 44 |
| 2.1. Общая характеристика проведенных исследований | 44 |
| 2.2. Материалы и методы экспериментальной части исследования | 46 |
| 2.2.1. Разработка экспериментальной модели пародонтита у крыс | 46 |
| 2.2.2. Разработка экспериментальной модели пародонтита у овец | 46 |
| 2.2.3. Разработка экспериментальной модели остеопороза у овец | 46 |
| 2.2.4. Экспериментальная оценка эффективности комплексной терапии пародонтита различной степени тяжести с использованием иммуномодулятора гепона, глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата | 46 |
| 2.3. Материалы и методы лабораторной части исследований (биохимические, иммуногистохимические, гистологические) | 48 |
| 2.4. Материалы и методы клинической части исследования | 52 |

- 2.5. Материалы и методы рентгенологической части исследований 54
- 2.6. Материал и методы статистической обработки данных 55

**ГЛАВА 3. ОПЫТНО-КОНСТРУКТОРСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПО РАЗРАБОТКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ
ПАРОДОНТИТА И ОСТЕОПОРОЗА,
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ ПАРОДОНТИТА 56**

- 3.1. Результаты исследований по обоснованному подбору животных для формирования экспериментальных моделей пародонтита и остеопороза 56
- 3.2. Результаты разработки новых хирургических инструментов для опытно-конструкторских и экспериментальных исследований (хирургическая фреза для бормашины, патент РФ на изобретение № 179972) 58
- 3.3. Результаты опытно-конструкторских и экспериментальных исследований по разработке модели пародонтита различной степени тяжести на животных (патент РФ на изобретение № 2676649) .. 63
- 3.4. Результаты опытно-конструкторских и экспериментальных исследований по разработке модели остеопороза на животных (патент РФ на изобретение № 2676658) 66
- 3.5. Результаты опытно-конструкторских и экспериментальных исследований по разработке стоматологического геля для лечения и профилактики пародонтита (патент РФ на изобретение № 2703530) 69

**ГЛАВА 4. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ОСНОВНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ
ПАРОДОНТИТЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ 74**

- 4.1. Результаты определения состояния клеточного иммунитета тканей десны у животных группы сравнения (интактные животные) 75

| | |
|--|-----|
| 4.2. Результаты определения состояния клеточного иммунитета тканей десны у животных первой группы (ХГП легкой степени тяжести) | 82 |
| 4.3. Результаты определения состояния клеточного иммунитета тканей десны у животных второй группы (ХГП средней степени тяжести) | 91 |
| 4.4. Результаты определения состояния клеточного иммунитета тканей десны у животных третьей группы (ХГП тяжелой степени тяжести) | 103 |
| 4.5. Анализ взаимосвязи нарушения иммунологического статуса и степени тяжести хронического генерализованного пародонтита | 116 |

| | |
|---|------------|
| ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА И СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С ОСТЕОПОРОЗОМ КОСТНОГО СКЕЛЕТА | 123 |
|---|------------|

| | |
|--|-----|
| 5.1. Результаты исследования структуры эндотелия сосудов пародонта в норме, при воспалении (пародонтит) и остеопорозе | 124 |
| 5.2. Результаты исследования состояния клеточного иммунитета тканей пародонта у экспериментальных животных с остеопорозом костного скелета | 128 |

| | |
|--|------------|
| ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРА И ОСТЕОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ | 136 |
|--|------------|

| | |
|--|-----|
| 6.1. Стоматологический статус пациентов до начала лечения | 141 |
| 6.2. Ближайшие клинико-лабораторные результаты лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести с использованием разработанного комплекса терапии | 148 |

| | |
|---|-----|
| 6.3. Отдаленные клинико-лабораторные результаты лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести с использованием разработанного комплекса терапии | 168 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 180 |
| Выводы | 209 |
| Практические рекомендации | 212 |
| Перспективы дальнейшей разработки темы исследования | 214 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 215 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 217 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА | 246 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 257 |
| Приложение А. Акты об использовании предложений..... | 257 |
| Приложение Б. Патенты на изобретения | 265 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Заболевания пародонта лидируют среди воспалительных и воспалительно-дистрофических стоматологических заболеваний, оказывая негативное влияние на здоровье населения (Т.А. Тимохина, 2016; Д.А. Трунин, 2021; Т.Е. Tan Duke, 2020; Г.Е. Леонов, 2023). На современном этапе развития отечественной медицины и стоматологии патологические процессы в пародонте остаются в центре внимания многих научных исследований и клинических наблюдений (Ф.Ф. Лосев, 2023), что объясняется распространенностью пародонтита, хроническим течением и недостаточной эффективностью методов лечения (А.М. Ковалевский, 2017; Р.В. Ушаков, 2021; О.С. Гилева, 2023; D. Furutama, 2020).

Существуют достаточно веские доказательства, что хронический генерализованный пародонтит (ХГП) сочетается практически со всеми системными заболеваниями, и каждый врач, выбирая для исследования какую-либо одну патологическую группу, обязательно находит параллели между частотой встречаемости и тяжестью патологического процесса в пародонте (А.М. Аванесов, 2013; К.Б. Юсупалиева, 2017; Л.М. Цепов, 2018; Л.Ю. Орехова, 2021; И.С. Копецкий, 2021). Наряду с многочисленными взглядами на механизмы развития ХГП – от теории «зубной бляшки» (Е.В. Боровский, 2000, 2010) до специфического инфекционного заболевания (И.Н. Усманова, 2014; Л.М. Теблоева, 2015; Л.Ю. Ориехова, 2021; О.С. Унусян, 2022), в патогенезе этого заболевания остается неоспоримой роль иммунных механизмов (В.В. Базарный, 2014; Н.Н. Савельева, 2016; И.Б. Лхасаранова, 2021; Г.Е. Леонов, 2023; D. Shungin, 2019; D.E. Ramadan, 2020).

В сравнении с другими стоматологическими заболеваниями, поражения пародонта является следствием сложных и глубоких нарушений многих биохимических, иммунологических и эндокринологических реакций

(Г.Т. Ермуханова, 2015; Ж.В. Дзампанова, 2017; F. Leblhuber, 2020). Несвоевременная диагностика основного заболевания или патологического состояния, которое повлекло за собой структурные изменения в пародонте, приводит к необратимым процессам в них и, как следствие, к преждевременной потере зубов (А.В. Митронин, 2011; Р.А. Салеев, 2021; M. Mezzavilla, 2021).

В последнее время значительное внимание уделяется исследованию как клеточных, так и гуморальных факторов иммунной системы в развитии воспалительных заболеваний пародонта (Н.С. Робакидзе, 2016; R. Masumoto, 2019). Достаточно подробно исследованы изменения в системном иммунитете, получены важные данные относительно состава периферической крови пародонта (Г.Г. Моисеева, 2008; Н.Н. Савельева, 2017). При этом все более необходимым становится изучение иммунных реакций непосредственно в тканях десен, то есть локального иммунитета (В.Г. Артрушкевич, 2012; А.П. Парахонский, 2015; С.В. Орлова, 2023; М.А. Амхадова, 2023).

Хорошо изучены клеточные факторы иммунитета слизистой оболочки полости рта при хроническом гингивите (В.Ф. Михальченко, 2015; Н.А. Васильева, 2016; D.M. Wright, 2020), быстро прогрессирующем пародонтите (Н.В. Булкина, 2012; Т.Н. Тарасевич, 2014; О.А. Успенская, 2018). Однако накопленные результаты исследований явно недостаточны и не раскрывают в полном объеме участие иммунных механизмов в развитии этих заболеваний (И.В. Фирсова, 2023).

Полноценное исследование клеточных факторов иммунной защиты организма в слизистой оболочке рта и пародонте при хроническом генерализованном пародонтите помогает расширить представление об иммунокомпетентных клетках (О.А. Кузнецова, 2015), интерлейкинах (В.В. Базарный, 2017; S. Jepsen, 2020) и цитокинах (Л.Ю. Островская, 2014; А.П. Парахонский, 2015; N. Fine, 2020), которые имеют непосредственное отношение к патологии (Т.Д. Заболотный, 2016; В.П. Мудров, 2022; A. Maldonado, 2020), уточнить роль этих клеток в патогенезе заболевания. Оценки клеточных факторов иммунитета тканей десны претендуют на использование с целью

уточнения объективной диагностики, мониторинга при лечении, прогнозирования течения и исходов заболевания (В.И. Шинкевич, 2012).

Общепризнанным является факт, что ХГП является мультифакторным заболеванием, а, следовательно, различные патологические состояния и условия способны провоцировать его возникновение и прогрессирование: нарушение иммунного статуса (Е.М. Молчанова, 2022; Л.А. Казеко, 2023; G. Dahlen, 2019), рост числа общесоматической патологии (Е.В. Гольдштейн, 2018), изменение экологической обстановки (И.Г. Романенко, 2016). По мнению ученых, доминирующее значение в развитии и течении ХГП принадлежит дисбалансу костной системы, в целом, и альвеолярного отростка, в частности (Т.Н. Шаймарданов, 2017; А.И. Сабирова, 2017; Р.А. Салеев, 2020; N.A. Hickey, 2020).

Сегодня не вызывает никаких сомнений ведущая роль минералов в многогранных функциях организма и каждой клетки, в частности. Коррекция дисбаланса макро- и микроэлементов может быть сопоставима с ролью генетических факторов в формировании здоровья человека (В.М. Катола, 2018; Л.М. Цепов, 2016; Э.А. Ахмад, 2022; S. Irani, 2020). Отклонения в содержании минералов, вызванные пищевыми, экологическими, климато-географическими, социальными, бытовыми и другими факторами или заболеваниями, делают другие дорогостоящие и высокотехнологичные методы лечения нерациональными или малоэффективными (Н.В. Чиркова, 2021; С. Ye, 2020). Много внимания уделялось как проблеме системного остеопороза в целом, так и его связи с дистрофически-воспалительными заболеваниями пародонта, поскольку для остеопороза и ХГП характерны общие звенья патогенеза, такие как: нарушение метаболизма костной ткани (КТ), торможение синтеза коллагена, активация остеокластов, торможение минерализации и резорбция кости, деструкция межзубных костных перегородок, полимеризация гликозаминогликанов, протеогликанов (Р.Р. Якупов, 2009; О.А. Янова, 2017; А.А. Reis, 2021).

Степень разработанности темы исследования. Генерализованный пародонтит занимает особое место среди стоматологических заболеваний, что

связано с его высокой распространенностью среди населения, наличием клинических вариантов течения, приводящих к быстрому разрушению пародонта и влияющих на иммунологическую реактивность всего организма, его резистентностью к лечению, отсутствием высокоэффективной терапии, что приводит в конечном счете к быстрой потере зубов (И.В. Бажутова, 2023; А.Э. Макоева, 2023; А.А. Alhassani, 2021). Особенно актуальным является этот вопрос для пациентов, которые вынуждены по медицинским показаниям постоянно принимать в качестве патогенетической терапии глюкокортикоидные препараты (С.К. Зырянов, 2022; J. González-Febles, 2021). Известно, например, что прием глюкокортикоидов при бронхиальной астме или ревматоидном артрите сопровождается появлением целого ряда осложнений. Среди них одним из самых значимых является остеопороз костного скелета (Л.Е. Леонова, 2013; А.И. Сабирова, 2018; Д.Ю. Крючков, 2021; D. Furutama, 2020).

На сегодняшний день считается доказанным, что различные виды патогенетической терапии ряда заболеваний способствуют формированию остеопорозного процесса в костных структурах пародонта (Д.Н. Гаджиева, 2015; А.А. Овсянникова, 2019; А.В. Леонтьева, 2023; Е.М. Cardoso, 2018; N. Ferlazzo, 2021).

Несмотря на большое количество исследований, в изученной отечественной и зарубежной литературе встречались единичные работы, посвященные влиянию различных видов глюкокортикоидной терапии и длительности ее применения на активность резорбтивного процесса и на состояние костного ремоделирования в межальвеолярных перегородках у пациентов с генерализованным пародонтитом (Е.А. Калинина, 2023).

Использование ротовой жидкости для мониторинга метаболического статуса при стоматологической патологии представляет интерес для клинической биохимии (К.Т. Jurdziński, 2020). В некоторых работах установлено изменение активности супероксиддисмутазы (СОД), концентрации ТБК-активных продуктов при ХГП (Т.Н. Тарасевич, 2014), содержания антиоксидантных факторов (З.У. Токтосунова, 2015; G. Secora, 2020),

иммунологической реактивности (С.В. Мелехов, 2013; J. Botelho, 2021), что является основанием для ее более детального исследования.

Учитывая вышесказанное, изучение патоморфологических процессов и в частности, состояния ремоделирования костной ткани, которое обуславливает активность остеопорозного процесса в альвеолярной кости у пациентов с генерализованным пародонтитом, под влиянием глюкокортикоидной терапии, является особенно актуальным и необходимым (З.В. Эдильбиев, 2021; M. Bernal, 2018; A.A. Alhassani, 2021).

Анализ литературных источников позволяет сделать вывод о важности процессов, происходящих в мягкотканной структурах полости рта при развитии хронического пародонтита (Ф.Ф. Лосев, 2023). Иммунные клетки слизистых оболочек, в частности слизистой оболочки рта, первыми взаимодействуют с антигеном, в результате чего детерминируется направление иммунного ответа (С.К. Зырянов, 2022). Об индукции и регуляции локального иммунологического ответа при развитии пародонтита известно совсем немного (С.В. Крайнов, 2016; Л.М. Цепов, 2018; А.С. Галиева, 2023). Противоречивые данные касаются иммунологических показателей, которые бы с достаточной достоверностью отражали активность заболевания, также важным остается вопрос состояния комплекса клеток иммунной системы слизистой оболочки и их роли в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (В.И. Шинкевич, 2005).

Учитывая вышесказанное, возникает ряд вопросов, которые требуют тщательного дальнейшего изучения, что позволит раскрыть новые патогенетические механизмы развития пародонтита и послужить основой для обоснованного выбора системной терапии. При этом большое значение имеет изучение эффективности как традиционной пародонтальной терапии, так и новейших подходов к лечению. Решение данной проблемы требует системного подхода, основанного на оценке всех факторов, способных существенно влиять на разные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита, в частности способствовать ускорению ремоделирования костной ткани альвеолярного отростка, активно воздействовать на локальный иммунный статус пародонтального комплекса, и в

частности, его десневого компонента, а также на процессы воспаления и клеточного метаболизма, что и предопределило цель исследования. Анализ различных аспектов актуальности проблематики повышения эффективности комплексного лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с учетом степени ее разработанности позволяет сформулировать в качестве рабочей концепцию повышения качества и патогенетической направленности пародонтологического лечения за счет дифференцированного подхода к выбору иммуномодулирующей и остеотропной терапии с учетом состояния клеточных факторов локального иммунитета.

Цель исследования – патогенетическое обоснование дифференцированной иммуномодулирующей и остеотропной терапии с учетом состояния клеточных факторов локального иммунитета для повышения эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита.

Задачи исследования:

1. Разработать экспериментальные модели хронического пародонтита различной степени тяжести и остеопороза.

2. Установить роль отдельных клеточных факторов иммунитета, специфических для хроническом генерализованном пародонтите различной степени тяжести.

3. Установить общие иммунологические признаки, присущие хроническому генерализованному пародонтиту различной степени тяжести.

4. На основании результатов изучения состояния клеточных факторов иммунитета тканей пародонта разработать диагностические критерии тяжести хронического генерализованного пародонтита.

5. Определить особенности морфологических изменений состояния клеточного иммунитета тканей пародонта в условиях экспериментального остеопороза.

6. Определить эффективность результатов лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести в условиях разработанной иммуномодулирующей и остеотропной терапии в ближайшие сроки наблюдения (1-3-6 месяцев).

7. Определить эффективность результатов лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести в условиях разработанной иммуномодулирующей и остеотропной терапии в отделенные сроки (12–16–24 месяца).

8. Дать оценку эффективности проводимой терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести по данным клинических пародонтологических индексов.

Научная новизна исследования. Впервые получены комплексные сведения о механизмах клеточных реакций в условиях физиологического, репаративного и патологического ремоделирования тканей пародонта в сравнительном аспекте. Дополнены уже имеющиеся и углублены существующие знания об иммунопатогенезе хронического генерализованного пародонтита. Впервые на основе полученных характеристик иммунокомпетентных клеток определены изменения и отклонения показателей состояния локального иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) различной степени тяжести.

Доказано, что ремоделирование тканей пародонта сопровождается последовательным нарастанием иммунологических сдвигов и вовлечением аутоиммунных механизмов поддержания антигенного гомеостаза даже на фоне отсутствия клинической манифестации воспаления, что приводит к значительной иммунной перестройке альвеолярной кости при средней и тяжелой степени ХГП. На основе полученных результатов разработан принципиально новый подход к иммунопатогенетической терапии пациентов с ХГП средней и тяжелой степени, в котором основной акцент сделан на необходимость назначения пациенту иммуномодулирующих, противовоспалительных и остеотропных средств не только в период ремиссии, но и при его обострении.

Новаторский подход экспериментального блока исследований связан с разработкой и внедрением экспериментальных моделей пародонтита и остеопороза, имитирующих патологические изменения в эпителии, собственно слизистой и костной составляющей ткани пародонта, а также конструированием

новых инструментов (хирургическая фреза для бормашины, стресс-индуцирующее устройство) для работы с этими экспериментальными моделями.

Безусловный приоритет имеют результаты, свидетельствующие о том, что снижение гуморального и клеточного звеньев локального и общего иммунного статуса способствует хронизации воспаления в пародонте.

Впервые установлено, что интенсивность течения патологического процесса при ХГП напрямую зависит от степени вовлечения Т- и В-клеточного пула иммунокомпетентных клеток, длительности заболевания и индивидуальных особенностей иммунореактивности организма пациента, а уровень тканевого повреждения при ХГП, в свою очередь, зависит от активности антигенреактивных клеток, глубины вовлечения тканей пародонта в патологический процесс и степени генерализации процесса.

Впервые определена роль иммунокомпетентных клеток в патогенезе перехода ХГП от воспалительных к деструктивно-дистрофическим проявлениям – от легкой до тяжелой степени тяжести, как следствие развития локального, преимущественно Т-клеточного иммунного ответа на микробный этиологический фактор в патогенезе ХГПЛСТ, а также снижения локального уровня защиты эпителиальных тканей и нарастания роли гамма/дельта+ Т-лимфоцитов и В-клеток собственно слизистой при поддержании воспаления в процессе прогрессирования ХГПССТ и ХГПТСТ.

Впервые установлено, что применение РКТ, стимулирующее компенсаторные механизмы при ХГМССТ и ХГПТСТ за счет повышения уровня естественных киллеров при дефиците Т-клеток (CD8+ лимфоцитов), является благоприятным прогностическим фактором, свидетельствующем о высоком эффекте проводимой иммунотропной терапии.

Установлено, что интенсивность процесса остеопороза в альвеолярной кости у пациентов с ХГП характеризуется преимущественно низкой и реже средней активностью остеопороза в альвеолярной кости, что подтверждается данными об эффективности РКТ у пациентов с маловыраженной (при ХГПЛСТ) и средневыраженной (при ХГПССТ) активностью остеопорозного процесса в

костных структурах пародонта. Доказана целесообразность дополнительного включения в качестве средств базовой терапии генерализованного пародонтита разработанных схем остеотропной терапии, дифференцированных в зависимости от интенсивности остеопороза в альвеолярной кости.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты существенно расширяют существующие научные представления о механизмах развития воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, а установленные закономерности перераспределения основных звеньев иммунологического аппарата слизистой оболочки рта и пародонтальных тканей следует рассматривать в числе ведущих звеньев патогенеза, определяющих ключевые направления патогенетической терапии пациентов ХГП различной степени тяжести.

Выявленные закономерности тканевых и клеточных реакций локального иммунитета позволяют обосновать новое прикладное направление в персонифицированной лабораторной диагностике заболеваний пародонта с использованием иммунологических методов исследования.

Установлены основные диагностические критерии степени тяжести ХГП, включающие определение числа CD8⁺ лимфоцитов собственной пластинки и внутритканевых гамма/дельта⁺ лимфоцитов. Установлено, что самым негативным прогностическим критерием прогрессирования ХГПССТ и ХГПТСТ является CD20⁺ В-лимфоцитарная диффузия собственной пластинки слизистой десны, а нарастание экспрессии субпопуляций цитотоксических клеток с фенотипом CD16⁺, CD56⁺ указывает на риск остеопороза.

Существенно расширены возможности дифференциации методических подходов к лечению пациентов с ХГП различной степени тяжести с учетом определенных иммунологических процессов на основе полученных характеристик иммунокомпетентных клеток, включающих отклонения показателей состояния локального иммунитета при конкретных клинических проявлениях заболевания.

Доказана эффективность препаратов глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при ХГП различной степени тяжести, впервые на основе

выявленных механизмов формирования очагов остеопороза в альвеолярной кости пациентов с ХГП, разработан новый методологический подход к планированию и проведению пародонтологического лечения с учетом дифференцированного выбора иммуномодулирующих и остеотропных препаратов с различной фармакокинетикой.

Доказано, что клиническое применение нового лечебного комплекса терапии ХГП позволяет добиться устранения метаболических нарушений в альвеолярной кости и, тем самым, обеспечить длительную клинко-рентгенологическую стабилизацию тканей пародонта в ближайшие (1–3–6 месяцев для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно) и отдаленные (12–16–24 месяца для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно) сроки.

Доказано, что в результате применения РКТ у 92,3 % пациентов с ХГП отмечалась нормализация кальций-фосфорного статуса, кальцийрегулирующих гормонов (у 92,6 % пациентов), маркеров резорбции и костеобразования (у 88,4 % пациентов).

На основе проведенных исследований в клиническую практику внедрена новая схема комплексного лечения пациентов с ХГП с сопутствующим остеопорозом.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в категориальных полях стоматологии, клинической иммунологии и аллергологии с использованием в структуре поэтапного исследования подходов доказательной и персонифицированной медицины, а также современных методов научного прогнозирования, основанных на целевом междисциплинарном интегративном подходе в оригинальном дизайне. При формировании групп экспериментальных исследования, автором использовались методы экспериментального моделирования различных патологических состояний организма, отвечающих требованиям об адекватности, воспроизводимости и ингерентности получаемых результатов.

Сбор и обработка экспериментальных, клинических и лабораторных данных при обобщении результатов исследования проводились в полном

соответствии с разработанным автором дизайном научной работы методом последовательной структуризации.

Объект исследования – клеточные факторы локальной защиты полости рта и их этиопатогенетическая роль в развитии хронического пародонтита.

Изучаемые явления – снижение гуморального и клеточного звеньев локального и общего иммунного статуса при переходе от воспалительных к деструктивно-дистрофическим проявлениям хронического генерализованного пародонтита.

Предмет исследования – иммунологический аппарат слизистой оболочки рта и пародонтальных тканей.

Область исследования – роль клеточных реакций в условиях физиологического репаративного и патологического ремоделирования тканей пародонта при хроническом генерализованном пародонтите различной степени тяжести, разработка рабочей концепции повышения качества и патогенетической направленности пародонтологического лечения за счет дифференцированного подхода к выбору иммуномодулирующей и остеотропной терапии с учетом состояния клеточных факторов локального иммунитета.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.7. Стоматология в части направления исследований по п. 2 «Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта» и п. 8 «Экспериментальные исследования по изучению этиологии, патогенеза, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний».

Диссертационное исследование включает серию из нескольких экспериментов на животных, включающих моделирование экспериментального пародонтита и остеопороза, результаты которых стали обоснованием для применения разработанного комплекса патогенетической терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести.

В исследовании применялись лабораторные, гистологические, биохимические, иммуногистохимические, морфологические, клинические, электронно-микроскопические и статистические методы исследования.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Исследования, проведенные в эксперименте с использованием разработанных моделей ХГП и остеопороза, позволили точно оценить комплексную роль основных иммунных клеток, их взаимосвязей и взаимодействий в патогенезе хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести.

2. Основным фактором, предрасполагающим к рецидиву ХГП, является локальный иммунодефицит в виде снижения Т-клеточного ответа в эпителии, а также уменьшение гамма/дельта+ клеточной субпопуляции в собственной слизистой оболочке десны.

3. Активность проявлений остеопороза в костных структурах пародонта у пациентов с генерализованным пародонтитом зависит от степени тяжести: при ХГПЛСТ и ХГПССТ она в большей степени ведет к усилению резорбтивных изменений, а при ХГПТСТ – блокирует ремоделирование утраченной альвеолярной кости.

4. Включение в комплекс пародонтологической терапии пациентов с ХГПЛСТ топической иммуномодулирующей терапии в виде орошений слизистой оболочки 0,02 % раствором Гепона обеспечивает достоверно более быстрое купирование воспалительного процесса в тканях пародонта.

5. Разработанный комплекс пародонтальной терапии ХГП с использованием иммуномодулятора, глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата оказывает многофакторное действие на иммунную систему, от купирования воспалительного процесса при ХГПССТ до ликвидации и уменьшения очагов остеопороза в альвеолярной кости при ХГПТСТ.

6. Применение разработанного комплекса терапии в сроки 1, 3 и 6 месяцев для лечения пациентов с ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ, обеспечивает коррекцию нарушений костного метаболизма и активацию костного синтеза в альвеолярной кости челюстей в полном объеме; применение лечебного комплекса у лиц контрольной группы не сопровождалось регрессом резорбтивных процессов в пародонте.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность полученных научных результатов подтверждается выполнением диссертационной работы на репрезентативном экспериментальном и клиническом материале (304 экспериментальных животных, 154 пациентов, 436 прицельных и обзорных рентгенограмм, 2455 проб) с использованием современных высокотехнологичных методов исследования. Полученные результаты статистически обработаны с помощью методов доказательной медицины: однофакторного дисперсионного анализа, критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейсла, критерия Краскела-Уоллиса, г-критерий Спирмена, кластерного, дисперсионного и факторного анализа. Результаты проведенного исследования докладывались и обсуждались на: Международном форуме по астме, аллергии и ХОБЛ XX Всемирного конгресса по реабилитации в медицине и нейрореабилитации (Нью-Йорк, 26–29 апреля, 2014), Всемирном конгрессе по иммунопатологии и респираторной аллергии, IX съезде аллергологов и иммунологов СНГ (Сочи, 9–12 октября, 2014), Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 26–29 апреля, 2015), IV межрегиональной научно-практической конференции Южного Федерального округа (Краснодар, 2016), XXIII Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммунореабилитации (Нью-Йорк, 28 апреля – 1 мая 2017), Международной конференции по проблемам регенеративной медицины (Москва, 12–15 марта 2018), международной научно-практической конференции «День высокой стоматологии в Республике Беларусь – 2020» в формате видеоконференции (Минск, 03.04–04.04.2020), конференции с международным участием «Актуальные проблемы фундаментальной медицины и клинической стоматологии» (Ставрополь, 02.03–03.03.2022), «Высокие технологии в стоматологической практике» (Минск, 03.10–05.10.2023).

Исследование поддержано грантами в рамках проектов Федеральных целевых программ: «Проблемно-ориентированные поисковые исследования по созданию научно-технического задела в области патологии живых систем и методов их иммунореабилитации» (ГК № 14.03.09.04.11.2297 от 15.03.2014), Научные исследования поддержаны Российским научным фондом в проектах

№ 14-15-00326 «Изучение механизмов репаративной остеointеграции в челюстных костях экспериментальных животных при имплантации различных остеоиндуктивных, остеокондуктивных материалов и тканеинженерной конструкции с использованием нерезорбируемого пористого титана и пористых гранулированных кальцийфосфатных биокерамических материалов» (2014–2015) и № 14-25-00107 «Разработка технологии направленной тканевой регенерации в челюстно-лицевой области с использованием экто-мезенхимальных плюрипотентных клеток из субэпителиальных тканей мягкого нёба» (2015–2016). Исследования поддержаны в совместных проектах с зарубежными научными фондами: проект «Neural Crest-Derived Stem Cells (NCSCs) for Regenerative Medicine» по заявке в Newton Found (Newton Institutional Linksgrant, Великобритания), соглашение о реализации проекта № 277360675 (2015–2017) и проект «Изучение потенциала аутологичных тромбоцитарных концентратов в регенерации дефектов альвеолярной кости на овцах и козах» – совместный российско-индийский грант в РФФИИД № 17-54-45151 (2016).

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах клинической биохимии, терапевтической стоматологии, детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии Кубанского государственного медицинского университета, гистологии, стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета. Результаты исследования внедрены и используются в стоматологических медицинских организациях Краснодар, внедрены в практику и учебный процесс в ООО НПО «Институт экспериментальной медицины и новых образовательных технологий» (приложение А).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ, из них 43 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, 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, в том числе 19 статей в журналах, входящих в базы цитирования Scopus и WoS, а также получено 3 патента на изобретение и 2 патента на полезную модель (приложение Б).

Личный вклад автора в исследование. Автором самостоятельно проведены планирование и разработка дизайна экспериментально-клинического исследования, определены его цель и задачи, выполнен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по исследуемой проблеме, разработаны методологические основы исследования, позволяющие наиболее полно решить поставленные в ходе работы задачи, самостоятельно выполнены большинство основных (экспериментальных, клинических, лабораторных) исследований.

Диссертантом лично предложены оригинальные идеи и методология обработки результатов, разработан перспективный блок исследований для получения наиболее полной информации по теме диссертации из официальной медицинской документации, включая медицинскую карту стоматологического больного и результаты лабораторных исследований при курации пациентов в течение всего времени наблюдения. Результаты диссертационной работы зафиксированы в протоколах эксперимента, журналах лабораторной части работы и в медицинских картах стоматологических больных. Также самостоятельно автором проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Выполненные исследования позволили автору получить объективные, научно обоснованные и достоверные выводы, на основании которых разработаны практические рекомендации, внедренные в лечебную работу стоматологических медицинских организаций. Авторский вклад в написании научных работ по теме диссертации – 90 %.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 269 страницах текста компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, который включает 249 (143 отечественных и 106 иностранных) источников. Диссертация иллюстрирована 107 рисунками и микрофотографиями, содержит 13 таблиц.

ГЛАВА 1.
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА
И ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНО-
ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА
(обзор литературы)

1.1. Нерешенные проблемы обеспечения условий для проведения экспериментальных исследований на животных

Основой для проведения любого научного исследования является определение его актуальности, постановка цели и четкое планирование этапов ее реализации.

При планировании этапов научной работы, сопряженной с необходимостью привлечения живых организмов в качестве экспериментальных объектов для исследования/формирования той или иной патологии, неизбежно возникают вопросы этического характера, а также технического обеспечения, в том числе, инструментального.

Несмотря на серьезные успехи современной генной инженерии и микробиологии, а также других направлений науки, способных обойтись при своих исследованиях культурами клеток или нативными/коллекционными локусами штаммов микроорганизмов, современная экспериментальная медицина еще не исчерпала всех своих возможностей, о чем свидетельствует рост числа публикаций о серьезных достижениях в данном направлении [5, 79, 84, 88, 109, 147].

Несмотря на значительные усилия по улучшению условий для проведения экспериментальных исследований на животных, все еще существуют нерешенные проблемы, включая:

- Этические вопросы, поскольку использование животных в научных исследованиях вызывает серьезные общественно-нравственные дилеммы (которые почему-то возрастают пропорционально увеличению размера

животного!), такие как права животных, их толерантность к боли и страданиям, а также защита их благополучия, включая условия содержания и ухода (при активном противодействии защитников животных).

- Стресс и выживаемость животных: подавляющее большинство животных испытывает стресс даже от самого факта размещения в ограниченных лабораторных условиях, что может влиять на результаты исследований. Например, одна из известных разработок по исследованию воспаления в полости рта базируется на формировании стресса у крыс при размещении последних в условиях ограничения пространства до размера клетки в $0,018 \text{ м}^3$ (патент РФ на изобретение № 182498).

- Репрезентативность используемых экспериментальных моделей: исследования на животных должны быть максимально обоснованными и репрезентативными для человеческого организма, чтобы результаты можно было использовать непосредственно в медицинской практике.

- Технические и методологические ограничения, поскольку необходимо постоянно совершенствовать методы и технологии для улучшения условий проведения экспериментов на животных. Огромную роль играет техническое обеспечение эксперимента, включая современное оборудование и инструментарий.

Существует принцип, сформулированной как «замена, сокращение и усовершенствование» (ЗСУ): невзирая на значимые усилия по внедрению принципов по замене, сокращению и усовершенствованию использования животных (особенно средних, таких, как собаки, и крупных, таких, как овцы) в научных исследованиях, все еще существуют проблемы с применением этих принципов на практике.

Принципы «замена, сокращение и усовершенствование» в экспериментальной медицине, также известные как принципы 3 (три) R (Replacement, Reduction, Refinement), разработаны еще в конце прошлого века для уменьшения и минимизации доли животных, используемых в медицинских

исследованиях и максимальной заменой их на культуры клеток или виртуальные (математические, электронные, псевдоантропометрические) модели [94].

а) замена (Replacement) – этот принцип заключается в замене практики использования животных на альтернативные методы, такие как клеточные культуры, компьютерные модели (там, где это возможно).

б) сокращение (Reduction) – данный принцип направлен на снижение общего количества животных, используемых в исследованиях, его рекомендуется реализовать посредством использования методов, которые позволяют получить необходимые данные с наименьшим количеством животных.

в) усовершенствование (Refinement) – данный принцип означает улучшение условий и совершенствование используемых методов экспериментов, чтобы минимизировать любую боль или стресс у животного в процессе экспериментального исследования.

Следует отметить, что большинство экспериментальных исследований последних лет активно опосредуют данные принципы, например, в работах А.И. Яременко (2000) [143], Е.Г. Моисеевой (2008) [79], А.М. Пузикова (2014) [94], В.Г. Атрушкевич (2015) [5], V. Prana (2019) [220], J. Huang (2019) [187], R. Masumoto (2020) [207] выполнены все требования 3R, причем результаты исследований существенно дополняют имеющиеся научные данные за счет содержащихся в результатах инновационных подходов к техническому обеспечению исследования, в том числе и к инструментальному обеспечению.

Кроме этого, необходимым условием для соблюдения принципов регенераторной медицины должны быть принципы взаимоприменимости патофизиологических моделей и стандартизированная методика их формирования, включая обоснованный выбор объекта исследования, соблюдения цикличности времени суток и чередования дня/ночи (за счет специального освещения), адекватное анестезирующее пособие, контроль за выходом каждого животного из наркоза, приемлимые условия для содержания, специализированные для каждого вида лабораторных животных корма.

1.2. Нерешенные проблемы этиологии и патогенеза воспаления пародонта

В современной науке накапливается все больше научных данных о влиянии пародонтопатогенных микроорганизмов на различные этапы метаболизма и системы макроорганизма. Сегодня не вызывает сомнений прямая связь между воспалением в пародонте, вызванным специфической микробиотой и продуктами ее жизнедеятельности, и общим уровнем здоровья каждого индивидуума.

На пути к совершенствованию стоматологической помощи существует множество нерешенных проблем, причем реальные патогенные факторы окружающей среды (экологические, климато-географические, миграционные, социальные) занимают в патогенезе пародонтита отнюдь не самую ведущую роль, поскольку большинство исследователей давно и прочно отдали пальму первенства местным факторам, среди которых лидируют пародонтопатогенные микроорагинизмы, уровень гигиены полости рта, противовоспалительные и иммунологические (защитные) силы организма [5, 17, 23, 36, 41, 59, 78, 92, 113, 144, 159, 204, 225, 234, 240].

Хронический пародонтит представляет собой сложный полиэтиологический процесс, в основе которого лежит инфекционно-бактериальный фактор, биологические причины которого связаны с общей резистентностью организма и индукцией системного воспаления. Происхождение воспаления неразрывно связано с микробиотой полости рта, общей реактивности организма, его генетической конституции [30, 54, 116, 187, 203, 225].

Как считает S. Jepsen (2020), основные связи между пародонтитом и системными факторами являются определяющими исход заболевания [190]. Немаловажным фактором является роль индивидуального иммунного ответа организма – постоянное присутствие пародонтопатогенных микроорганизмов в полости рта провоцирует и поддерживает стремительные ответные иммунные проявления [11, 200, 223, 240]. В этих иммунных реакциях участвуют

макрофаги, дендритные клетки, клетки-киллеры, равно как и адаптивный иммунитет хозяина, представленный Т-лимфоцитами, что приводит к выработке и высвобождению провоспалительных интерферонов, интерлейкина, фактора некроза опухоли, а также связанные с ними ферменты – коллагеназы и металлопротеиназы [210].

Генетические факторы воспалительных заболеваний пародонта, включающие аспекты, связанные с зависимостями наследственности, наглядно продемонстрированы в ходе многочисленных полногеномных ассоциативных исследований, которые показали, что для связанных состояний, таких как кариес зубов, наследуемость обязательно связана с консервативными геномными областями [184].

J. Hirschfeld (2020) указывает, что проведенные комбинированные генетические и функциональные исследования помогают откорректировать иммуногенетические схемы, в которых нарушена иммунная целостность, что приводит автора к предположению о роли генов, отвечающих за воспалительные признаки и их связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями [185].

M. Jurdziński (2020) отмечает, что эпигенетическая регуляция воспаления, исследованная в контексте хронического пародонтита, помогает более глубокому пониманию регуляторных механизмов о функциях на клеточном уровне с потенциальным терапевтическим воздействием [193].

Химические модификации ДНК и белков, называемые также эпигенетическими модификациями, оказывают опосредованное и/или прямое влияние на процессы ремоделирования некоторых веществ (например, хроматина), нарушают процедуру регуляции экспрессии иммунокомпетентных генов, путем активации или инактивации каскадов их внутриклеточной транскрипции [166].

Считается, что системное воспаление играет ключевую биологическую роль в развитии некоторых патологий организма, таких, как сахарный диабет, ревматоидный артрит или атеросклероз сосудов [210, 233, 241].

Воспаление как патофизиологический феномен, само по себе является безусловно-приспособительной реакцией организма, выработанной в процессе

онтогенеза, однако зачастую некоторые заболевания, не являясь по своей природе воспалительными, поддерживают хронизацию воспаления в пародонте [188].

Как считает F.Q. Вui (2019), бактериемия и системное воспаление, типичные для хронического пародонтита, являются наиболее значимыми факторами, ведущими к возникновению эндотелиальных/пародонтальных поражений [160].

Следует отметить, что собственно само воспаление представляет собой физиологическую реакцию организма, направленную на защиту от бактерий, однако, зачастую воспаление в пародонте становится необратимым и нерегулируемым, приводящим к разрушению пародонта, потере прикрепления десны, ее рецессии, подвижности зубов, и в конечном итоге – к их потере [134, 188].

По мнению J. Akkaoui (2020), в область зубодесневого эпителия может вовлекаться ассоциированные воспалительные каскады и локально продуцируемые провоспалительные медиаторы, которые попадают в системный кровоток, таким образом приобретая способность воздействовать на самые отдаленные органы, нарушая равновесие воспалительного состояния [145]. Таким образом, хронический пародонтит, как локальное воспаление, становится системным, тем самым изменяя воспалительную нагрузку на организм, и, наоборот, системное воспаление изменяет состояние пародонта [155].

Е.М. Cardoso (2018) описывает роль окислительного стресса дополнительно подчеркивая его важность обнаружением того факта, что некоторые антиоксидантные ферменты активируются при пародонтите, что, вероятно, является уравнивающим ответом на прогрессирование воспаления [162].

В. Ferguson (2021) отмечает наличие клинических данных, свидетельствующих о вовлечении пародонтита в патогенез системного воспаления, однако причинно-следственную связь не всегда можно доказать, поскольку снижение биомаркеров системного воспаления после пародонтологических вмешательств не влечет автоматического выздоровления других органов и систем организма [171].

Поскольку молекулярно-физиологические изменения, приводящие к воспалению в пародонте, возникают в результате микробного дисбиоза и нарушения гомеостаза микробиоты из-за дисбаланса функционального состава и метаболической активности микробных ассоциаций в полости рта (в основном, эти ассоциации представлены грамотрицательными анаэробными микроорганизмами), располагающихся как на поверхности эмали зубов, так и ниже края десны, неизбежно возникает химическая стимуляция соседних клеток в пародонтальном эпителии, что в конечном итоге, приводит к потере десневого прикрепления [189]. Таким образом, провоцируется экспрессия провоспалительных цитокинов и рецепторов, высвобождающих медиаторы воспаления в соединительной ткани десны и костной ткани альвеолярного отростка челюсти [122]. В результате каскада этих реакций пародонт обильно инфильтрируется лимфоцитами и остеокластами, усиливающими резорбцию кости и дальнейшую потерю десневого прикрепления [168].

В этой связи интересна роль эпителия десны, который работает как механический барьер для предотвращения и уменьшения бактериальной инвазии: он является своеобразной платформой для формирования врожденного иммунного ответа на инфекционное воспаление в пародонте [63, 144].

Как указывает L. Li (2021), микробная атака на эпителиальный барьер десны усиливает распад соединительного комплекса, тем самым индуцируя миграцию нейтрофилов посредством активности хемокинов, нейтрофилы также секретируют протеазы, разрушающие эпителиальный барьер соединительного эпителия [202].

Как отмечает B.G. Loos (2020), патологические процессы в дальнейшем распространяются на другие анатомические участки, что приводит к системному воспалению: микробный дисбиоз полости рта может непосредственно вызывать системное воспаление как за счет усиления воспаления в результате выделения токсинов, так и за счет попадания отходов их жизнедеятельности в кровяное русло [204].

Среди наиболее часто выявляемых патогенных микроорганизмов по результатам бактериологических исследований, стоит отметить некоторых

ярких группообразователей понятия «микробиоты», таких, как *Treponema*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eikenella*, *Carnocytophaga* и *Actinobacillus* [18, 166, 209].

Вместе с этим, на специфическую микробиоту полости рта большое влияние оказывают другие оральные патогены, такие как *Entamoeba gingivalis*, играющие важную роль в возникновении и развитии хронического пародонтита [223].

По мнению А.В. Леонтьевой (2023) в подавляющем случае исследуемых клинических проявлений стафилококки полости рта при пародонтите имеют одинаковую антибиотикорезистентность со стафилококками кишечника и влагалища, что подчеркивает общий этиологический фактор различных (прямо противоположных и максимально удаленных) по локализации в организме заболеваний [69].

Ф.Ф. Лосев (2023) обнаружил новые закономерности в механизмах образования микробных протобиопленок как у здоровых пробандов, так и у пациентов с воспалением пародонтальных тканей при использовании фотодинамической терапии [70].

Группой исследователей во главе с О.О. Янушевичем (2016) установлено, что провоцируя иммунный ответ организма, микробы и их токсины вызывают связанную с нейтрофилами активность хемокинов и протеаз, что приводит к дезорганизации межклеточного взаимодействия и тканевому воспалению, эпителий десен также подвергается воздействию аномального присутствия апоптотических процессов [140].

Г. Сесого (2020) считает, что апоптоз вызывает разрушение функции эпителиального барьера, что способствует возникновению и прогрессированию хронического воспаления в пародонтальных тканях [164].

По мнению Е.Е. Machtei (2021) про- и противовоспалительные сигналы, активируемые микробными патогенами, могут вызывать апоптоз с последующей потерей прикрепления эпителия к альвеолярной кости, поэтому блокада передачи сигналов трансформирующего фактора роста (TGF) β /smad2 рассматривается рядом авторов как потенциальный способ уменьшить тяжесть

заболевания пародонта, позволяя восстановить целостность десневого эпителиального барьера [208].

Как считает А.С. Галиева (2023), при воспроизведении механизмов иммунной защиты в качестве предикторов хронического воспаления в пародонте крайне важна роль биомаркеров десневой жидкости, например, провоспалительных цитокинов [24].

По данным G. Avila-Ortiz (2022), гиперактивный фенотип, при котором может сосуществовать повышенный фагоцитоз и дегрануляция, а также более высокая продукция активных форм кислорода, включает активацию провоспалительных цитокинов как пародонте, так и в системном кровотоке, а само по себе воспаление пародонта только способствует усилению врожденного иммунного ответа [151]. Эти локально продуцируемые цитокины могут диффундировать за границы пародонта, достигая системного кровообращения, тем самым закрепляя генерализованное воспалительное состояние и способствуя дальнейшей хронизации воспаления.

По данным И.В.Фирсовой (2023) при подготовке к стоматологическим ортопедическим вмешательствам у пациентов с воспалением пародонта крайне важна клиничко-цитологическая диагностика хронизации и генерализации воспаления пародонтальных тканей, как залог успеха всего предстоящего лечения [120].

Таким образом, оценивая важность роли микроорганизмов в возникновении и развитии воспаления в пародонте, не менее важным представляется значение способности тканей к структурному ремоделированию с восстановлением межклеточной коммуникации, нарушенной деятельностью микробных ассоциаций. Не менее важным является обеспечение ремоделирования эпителия десны и альвеолярной кости за счет блокирования локально продуцируемых цитокинов, как за счет усиления роли эндотелиального барьера в слизистой оболочке полости рта, так и за счет удержания границы между пародонтальным карманом и зубом в его физиологических границах. Такое равновесие может обеспечить использование новых современных методов терапии и профилактики воспалительных заболеваний пародонта.

1.3. Современные взгляды на возможность снижения выраженности хронического воспаления в пародонте

Как отмечено выше, при хроническом пародонтите происходит вовлечение в патогенный процесс многих органов и систем, поэтому профилактика пародонтита имеет важное значение для здоровья и обеспечения качества жизни. Специфические пародонтальные патогены стимулируют и запускают развитие системного воспалительного заболевания, приводящего к дисбактериозу микробиома, вызывающего аномальное изобилие пародонтальных патогенов в полости рта [61, 177, 210]. Эти же оральные патогены способны вызывать заболевания, не связанные с ротовой полостью, поэтому в первую очередь они являются мишенями для терапевтического вмешательства, зачастую, посредством схем перепрофилирования лекарств [40, 72, 223]. Наличие пародонтальных патогенов некоторые авторы рекомендуют использовать в качестве диагностического маркера для прогнозирования предрасположенности к заболеваниям, не связанным с ротовой полостью [19, 50, 204].

В частности, Г.Е. Леонов (2023) рекомендует учитывать особенности микробиома ротовой полости при хроническом пародонтите в зависимости от наличия у пациента тех или иных соматических заболеваний [69].

Уменьшение хронического воспаления является первой задачей при лечении пациентов с хроническим пародонтитом и связанными с ним заболеваниями [66, 190].

Существующие методы терапии хронического пародонтита направлены на купирование воспалительных проявлений как местного, так и системного характера. К первым можно отнести средства для борьбы с проявлениями воспаления и с патологическими микроорганизмами, жизнедеятельность которых обеспечивает гиперемия, отек, зубной над- и поддесневой налет, подвижность зубов, гнойное отделяемое из пародонтальных карманов. Ко вторым следует отнести средства для борьбы с резорбцией межальвеолярных костных перегородок, сохранением плотности костной ткани и сохранением целостности зубных рядов.

Е.А. Калинина (2023) сообщает об успешном использовании гипоксена в практике хирургического лечения с использованием методов направленной регенерации костной ткани у пациентов с хроническим воспалением пародонтальных тканей и генерализованным пародонтитом [53].

По данным N. Peddis (2019) для лечения хронического пародонтита показаны тетрациклины, которые оказывают важное терапевтическое воздействие на сохранение альвеолярной кости, купирование воспаления и апоптоз при экспериментальном пародонтите [216].

Так, J.-Y. Hong (20219) и его сотрудники провели исследование эффектов комбинации витаминов С и Е, а также некоторых ферментов на воспаление пародонта у пациентов с ХГП. Авторы получили подтверждение лечебной эффективности такого подхода [186].

По данным G. Hajishengallis (2020) терапия, сочетающая противовоспалительные и антиоксидантные средства, показала действенные эффекты при лечении хронического пародонтита в клинических испытаниях [182].

Авторский коллектив во главе с N. Aida (2023) сообщает, что другие биологические препараты, используемые в качестве новых терапевтических модулей, включают молекулы, способные запускать рецепторы миелоидных клеток, поскольку эти клетки, как известно, участвуют в патогенном воспалении [189].

Как обнаружил в своем исследовании С.М. Díaz (2020), опосредованный апоптоз в клетках периодонтальной связки человека посредством активации ауторегулирующих сил снижает уровень воспаления, а также, что может быть использовано при диагностике риска развития окислительного стресса как при патологии миокарда, так и пародонта [169].

D.J.R. Gusman (2019) обнаружил, что некоторые противоопухолевые агенты способны усугублять воспаление пародонта и негативно воздействовать на ткани пародонтального комплекса, вызывая резорбцию альвеолярной кости на экспериментальных моделях [181].

С.В. Орлова (2023) сообщает о перспективе использования препаратов мелатонина при лечении воспалительных заболеваний пародонта, особенно при хронических его формах [86].

Ряд авторов настоятельно рекомендуют при подборе адекватной терапии хронического пародонтита учитывать не только агрессивность пародонтопатогенных микроорганизмов, приводящих к прогрессированию воспаления в пародонте, но и роль иммунологических сил организма, способных блокировать такие исходы как непосредственно, посредством слизистого барьера, так и на системном уровне.

1.4. Роль иммунных факторов в патогенезе воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта

Хорошо известно, что при иммунизации через слизистые оболочки индуцируется системный и в значительной степени, локальный иммунные ответы [13, 109, 200]. Сегодня наиболее хорошо исследованными являются те иммунные реакции, которые происходят непосредственно в собственно самой слизистой оболочке верхних дыхательных путей [108].

Поскольку слизистая оболочка полости рта (СОПР) является особой зоной тканей, постоянно подвергающейся атакам разнообразных аллергенов и антигенов, исследованию ее реакций посвящено немало работ, однако, четкого ответа на вопрос, какую роль играют те или иные группы клеток, так и не получено. По некоторым данным, ведущую роль в формировании защитных реакций в полости рта играют дендритные клетки (ДК) или антигенные (АПК). Как показал в своей работе R. Dal-Fabbro (2019), доля наличия дендритных клеток в тканях (например, в слизистой оболочке полости рта) регулируется за счет выработки адгезивных молекул, которые, в свою очередь, экспрессируются цитокинами в ответ на аллергены, поступающие извне организма [168].

По данным M. Baeza (2020), при фиксации бактерий на поверхности слизистой оболочки полости рта, липополисахариды могут индуцировать

выработку и превращение к зоне проникновения клеток Лангерганса (КЛ), которые вполне способны к нейтрализации эндотоксина [152].

По другим сведениям, полученным Е.В. Ипполитовым (2016), небольшая часть КЛ способна пролиферировать сама по себе, поскольку основная масса этих клеток постепенно переходит из слизистой оболочки в подслизистый слой [50], поэтому некоторыми учеными уточнены вопросы Т-клеточного иммунного ответа именно при аллергии [36, 54, 108, 122].

По мнению А.М. Ковалевского (2016), ответ иммунной системы зависит от типа эндотоксина и собственно, состояния иммунной системы макроорганизма на момент начала инвазии [61]. Иммунный ответ, регулируемый цитокинами, формируется в основном, на внеклеточные атаки, ответ на антитела и растворимые антигены происходит, в свою очередь, преимущественно на внеклеточном уровне.

Существует отличная точка зрения, например, у К. Bunte (2019), который считает, что интраэпителиальные лимфоциты, способные распознать и разрушить внутриклеточного представителя антигенов, после чего они же выделяют цитокины, регулирующие рост эпителиальных клеток, могут с тем же успехом атаковать и самого возбудителя, в том числе собственную эпителиальную клетку в критическом стрессовом состоянии [161].

Изучению роли иммунокомпетентных клеток собственно слизистой оболочки полости рта посвящено немало научных статей, причем особое значение в защите целостности и иммунологической чистоты слизистых оболочек отводится иммуноглобулину А (sIgA) секреторной природы [130]. В частности, при обострении хронического пародонтита при наблюдении выборки на протяжении 2 лет Л.П. Герасимова (2016), исследуя иммунный состав ротовой жидкости у 86 пациентов, обнаружила снижение общего уровня sIgA [27].

Г.Т. Ермуханова и соавт. (2015) наблюдали достоверное увеличение sIgA в слюне больных хроническим пародонтитом и катаральным гингивитом [39]. По мнению авторов, иммунологический ответ слизистой оболочки полости рта при хроническом воспалении тканей пародонта формируется в результате взаимодействия различных типов иммунокомпетентных клеток и патогенов.

Как считает Е.Г. Моисеева (2008), наиболее типичные патогены, такие как бактерии, вирусы или грибы, попадают в ткани пародонта через слизистую оболочку полости рта, где в ответ на вход патогена, иммунная система слизистой оболочки полости рта активируется и начинает выделять различные медиаторы воспаления, такие как цитокины и хемокины, что вызывает воспаление и привлекает иммунocyты к очагу проникновения инфекции [79].

По данным В.Ф. Михальченко (2015) большинство вновь прибывших к месту воспаления иммунокомпетентных клеток (макрофаги, дендритные клетки и лимфоциты) активируются и немедленно начинают поглощать флагогены и уничтожать патогены, причем лимфоциты параллельно вырабатывают мощные антитела против внедрившихся патогенов [78].

Все вышеописанные процессы в совокупности и формируют специфический иммунологический ответ. В свою очередь, активированные таким образом лимфоциты выделяют цитокины, которые усиливают воспаление и привлекают больше иммунокомпетентных клеток к месту инфекции. Если к данному моменту иммунологического ответа организма воспаление не контролируется или не устраняется, оно может стать хроническим. Хроническое воспаление приводит к повреждению тканей пародонта и развитию хронического пародонтита.

А.Г. Пономаревой (2013) на основании анализа роли цитокиновой сети при ХГП разработана цитокинотерапевтическая теория восстановления утраченного баланса иммунной системы при генерализованном пародонтите [93].

Э.О. Исаков (2022) и D. Pietropaoli (2020) независимо друг от друга на экспертном уровне обсуждали роль генетически обусловленных уязвимостей населения развитию и прогрессированию воспаления при пародонтите на основе анализа активности плейотропного противовоспалительного инетрелейкина, цитокина ИЛ-1 [51, 219].

Группой авторов во главе с D.E. Ramadan (2020), получено сообщение о ведущей роли инетрелейкина в высвобождении ИЛ-1 и стимулировании генерализации воспалительного процесса в пародонте [224].

Исследование же С.В. Крайнова с соавторами (2018), наоборот, не выявили различий между уровнями цитокинов различных иммунных профилей на системном уровне. При этом авторы указали на увеличение частоты обнаружения высоких уровней интерлейкина 6 и гамма-интерферонов непосредственно в тканях пародонта, т.е. на местном уровне [60].

Некоторые исследования, например, Э.Ф. Галлиулиной (2017), выделяют важность оценки фагоцитирующей способности иммунокомпетентных клеток, реализуемой при проникновении патогенных антигенов сквозь слизистую оболочку полости рта путем поглощения и уничтожения патогенов, а также усиления воспаления и привлечения других иммунокомпетентных клеток к месту инфекции, то есть определения показателей местных расстройств, как наиболее присущих такому заболеванию, как хронический пародонтит [23].

W. Liu (2020) ссылается на определенные трудности определения иммунологического статуса собственно слизистой оболочки в исследуемых средах, поскольку наиболее иммунокомпетентные клетки при попадании в ротовую или/и десневую жидкость становятся чувствительны к протеолитическим свойствам микроорганизмов вырабатывать ферменты, расщепляющие коллаген, составляющий основу круговой связки зуба [203].

По данным Л.Ю. Островской (2017) продукция иммуноглобулина А начинается на локальном и продолжается уже на системном уровнях. По мнению автора, именно эти антитела представляют собой результат иммунологической реакции, поэтому определение титров секреторных антител и их медиаторов не позволяет произвести четкий вывод о прогрессировании или наоборот, о снижении интенсивности иммунологических процессов [87].

Следует отметить, что иммунциты слизистой оболочки полости рта включают в себя различные типы клеток, это и лимфоциты, и макрофаги, и дендритные клетки [113]. По мнению Т.Н. Шаймарданова (2017), они играют первостепенную роль в работе иммунной системы организма, обеспечивая защиту последнего от инфекций и других патогенов [129]. В контексте хронического пародонтита, иммунциты как правило, имеют как

положительное, так и отрицательное значение, поскольку, с одной стороны, они помогают бороться с оппортунистической инфекцией, вызывающей пародонтит, и могут способствовать восстановлению тканей, а с другой стороны, при хроническом воспалении тканей пародонта, иммунocyты могут стать чрезмерно активными и вызвать повреждение тканей, что усугубляет течение заболевания [33, 108]. Так, например, макрофаги могут выделять цитокины, которые стимулируют воспалительный процесс и способствуют разрушению тканей пародонта, а лимфоциты также могут участвовать в воспалительном процессе в пародонтальных тканях, вызывая активацию других иммунных клеток и усиливая воспаление, распространяющееся на опорные и удерживающие ткани пародонта – круговую связку зуба и альвеолярную кость. Таким образом, иммунocyты играют важную роль в патогенезе хронического пародонтита, как в борьбе с инфекцией, так и в поддержании и усилении воспалительного процесса.

В.И. Шинкевич и И.П. Кайдашев (2012) продемонстрировали, что иммунокомпетентные клетки из зоны воспаления тканей пародонта способны продуцировать лейкоцитарные антигены, интерлейкины, факторы некроза опухолей и, таким образом, способствовать иммунной дезактивации системы антиген-антитело, становясь инициаторами процесса ремоделирования разрушенной воспалением альвеолярной кости [130].

На примере полученных экспериментальных моделей некоторыми авторами выдвигаются гипотезы о пересмотре роли иммунной системы на местном (локальном) уровне, например, на уровне собственно слизистой оболочки полости рта [6, 129, 205]. L.M. Saddox с соавторами (2021) выявили новые свойства т-лимфоцитов (включая хелперов), обеспечивающие их «лидерство» в сравнении с другими иммунокомпетентными клетками воспаленного пародонта (например, с полиморфноядерными лейкоцитами) и предполагают ведущее значение т-лимфоцитов при инициации иммунного ответа при воспалении в пародонтальных тканях (в основном, за счет выработки лейкоцитарных антигенов, интерлейкинов, факторов некроза опухолей), особенно, в условиях его хронизации и генерализации [231].

Исследования О.А. Яновой (2017) также доказали значение т-лимфоцитов в выработке провоспалительных цитокинов (лейкоцитарных антигенов, интерлейкинов, факторов некроза опухолей) [141]. Детальное изучение клеточных индукторов иммунитета, локализованных в слизистой оболочке, позволяет прогнозировать исход заболевания задолго до его генерализации и хронизации, что способствует ранней диагностике и предотвращению разрушения питающих опорных пародонтальных тканей, удерживающих зуб.

Так, R. Aquino-Martinez с соавторами (2021), при изучении роли мономерного трансмембранного гликопротеина надсемейства Ig (CD4+) в функционировании нейтрофилов и макрофагов при пародонтите пришли к выводу о том, что именно CD4+ по сравнению с другими иммунокомпетентными клетками слизистой оболочки полости рта, несут наиболее серьезную нагрузку в обеспечении иммунной защиты пародонта [149].

По мнению К. TJurdziński (2020), полученные данные проведенного исследования, позволяют более уверенно прогнозировать исход такого тяжелого заболевания, каким является хронический генерализованный пародонтит [193]. А по мнению Ш.Ш. Шодиевой (2015), исследование иммунного статуса ротовой жидкости наравне с содержимым зубодесневого кармана и биоптатами десен при ХГП приобретает характер не возможного, а необходимого предварительного исследования каждого стоматологического пациента при определении тактики предстоящей терапии [135].

1.5. Особенности клинических проявлений хронического пародонтита у пациентов с сопутствующим остеопорозом

Основываясь на доказательствах ведущей роли иммунологических процессов в нарушении остеоиндукции при остеопорозе, Е.М.Молчанова (2022) относит остеопороз к группе хронических иммуноиндуцированных заболеваний [76]. Широко известная в научных кругах методика получения экспериментального остеопороза на животных с использованием

глюкокортикоидов и/или проведения овариоэктомии позволяет изучать взаимосвязь между системным остеопоротическим повреждением костной ткани и развитием периимплантатного воспаления [18, 68, 143, 175, 235].

По мнению М. Baeza (2020), проявление остеопороза в виде потери костной массы напрямую зависит от уровня гормонального фона (например, у женщин в постменопаузальном возрасте). По данным автора, данное явление характеризуется значительным уменьшением продуцирования фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Ряд авторов связывает такие явления с возникновением и прогрессированием воспаления в пародонтальной и/или периимплантатной областях челюстной кости [16, 152, 188].

В работе М. Bernal (2018), посвященной изучению проявлений системного остеопороза верхней и нижней челюстей, приводятся данные о том, что атрофия костной ткани при остеопорозе в первую очередь затрагивает верхне- и нижнечелюстные альвеолярные отростки [156].

Участие оксидативного стресса в формировании деструкции костной ткани, характерной для клинической картины как остеопороза, так и пародонтита, несмотря на то, что остеопороз не имеет воспалительных проявлений, а пародонтит обязательно сопровождается воспалением, отмечают в своем исследовании R. Dal-Fabbro (2019) [168].

Нарушения минерального обмена, сопровождающее развитие периимплантита, проявляются снижением концентрации кальция, фосфора и магния в сыворотке крови, что, по мнению Л.В.Ганковской с соавторами (2015) приводит к развитию системных нарушений физиологической репарации костной ткани [25].

В.А.Григорян с соавторами (2019) отмечают схожесть течения остеопороза и периимплантита, обусловленных влиянием белка склеростина на угнетение физиологической и репаративной регенерации костной ткани и описывает возможность применения моноклональных антител к склеростину в качестве терапии периимплантита, развившегося на фоне остеопороза [31].

Другими диагностически значимыми маркерами, сходными для течения периимплантита и остеопороза, по данным Е.Т.Домановой (2017), являются С-терминальный телопептид коллагена 1 типа и 25-гидроксикальциферол [36].

Согласно данным, полученным Е.В. Ипполитовым (2016), остеорезорбция при периимплантите, развивающемся на фоне остеопороза, характеризуется значительным увеличением содержания в десневой жидкости катепсина К и кислой фосфатазы по сравнению с течением неосложненного остеопорозом периимплантита [50].

В работах некоторых исследователей приводятся аргументы существования характерных различий течения воспалительных процессов в периимплантатных тканях у людей молодого и пожилого возраста, проявляющихся ухудшением реактивности тканевого иммунитета у пожилых пациентов вследствие ухудшения гигиены полости рта или иммуносенесценции – возрастного изменения иммунной системы, сопровождающегося снижением ее эффективности [114, 148, 153, 201, 233].

G. Dahlen (2019), помимо вышеперечисленных факторов риска развития воспаления пародонтальных тканей, отмечает влияние системных возрастных заболеваний и прием характерных лекарственных препаратов на состояние здоровья пациентов [167].

J. Hirschfeld (2019) в своем исследовании, посвященном поиску взаимосвязи между генами, опосредующими одновременное возникновение пародонтита и старения, обнаружил, что гены MАРТ и ALOX5AP являются основными дифференциально экспрессируемыми генами, отвечающими за развитие пародонтита [185].

Взаимосвязь остеопоротических нарушений метаболизма костной ткани и угнетения местного иммунитета, приводящее к ухудшению течения воспаления в пародонтальной области и закономерному снижению скорости процессов остеоинтеграции имплантата, описана в работе Y. Jockel-Schneider (2021). Автор отмечает наличие обоюдного влияния остеобластических процессов и поддержания иммунобиологического гомеостаза на течение и характер процессов деструкции кости при пародонтите, осложненном остеопорозом [192].

Наличие атрофических изменений альвеолярной кости на фоне остеопороза или других остеодегенеративных заболеваний приводит, по данным А.И. Грудянова (2022), к невозможности успешной терапии и допустима только после увеличения объема альвеолярной кости, которую автор рекомендует сочетать с использованием препарата на основе антимикробных пептидов и цитокинов [33].

По мнению J. Li (2020), несмотря на генетическую детерминированность скорости и полноценности регенерации костной ткани, а также наличие наследственной предрасположенности к остеопорозу, прием витамина D хотя бы в минимальной дозе, приводит к активации остеогенеза при пародонтите, осложненном остеопорозом [201].

Несомненная схожесть механизмов реорганизации костной ткани при пародонтите средней и тяжелой степени и остеопорозе подтверждается многочисленными исследованиями.

Так, F. Saccarelli (2019) считает, что в случае пародонтита средней и тяжелой степени происходит разрушение костной ткани вокруг зубов из-за воспаления в пародонтальных тканях, что неизбежно приводит к ускоренной резорбции костной ткани и снижению скорости образования ремоделированной кости, а сама нативная костная ткань становится менее плотной и устойчивой, приводит к потере зубов [163].

Проводя параллели между пародонтитом и остеопорозом, I.S. Gomes-Filho (2020), приводит данные об уменьшении плотности костной ткани пациентов с пародонтитом, начиная уже со средней степени тяжести, что делает ее более хрупкой и подверженной переломам. По мнению автора, при остеопорозе у этих же пациентов увеличивается активность остеокластов – клеток, отвечающих за разрушение костной ткани, и уменьшается активность остеобластов – клеток, отвечающих за ее создание [177].

Как показывает анализ литературы зарубежных и отечественных авторов, для организации репаративной регенерации альвеолярной костной ткани при пародонтите и остеопорозе используются различные методы лечения, такие как

прием лекарственных препаратов, увеличение физической активности, специальная диета и другие меры, направленные на интенсификацию обмена веществ и укрепление костной ткани [2.16, 44, 79, 103, 151, 180, 229].

По мнению Е.А. Калининой (2023), несостоятельность альвеолярной кости, отмечаемая исследователями при остеопоротических процессах, способствует более быстрому формированию воспалительно-дистрофических изменений в пародонте и усугубляет течение пародонтита, что подтверждается однотипными клинико-лабораторными проявлениями остеопороза и деструктивного воспаления пародонтальных тканей [53].

Остеопороз может стать причиной невозможности проведения адекватной терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести, поэтому новыми перспективными направлениями исследований является поиск терапии для одновременного лечения этих заболеваний и новые методики своевременного обнаружения системной несостоятельности костной ткани. огромным подспорьем в данной научной работе могут стать результаты исследования роли местных факторов иммунной защиты и их целевой использование при проведении лечебных мероприятий с учетом исходного иммунного статуса каждого пациента.

Резюме

Подводя промежуточные итоги по данным анализа наиболее близких к рассматриваемой тематике отечественной и зарубежной научной литературы, обоснованным представляется следующее заключение. Подавляющее количество источников информации об этиологии, пато- и иммуногенезе хронического воспаления пародонтальных тканей, посвящена прежде всего актуальным и наиболее эффективным методам диагностики и лечения патологии. Детальному изучению нерешенных проблем этиопатогенеза хронического пародонтита посвящено меньшинство рассмотренных научных исследований.

Исследователями в последние годы детально изучена распространенность воспалительных патологий пародонта. Также подробно раскрыты особенности популяционного, возрастного, профессионального, социального и даже регионального аспектов поражения хроническим генерализованным пародонтитом различных групп населения. Несмотря на проведенные изыскания, следует отметить, что прогрессирующее в популяциях данной патологии тенденции к снижению не имеет.

Имеющиеся данные свидетельствуют о ведущей роли иммунокомпетентных клеток и других плюрипотентных клеток в развитии и прогрессировании клеточного ответа на повреждение слизистой оболочки при развитии хронического воспаления. Компетентные клетки слизистой полости рта вступают в контакт с антигеном первыми, формируя силу и обозначая вектор применения иммунного ответа при купировании воспалительных проявлений. Подобный местный иммунологический ответ в условиях воспаленных тканей пародонтального комплекса приобретает ведущее значение, однако роль данных иммунологических реакций в формировании иммунной и бактериологической защиты слизистой оболочки до конца не ясна: дискуссионным остается проблема роли иммунокомпетентных клеток стромы десны и собственно слизистой оболочки в развитии и прогрессировании хронического воспаления пародонта.

Современные иммуногистохимические методы исследования широко применяются при детальном описании патофизиологических реакций организма. В частности, иммуногистохимический метод исследования, разработанный в середине прошлого века, в настоящее время подвергся серьезному апгрейду и сегодня это – ведущий метод идентификации антигенов в тканевых и клеточных зонах их выявления. Данному методу присуща высокая специфичность, что позволяет верифицировать чужеродные клетки с высокой степенью надежности и точности.

Изучению иммунологических особенностей защитного аппарата слизистой оболочки полости рта посвящено достаточно много внимания: от

установления роли системных клеточных элементов локального иммунитета, до определения роли конкретных иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки полости рта в развитии прогрессировании хронического воспаления в пародонте. Некоторыми исследователями роль местного иммунитета в этиопатогенезе пародонтита признана ключевой. Следует отметить отдельный положительный опыт терапевтического влияния на элементы местного иммунитета, осуществляемый с профилактической и лечебной целью.

Обработка исследованной литературы показала, что взаимодействия между элементами слизистой оболочки полости рта и макроорганизмом достаточно сложные. Их сложность определяется взаимосвязями, формируемыми под давлением внешних и внутренних этиопатогенетических факторов. При исследовании исходного статуса невоспаленной слизистой оболочки полости рта, врачи-исследователи могут получить очень важную информацию о роли выявленного в ходе обследования воспалительно-патологического процесса на прогрессирование пародонтита, поскольку некоторые общие заболевания организма могут сопровождаться такими же патологическими изменениями в слизистой оболочке, что и при хроническом генерализованном пародонтите.

Стоит отметить, что в исследованной научной литературе выявлены только немногочисленные отрывочные данные о роли иммунокомпетентных клеток (CD3, 4, 8, 20, а также гамма/дельта-позитивных клеток) в пародонте при хроническом воспалении, что не способствует полноценному восприятию и формированию полного представления об этио- и иммунопатогенезе хронического пародонтита, поэтому предопределяет своевременность и важность проведенного исследования.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной в научном исследовании цели и выполнении соответствующих научных задач, использованы клинические и экспериментальные подходы в виде комплексного клинико-лабораторного, биохимического, гистохимического и клинического исследования, а также авторские методы экспериментального моделирования на живых объектах (крысы, овцы). Данные инновации опытно-конструкторской части исследования стали основой для выводов, позволивших обосновать и апробировать в клинике новые подходы к терапии воспаления пародонта и предложить практические рекомендации для отечественного здравоохранения.

2.1. Общая характеристика проведенных исследований

Все клинические исследования проводились в период с 2014 по 2023 годы у 154 пациентов (118 – основная группа и 36 – контрольная) с воспалительными заболеваниями пародонта на базе стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Экспериментальные исследования проведены на базе специализированной клиники с виварием ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и в региональном научно-диагностическом и лечебно-ветеринарном центре на базе факультета ветеринарной медицины Ставропольского государственного аграрного университета.

Использованные результаты лабораторных исследований получены при работе на базе специализированных лабораторий Ставропольского государственного аграрного университета и научных мощностях кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Дизайн исследования представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Дизайн проведенных экспериментальных, клинических и лабораторных исследований

| Объект исследования | Наименование исследований, проведенных по проблеме научной работы | Кол-во |
|--|---|--------|
| Экспериментальные исследования | | |
| Крысы | Разработка экспериментальной модели пародонтита различной степени тяжести | 140 |
| Овцы | Разработка экспериментальной модели пародонтита | 8 |
| Овцы | Разработка экспериментальной модели остеопороза | 14 |
| Крысы | Экспериментальная оценка эффективности комплексной терапии пародонтита различной степени тяжести с использованием ИГ и ГГХС | 140 |
| Всего: | | 304 |
| Лабораторные исследования | | |
| Крысы, овцы | Биохимические, иммуногистохимические, иммунологические, гистологические исследования | 2455 |
| Всего: | | 2455 |
| Клинические исследования | | |
| Больные с пародонтитом | Терапия традиционными средствами (контрольная группа) | 36 |
| Больные с пародонтитом | Терапия традиционными средствами + ИГ и ГГХС (основная группа) | 118 |
| Всего: | | 154 |
| Рентгенологические исследования | | |
| Больные с пародонтитом | Компьютерная томография, радиовизиография, обзорное рентгенологическое исследование, контроль на этапах экспериментального исследования | 426 |
| Всего: | | 426 |
| Статистические исследования | | |
| Цифровые результаты исследований | Однофакторный дисперсионный анализ, критерий множественных сравнений Ньюмена-Кейсла, критерия Краскела-Уоллиса, г-критерий Спирмена. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Кластерный, дисперсионный и факторный анализы для программы STATISTICA-2016 | 1398 |
| Всего: | | 1094 |

2.2. Материалы и методы экспериментальной части исследования

2.2.1. Разработка экспериментальной модели пародонтита у крыс

При создании экспериментальной модели пародонтита все животные разделены на 5 групп: 3 основные (по 30 животных в каждой), контрольную (интактные животные, 20 крыс) и группу сравнения (30 животных). Методика создания модели защищена патентом РФ на изобретение № 2676649 [90].

2.2.2. Разработка экспериментальной модели пародонтита у овец

Для создания экспериментальной модели пародонтита отобрано 8 овец, разделенных на 2 равные группы (по 4 животных в каждой): основную и контрольную. Методика создания модели защищена патентом РФ на изобретение № 2676649 [90].

2.2.3. Разработка экспериментальной модели остеопороза у овец

Исследование проведено на 14 взрослых овцах Северо-Кавказской породы. Методика создания модели защищена патентом РФ на изобретение № 2676658 [91].

2.2.4. Экспериментальная оценка эффективности комплексной терапии пародонтита различной степени тяжести с использованием иммуномодулятора гепона, глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата

Экспериментальную оценку эффективности комплексной терапии пародонтита различной степени тяжести с использованием иммуномодулятора Гепона (ИГ) в сочетании с глюкозамина гидрохлоридом и хондроитина сульфатом (ГГХС) проводили на предварительно смоделированных экспериментальных моделях пародонтита различной степени тяжести у крыс собственной разработки (см. раздел 2.2.1).

Всего в данной части эксперимента задействовали 140 животных. Животных разделили на следующие группы: 1-я группа – интактные животные

(10 крыс); 2-я группа – животные с экспериментальным ХГПЛС (20 крыс); 3-я – животные с экспериментальным ХГПЛС, которым ежедневно орошали полость рта 0,02 % раствором ИГ и вводили перорально водный раствор ГГХС (Theraflex®, Sagemel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 крыс); 4 группа – животные с ХГПСС (20 крыс); 5 группа – животные с ХГПСС, которым ежедневно орошали полость рта 0,02 % раствором иммуномодулятора Гепон и вводили перорально водный раствор ГГХС (Theraflex®, Sagemel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 крыс); 6 группа – животные с экспериментальным ХГПТС (20 крыс); 7 группа – животные с экспериментальным ХГПТС, которым ежедневно орошали полость рта 0,02 % раствором иммуномодулятора Гепон и перорально вводили водный раствор ГГХС (Theraflex®, Sagemel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 крыс).

Длительность эксперимента составляла 90 суток в каждой группе: 60 суток отводилось на моделирование патологии и 30 суток – на ее лечение.

Животных выводили из эксперимента передозировкой эфира.

Все экспериментальные исследования проводились в полном соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009), с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), в соответствии с международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003), и положительным заключением этического комитета в условиях вивария на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2.3. Материалы и методы лабораторной части исследований (биохимические, иммуногистохимические, гистологические)

Для исследования кальций-фосфорного обмена определяли суточную экскрецию кальция и фосфора с мочой. Содержание кальция определяли в суточной моче методом И. Гринблатта и С. Хартмана (1985). Определение неорганического фосфора в суточной моче проводили по методу О.А. Боданского (1978). Определение неорганического фосфора в сыворотке крови проводили с ванаат-молибденовым реактивом по Пулсу в модификации В.Ф. Коромыслова и Л.А. Кудрявцевой (1991). Экскрецию свободного оксипролина в суточной моче проводили по методу Неймана и Логана в модификации П.Н. Шараева (2002), фракции гидроксипролина в сыворотке крови определяли по методу Н. Stegemann (1965).

Исследование гистологических срезов, а также показателей клеточного и гуморального иммунитета у экспериментальных животных проводили сразу после моделирования патологии и после 30-дневного лечения с использованием ИГ и ГГХС с использованием лабораторного оборудования (рисунок 2.1).

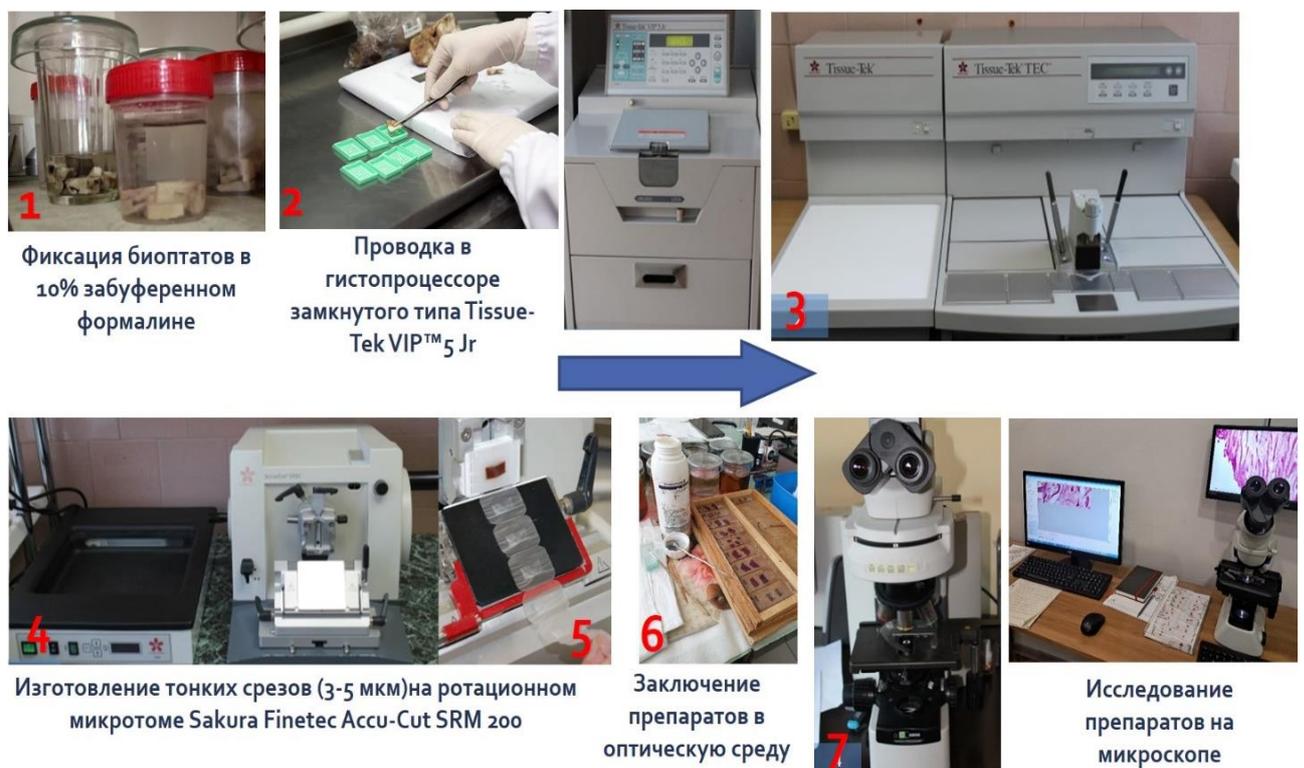


Рисунок 2.1 – На этапах гистологического исследования

Для детального исследования биоптатов слизистой оболочки и пародонта использовали иммуногистохимический метод. С целью оценки роли и значения субпопуляционных маркеров иммунокомпетентных клеток, а также их количества, локализации и признаков активности, определяли интенсивность реакции на CD3, CD4, CD8, CD20, CD16 и CD56-антигенов иммунокомпетентных клеток (включая цепи Т-клеточного рецептора лимфоцитов) в собственно слизистой оболочке полости рта и тканях пародонта с учетом имеющихся наработок в данной области [5, 79, 94, 131, 143]. При выполнении корреляционного анализа результатов исследования иммунологических клеток придерживались принцип подбора сопоставляемых пар исследуемых признаков по В.И. Шинкевич (2005) [130].

Общая схема подготовки образцов тканей состояла в следующем: ткань фиксировали в забуференном формалине, далее дегидратировали в спиртах восходящей концентрации и погружали в парафин. Для получения криостатного среза парблок с парафиновой вложки с тканью помещают в криостат, где парафиновый блок замораживали при температуре в диапазоне от -80 до -160 °С, затем производили срезы ткани с помощью санного (автоматического) микротомата. Подготовка стеклянные носителей среза заключалась в нанесении сначала тонкого слоя полилизина или глицерина, для лучшей прилипаемости, после чего исследуемые срезы эпителиальных тканей переносили на стекла и сушили в течение 12 при температуре 24 °С. Далее производили иммуногистохимическое окрашивание подготовленных срезов с использованием специфических антител, чувствительных к определенным белкам, с последующим применением различных реагентов для развития цвета и фиксации окрашенных образцов (кислый гемалаун, антрацитовый гелион, йодно-бариевый предатор).

Исследования тканей пародонта проводили на массовых криостатных срезах следующим образом: сразу после выделения биоптатов тканей пародонта их погружали в 3 % раствор дегидрогеназы на 24 часа, затем после отмывки в нейтральном буфере, помещали в пробирку с 5 % карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ), после чего подвергали криозаморозке, далее, по мере готовности оборудования, изготавливали массовые криостатные срезы, толщиной до 5 мкм.

Работу по выделению и идентификации субпопуляционных маркеров иммунокомпетентных клеток производили с использованием непрямого биотин-экстравидин-пероксидазного метода по G.S. Wood и R. Warnke (1981), причем, для дополнительной блокировки, выделяемой при реакции эндогенной пероксидазы, использовали 6 % раствор перекиси водорода. Все ядра клеток дополнительно окрашивали кислым гемалауном П. Майера (для их лучшего контрастирования с окружающими тканями), метиловым зеленым или хроматофином.

Постановку иммуногистохимического анализа (для каждого биоптата) проводили наравне с 2 положительными и 4 негативными контролями для серии срезов. Для каждой пробы проводили параллельную инкубацию с стерильным забуференного физиологического раствора (ЗФР) вместо водно-солевого экстракта пародонта – 0,1 мл. Манипуляции проводили при стерильных условиях. Пробирки с пробами инкубировали 5 суток в термостате при 37 °С. Через 5 суток клетки отмывали ЗФР, готовили цитопрепараты, окрашивали, подсчитывали количество лимфобластов на 100 клеток с помощью микроскопа Olympus BX45 [125].

Определение уровня цитокинов осуществляли с помощью метода иммуноферментного анализа с учетом представительства каждой группы иммунокомпетентных клеток, а также наличия ферментов – маркеров воспаления (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Схема исследуемого клеточного состава, ферментов и сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта

Окраску срезов проводили гематоксилином и эозином по Акимченко и Массону. Для выявления антигенов в клетках тканей проводили ИГХ с использованием антител: моноклональные антитела к виментину (V9), к α -гладкомышечному актину – α -SMA (1A4), к CD34 (QEnd/10), к эпителиальному мембранному антигену (Анти-ЕМА, Е29) (SpringBioScience, США). Проведение иммуногистохимических реакций проводили на парафиновых срезах с применением высокочувствительной системы визуализации Revealbiotin-freepolyvalent DAB (SpringBioScience, США). Интенсивность ИГХ в каждом препарате контролировали под микроскопом.

Микроскопическое изучение срезов производили на цифровом микроскопе Olympus BX45 (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Лабораторное оборудование: а – гибридайзер ThermoBrite (программируемая система для автоматического выполнения денатурации и гибридизации); б – цифровой микроскоп со встроенным фотоаппаратом Olympus BX45

Все наименования гистологических структурных частей и образований ЗАК даны по международной номенклатуре TerminologiaHistologica (2009).

Для морфометрических исследований использовали программу Видео-Тест-Морфология 5.1 для Windows.

2.4. Материалы и методы клинической части исследования

Клинические исследования проведены у 154 пациентов (118 – основная группа и 36 – контрольная) с пародонтитом различной степени тяжести в возрасте от 22 до 67 лет. Распределение пациентов в зависимости от пола и поставленного диагноза представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение пациентов ХГП в зависимости от поставленного диагноза

| Клинический диагноз | Всего больных | | | | | |
|---------------------|---------------|------|---------|------|-------|------|
| | Мужчины | | Женщины | | Всего | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| ХГПЛСТ | 25 | 16,2 | 32 | 20,7 | 57 | 37,0 |
| ХГПССТ | 25 | 16,2 | 22 | 14,3 | 47 | 30,5 |
| ХГПТСТ | 29 | 18,8 | 21 | 13,6 | 50 | 32,5 |
| Всего | 79 | 51,3 | 75 | 48,7 | 154 | 100 |

Обследование пациентов проводилось по стандартной схеме, включая сбор жалоб и анамнеза, выявления сопутствующей патологии. Все полученные данные фиксировались в специальных пародонтальных картах пациентов (рисунок 2.4), с информированного письменного согласия которых производились лечебные мероприятия, фотографирование и дополнительные методы обследования (рентгенологические, лабораторные, биохимические, иммунологические).

Комплексный план лечения, назначаемый всем пациентам (и в основной и в контрольной группах) включал в себя: обучение рациональной гигиене полости рта, индивидуальную и профессиональную гигиену полости рта, местные противовоспалительные средства, вектор-терапия, открытый кюретаж, лоскутные операции, рациональное шинирующее протезирование (при необходимости, в основном, у пациентов с ХГПТСТ).

Таким образом, у пациентов контрольной и основной групп обследование и лечение воспалительных заболеваний пародонта являлось одинаковым, но в основной группе (76,6 % пациентов), в отличие от контрольной группы (23,4 % пациентов) назначался дополнительный комплекс терапии (РКТ).

Пародонтальная карта

Дата

Фамилия Имя Дата рождения

Первичное обследование Контрольное обследование Врач

| | 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Подвижность | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Имплантат | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Фуркация | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Кровоточивость при зондировании | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Зубные отложения | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Десневой край | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Глубина зондирования | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Вестибулярно

Орально

| | 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Десневой край | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Глубина зондирования | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Зубные отложения | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Кровоточивость при зондировании | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Фуркация | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Примечания | | | | | | | | | | | | | | | | |

Сред. глубина зондиров. = 0 мм Сред. высота прикреп. = 0 мм 0% Зубные отложения 0% Кровот. при зондир.

Рисунок 2.4 – Пародонтальная карта

Разработанный комплекс терапии включал использование иммуномодулятора Гепона, глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия.

Иммуномодулятор Гепон назначали всем пациентам основной группы в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02 % раствором (утром и вечером) в течение всего курса остеотропной терапии.

Используемые для остеотропной терапии препараты глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия 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 при ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ составляла от 1, 3 и 6 месяцев соответственно.

Индексы оценки состояния пародонта и индексы гигиенического состояния полости рта (характеризуют наличие и степень воспаления): упрощенный индекс

гигиены ОНI-S, индекс РМА в модификации С. Parma (1960), индекс гингивита GI (Loe H., Silness J., 1963), пародонтальный индекс (ПИ, Pussel, 1956), индексы CRITN и CPI, йодное число Свракова (1962), индексы кровоточивости десневой борозды (SBI), по Muhlemann и Son (1971) в модификации Cowell (1975) и десневых сосочков (PBI) по Saxer и Muhlemann (1971).

Индексы деструкции костной ткани (характеризуют интенсивность деструкции альвеолярной кости без учета воспалительного компонента, служат для оценки эффективности остеотропной терапии и стабилизации процесса): индекс обнажения корня (Goldberg, 1976), индекс Fuch (степень деструкции костной ткани в области всех зубов по определяются обзорной рентгенограмме, выражают в баллах). Графическое схематическое изображение использованных индексов и кодов к ним изображено на рисунках 2.5–2.7.

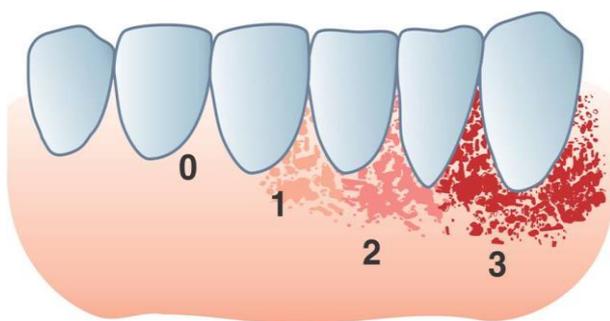


Рисунок 2.5 – Коды оценки индекса РМА

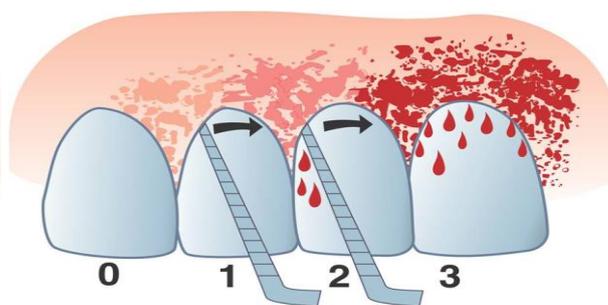


Рисунок 2.6 – Коды оценки индекса GI

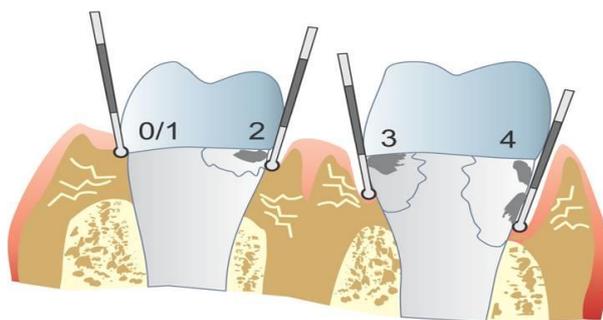


Рисунок 2.7 – Коды оценки индекса CPI

2.5. Материалы и методы рентгенологической части исследований

Рентгенографическое исследование (обзорное и прицельное внутриротовое) выполняли на аппарате «Simens-130» (пр. Германия). В

результате использования компьютерной томографии (аппарат «Planmeca ProMax 3DMax» пр. Финляндии) и радиовизиографии (аппарат «Schick Technologies Inc» пр. США) производили дополнительную оценку структуры и плотности костной ткани, толщину межальвеолярных зубных перегородок и трабекулярный рисунок альвеолярной кости челюсти.

2.6. Материалы и методы статистической обработки данных

Полученные результаты исследования прошли статистическую обработку с применением однофакторного дисперсионного анализа и критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейсла в программе «Primer of Biostatistics 4.03» для MS Windows (США). Параметрические статистические критерии использовали в том случае, когда были известны параметры распределений (среднее и стандартное отклонение), непараметрические статистические критерии использовали, когда данные не соответствовали типичным статистическим распределениям или в случае неизвестных параметров этих распределений. Выбор между параметрическими и непараметрическими критериями зависел от природы данных и выполнения соответствующих предпосылок. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Различия между группами устанавливали с помощью вычисления критерия Краскела-Уоллиса (непараметрическая альтернатива одномерному дисперсионному анализу). Степень взаимовлияния показателей уточняли с помощью непараметрического корреляционного анализа при расчете R-критерия Спирмена. Для статистической систематизации и придания последовательной структурной оценке полученного материала использовали кластерный, дисперсионный и факторный анализы программы Statistica-2020.

ГЛАВА 3.

ОПЫТНО-КОНСТРУКТОРСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ПАРОДОНТИТА И ОСТЕОПОРОЗА, СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПАРОДОНТИТА

3.1. Результаты исследований по обоснованному подбору животных для формирования экспериментальных моделей пародонтита и остеопороза

В процессе подготовки любого научно-экспериментального исследования неизбежно возникает ряд вопросов, от решения которых зависит общий успех и конечный результат.

Перед началом опытно-конструкторской части настоящего научного исследования перед нами стояло несколько важных вопросов:

1. По какому принципу подбирают вид животных для экспериментальных исследований в медицине, в частности, в стоматологии и регенеративной медицине?

2. Какой тип или вид животных лучше всего подойдет для экспериментального исследования регенераторного потенциала нового терапевтического комплекса для лечения пародонтита?

3. Можно ли для этих целей использовать овец?

4. Какие инструменты понадобятся для формирования экспериментальной модели пародонтита и остеопороза?

На большую часть поставленных вопросов ответы нашлись из существующей экспериментальной практики и известного уровня техники.

Что касается первого вопроса, выбор видов животных осуществляется нами в соответствии со следующими принципами:

а) генетическая схожесть, при которой выбираются виды животных, генетически близкие к человеку, для обеспечения возможности проводить более точные аналогии и обеспечиваемость экстраполяцию результатов на человека;

б) этические соображения, где мы учитывали этическую сторону, минимизируя страдания животных и соблюдая соответствующие указания по методам обращения с ними (данный вопрос решен при содействии «Этического комитета»);

в) специфичность исследования, поскольку выбирается вид, наиболее отвечающий конкретным целям исследования, например, вид, обладающий схожей структурой зубов для стоматологических исследований или возможностью обеспечения регенерации тканей челюстно-лицевой области;

г) уровень заболеваемости или возможность моделирования конкретных заболеваний: используются виды, уязвимые к тем же заболеваниям, что и люди, или же которые могут быть смоделированы для достижения требуемых целей исследования.

Таким образом, выбор наиболее подходящего вида животного для экспериментальных исследований в настоящем исследовании представл собой сложную задачу, требующей учёта множества факторов для точности результатов и соблюдения этических норм обращения с животными.

Что касается второго вопроса, то для исследования регенераторного потенциала нового лечебного комплекса для лечения пародонтита, наиболее подходящими видами животных оказались крысы, поскольку они являются популярными моделями для медицинских экспериментов, включая исследования орального здоровья. Кроме того, их относительно небольшой размер и доступность делают их удобным выбором для проведения экспериментов в лаборатории.

Что касается третьего вопроса, то по данным литературы исследования регенераторного потенциала нового средства для лечения пародонтита, использование овец может быть не столь удобным, поскольку их размеры гораздо больше, чем у крыс или мышей, и это может увеличить затраты на их содержание и уход. Кроме этого, эксперименты с овцами могут потребовать больших пространств для содержания и специальных условий обслуживания [104, 199]. Несмотря на это, в некоторых случаях овцы могут быть использованы для дентальных исследований и для формирования остеопороза [91].

Что касается четвертого вопроса, использованное оборудования для оценки плотности костной ткани (рентгеновский сканер/костная биометрия), инструменты для анализа уровня костно-специфических белков и маркеров остеопороза, оборудование для проведения биомеханических тестов на прочность костей, лабораторное оборудование для изучения биологических свойств костной ткани и клеток, такие, как биореакторы и биологические анализаторы подробно описаны в главе «Материалы и методы исследования».

Однако, для формирования экспериментальной модели остеопороза существующие методы хирургической моделировки не подошли, поскольку они не учитывают специфику выбранного типа животного, поэтому потребовались усовершенствования и разработка принципиально новых хирургических инструментов, таких, как хирургическая фреза для бормашины.

3.2. Результаты разработки новых хирургических инструментов для опытно-конструкторских и экспериментальных исследований (хирургическая фреза для бормашины, патент РФ на изобретение № 179972)

Из уровня техники известны существующие хирургические стоматологические боры и фрезы для обработки зубных протезов из акриловой пластмассы, препарирования твердых тканей зуба. Недостатком этих конструкций, является невозможность их использования при работе на кортикальной пластинке челюстных костей экспериментального животного, например, овцы, особенно в условиях ограниченного пространства полости рта из-за возможности травмирования мягких тканей, что противоречит принципам 3R (см. главу 1).

Недостатком всех известных инструментов, используемых для этих целей, является то, что препарирование костной ткани, необходимое для прижизненного забора биоптата для гистологического и иммуногистохимического исследования, невозможно провести без повреждения окружающих мягких тканей.

Задача предлагаемого технического решения – разработка такого хирургического инструмента (хирургической фрезы для бормашины), которая позволит обеспечить равномерный распил кортикальной костной пластинки челюстных костей для эффективного доступа к подлежащим структурам челюстно-лицевой области без повреждения окружающих тканей.

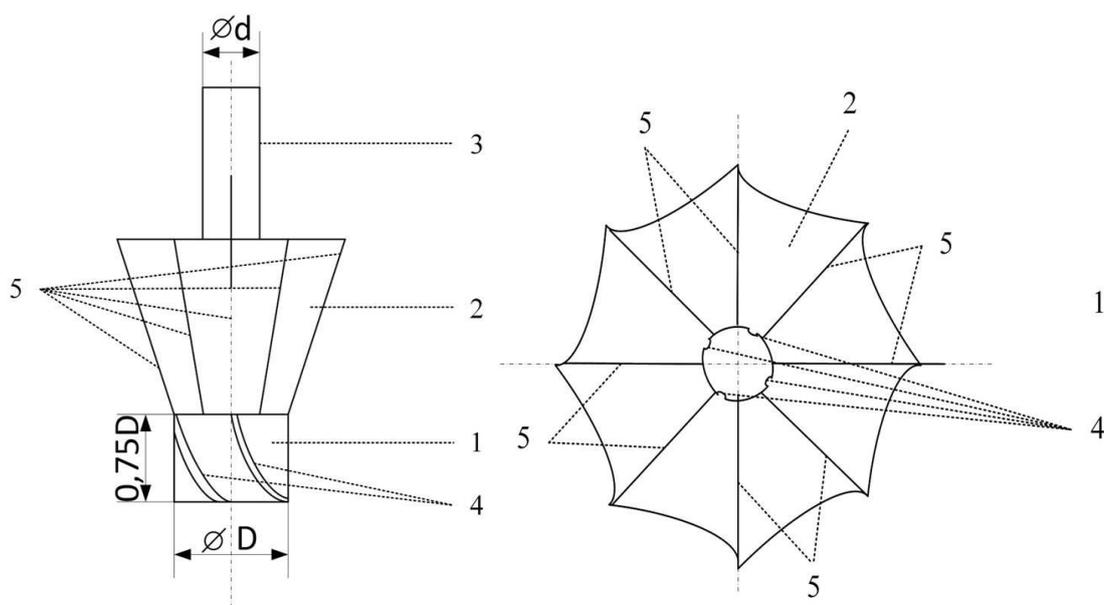
Для решения данных проблем, а также обеспечения индивидуального подхода к подбору инструментария для решения узкоспециальной задачи по хирургическом доступу к челюстным костям после окончания эксперимента по моделированию остеопороза, разработана хирургическая фреза.

На фигурах 1 и 2 изображена схема устройства хирургической фрезы, состоящей из полнотелого цилиндра (1), конуса (2) с хвостовой частью (3) под фиксатор стоматологической бормашины. Вышеназванный полнотелый цилиндр (1), имеющий размер, соответствующий размеру нижнечелюстного канала при отношении высоты цилиндра (1) к его диаметру не более 0,75, снабжённый отводящими бороздами (4), глубиной не более 0,25 по отношению к его диаметру, переходит в усеченный конус (2), расширяющийся в направлении хвостовика (3). Сбоку конуса (2) располагаются радиальные насечки (5), режущие кромки которых сориентированы по ходу конуса в виде восьми рёбер силы (рисунок 3.1). Разработаны три типа фрез в 3, 5, 7 мм диаметром.

Описание метода расчета количественных признаков, выраженных в виде интервалов непрерывно изменяющихся значений параметров, характеризующих отношение высоты цилиндра к его диаметру не более 0,75 и глубину отводящих борозд по отношению к диаметру цилиндра не более 0,25, а также количественного признака, выраженного в виде параметра, единичное значение которого указывает на выполнение рабочей части фрезы с восьмью режущими ребрами.

Для расчета значений параметров указанных диапазонов (0,75 и 0,25) использованы штангенциркуль и микрометр, соответственно, глубину борозд и высоту цилиндра измеряли штангенциркулем, а его диаметр – микрометром.

Методика, используемая для обоснования выбранных значений параметров указанных диапазонов (0,75 и 0,25) заключается в следующем.



Фиг. 1

Фиг. 2

Рисунок 3.1 – Схема устройства хирургической фрезы

Известные технике цилиндры имеют высоту h в 2 раза больше диаметра d , то есть отношение высоты к диаметру составляет 2, но металлический цилиндр для хирургических фрез, испытывающий перегрузки при вращении и давлении, способен потерять свои прочностные характеристики при данном соотношении, поэтому в результате опытно-конструкторской работы экспериментальным путем подобрано оптимальное соотношение высоты к диаметру $h/d = 0,75$. Для величин h/d меньше 0,75 измеряемая прочность быстро возрастает, однако, цилиндр становится коротким и не выполняет свою функцию, например, при соотношении $h/d = 0,5$. Для величин h/d выше 0,75, например, при соотношении $h/d = 1,0$, прочность цилиндра при вращении уменьшается пропорционально росту соотношения величины h/d . Таким образом, ясно, что соотношение диаметра и высоты, равное 0,75 является оптимальным, поскольку любые отклонения от установленного соотношения потребуют изменять прочностные характеристики цилиндра.

Глубина f отводящих борозд по отношению к диаметру d цилиндра не более 0,25 подобрана таким образом, чтобы эффективно отводить излишнюю жидкость и дентинные опилки от препарируемых костных тканей челюсти, не

вызывая турбулентности и завихрений, без создания излишнего гидростатического давления на окружающие мягкие ткани.

При соотношении f/d более 0,25, например, при $f/d = 0,5$ возникает разбрызгивание и заброс отводимой жидкости обратно, в окружающие ткани, при соотношении f/d менее 0,25, например, при $f/d = 0,1$ жидкость вообще не отводится, поскольку борозды быстро забиваются дентинными опилками.

Выполнение рабочей части фрезы с восьмью режущими ребрами (количественный признак) также подобрано экспериментальным путем. В результате опытно-конструкторской работы установлено, что при наличии 6 режущих ребер угол фаски составит 60° , при наличии 4 режущих ребер угол фаски составит 75° , а при восьми – 45° . Формирование фаски под углом 45° , имеет важное практическое значение, поскольку позволяет в последующем закрыть произведенный пропил вровень с вертикальной поверхностью кости.

Хирургическая фреза закрепляется в патроне бормашины и приводится во вращение. В предварительно подготовленное с помощью шаровидного бора соответствующего размера перфорационное отверстие кортикальной пластинки челюсти вводится цилиндр 1, после чего под давлением поворачивают вращающийся хвостовик вверх-вниз на угол 45° , что обеспечивается наличием 8 режущих ребер усеченного конуса, постепенно продвигают фрезу в горизонтальном направлении, увеличивая длину пропила. В процессе такого движения гладкий цилиндр прижимает сосудисто-нервный пучок к медиальной его стенке, изолируя от повреждения режущей частью фрезы, а восемь режущих ребер 4, режущие кромки которых расположены вокруг конуса, не только обеспечивают пропил необходимой длины, но и формирует фаску на наружной поверхности кортикальной пластинки челюсти под углом 45° .

Далее, известным образом (например, струей физиологического раствора) из образованного пропила удаляют костные опилки и инородные тела.

Наличие на поверхности гладкого цилиндра отводящих борозд, глубиной не более 0,25 по отношению к его диаметру обеспечивает отведение жидкости из области пропила, что имеет существенное значение, поскольку позволяет

повышать эффективность работы фрезы за счет водяного охлаждения без создания излишнего давления на сосудисто-нервный пучок, располагающийся в челюстной кости (например, сосудисто-нервный пучок в нижнечелюстном канале). Подача воды или физиологического раствора, таким образом, позволяет не только охлаждать фрезу, предохраняя кортикальную кость от перегрева и коагуляции, но и вымывать костные опилки и инородные тела прямо во время осуществления пропила без создания излишнего гидростатического давления на окружающие ткани.

Формирование фаски под углом 45° (за счет наличия 8 режущих ребер усеченного конуса) также имеет важное значение, поскольку позволяет в последующем плотно закрыть произведенный пропил остеопластическим материалом (например, пластиной из костного коллагена или пористой гидроксиапатинной керамики) вровень с вертикальной поверхностью кости, формируют во время распила фаску под углом 45° , а сосудисто-нервный пучок, располагающийся внутри, остается целым.

Хирургическая фреза для бормашины фреза с успехом использована во время оперативного вмешательства на экспериментальных животных (овцах) (рисунок 3.2). Данный результат был получен за счет конструктивных особенностей разработанной фрезы, существенно отличающих ее от прототипа, включая отводящие борозды гладкого цилиндра, соответствующего размеру нижнечелюстного канала при отношении высоты цилиндра к его диаметру не более 0,75, снабжённого отводящими бороздами, глубиной не более 0,25 по отношению к его диаметру и 8 режущих ребер, позволяющие эффективно охлаждать кость во время пропила, отводить излишнюю жидкость из нижнечелюстного канала, предохраняя окружающие ткани от операционной травмы и формировать фаску под углом 45° , что имеет важное значение, поскольку позволяет в последующем закрыть произведенный пропил остеопластическим материалом вровень с вертикальной поверхностью кости.

Таким образом, разработанная хирургическая фреза для бормашины обеспечивает равномерное удаление кортикальной костной пластинки челюсти для эффективного доступа к подлежащим структурам по всей его длине без

повреждения окружающих кость тканей, позволяя сводить операционную травму экспериментального животного к минимуму в полном соответствии с требованиями 3R.

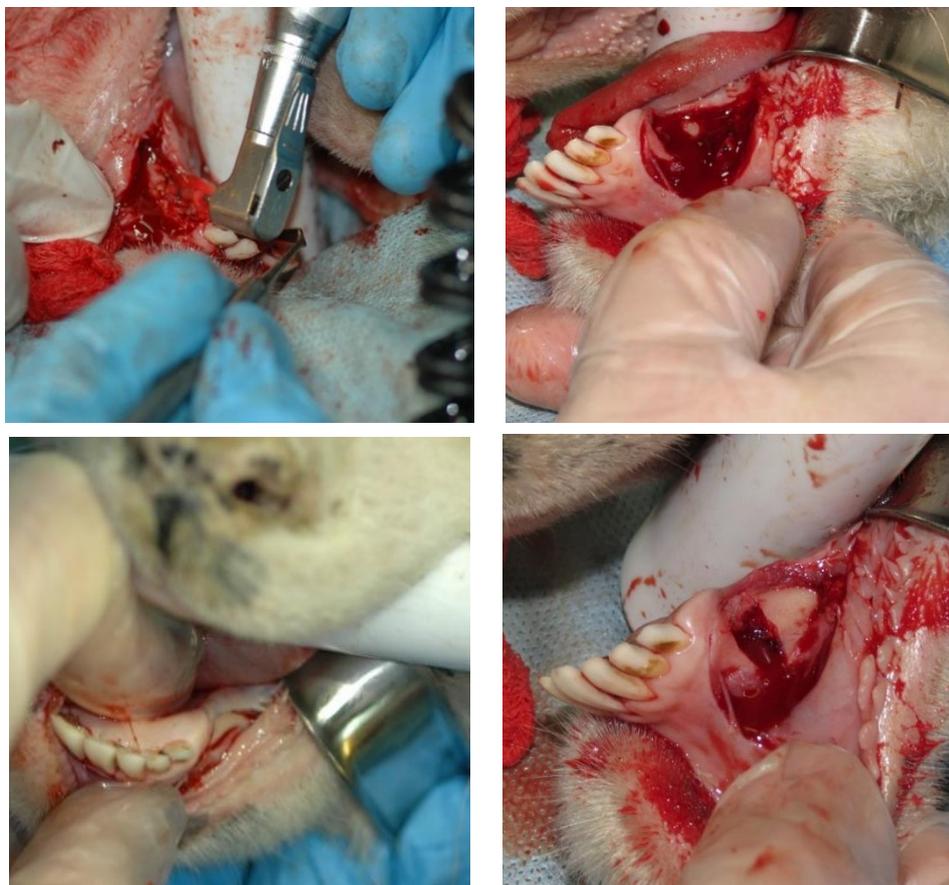


Рисунок 3.2 – Использование разработанной хирургической фрезы для бормашины на хирургических этапах после экспериментального моделирования патологии (остеопороза) у овец

3.3. Результаты опытно-конструкторских и экспериментальных исследований по разработке модели пародонтита различной степени тяжести на животных (патент РФ на изобретение № 2676649)

Воспалительные заболевания пародонта особенно опасны на фоне снижения общего иммунитета и реактивности организма, при прогрессирующей потере плотности костной ткани. Для практического использования новых передовых методов терапии и новых препаратов при

лечении пародонтита требуется отработка всех параметров внедряемых средств в эксперименте на живых организмах.

Наиболее эффективными показали себя экспериментальные модели пародонтита, воспроизведенные на животных.

Преимущества существующих методов: сочетанное воздействие стресса, использование механического раздражителя (стоматологический цемент) и кашицеобразной пищи, способствующей формированию микробной бляшки на поверхности зубов и десен, относительно короткий процесс моделирования пародонтита (не более месяца).

Недостатки существующих методов: высокая трудоемкость, операционная травма краевой десны, сложность, обусловленная использованием специального цемента и необходимостью формирования искусственных зубных бляшек в полости рта животных для создания модели воспалительного процесса.

Поставленная задача решена за счет сочетания воздействия местных и общих факторов на фоне изменения реактивности организма, что полностью соответствует современному взгляду на этиологию пародонтита (рисунок 3.3 – а, б).



Рисунок 3.3 – На этапах экспериментального моделирования пародонтита у крыс:
а – подготовка участка преддверия рта между нижней губой и резцами нижней челюсти;
б – аппликация суспензии пчелиного яда

Разработанный способ создания экспериментального пародонтита отличается простотой выполнения, хорошей выживаемостью подопытных животных,

достоверность патологического воспалительного процесса в пародонте, сходного по патоморфологическим проявлениям с пародонтитом у человека.

Методика создания модели защищена патентом РФ на изобретение № 2676649 [90].

Результаты электронно-микроскопических исследований, проведенных в ходе выполнения опытно-конструкторской работы по формированию экспериментальной модели пародонтита, подтвердили возможность эффективного воспроизведения воспаления тканей пародонта.

Структура твердых тканей пародонта и зубов у крыс основной группы изображена на рисунках 3.4 и 3.5.

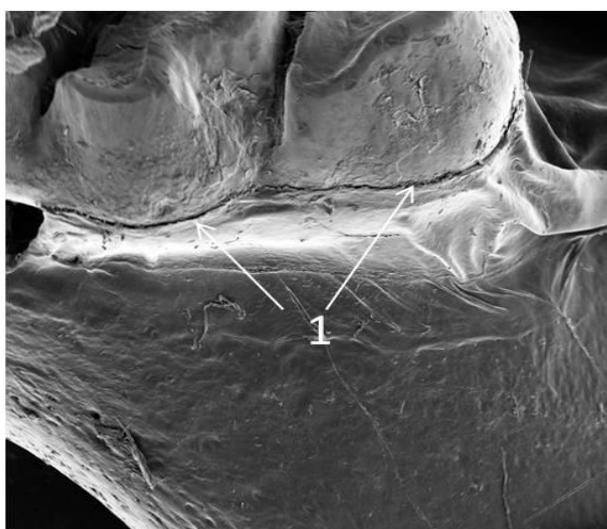


Рисунок 3.4 – Электронно-микроскопическое изображение дистрофических процессов в твердых тканях пародонта (1) у экспериментальных животных основной группы (через 14 суток)

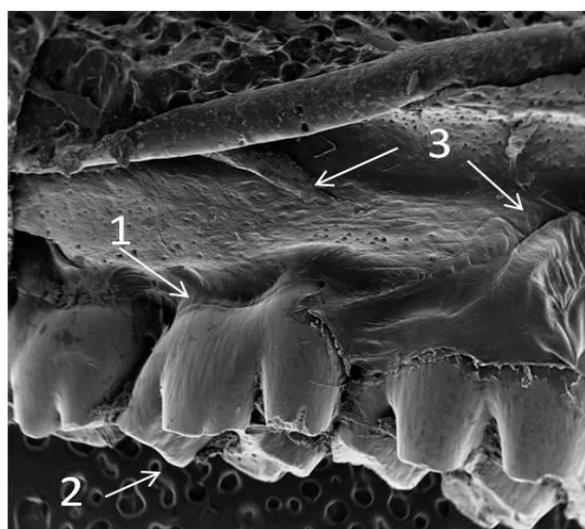


Рисунок 3.5 – Электронно-микроскопическое изображение деструктивно-дистрофических процессов в твердых тканях пародонта (1), формирование нефизиологической окклюзии в виде истирания режущих краев зубов и межбугорковых контактов (2) и переход патологического процесса на альвеолярную кость (3) и у экспериментальных животных основной группы (через 21 сутки)

Результаты гистологического исследования также подтверждают эффективность разработанного нового способа получения модели хронического пародонтита у крыс. На рисунке 3.6 изображен гистологический срез зубоальвеолярного сегмента на 14-е сутки исследования, на котором в поле

зрения видно большое количество плазматических клеток (до 40 % от всех клеток экссудата), что подтверждает наличие острого воспалительного процесса. На рисунке 3.7 изображен гистологический срез альвеолярного отростка экспериментального животного на 21-е сутки исследования, на котором видна фаза прогрессирующего воспаления, плазматические клетки составляют до 80 % всех клеток экссудата.

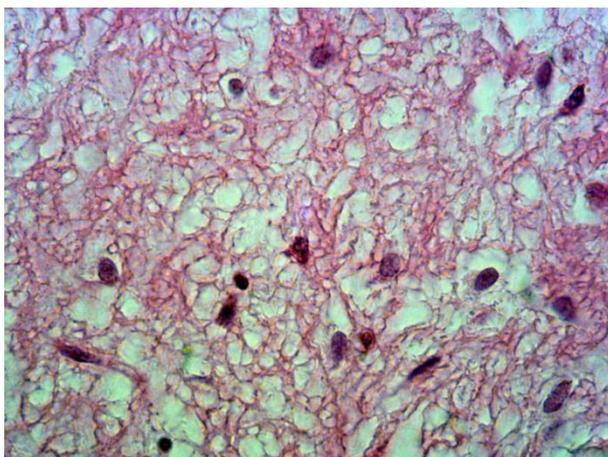


Рисунок 3.6 – Гистологический срез зубоальвеолярного сегмента экспериментального животного на 14-е сутки исследования

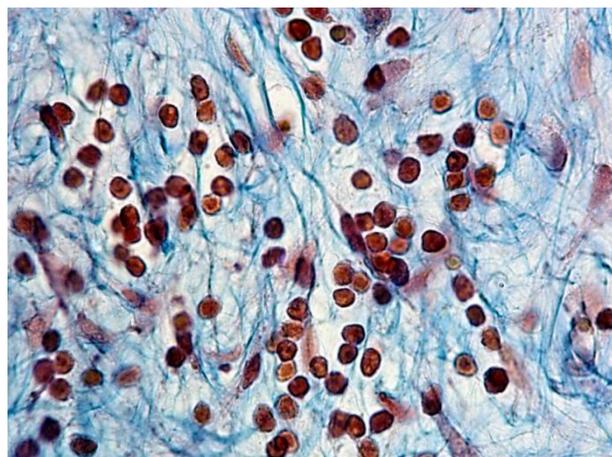


Рисунок 3.7 – Гистологический срез альвеолярного отростка экспериментального животного на 21-е сутки исследования

Гистологическая картина подтвердила увеличение количества плазматических клеток пропорционально тяжести патологического процесса в пародонте с прогрессированием остеорезорбции альвеолярной кости.

Таким образом, при использовании разработанного способа моделирования экспериментального пародонтита создается изолированное поражение пародонта, по своим патоморфологическим проявлениям, аналогичное картине воспаления пародонта у человека.

3.4. Результаты опытно-конструкторских и экспериментальных исследований по разработке модели остеопороза на животных (патент РФ на изобретение № 2676658)

Из литературы известны модели экспериментального остеопороза у животных. Как правило, для этих целей используют мышей, крыс, кроликов, собак и морских свинок [126]. Такие модели имеют ряд недостатков.

Из уровня техники известно, что для создания остеопороза используется введение глюкокортикоидов, удаление яичников [143]. Следует отметить, что применение глюкокортикоидов приводит к большому количеству летальных осложнений у небольших по размеру животных, поскольку у них трудно правильно рассчитать необходимую дозировку.

Преимущества существующих методов: по цифровым показателям индекса плотности костной ткани устанавливают снижение минеральной плотности костной ткани в результате экспериментального воздействия на фоне короткого по времени периода формирования модели.

Недостатки существующих методов: летальные исходы в послеоперационном периоде на фоне терапии глюкокортикоидом, требующие исключения животных из исследования и замену их другими особями, что приводит в конечном итоге к удлинению срока формирования модели, ограниченный объем тканей, пригодных для исследования, «синдром отмены» стероидных гормонов.

Методика создания модели защищена патентом РФ на изобретение № 2676658 [91].

На рисунках 3.8 и 3.9 изображены отпечатки скриншотов с экрана компьютера при проведении рентгеновской денситометрии овец (выполненной для контроля формирования у животных остеопороза).

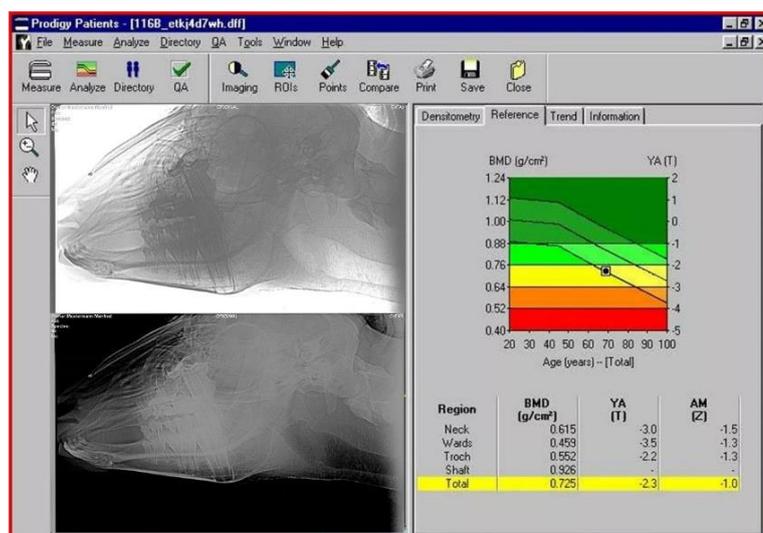


Рисунок 3.8 – Скриншот с экрана компьютера. Результаты рентгеновской денситометрии челюстных костей овцы через 3 месяца после начала эксперимента (основная группа)

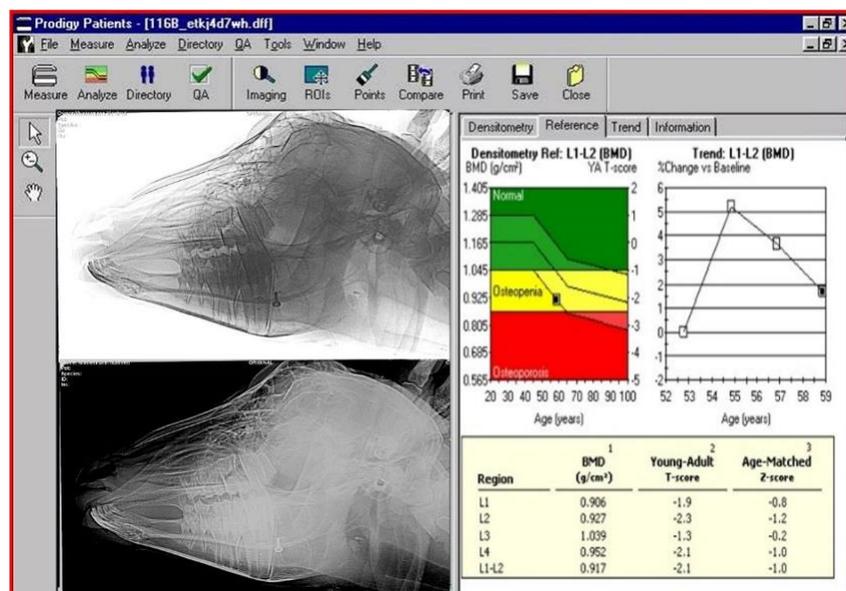


Рисунок 3.9 – Скриншот с экрана компьютера. Результаты рентгеновской денситометрии челюстных костей овцы через 3 месяца после начала эксперимента (контрольная группа)

К 3-му месяцу эксперимента явными становились и конституциональные различия в строении скелета: животные в контрольной группе были явно крупнее, чем в основной, отличались ускоренной прибавкой веса и лучшим аппетитом (рисунок 3.10).

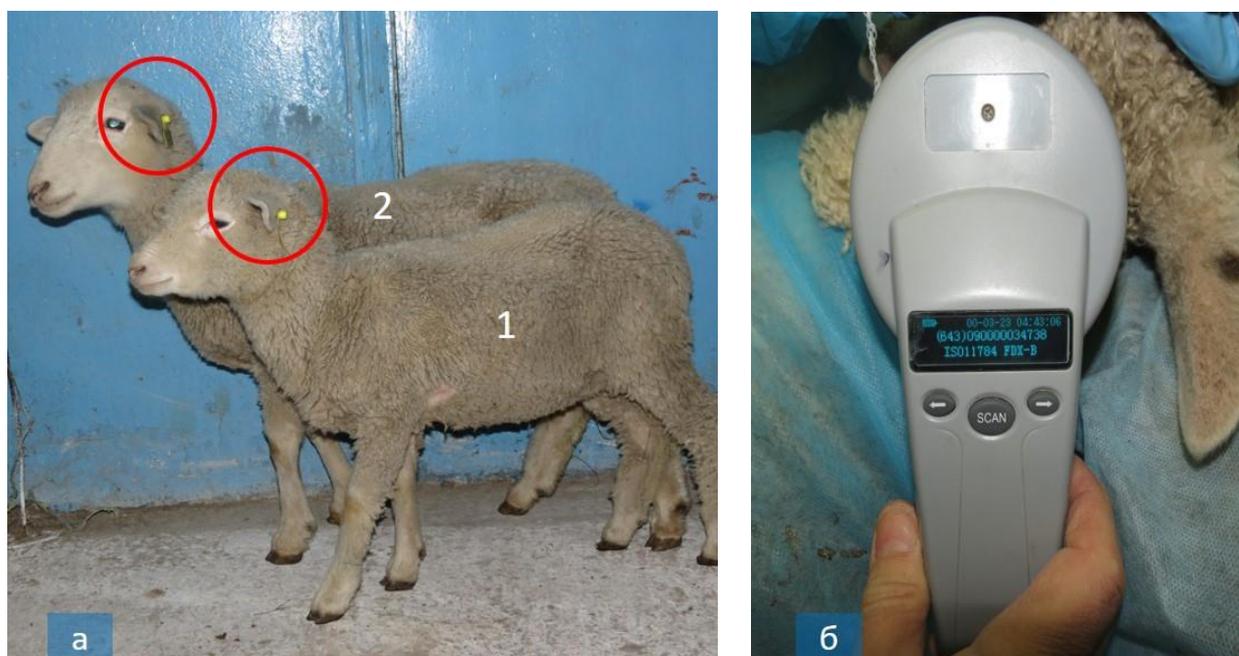


Рисунок 3.10 – Животные основной (1) и контрольной (2) группы через 3 месяца после начала эксперимента (а). Идентификационный чип (б)

3.5. Результаты опытно-конструкторских и экспериментальных исследований по разработке стоматологического геля для лечения и профилактики пародонтита (патент РФ на изобретение № 2703530)

Из современного уровня техники известен ряд лекарственных составов для использования в качестве средств местной терапии пародонтита.

Недостатком известных средств является включение в состав сильных антисептиков широкого спектра, которые имеют ограничения для применения из-за их индивидуальной непереносимости, низкой биодоступности лекарственных веществ, а также опасности развития побочных явлений при длительном применении.

Поставлена задача: обеспечить биодоступность лекарственных веществ в пародонт и слизистую оболочку полости рта для наиболее эффективного купирования боли, отека и снижения кровоточивости десен при пародонтите, что позволит сократить сроки лечения и период эпителизации слизистой оболочки полости рта.

Поставленная задача решена путем введения в состав композиции, содержащей сок лекарственных растений и гелевую основу, антиоксиданта «Мелаксена», анестезина, сока коланхоэ и крапивы двудомной, глюкозамина гидрохлорида, диметилсульфоксида, в качестве гелевой основы – сплава полиэтиленоксидов ПЭО-400 и ПЭО-4000 в смеси с глицерином при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Лечебное действие геля подтверждено в клинике. Осложнений и побочных явлений не выявлено, средство обладает требуемой адгезией к влажной слизистой оболочке полости рта.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Пациентка К., 55 лет, медицинская карта стоматологического больного № 21098. Пациентка обратилась с жалобами на кровоточивость десен при приеме пищи и чистке зубов, неприятный запах изо рта, зубные отложения в области зубов нижней и верхней челюстей. Объективно: слизистая оболочка в

области передних зубов нижней челюсти гиперемирована, отечна, синюшного цвета. Межзубные сосочки гипертрофированы, отечны до $1/3$ – $1/2$ высоты коронки зуба, при прикосновении кровоточат (рисунок 3.11 – а, б, в).

При зондировании обнаружены пародонтальные карманы глубиной до 4–5 мм. Индекс гигиены (ИГ) 2, 6–3, 8 – плохой. При рентгенологическом исследовании обнаружено резорбция вершущек межальвеолярных костных перегородок на $1/3$ – $1/4$ высоты.



Рисунок 3.11 – Отпечатки фотографий рта пациентки К. Гипертрофия, отек и кровоточивость межзубных сосочков при прикосновении (а, б, в), нанесение разработанного геля (г)

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (по МКБ-10). Лечение. Использовано комплексное лечение. Дополнительно проведено снятие над- и поддесневых зубных отложений, назначены полоскания рта отварами лечебных трав (ромашка, шалфей, мята).

Кроме этого, назначены ежедневные аппликации разработанного геля на слизистую оболочку рта и введение геля на ватных турундах в пародонтальные карманы на 1–2 часа в течение 7 дней (рисунок 3.11 – г).

Сразу после начала лечения (в срок 1–2 суток) заявляемым составом, отмечено уменьшение отека межзубных десневых сосочков на 50–60 % и исчезновение кровоточивости десен. На 3-и сутки от начала лечения пациентка отмечает значительное улучшение общего состояния, через 6 дней после начала

лечения заявляемым средством у пациентки полностью исчез неприятный запах изо рта, десны и слизистая оболочка эпителизовались, отек исчез полностью.

Пример 2. Пациентка М., 55 лет, медицинская карта стоматологического больного № 17013. Пациентка обратилась с жалобами на кровоточивость десен, неприятный запах изо рта. Со слов пациента, больным считает себя около 6 месяцев, используемые им ранозаживляющие и противовоспалительные мази эффекта не принесли.

В полости рта: гипертрофированная слизистая оболочка десен в области 11, 12, 13, 21, 22, 23, 31, 32, 33, 34, 41, 42, 43, 44 зубов, эрозии десен в пришеечной части зубов, зубной налет, мягкие и твердые под- и наддесневые зубные отложения, при зондировании пародонтальным градуированным зондом определяется кровоточивость в пародонтальных гарманах, глубиной 4–5 мм (рисунок 3.12 – а, б). При рентгенологическом исследовании обнаружено резорбция вершечек межальвеолярных костных перегородок на 1/3–1/4 высоты.

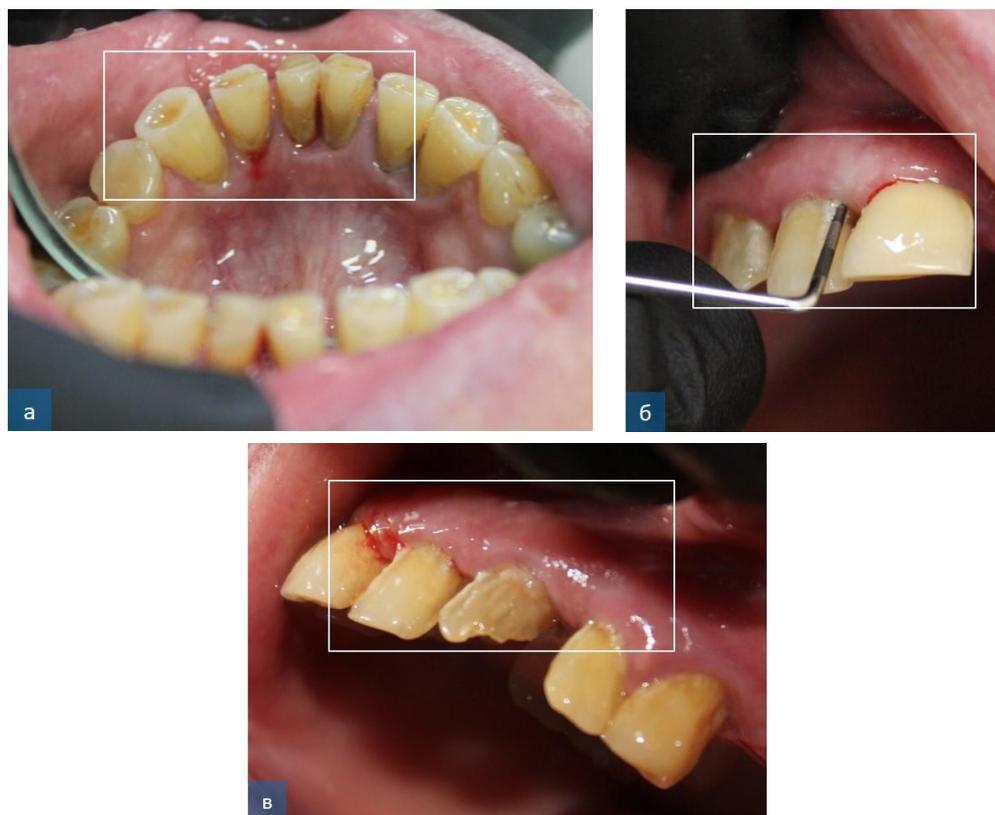


Рисунок 3.12 – Отпечатки фотографий рта пациентки М. Мягкие и твердые под- и наддесневые зубные отложения, при зондировании пародонтальным градуированным зондом определяется кровоточивость в пародонтальных карманах, глубиной 4–5 мм (а, б), после нанесения разработанного геля (в)

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит (по МКБ-10).

Лечение. Назначено местное использование заявляемого геля в составе комплексной терапии заболевания. Уже через 5 суток после начала лечения, отмечена эпителизация слизистой оболочки в области причинных зубов (рисунок 3.12 – в), отмечается уменьшение кровоточивости, пациентка отмечает исчезновение зловонного запаха из полости рта.

Пример 3. Пациент У., 59 лет, медицинская карта стоматологического больного № 14801, обратился с целью протезирования и с жалобами на незаживающие раны слизистой оболочки полости рта в области зубов нижней челюсти справа (рисунок 3.13 – а), неприятный запах изо рта. Используемые мази для полости рта и другие лечебные средства эффекта не принесли. Зондирование выявило пародонтальные карманы глубиной 4–5 мм с гнойно-серзным отделяемым.

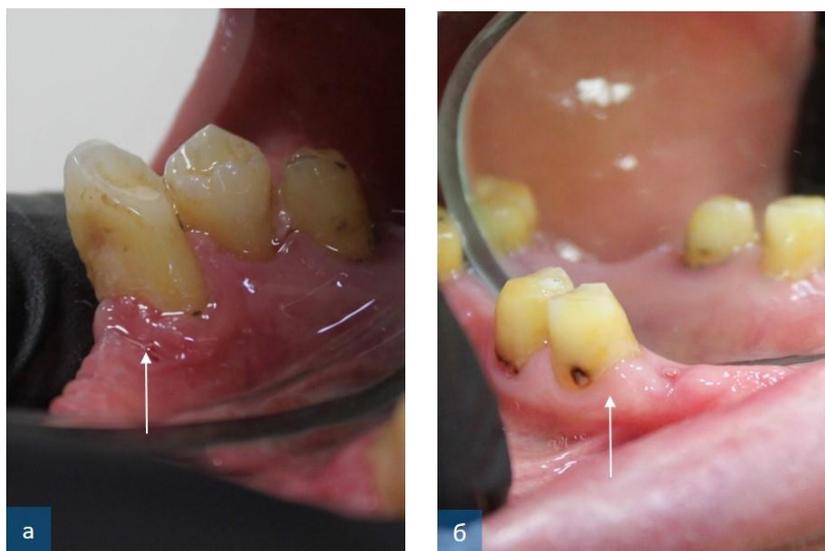


Рисунок 3.13 – Отпечатки фотографий рта пациента У: до (а) и после начала лечения (б)

При детальном обследовании поставлен диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (по МКБ-10) в области 44, 45, и 48 зубов.

Пациенту проведена комплексная терапия, в рамках которой назначен разработанный гель. Выздоровление наступило через 7 суток, пациент больше не отмечает кровоточивости десен при чистке зубов и при еде, неприятный

запах изо рта исчез полностью, рана слизистой оболочки в области 44 зуба эпителизировалась полностью (рисунок 3.13 – б).

Таким образом, полученные в клинике данные позволяют рекомендовать разработанный гель как эффективное средство терапии и профилактики хронического пародонтита, повреждений слизистой оболочки полости рта одонтогенной и неодонтогенной природы (кубитальные язвы, протезный стоматит).

ГЛАВА 4.
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ОСНОВНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

При подготовке данного раздела мы руководствовались как уже имеющимися и известными науке разработками, так и собственными методиками, включая использование экспериментально смоделированных патологических состояний организма (на животных). Из наиболее близких по полученным результатам оказались разработки Н.В. Булкиной [15] и Т.Д. Заболотного [40]. Данные этих авторов при анализе иммунологического статуса исследуемых объектов мы принимали в качестве референсных.

Вместе с тем, в ходе работы мы столкнулись с уже имеющимися фундаментальными научными исследованиями такого уровня соответствия собственному направлению, без упоминания/ссылок на которые реализация поставленной нами цели не представлялась возможной. К числу таких исследований относятся изыскания, проведенные В.И. Шинкевич [130, 131].

Принципы и основные этапы проведения исследования из названных научных разработок были использованы нами в качестве навигационного шаблона при составлении плана собственного исследования, а также в качестве прототипа при подборе пар сравниваемых количественных показателей иммунокомпетентных клеток десны при проведении корреляционного анализа, что отмечено в таблицах в виде ссылки как «принцип подбора сопоставляемых пар исследуемых признаков по В.И. Шинкевич (2005)».

Вместе с этим, несмотря на общую близость предмета исследования (иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки и десны при хроническом пародонтите), результаты, полученные в вышеназванных работах В.И. Шинкевич (2005), а также В.И. Шинкевич, И.П. Кайдашев (2012), оказались небесспорны, а в некоторых разделах даже противоречивы. Именно поэтому мы сочли уместным в

заклучении к данному разделу провести сравнение полученных нами данных с результатами аналогичных данных наших коллег, использовав для этого соответствующие ссылки на их труды [130, 131], а полученные нами данные существенно дополняют уже известные факты.

4.1. Результаты определения состояния клеточного иммунитета тканей десны у животных группы сравнения (интактные животные)

Морфологические особенности слизистой оболочки альвеолярного отростка у различных животных, включая лабораторных крыс, достаточно подробно освещены в литературе. В этой связи мы посчитали излишним повторять эти хорошо известные сведения. Однако упоминаний об экспериментальных исследованиях по определению состояния клеточного иммунитета десен на интересующем нас объекте (слизистая оболочка десен и ткани пародонта крысы) обнаружить не удалось. Поскольку использованная в настоящем исследовании модель эксперимента в данном контексте применяется впервые, прежде, чем перейти к результатам собственно эксперимента, мы сочли необходимым осветить основные моменты гистологического и иммуногистохимического статуса тканей десны и пародонта крыс в норме.

Эпителиальные ткани десны представлены 15–25 рядами клеток, которые составляют базальный, шиповатый, плоский и слущивающийся слои (рисунок 4.1).

Базальные эпителиальные клетки имели цилиндрическую форму, резко базофильное ядро, размещались в 1–2 ряда на базальной мембране. Шиповатые клетки характеризовались крупными размерами, составляли 10–20 рядов; единичные клетки содержали вакуоли. Плоский слой представляли эпителиоциты удлиненной формы с овальным ядром и четкими границами, иногда наблюдали хорошо выраженную зернистость цитоплазмы. Поверхность эпителия часто представлена удлиненными клетками без четких границ, с резко

эозинофильной цитоплазмой и сохраненными овальными ядрами. Роговые клетки имели вид наслоений чешуек и не содержали ядер.

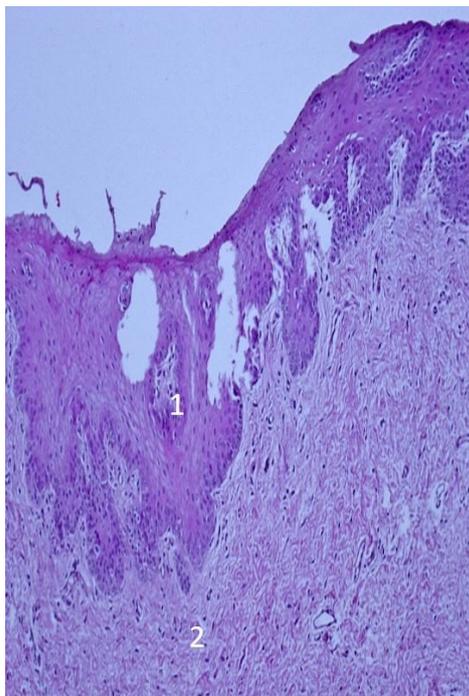


Рисунок 4.1 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка интактного животного. Криостатный срез; окраска гематоксилином и эозином; проявка АЭК: 1 – эпителий; 2 – собственно слизистая пластинка. Ок. 15, об. 60

Установлено, что собственная пластинка слизистой оболочки (*lamina propria mucosae*) альвеолярного отростка образовывала плотные сосочки, которые проникали на глубину от 1/3 до 1/2 толщины эпителия. В сосочках размещались сосуды и много клеточных элементов, соединительная ткань более глубоких отделов состояла из хорошо выраженных волокон. На рисунке 4.1 представлена морфология десен интактных крыс на примере криостатного среза. Результаты иммуногистохимического исследования слизистой оболочки альвеолярного отростка животных группы сравнения позволили установить характер расположения и строение иммунокомпетентных клеток.

По интенсивности окраски ядер естественных киллеров (ЕК), молекул CD16⁺ и CD56⁺ определяли вызревающие дендритные антигенпрезентирующие клетки (АПК) собственно самой слизистой оболочки и тканей пародонта. Из литературы известно, что их количество значительно выше по сравнению другими иммунокомпетентными клетками [131].

В биоптатах визуализированы ЕК+ дендритные клетки (рисунок 4.2 – а, б), имеющие неравномерное строение и окраску.

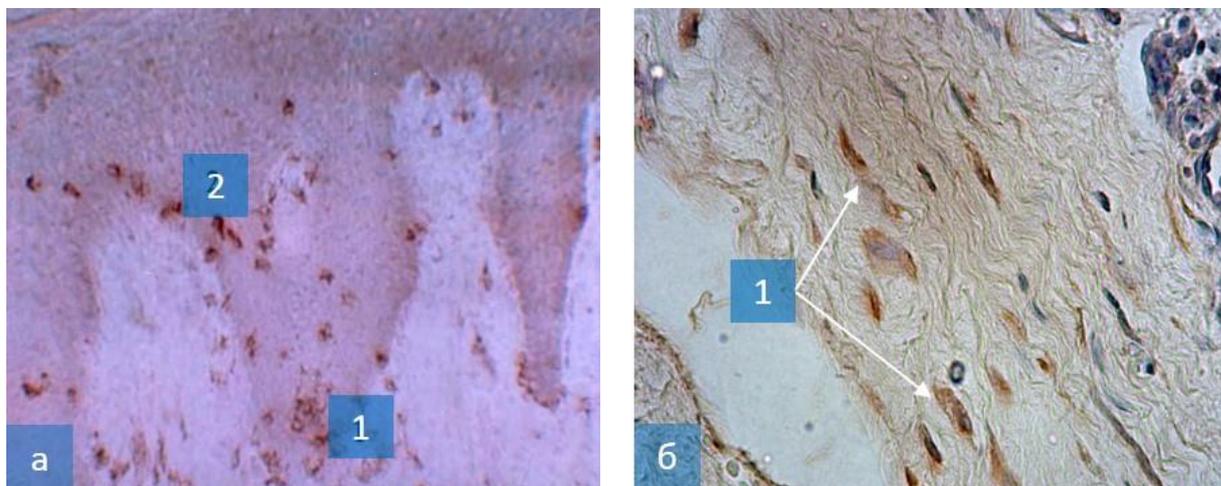


Рисунок 4.2 – Микрофотография фрагмента интактного десневого сосочка. Дендритные клетки: а – CD16+ клетки, локализованные на верхушках десневых сосочков слизистой оболочки (1), CD16+ клетки слизистой оболочки (2). Криостатный срез; мкАТ1-CD16; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60; б – интенсивная инфильтрация собственно слизистой оболочки ЕК+ клетками. ИГХ реакция. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20

Они обнаруживались чаще в базальном, и, реже, в шиповатом слоях, имели 2–4 коротких отростка и несколько дополнительных, более длинных отростков, еще меньших по размеру. Собственно, сама *Lamina propria mucosae* тканей пародонта представляла собой сплошную зону инфильтрации ЕК+ клетками.

CD3+ клетки опосредовали общую популяцию пародонтальных тканей, в эпителиальной зоне слизистой CD3+ клетки чаще обнаруживались в базальном и шиповатом рядах, а ближе к центру биоптата обнаружить их не удавалось (рисунок 4.3).

Кроме этого, также в пределах эпителия установлено присутствие CD4+ клеток, что является главным признаком для общей популяции клеток-хелперов. Отростки у обнаруженных клеток имелись в большом количестве (рисунок 4.4). Поскольку установлено, что дендритные клетки (ДК) обладают способностью к экспрессии CD4-молекул (правда, в меньшей степени, чем

остальные представители иммунокомпетентных клеток), понятно, что среди выявленных $CD4^+$ клеток оказалось и собственно ДК [144].

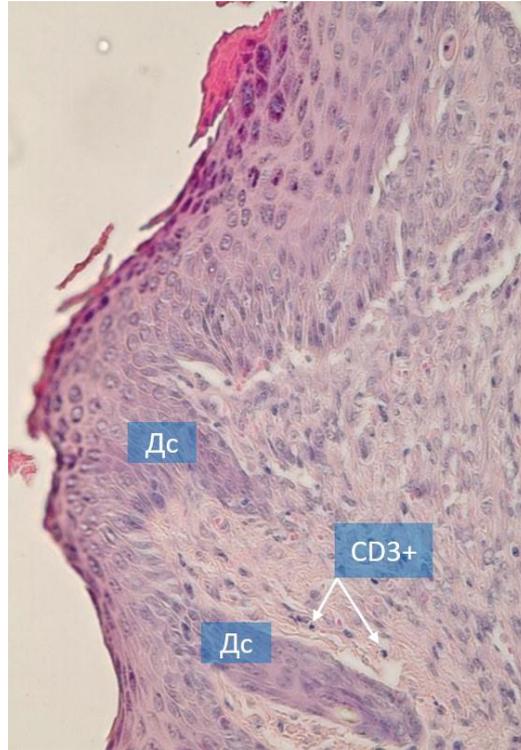


Рисунок 4.3 – Микрофотография фрагмента биоптата интактного животного: 1 – десневой сосочек; 2 – Т-клетки интактных десен. Криостатный срез; мкАТ1-CD3+; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

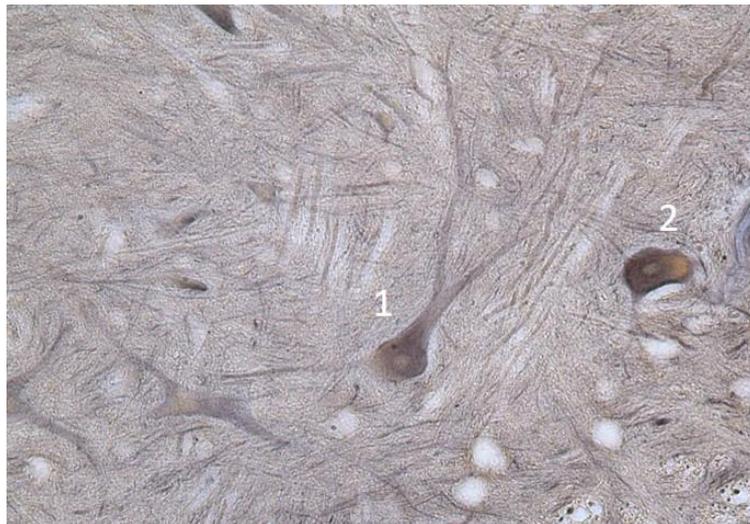


Рисунок 4.4 – Микрофотография фрагмента интактного десневого сосочка: $CD4^+$ клетки интактных десен: 1 – продолговатая $CD4^+$ клетка с отростками; 2 – круглая $CD4^+$ клетка. Криостатный срез; мкАТ1-CD4; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

Выявленные CD8⁺ цитотоксические лимфоциты не всегда способны продуцировать CD4-молекулы, цитотоксическую популяцию клеток-хелперов, по-нашему мнению, удобнее оценивать по наличию других маркеров (например, вышеупомянутых CD3⁺ клеток). В ходе исследования установлена наиболее частое расположение в биоптате CD8⁺ клеток (как в базальном, так и в прилегающих рядах шиповатого слоя, в виде слоёных «пачек») (рисунок 4.5).

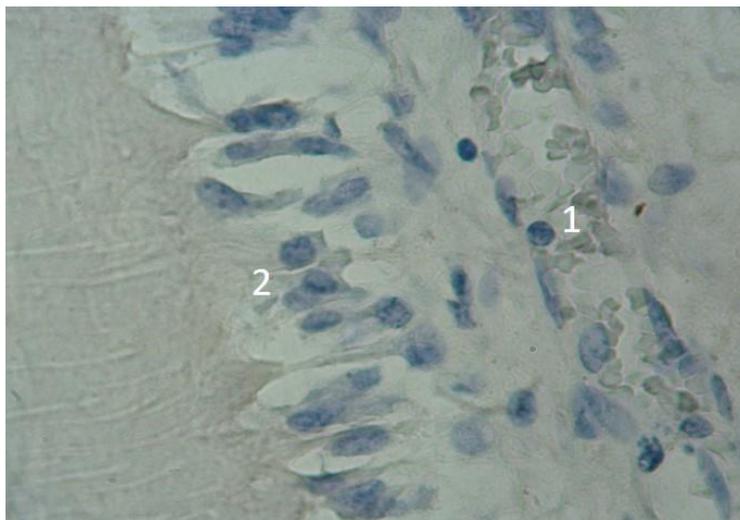


Рисунок 4.5 – Микрофотография фрагмента интактного десневого сосочка: цитотоксические лимфоциты интактной слизистой оболочки десны. Криостатный срез; мкАТ1-CD8; проявка-АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60: 1 – одиночные CD8⁺ клетки; 2 – сгруппированные в слоёные «пачки» CD8⁺ клетки

Достаточно часто обнаруживались такие слоёные «пачки» CD8⁺ клеток, расположенные прямо у базального слоя эпителия и слизистой: как правило, они локализовались либо на вершинах эпителиальных выростов, либо в основании сосочков слизистой. Выявленный порядок формирования групп CD8⁺ клеток в виде очагов скопления или своеобразных слоёных «пачек» вдоль базальной мембраны lamina propria mucosae, является одним из ярких диагностических признаков их обнаружения.

Внутриэпителиальные г/д-Т-лимфоциты определяли с помощью антител к гамма-дельта (г/д) цепям т-клеточных рецепторов (ТКР), поскольку в норме им отводят важную роль в экспрессии ряда иммунокомпетентных клеток (например, цитокинов), отвечающих за дальнейшее увеличение пула иммунных

клеток. Стоит отметить, что в границах эпителия выявлены лишь немногочисленные гамма/дельта+ Т-клетки (рисунок 4.6), а в собственной пластинке слизистой оболочки отмечены уже более многочисленные группы гамма/дельта+ Т-клеток.

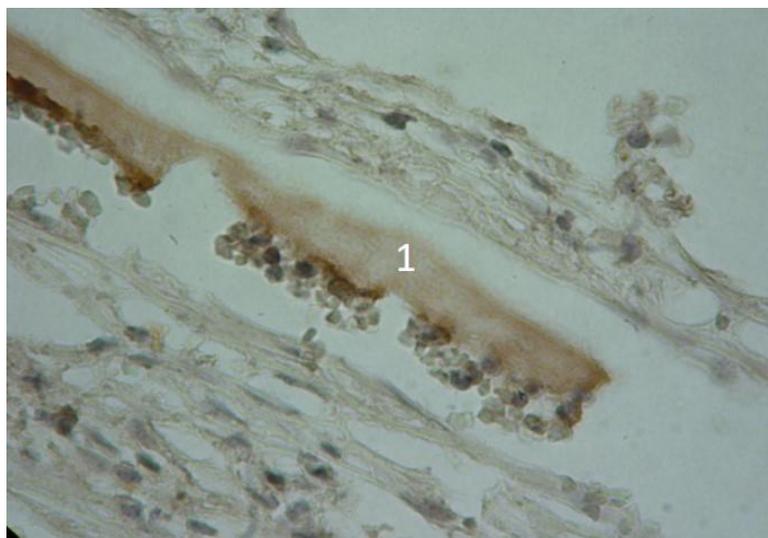


Рисунок 4.6 – Микрофотография фрагмента интактного десневого сосочка: группа гамма/дельта+ Т-клеток в собственной пластинке интактной слизистой оболочки (1). Криостатный срез; мкАТ1-анти-гамма/дельта; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

При анализе препаратов выявлены В-клетки с помощью анализа уровня экспрессии CD20+. Учитывая тот факт, что присутствие данных клеток не является характерным для эпителия слизистых оболочек, рядом авторов охарактеризованы плазматические клетки окололимфоидных тканей, сопряженных с функционированием некоторых типов слизистых оболочек, например, желудочно-кишечного тракта, частью которого является слизистая оболочка полости рта [130]. В проведенных нами работах выявленные CD20+ клетки локализовались, в основном в глубоких отделах слизистой, что согласуется с результатами исследований других авторов [131].

Для установления возможной связи изменения количества выявленных иммунокомпетентных клеток десны животных и уровня пропорциональности их распределения по степени вовлеченности в патологический процесс, проведен корреляционный анализ, основные результаты которого приведены в

таблице 4.1. Как показал проведенный анализ, в интактной слизистой оболочке установлен своеобразный дуализм иммунокомпетентных клеток (как способность к одновременной экспрессии и CD4+ и CD8+).

Таблица 4.1 – Корреляционные связи количества иммунокомпетентных клеток интактных десен

| Коррелирующие пары показателей ¹ клетка / локализация | R ² | p ³ |
|---|----------------|----------------|
| CD3+ и CD4+ / собственно слизистая | 0,91300 | 0,005758 |
| CD4+ и CD8+ / собственно слизистая | -0,89544 | 0,009594 |
| CD3+ и CD8+ / собственно слизистая | -0,86982 | 0,009594 |
| CD3+ – собственно слизистая и CD20+ / эпителий | -0,91745 | 0,004742 |
| CD4+ – собственно слизистая и CD20+ / эпителий | 0,93548 | 0,000387 |
| CD8+ – собственно слизистая и CD20+ / эпителий | 0,97723 | 0,000382 |

Примечание: ¹ – подбор сопоставляемых пар исследуемых признаков по В.И. Шинкевич (2005); ² – коэффициент корреляции Спирмена; ³ – результаты достоверны при $p \leq 0,05$.

Проведенный анализ указывает на новые корреляционные отношения в интактной слизистой оболочке в отношении пропорции присутствия пулов Т-/В-клеток, как ответ на снижение роли уровней экспрессии CD3+ Т-клетками слизистой оболочки в процессе дальнейшей дифференцировки их в CD4+ и CD8+клетки. Выявленные корреляционные связи между Т- и В-клеточными популяциями, а также отсутствие корреляции количества между ЕК клетками эпителия, собственно слизистой и Т-, В-клетками, подчеркивает различные пути распространения данных представителей иммунокомпетентных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки.

Результаты исследований, приведенные в группе интактных животных, позволили установить основные параметры иммунокомпетентных клеток, расположенных преимущественно в слизистой оболочке полости рта. Также установлены корреляционные взаимосвязи между данными параметрами, что позволяет уверенно определять уровень местного иммунитета при отсутствии воспаления.

4.2. Результаты определения состояния клеточного иммунитета тканей десны у животных первой группы (ХГП легкой степени тяжести)

Изучение биоптатов десны при ХГП легкой степени тяжести показало на наличие дистрофических изменений в эпителии десны, включая явления неполного ороговения в виде нарушения ороговения кератиноцитов. В сосочковом слое *lamina propria mucosae* установлена выраженная инфильтрация круглоклеточными элементами, в сетчатом слое – уплотнение слоя коллагеновых трабекул, а в шиповатом слое выявлена гидропическая дистрофия клеток. На всех препаратах наблюдалось образование вакуолей в пределах клеток как шиповатого, так и базального слоя. Ядра клеток претерпевали значительные изменения, нередко отесняясь в сторону, нередко сливаясь вместе с подлежащими тканями. Сам эпителий оказался выполнен плоскими клетками, имеющими ядра неправильной формы, что также указывает на явления неполного ороговения (рисунок 4.8 – а).

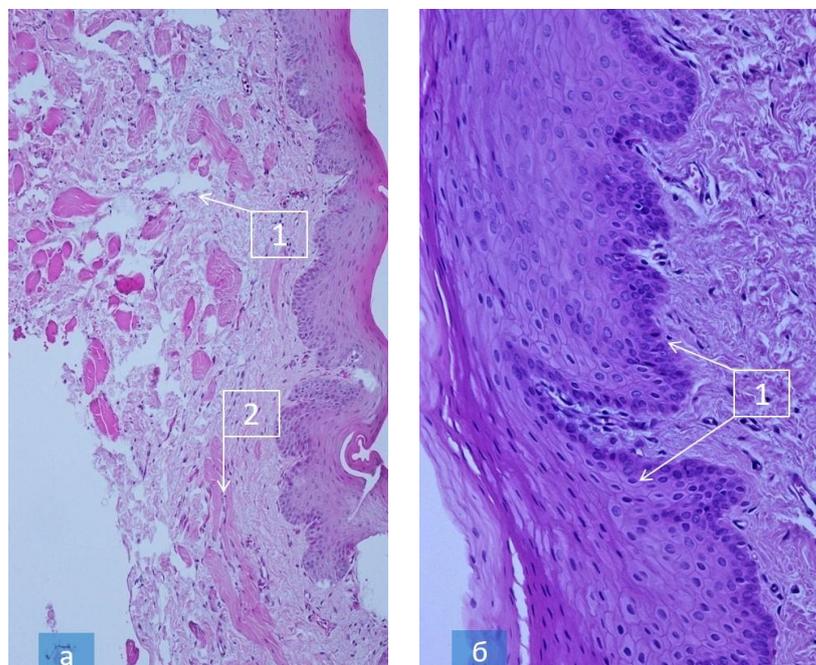


Рисунок 4.8 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (первая группа – хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести): а – межклеточный отек шиповатого слоя эпителиоцитов (1), накопление жидкости в межклеточных промежутках (2);

б – круглоклеточная инфильтрация в *lamina propria mucosae* (1).

Криостатный срез; окраска гематоксилином и эозином. Ок. 15, об. 60

Значительная часть изученных биоптатов содержала расслоенные участки шиповатого слоя эпителиоцитов, с небольшим количеством жидкости в межклеточных пространствах, и наоборот, уплотненные участки в эпителиальном слое (в основном, за счет шиповатых клеток). Данное явление свидетельствует о признаках потери межклеточных связей и балонной дистрофии, служит подтверждением формированию гиперплазии слизистой, которая, в свою очередь, является спутником генерализации воспаления в тканях пародонта. Круглоклеточная инфильтрация незначительно отечной собственной пластинки слизистой оболочки обнаружена в большинстве биоптатов данной группы (рисунок 4.8 – б).

При легкой степени тяжести хронического генерализованного пародонтита установлено изменение количества и качества иммунокомпетентных клеток десен. Число выявленных ЕК+ клеток эпителия существенно увеличивалось по отношению к группе интактных животных (до 12–16 на 100 эпителиоцитов). Наиболее часто их обнаруживали в базальном отделе шиповатого и эпителиального слоев, где они располагались вдоль базальной мембраны сплошным слоем, свидетельствующим об интенсивности их перемещения по тканям пародонта (рисунок 4.9).

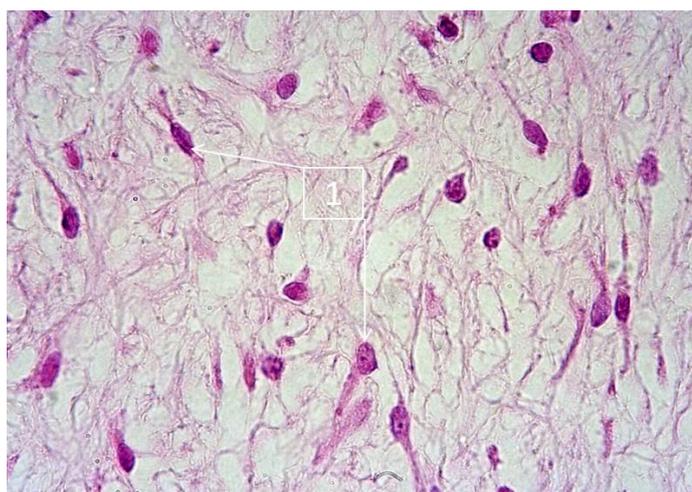


Рисунок 4.9 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа).

Дендритные клетки десен (1). Криостатный срез; мкАТ1-CD16; проявка – АЭК;

контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

В указанных слоях ЕК клетки обнаружены и в составе групп, и поодиночке, а их количество, по сравнению с препаратами интактной группы возрастало. Установлено, что при ХГП легкой степени тяжести $CD3^+$ клетки эпителия (в количестве 5–8 на 100 эпителиоцитов) группировались в базальном и шиповатом слоях. В собственно слизистой $CD3^+$ клетки всегда выявлялись в виде скоплений по 6–12 клеток, причем располагались по всей глубине исследуемого биоптата (рисунок 4.10).

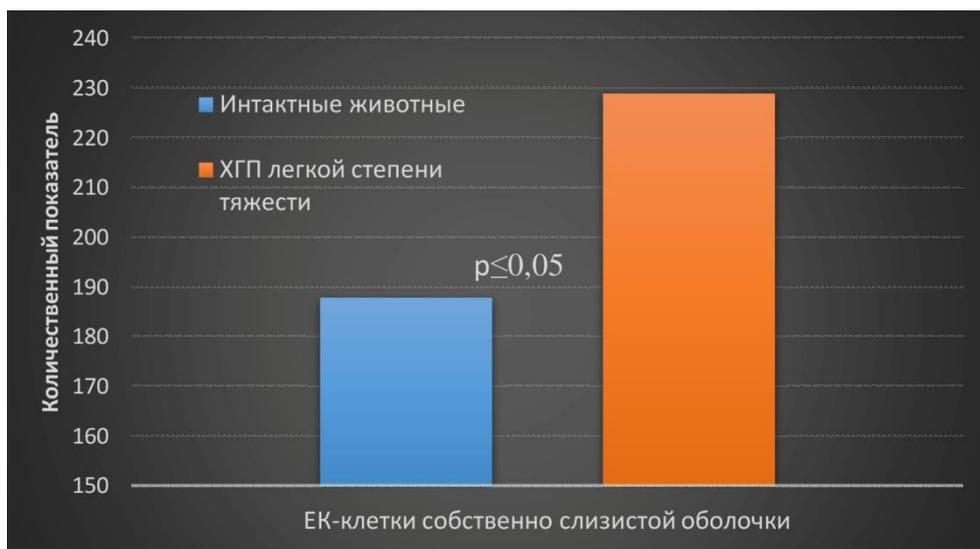


Рисунок 4.10 – Динамика ЕК клеток собственно слизистой оболочки при легкой степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов)

В ходе исследования отмечен прирост числа обнаруженных $CD3^+$ клеток в собственной пластинке слизистой оболочки (по сравнению с интактными животными), по мере перехода ближе к эпителиальным выростам десны, число обнаруженных $CD3^+$ клеток росло (рисунок 4.11), причем вблизи с базальной мембраной обнаруживалось от 3 до 8 клеток, а вдоль нее регистрировали уже от 5 до 10 $CD3^+$ клеток (рисунок 4.12).

В границах эпителия $CD4^+$ клетки практически не выявлялись, отмечено их снижение по сравнению со слизистой животных интактной группы. В собственно слизистой $CD4^+$ клетки имели продолговатую форму, с отростками различной формы (рисунок 4.13 – а), располагались вдоль базальной мембраны, но не примыкая к ней, обнаруженное их число практически не различалось с данными животных интактной группы (рисунок 4.13 – б).

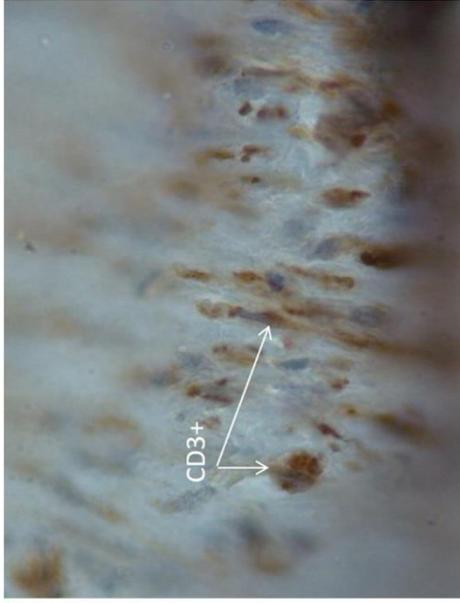


Рисунок 4.11 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа). Т-клетки (CD3+ клетки). Кривоствогнутый срез; мкАТ1-CD3; проявка-АЭЖ; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

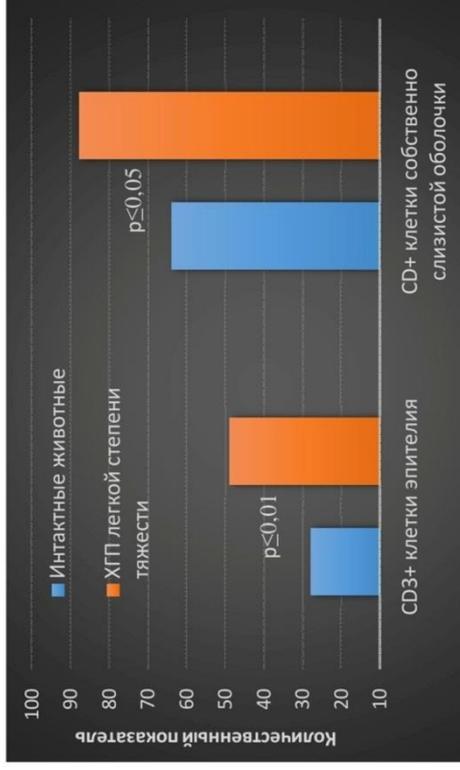


Рисунок 4.12 – Динамика CD3+ клеток десен при легкой степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов)

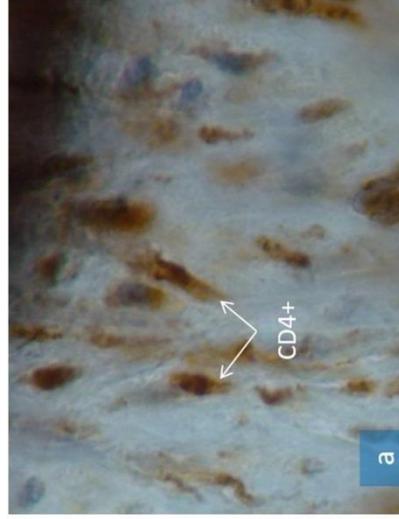
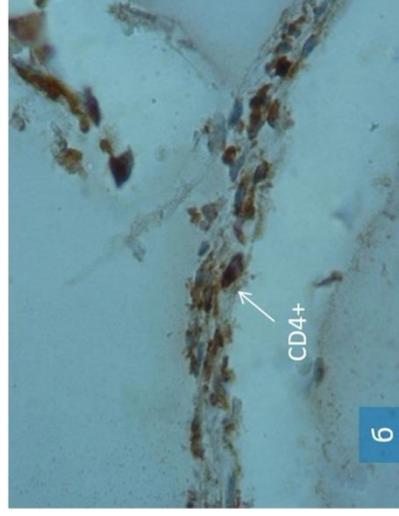


Рисунок 4.13 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа): а – оторостчатые Т – клетки желтеры; б – CD4 + клетки продолговатой формы, располагающиеся линейно. Кривоствогнутый срез; мкАТ1-CD4; проявка-АЭЖ; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60



Плотность расположения $CD4^+$ клеток существенно увеличивалась по мере продвижения вглубь слизистой, где местами наблюдалось образование скоплений из 7–9 $CD4^+$ клеток, расположенных линейно (рисунок 4.14).

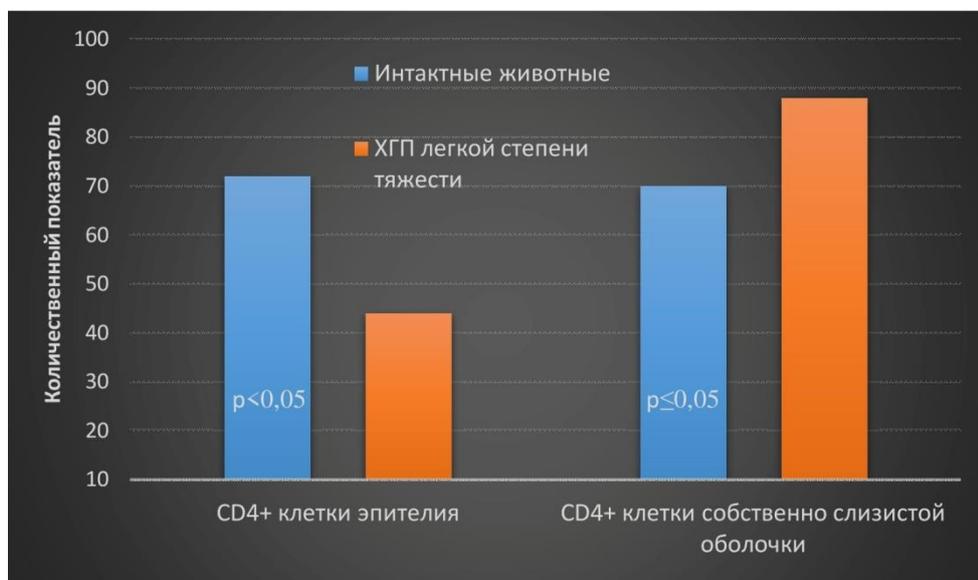


Рисунок 4.14 – Динамика $CD4^+$ клеток десен при легкой степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов)

В границах эпителия расположение $CD8^+$ клеток при легкой степени тяжести ХГП оставалось аналогичным группе интактных животных, клетки локализовались в базальном и сосочковом слое, иногда – в центре шиповатого слоя (рисунок 4.15 – а).

В границах собственно слизистой оболочки достоверных изменений числа выявленных $CD8^+$ клеток не установлено. Вместе с этим, в ряде препаратов обнаружены целые группы или «комплексы» этих клеток, а также их распространение далее – в глубокие слои *lamina propria mucosae*.

В незначительной части исследованного биопсийного материала отмечено образование $CD8^+$ клеточных скоплений с незначительным увеличением количества $CD8^+$ клеток в эпителии. Вдоль базальной мембраны в сосочковом слое *lamina propria mucosae* локализовались от 3 до 6 $CD8^+$ клеток (рисунок 4.15 – б).

При ХГП легкой степени тяжести в границах эпителия обнаружены единичные гамма/дельта+ Т-лимфоциты (рисунок 4.16 – а), которые

располагались только в шиповатом слое, причем в некоторых биоптатах выявлены целые скопления гамма/дельта+ клеток (от 4 до 12 клеток в поле зрения), расположенные не только отдельно, но и вместе, что подтверждает тенденцию к снижению их числа по отношению к данным по животным интактной группы (рисунок 4.16 – б).

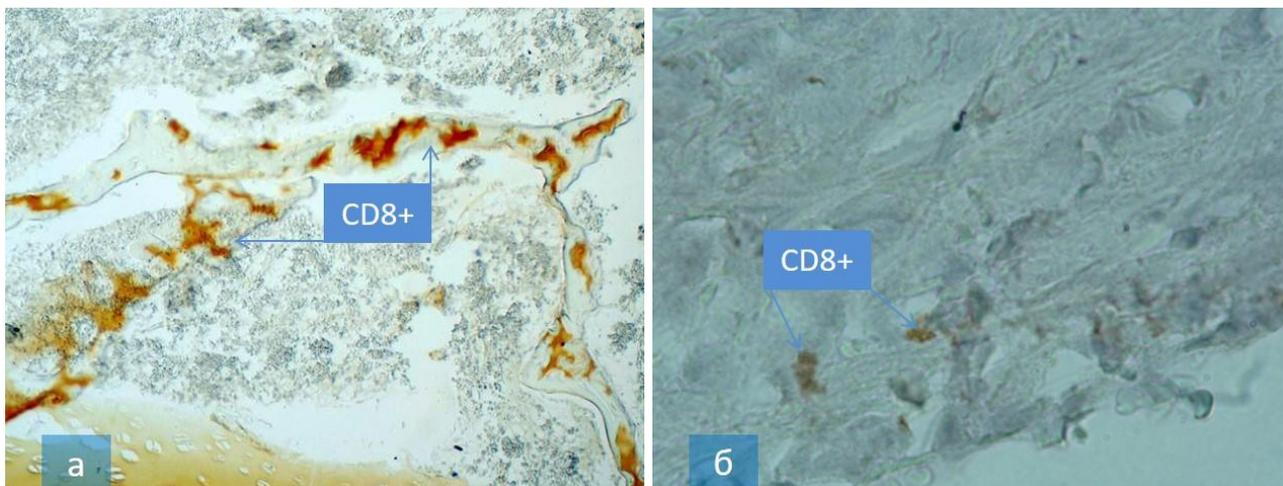


Рисунок 4.15 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа): а – цитотоксические CD8+Т-лимфоциты; б – единичные CD8+Т-лимфоциты, расположенные вдоль базальной мембраны в сосочковом слое собственной пластинки слизистой.

Криостатный срез; мкАТ1-CD8; проявка – АЭЖ;
контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60

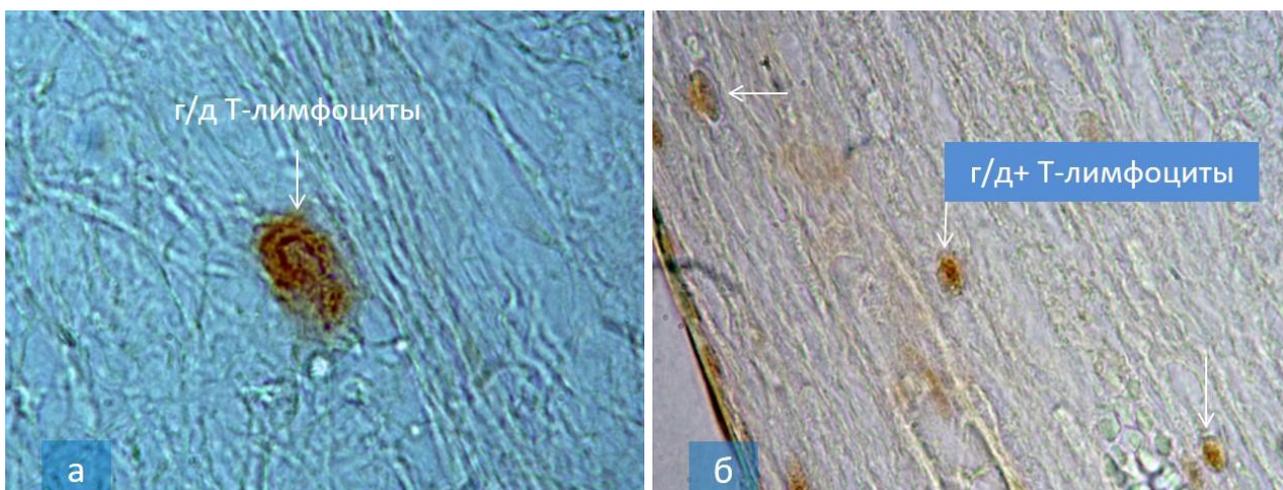


Рисунок 4.16 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа): а – единичные г/д+ Т-лимфоциты; б – небольшие одиночные группы гамма/дельта+ клеток.

Криостатный срез; мкАТ1-анти-гамма/дельта; проявка – АЭЖ;
контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60

Данные о динамике изменения числа обнаруженных гамма/дельта+ клеток собственно слизистой оболочки при легкой степени тяжести ХГП представлена на рисунке 4.17.

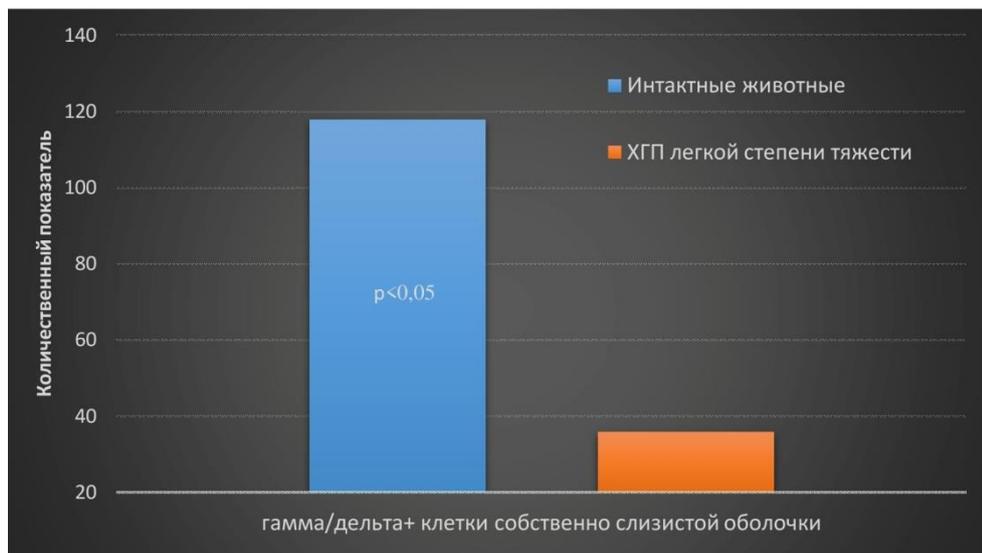


Рисунок 4.17 – Динамика гамма/дельта+ клеток собственно слизистой оболочки при легкой степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов)

В четверти исследованных препаратов первой группы (при ХГП легкой степени тяжести) выявлены немногочисленные CD20+ клетки, которые располагались только в базальном отделе эпителия (рисунок 4.18), на других препаратах в границах эпителия CD20+ клетки не выявлялись.

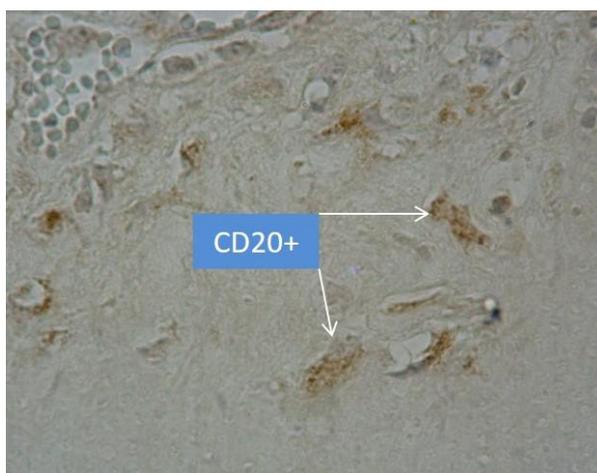


Рисунок 4.18 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа). CD20+ В-клетки собственно пластинки слизистой, CD20+ клетки эпителия (отмечены стрелками). Криостатный срез; мкАТ1-CD20; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60

В большей части исследованного материала встречались клетки зернистого и шиповатого слоев эпителия с признаками гидропической дистрофии, кроме этого, наблюдались незначительные CD20+ клеточные группировки, локализованные по периферии среза. Вместе с этим, статистически достоверной разницы их числа по сравнению с числом обнаруженных CD20+ клеток в слизистой животных интактной группы, не установлено (рисунок 4.19).



Рисунок 4.19 – Динамика CD20+ клеток собственно слизистой оболочки при легкой степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов)

Кроме этого, при ХГП легкой степени тяжести обнаружены воспалительные и дистрофические явления в собственно слизистой оболочке десен, для подтверждения достоверности обнаруженных данных проведена их математическая обработка. Корреляционный анализ проводили с учетом функции иммунных клеток по поддержанию структуры и регулированию регенерации. В расчет взяты показатели, отражающие степень выраженности дистрофических изменений эпителия с одной стороны и количество иммунокомпетентных клеток – с другой, а также учитывающие место их обнаружения, групповой или единичный характер расположения.

Использованный подход позволил выработать наиболее правильную трактовку роли этих факторов в этиопатогенезе хронического воспаления в тканях пародонта. Результаты проведенного анализа – в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Корреляционные связи исследуемых показателей иммунокомпетентных клеток десен при ХГП легкой степени тяжести

| Коррелирующие показатели ¹ | R ² | P ³ |
|--|----------------|----------------|
| Признаки гидропической дистрофии / CD20+ клетки базального отдела эпителия | 0,88099 | 0,00543 |
| Инфильтрация сосочкового слоя лимфоидными клетками / ЕК-клетки собственно слизистой | 0,92378 | 0,06359 |
| Отслойка поверхностных слоев эпителия / образование скоплений CD3+ клеток в эпителии | 0,84582 | 0,07293 |
| Скопление CD3+ клеток в эпителии / ЕК-клетки собственно слизистой | 0,54772 | 0,04592 |
| Межклеточный отек / наличие CD4+ клеточных инфильтратов собственно слизистой | -0,89328 | 0,05916 |
| Нарушение связей между клетками шиповатого слоя / CD3+ клетки собственно слизистой | 0,91439 | 0,00926 |

Примечание: ¹ – подбор сопоставляемых пар исследуемых признаков по В.И. Шинкевич (2005); ² – коэффициент корреляции Спирмена, ³ – результаты достоверны при $p \leq 0,05$.

Как показали результаты проведенного корреляционного анализа, при ХГП легкой степени тяжести коррелятивные связи свидетельствуют об обязательном наличии скоплений CD3+ клеток при каждом нарушении целостности слизистой. Несмотря на тот факт, что количество этих клеток при ХГП легкой степени тяжести статистически достоверно увеличивалось, в некоторых препаратах обнаружена потеря межклеточных связей между клетками шиповатого слоя и инфильтрация собственно слизистой теми же CD3+ клетками, но уже в значительно меньшем объеме.

Количество препаратов с выявленным межклеточным отеком эпителия достоверно ($R = -0,89328$, $p = 0,05916$) коррелировало со снижением количества обнаруженных CD4+ клеток собственно слизистой. При легкой степени тяжести хронического генерализованного пародонтита не установлены те корреляционные взаимоотношения между количественными показателями иммунокомпетентных клеток, которые были зафиксированы ранее для интактных животных. Таким образом, при ХГП легкой степени тяжести выявлен существенный рост силы влияния на факторы гистопатологической картины тканей десен в зависимости от количества и места локализации иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке.

Резюме

Таким образом, как показали результаты проведенных иммуногистохимических исследований, в исследованных препаратах первой группы животных полностью подтвердились все признаки начального неспецифического воспаления с участием клеточного и, частично – гуморального иммунитета. Результаты иммуногистохимических исследований наглядно продемонстрировали характер метаморфоз, происходящих с плюрипотентными клетками локального иммунного уровня при сравнении с препаратами животных интактной группы. Выявлен существенный рост силы влияния количества и места локализации иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке на общую гистопатологическую картину тканей десен в условиях начального воспаления.

4.3. Результаты определения состояния клеточного иммунитета тканей десны у животных второй группы (ХГП средней степени тяжести)

Гистологическое исследование особенностей исследуемых препаратов животных с ХГП средней степени тяжести показало следующее. выявлены проявления дистрофических изменений эпителия десны. Исследование выявило явление дистрофии (вакуольной) разной степени в 100 % изученных биоптатов. Дистрофия наблюдалась в границах базального и шиповатого слоев, степень разрушения сетчатого слоя эпителия оказалась мала. Выявлена дистрофия (вакуольная), а также пропитывание сосочкового слоя лимфоидными клетками в 100 % изученных биоптатов, обнаружено нарушение целостности поверхностных слоев эпителия (в среднем, в 25 % случаев) (рисунок 4.20).

В некоторой части гистологических препаратов (в 22, 5 % препаратов) обнаружен межклеточный отек в границах шиповатого слоя, дистрофические явления в виде образования щелей и пузырей в том же шиповидном слое эпителиоцитов, которые являются одним из признаков гипертрофии, отмечался еще чаще (35, 6 %). Пропитывание отечной собственной пластинки слизистой

оболочки инфильтратом из круглоклеточных клеток обнаружено практически во всех препаратах (рисунок 4.21).

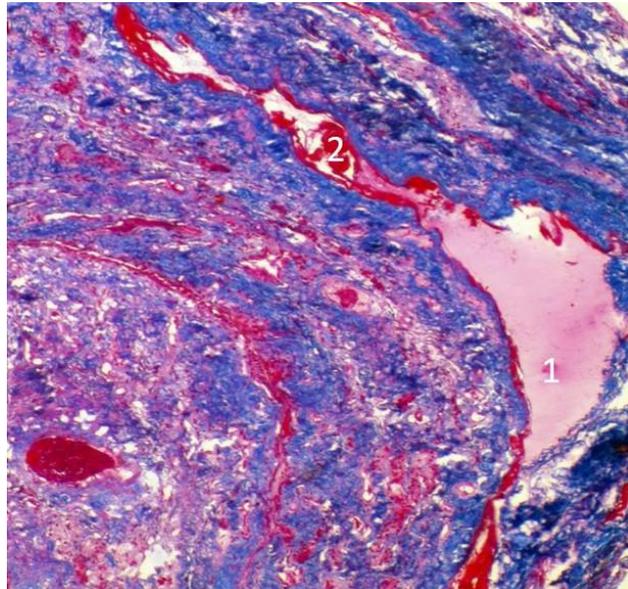


Рисунок 4.20 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа): дистрофия (1), пропитывание сосочкового слоя лимфоидными клетками с нарушением целостности эпителия (2); криостатный срез; контрастирование – метиленовый синий.
Ок. 15, об. 20

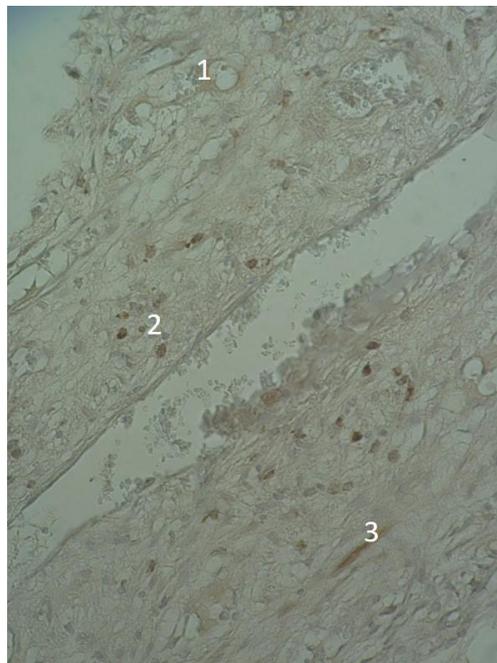


Рисунок 4.21 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа): дистрофия (вакуальная) (1), щели и пузыри (2), межклеточный отек (3).
Криостатный срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 15, об. 20

Полученные результаты ИГХ исследования показали наличие ЕК+ дендритных клеток с характерным строением в виде вытянутых цепочек, которые локализовались не только в границах эпителия, но и в собственной пластинке слизистой. При ХГП средней степени тяжести зафиксированы увеличенные ЕК+ клетки, а также клетки данной группы, неизменные по величине. Количество отростков у ЕК клеток, а также их длина часто незначительными (рисунок 4.22). Количество ЕК+ клеток в lamina propria mucosae оказалось увеличенным (рисунок 4.23).

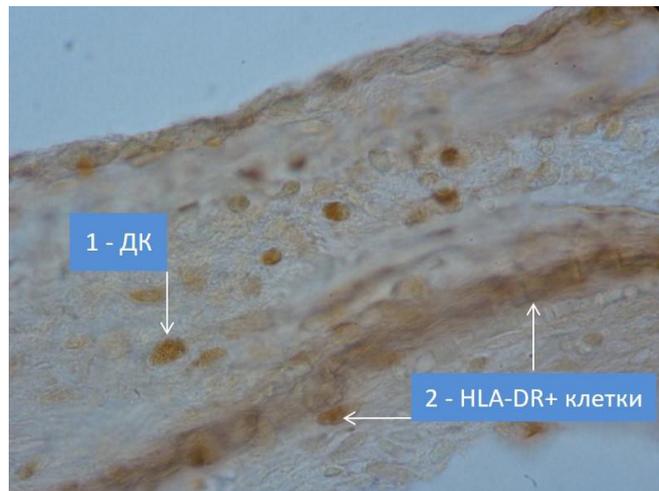


Рисунок 4.22 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа): ДК клетки десен. Вытянутые ЕК+ клетки, лишённые отростков (1), группирование дендритных клеток (2); криостатный срез; проявка – АЭЖ; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру; Ок. 15, об. 60



Рисунок 4.23 – Динамика HLA-DR+ клеток собственно слизистой оболочки при средней степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов)

В ходе иммуногистохимического исследования установлено, что CD3+ клетки эпителия располагались преимущественно в границах шиповатого и базального слоев, чаще небольшими группами по 2–3 клетки (рисунок 4.24 – а).

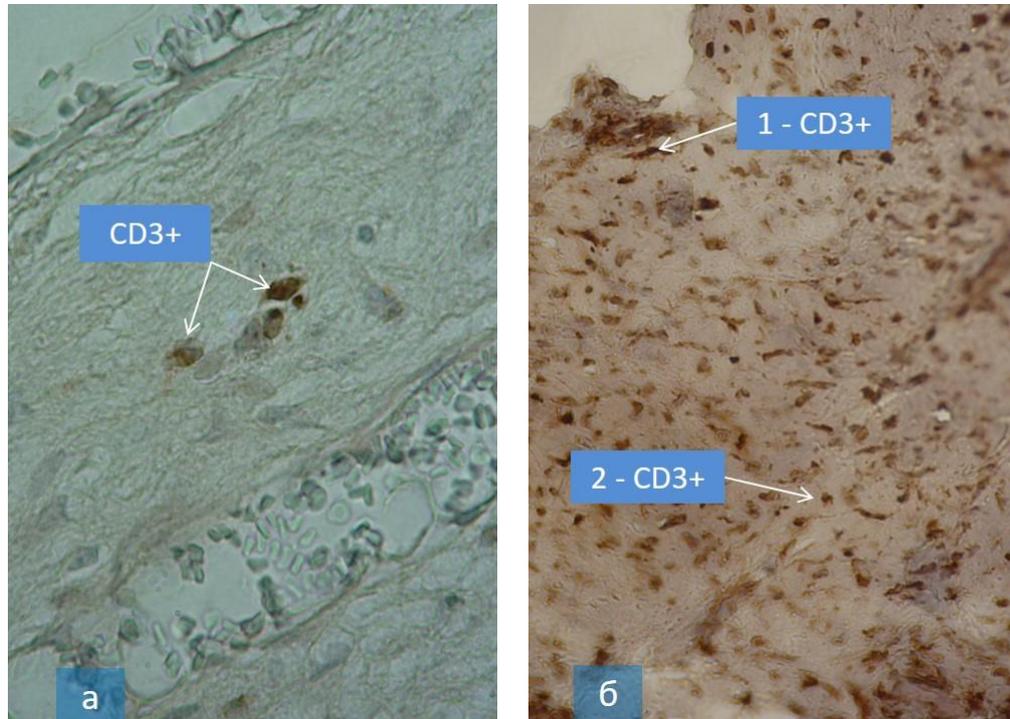


Рисунок 4.24 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа): а – размещение Т-клеток в базальном слое эпителия; б – CD3+ клетки в центре шиповатого слоя (1), CD3+ клетки собственной пластинки слизистой (2).

Криостатный срез; мкАТ1-CD3; проявка – АЭЖ; контрастирование – кислый гемалаун по П.Майеру. Ок. 15, об. 60 (а), об. 30 (б)

В некоторых случаях CD3+ клетки инфильтрировали десневые сосочки, располагаясь хаотично, или располагались в границах более глубоких отделов слизистой, образуя обширные инфильтраты (рисунок 4.24 – б). По сравнению с интактной слизистой и с ХГП легкой степени тяжести количество CD3+ клеток слизистой оболочки десен, собственной пластинки и эпителия, не имела статистически достоверных различий (рисунок 4.25). Кроме этого, установлено, что при ХГП средней степени тяжести CD4+ клетки редко обнаруживались в границах эпителия, располагаясь в основном, в зоне шиповатого и базального слоев слизистой (рисунок 4.26).

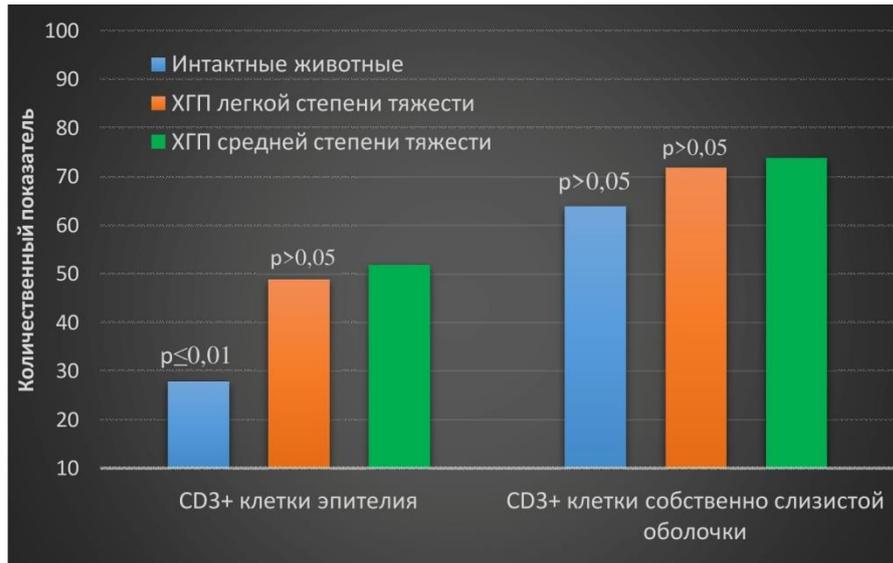


Рисунок 4.25 – Динамика CD3+ клеток десен при ХГП средней степени тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов)

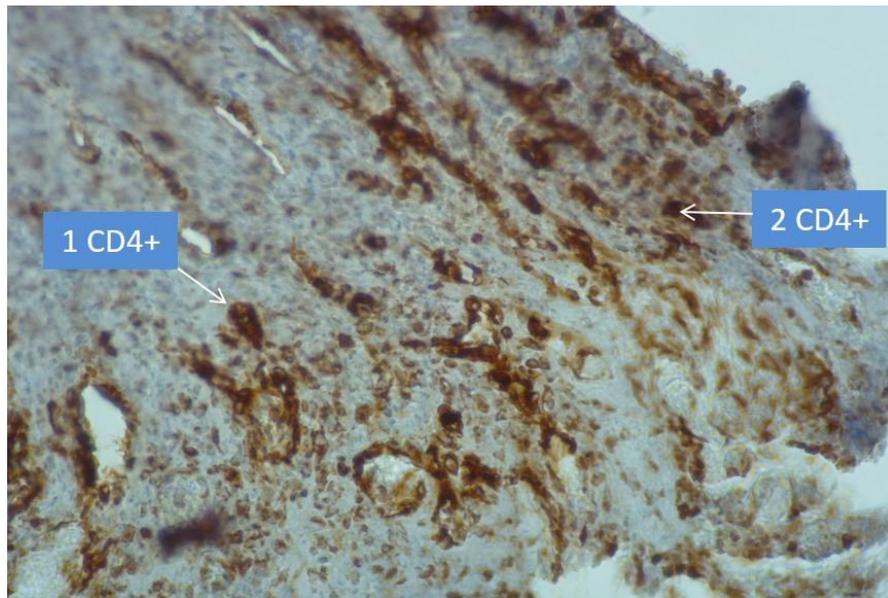


Рисунок 4.26 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа). Т-клетки хелперы десен базального (1) и шиповатого (2) слоев. Криостатный срез; мкАТ1-CD4; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

В части препаратов отмечено статистически достоверное снижение числа обнаруженных CD4+ клеток в эпителии при сравнении со слизистой интактных животных, но данные, свидетельствующие о наличии разницы в показателях, обнаруженных в препаратах животных с ХГП легкой степени тяжести, не установлены (рисунок 4.27).

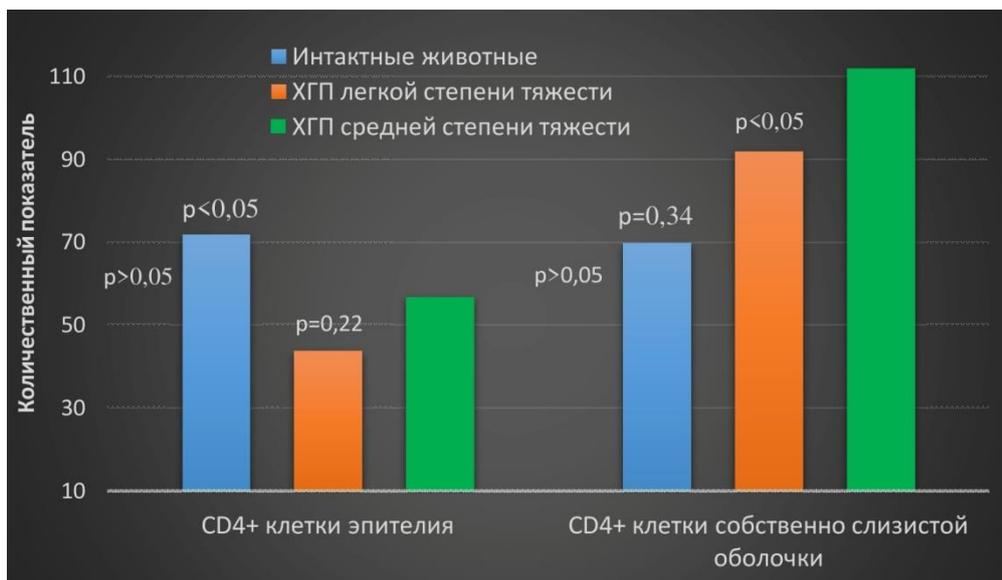


Рисунок 4.27 – Динамика CD4+ клеток десен при ХГП средней степени тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов)

По форме обнаруженные в собственной пластинке слизистой CD4+ клетки оказались отростчатыми (количество отростков – от 3 до 12), в большинстве случаев регистрировались в области десневых сосочков (рисунок 4.28 – а), в глубоких отделах слизистой образовывали скопления, локализуясь в числе инфильтратов, образованных преимущественно круглоклеточными клетками. Число данных клеток оказалось увеличенным по сравнению со слизистой животных интактной группы и с животными с смоделированным ХГП легкой степени тяжести (рисунок 4.28 – б).

CD8+ клетки при ХГП средней степени тяжести обнаруживались преимущественно в границах базального, реже – шиповатого слоев эпителия (рисунок 4.29 – а). В некоторых препаратах обнаруженные CD8+ клетки имели неправильную форму, с отростками различной длины. В некоторых участках слизистой CD8+ клетки образовывали группы, при этом установлены зоны исключительного присутствия – ими оказались зоны отека и инфильтрации эпителия, в сочетании с разрушением его непрерывности (рисунок 4.29 – б). В собственно слизистой оболочке, установлено снижение как количества CD8+ клеток, так и тенденции к их сбиванию в группы.

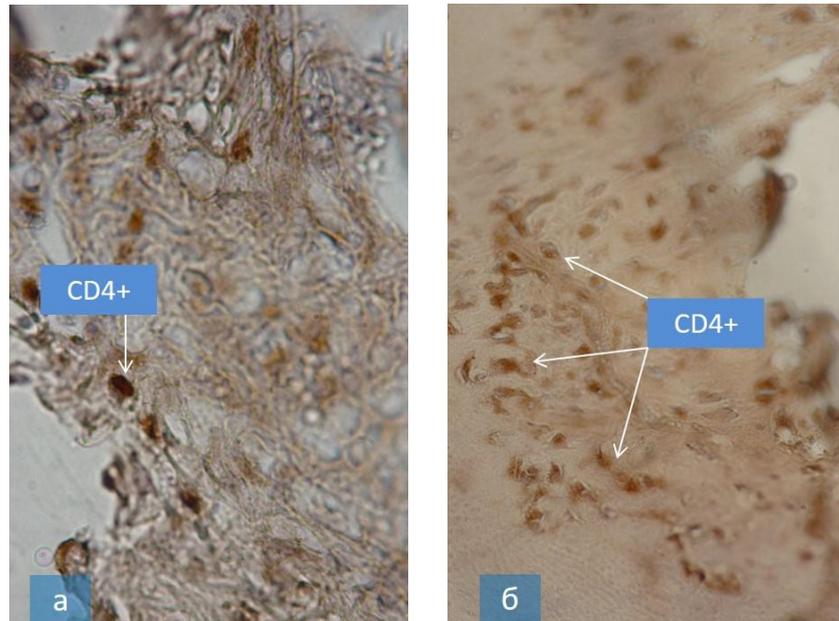


Рисунок 4.28 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа):
 а – CD4+ клетки; б – скопления CD4+ клеток в границах собственно слизистой оболочки.
 Криостатный срез; мкАТ1-CD4; проявка – АЭЖ; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60 (а), об. 30 (б)

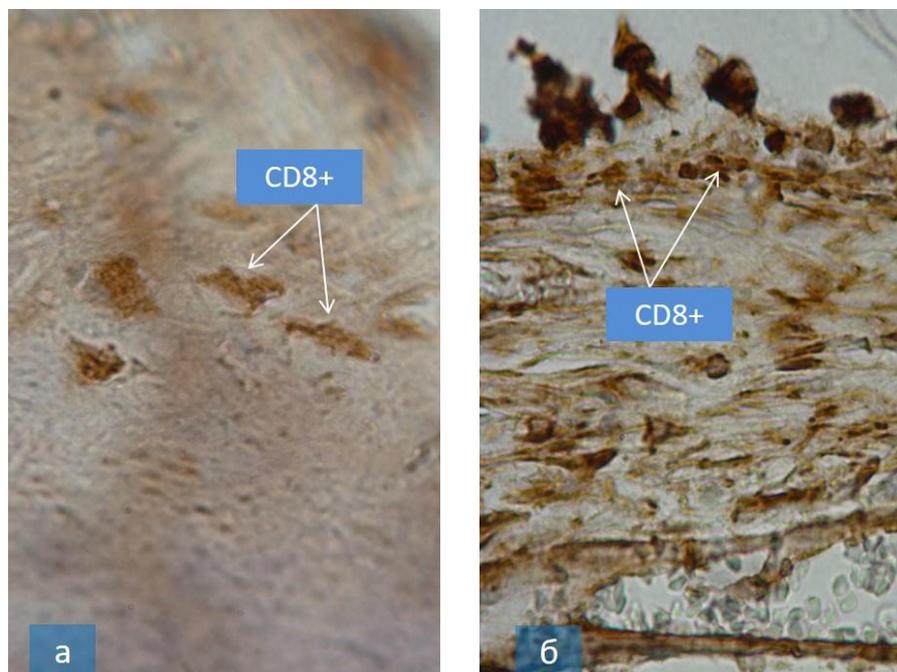


Рисунок 4.29 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа):
 а – вытянутые Т-лимфоциты, расположенные в базальном слое;
 б – проникновение CD8+ клеток в зоны нарушения непрерывности эпителия.
 Криостатный срез; мкАТ1-CD8; проявка – АЭЖ; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60 (а), об. 30 (б)

При регрессивном анализе и математическом подсчете количество CD8+ клеток в препаратах статистически достоверно уменьшалась, при сравнении со слизистой оболочкой интактных животных (рисунок 4.30).

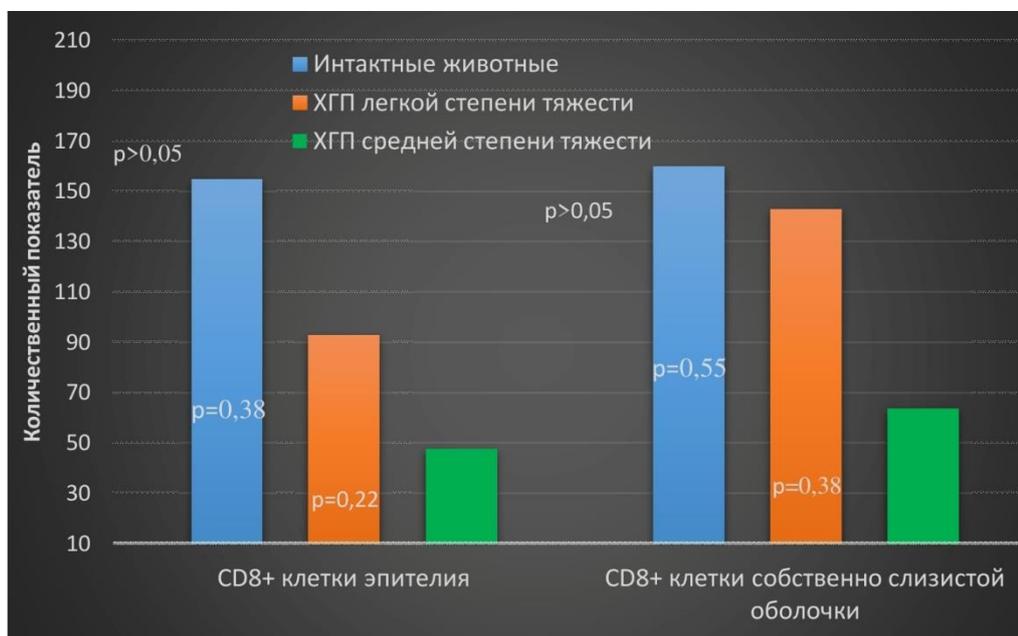


Рисунок 4.30 – Динамика CD8+ клеток десен при средней степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов)

В препаратах животных второй группы отмечено появление ассоциаций гамма/дельта+ Т-лимфоцитов в границах базального слоя эпителия (до 55 % исследованного материала). Регистрировалось до 5–8 гамма/дельта+ клеток на 100 эпителиоцитов. В собственно слизистой оболочке при ХГП средней степени тяжести отмечено определенное количество гамма/дельта+ клеток (от 2–3 до 5–8). В некоторых иммуногистохимических препаратах выявлены одиночные гамма/дельта+ клетки, локализованные в центре (рисунок 4.31 – а), а также вблизи базальной мембраны, шиповатом и в сосочковом слое собственной пластинки слизистой оболочки (рисунок 4.31 – б), однако, их количество несопоставимо с количеством иммунноцитов CD16+, CD56+, CD4+, CD8+ клеток эпителия и собственной пластинки интактной десны, а также десны животных первой группы (рисунок 4.32).

Как показали результаты исследования, в эпителии изучаемых биоптатов слизистой оболочки десны животных второй группы выраженная

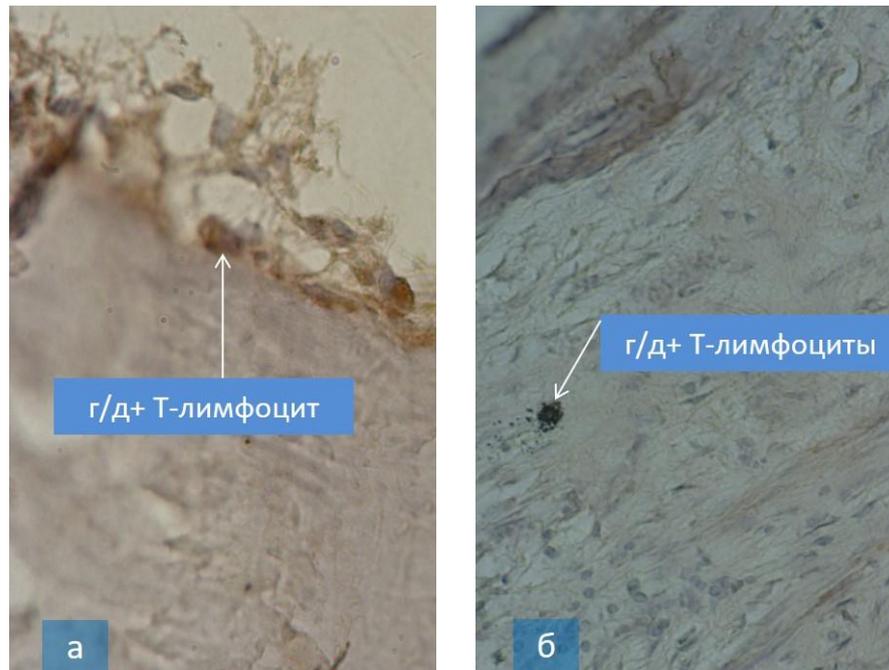


Рисунок 4.31 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа):
 а – гамма/дельта+ лимфоцит; б – гамма/дельта+ инфильтрация лимфоцитами.
 Криостатный срез; мкАТ1-анти-гамма/дельта; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60 (а), об. 20 (б)

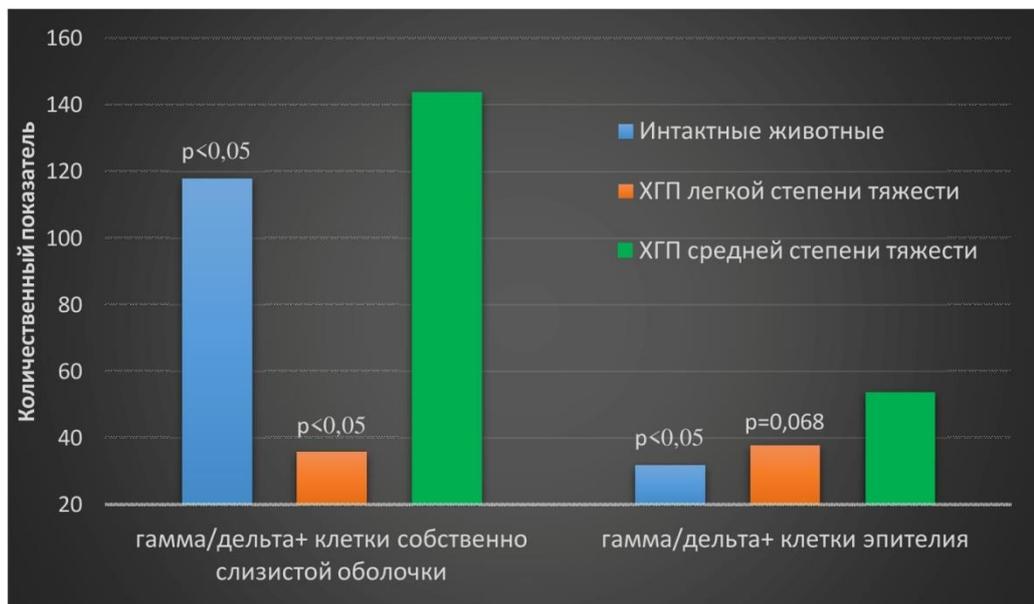


Рисунок 4.32 – Динамика гамма/дельта+ клеток собственно слизистой оболочки при ХГП средней степени тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов)

инфильтрация тканей CD20+ клетками практически отсутствовала. В собственной пластинке слизистой наблюдались одиночные CD20+ клетки в глубоких отделах они не зарегистрированы, в области отдельных десневых

сосочков CD20+ клетки группировались в инфильтраты в половине препаратов (рисунок 4.33).

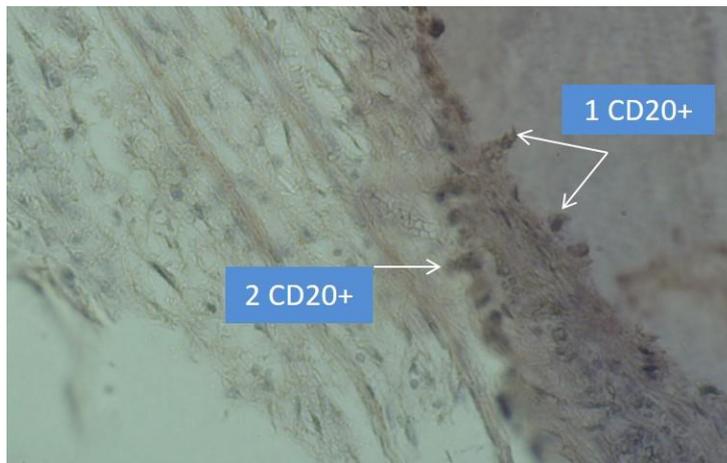


Рисунок 4.33 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа). CD20+ клетки слизистой (1), одиночные CD20+ клетки эпителия (2). Криостатный срез; мкАТ1-CD20; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60

По сравнению с данными, полученными при исследовании препаратов десен животных интактной группы и с ХГП легкой степени тяжести достоверных количественных изменений со стороны CD20+ клеток не установлено. Результаты корреляционного анализа приведены в таблице 4.3.

Как показал корреляционный анализ полученных данных, при ХГП средней степени тяжести наблюдаются сильные корреляционные взаимоотношения между типом ороговения эпителия – ороговением/неполным ороговением, что согласуется с результатами работ других исследователей [130]. Однако, установлено не только отсутствие отростков у ЕК-клеток при ороговении эпителия, но и менее интенсивная гидропическая дистрофия.

Положительно коррелировало с образованием гамма/дельта+ клеточных группировок собственной пластинки слизистой неполное ороговение слизистой оболочки ($R = 0,728$; $p = 0,045$), что вполне сопоставимо с данными о преимущественном размещении гамма/дельта+ клеток собственно слизистой оболочки в виде ограниченных локусов, приводимых в работе В.И. Шинкевич (2005), таблица 4.3.

Таблица 4.3 – Корреляционные связи исследуемых показателей иммунокомпетентных клеток десен при ХГП средней степени тяжести

| Коррелирующие показатели ¹ | R ² | P ³ |
|---|----------------|----------------|
| Ороговение эпителия / гидропическая дистрофия | 0,62166 | 0,02932 |
| Ороговение эпителия / количество CD3+ клеток эпителия | 0,698709 | 0,00874 |
| Ороговение эпителия / группировка CD8+ клеток эпителия | 0,91312 | 0,06818 |
| Ороговение эпителия / CD4+ клеточные инфильтраты собственно слизистой | 0,74910 | 0,00938 |
| Ороговение эпителия / наличие отростков у ЕК-клеток | -0,48912 | 0,02459 |
| Неполное ороговение / гамма/дельта+ клеточные группировки собственно слизистой | 0,72909 | 0,03887 |
| Потеря межклеточных связей между клетками шиповатого слоя / CD3+ клеточные инфильтраты собственно слизистой | -0,93109 | 0,09334 |
| Потеря межклеточных связей между клетками шиповатого слоя / количество ЕК клеток собственно слизистой | 0,48927 | 0,06459 |
| Гидропическая дистрофия / CD4+ клеточные инфильтраты собственно слизистой | 0,62514 | 0,03282 |
| Гидропическая дистрофия / количество CD20+ клеток собственно слизистой | 0,83903 | 0,09216 |
| Количество CD4+ клеток эпителия / количество CD4+ клеток собственно слизистой | 0,64905 | 0,07236 |
| Количество ЕК клеток / количество CD20+ клеток собственно слизистой | -0,82616 | 0,05889 |

Примечание: ¹ – подбор сопоставляемых пар исследуемых признаков по В.И. Шинкевич (2005); ² – коэффициент корреляции Спирмена, ³ – результаты достоверны при $p \leq 0,05$.

Выявленная потеря межклеточных связей между клетками шиповатого слоя при ХГП средней степени тяжести имела сильную обратную корреляцию с наличием CD3+ клеточных инфильтратов собственно слизистой ($R = -0,930$, $p = 0,096$) и положительно коррелировала с увеличением количества HLA-DR+ клеток ($R = 0,489$, $p = 0,64$).

Гидропическая дистрофия коррелировала с наличием CD4+ клеточных инфильтратов в собственной пластинке слизистой оболочки ($r = 0,625$; $p = 0,032$), и положительно коррелировала с числом CD20+ клеток ВСО ($r = 0,839$; $p = 0,092$).

Установлена корреляция умеренной силы для CD4+ клеток эпителия и собственно слизистой ($r = 0,649$; $p = 0,072$), что подтверждает способность

клеток накапливаться как внутриэпителиально, так и в собственной пластинке слизистой оболочки, а также объясняет впервые выявленную способность данных иммунокомпетентных клеток проходить через базальный слой эпителиоцитов. При корреляционном анализе доказано преимущественно сгруппированное размещение CD8⁺ клеток в эпителии, характерное для средней степени тяжести хронического генерализованного пародонтита, кроме этого, установлены умеренные и сильные корреляционные связи изменения количественных показателей иммунокомпетентных клеток.

Резюме

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена экспрессия иммунокомпетентных клеток в биоптатах десен, определены основные количественные и качественные характеристики иммунокомпетентных клеток в биоптатах десен, установлена их преимущественная локализация, а также выявлены изменения этих показателей по сравнению с биоптатами десен животных интактной группы и при пародонтите легкой степени тяжести (первая группа).

Как показали результаты иммуногистохимического исследования, вторая группа отличалась выраженной сенсбилизацией пародонтальных тканей антигенами на высоком уровне (пародонтит средней степени тяжести). В собственной пластинке слизистой выявлен значительное число ЕК-клеток (до 25 и более клеток на поле зрения), как по сравнению с ХГП легкой степени тяжести, так и по сравнению со слизистой интактных животных.

Число выявленных CD3⁺ клеток десен, эпителия и собственной пластинки по сравнению с биоптатами животных интактной группы и животных с сморзелированным ХГП легкой степени тяжести, оставалось неизменным. Число установленных CD4⁺ клеток в эпителии оказалось сниженным, а в собственной пластинке десен незначительно сниженным (до 3–5 клеток) по сравнению с биоптатами животных интактной группы (10–15 клеток). Число обнаруженных CD8⁺ клеток как в собственной пластинке, так и в эпителии, оставалось

статистически достоверно ($p < 0,05$) меньше (2–5 на 100 эпителиоцитов и 5–8 клеток на поле зрения соответственно). В эпителии зарегистрировано от 3 до 6 гамма/дельта+ клеток, в собственно слизистой – увеличение их количества, в среднем, до 15–20 клеток на поле зрения.

4.4. Результаты определения состояния клеточного иммунитета тканей десны у животных третьей группы (ХГП тяжелой степени тяжести)

При анализе данных с биоптатов слизистой оболочки десен животных третьей группы мы столкнулись с определенными сложностями, поскольку ХГП тяжелой степени тяжести сопровождается значительной дезорганизацией костных межзубных перегородок, что неизбежно приводит к ликвидации и межзубных сосочков слизистой, а также приводит к дистрофии всего периферийного участка краевой десны (рисунок 4.34).

В этой связи у животных данной группы имелось явное изменение конфигурации десневого края, что негативно отражалось на окончательной откалибровке препаратов, пригодных для дальнейшего гистологического и иммуногистохимического исследования. Кроме этого, при отборе биологических образцов тканей экспериментальных животных приходилось учитывать тот факт, что на большинстве препаратов существенно росла пропорция подслизистой основы к собственно самой пластинке слизистой оболочки десны.

Ввиду высокой кровоточивости десен при данной степени тяжести воспаления в пародонте, приходилось постоянно сталкиваться с отеком и кровоизлияниями, поэтому при анализе результатов гистологического и иммуногистохимического исследований из-за вовлечения в патологический процесс и альвеолярной кости, принято решение об отдельном описании патоморфологических изменений в костных структурах челюсти (см. главу 5).

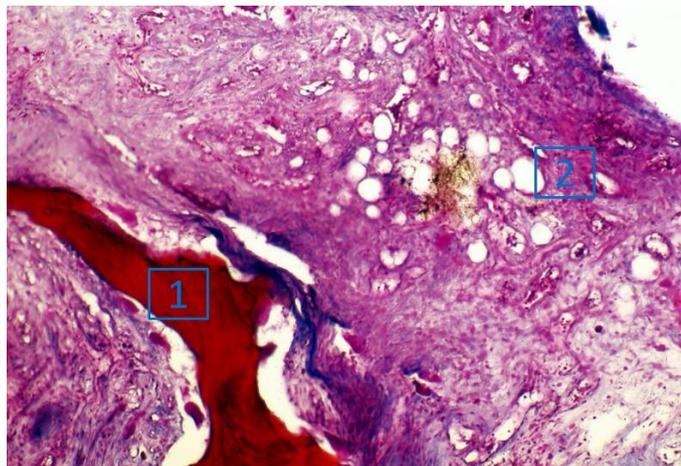


Рисунок 4.34 – Микрофотография фрагмента альвеолярного сегмента (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа). Костный фрагмент межальвеолярной перегородки (1), гидропическая дистрофия слизистой оболочки десны.

Окраска Маллори. Об.10. ок. 20

Патогистологическое изучение биоптатов, взятых у животных третьей группы при ХГП тяжелой степени помогли выявить характер патологических изменений собственно эпителия. В границах шиповатого и базального слоев в большинстве изученных биоптатов выявлены явления гидропической дистрофии различной степени. В исследуемых препаратах наравне с разрушением непрерывности поверхностных слоев эпителия, регистрировалась гидропическая дистрофия шиповатого слоя эпителия с образованием пузырей различного размера, от мелких до средних. В некоторых участках отмечен межклеточный отек шиповатого слоя эпителиоцитов, причем ороговение эпителия проявлялось преимущественно гранулярным неполным ороговением, но в отдельных случаях зафиксировано дегенеративное изменение шиповатого слоя эпидермиса, проявляющееся разрушением межклеточных мостиков и нарастанием внутриклеточного отека. Лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки наравне с межклеточным отеком фиксировались повсеместно (рисунок 4.35 – а).

Базальная мембрана *lamina propria mucosae* имела нечеткую границу с эпителиальным покровом: сосочки едва проникали на половину ее глубины, а сосочковый слой оказался обильно пронизан сетью мелких сосудов (рисунок 4.35 – б). В части изученных биоптатов в сетчатом слое зарегистрированы

утолщенные и уплотненные коллагеновые волокна на фоне нарастающего межклеточного отека и лимфоцитарной инфильтрации собственно слизистой оболочки (рисунок 4.36).

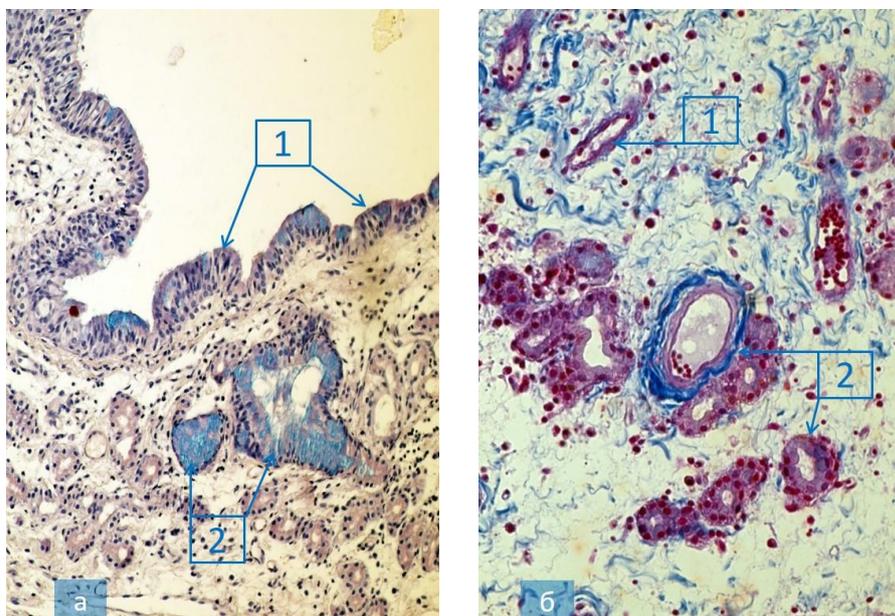


Рисунок 4.35 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа):
 а – слизистая оболочка, тонкий слой эпителия (1), внутриклеточный отек (2);
 б – сеть мелких (1) и крупных сосудов (2), пронизывающих рыхлую соединительную ткань сосочкового слоя. Окраска по Маллори. Об. 10. ок. 20

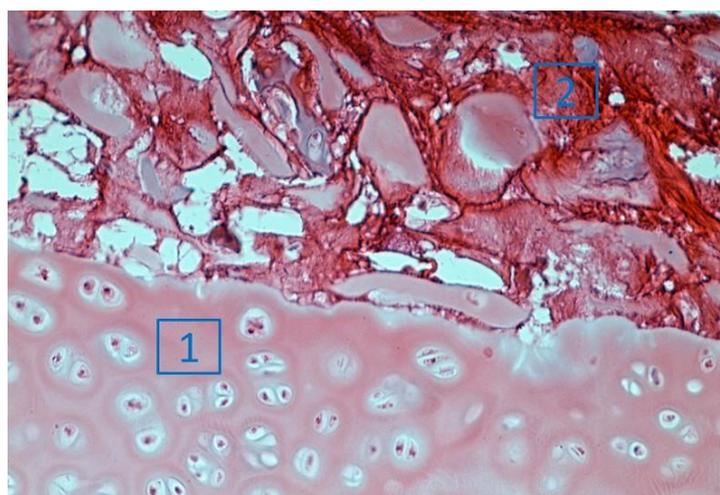


Рисунок 4.36 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа).
 Лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки десен (1), гомогенизированные и уплотненные коллагеновые волокна собственно слизистой оболочки (2).
 Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20. ок. 20

Полученные данные помогли установить наличие ЕК-клеток, отличающихся своим строением: большинство из обнаруженных клеток имели од одного до нескольких отростков и чаще всего обнаруживались в шиповатом и/или сетчатом слоях. Следует отметить, что от 4 до 8 отростчатых ЕК+ клеток располагалось в области базальной мембраны *lamina propria mucosae*, т.е. в наиболее типичных участках (рисунок 4.37).

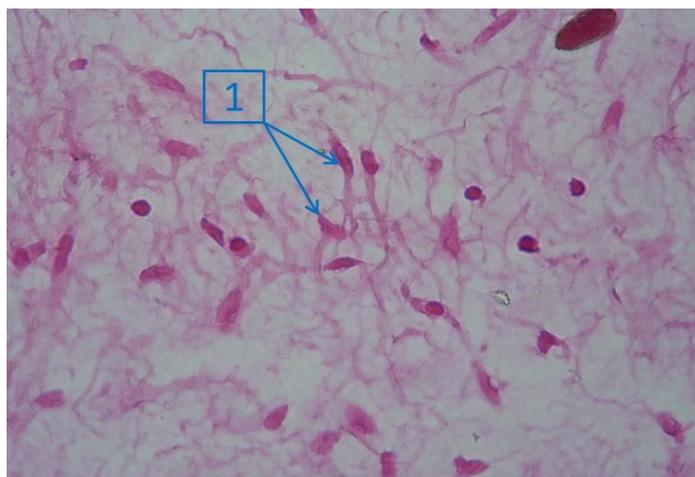


Рисунок 4.37 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа). Дендритные клетки с немногочисленными отростками (1). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20. ок. 20

Число обнаруженных ЕК-клеток в биоптатах статистически достоверно снижалось по отношению к биоптатам животных со средней степенью тяжести ХГП ($p = 0,09$), а также по сравнению с биоптатами животных с легкой степенью ($p = 0,18$) но практически не имело отличия от числа аналогичных клеток, обнаруженных в биоптатах у животных интактной группы (рисунок 4.38).

Количество ЕК-клеток, локализованных в собственно слизистой оболочке, также статистически достоверно вероятно не отличалось от сравнительных групп, исключение составили показатели ХГП средней степени тяжести, которые статистически достоверно отличались от показателей в третьей группе ($p < 0,05$). Полученный результат статистической обработки объясняется значительным колебанием количества ЕК-клеток эпителия и собственной пластинки при пародонтите тяжелой степени.

Установленные ранее в других группах биоптатов наиболее вероятные зоны расположения $CD3^+$ клеток в пределах эпителия при ХГП тяжелой

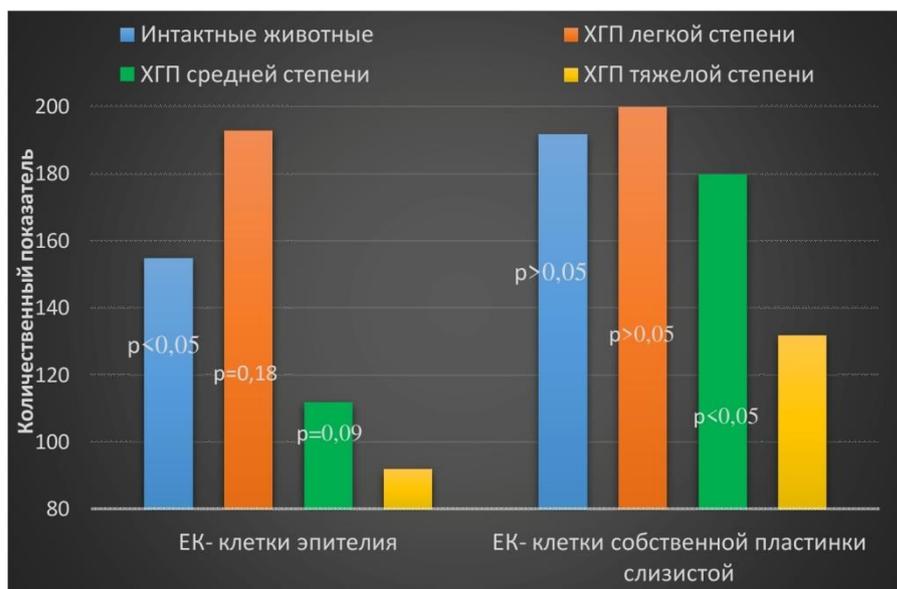


Рисунок 4.38 – Динамика ЕК+ клеток эпителия и собственно lamina propria mucosae при ХГП различной тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов)

степени не претерпела значительных изменений: CD3+ клетки располагались в базальном ряду плазматических клеток (рисунок 4.39 – а), гораздо реже – в ряду клеток сетчатого слоя (рисунок 4.39 – б).

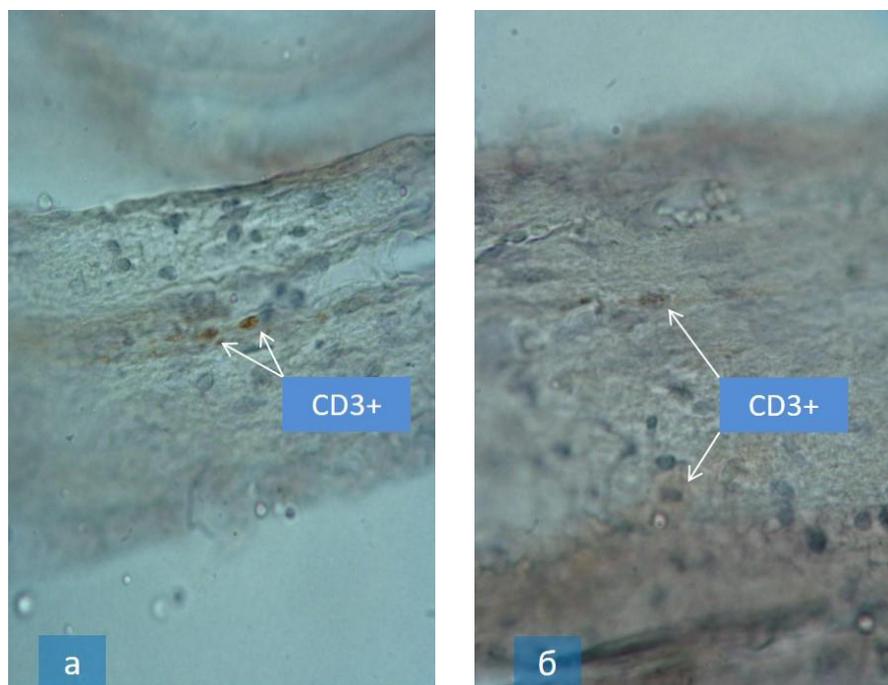


Рисунок 4.39 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа):

а – две CD3+ клетки, обнаруженные базальном ряду плазматических клеток;

б – CD3+ клетки, обнаруженные в центральном отделе сетчатого слоя. Криостатный срез; мкАТ1-CD3; проявка – АЭЖ; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60

В пределах эпителия количественные показатели CD3+ клеток не имели статистически достоверных отличий от ХГП других степеней тяжести и по сравнению с интактной слизистой (рисунок 4.40). В собственной пластинке слизистой оболочки CD3+ клетки формировали скопления, располагаясь неравномерно в подповерхностных слоях эпителия. В пределах собственной пластинки слизистой число выявленных CD3+ клеток также, как и в эпителии, статистически достоверно не отличалась от интактных десен и от других биоптатов с ХГП легкой и средней степени тяжести ($p < 0,05$).

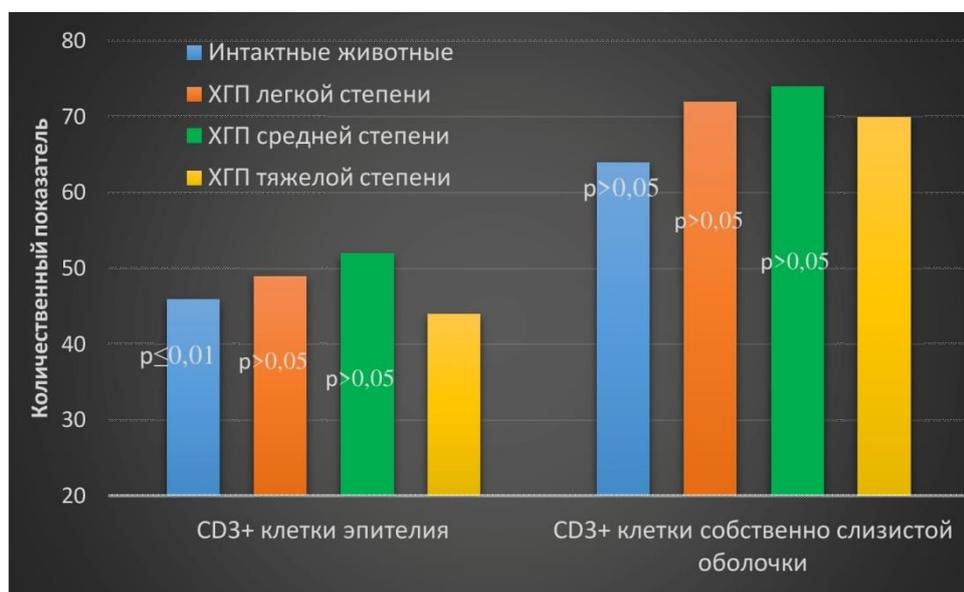


Рисунок 4.40 – Динамика CD3+ клеток десен при ХГП тяжелой степени (количественный показатель выражается в сумме рангов)

При анализируемой ХГП тяжелой степени CD4+ клетки в части биоптатов были неправильной и/или вытянутой формы (рисунок 4.41), локализовались в шиповатом и/или базальном слое плазматических клеток. В эпителии обнаружены CD4+ клетки, также с неправильной формой, их число в пределах вышеназванных слоев при данной степени тяжести оказалось ниже, чем аналогичный показатель в биоптатах интактной слизистой и в биоптатах при средней степени ХГП. Однако, в собственной пластинке установлено статистически значимое снижение числа CD4+ клеток по сравнению с биоптатами интактной слизистой, а также биоптатами, полученными от животных с легкой и средней степенью тяжести ХГП (рис. 4.42).

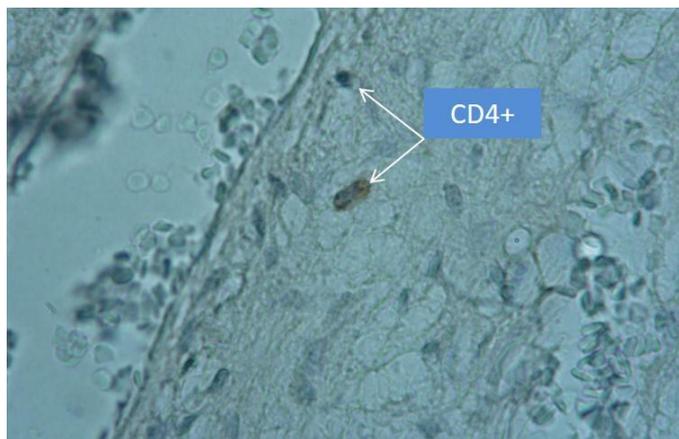


Рисунок 4.41 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа).

CD4+ клетки десен неправильной формы. Криостатный срез; мкАТ1-CD4; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60

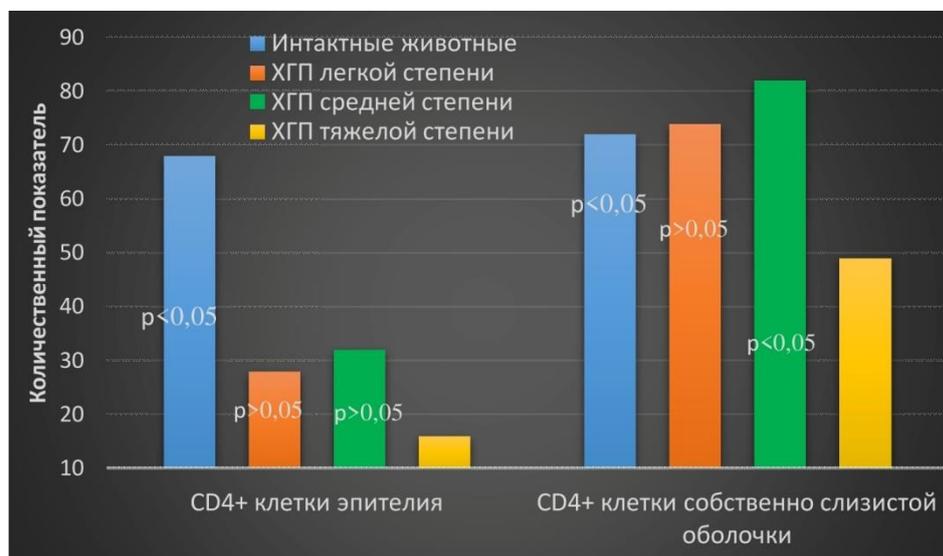


Рисунок 4.42 – Динамика CD4+ клеток десен при ХГП тяжелой степени (количественный показатель выражается в сумме рангов)

Как показали результаты анализа биоптатов десны при ХГП тяжелой степени, крупные CD8+ клетки локализовались в базальном слое, а также в близлежащих слоях (рисунок 4.43 – а). Многочисленные группы этих клеток локализовались преимущественно в базальных зонах слизистой, часто в местах ее повреждения (рисунок 4.43 – б).

Число обнаруженных в биоптатах CD8+ клеток оказалось статистически достоверно меньше по сравнению с биоптатами интактной слизистой ($p < 0,05$), но, не имело существенной разницы от их числа при ХГП легкой и средней

степеней. В собственной пластинке слизистой CD8⁺ клетки располагались и в сосочках, и вдоль собственной пластинки, где они зарегистрированы вместе с CD3⁺ плазмацитами. Нередко CD8⁺ клетки формировали достаточно значительные конгломерации, достигающие числом до 15–25 клеток (рисунок 4.44).

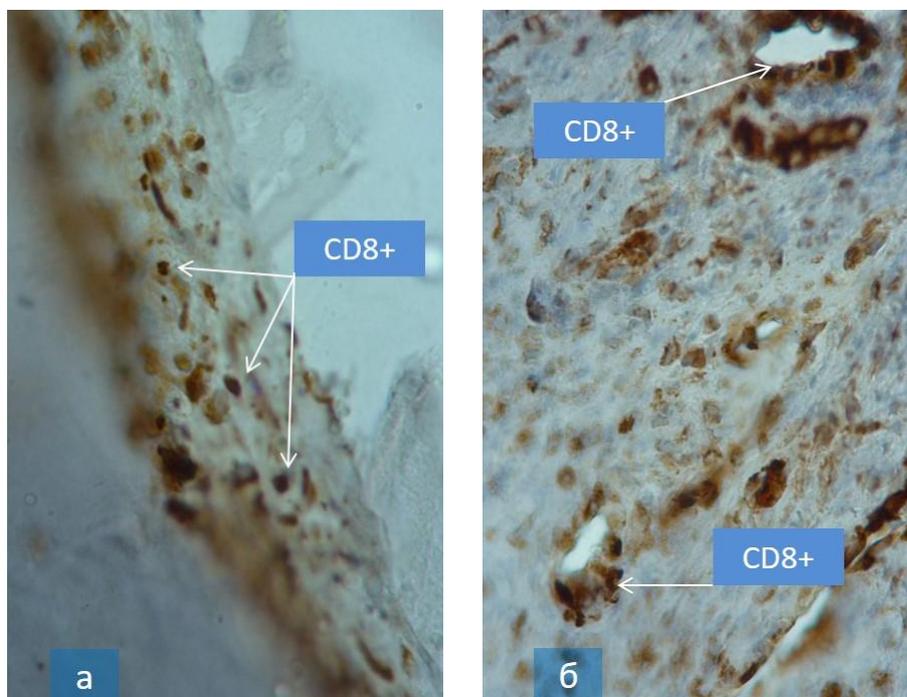


Рисунок 4.43 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа):
 а – крупные CD8⁺ клетки; б – скопления CD8⁺ клеток в участках нарушения целостности эпителия. Криостатный срез; мкАТ1-CD8; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60

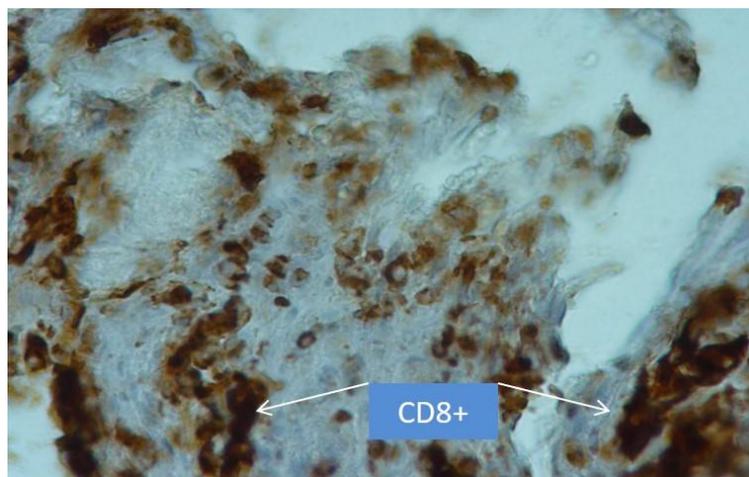


Рисунок 4.44 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа. Значительные конгломерации CD8⁺ клеток (до 15–25 клеток в каждой). Криостатный срез; мкАТ1-CD8; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60

Число обнаруженных CD8+ клеток в собственной пластинке при ХГП тяжелой степени являлось достоверно меньше, чем аналогичные показатели в биоптатах интактных животных и также достоверно не отличались от значений, обнаруженных в биоптатах животных с ХГП легкой и средней степеней тяжести (рисунок 4.45).



Рисунок 4.45 – Динамика CD8+ клеток десен при ХГП тяжелой степени (количественный показатель выражается в сумме рангов)

При ХГП тяжелой степени в сосочковом слое собственно слизистой оболочки, а также вдоль базальной мембраны обнаруживались единичные гамма/дельта+ клетки в пределах эпителия, тогда как в базальном отделе число обнаруженных гамма/дельта+ клеток составило 5–8 на 100 эпителиоцитов (рисунок 4.46).

В собственно lamina propria mucosae при ХГП тяжелой степени не наблюдалось изменений количества гамма/дельта+ клеток, обнаружено незначительное число гамма/дельта+ клеток, причем в большинстве случаев (80 % препаратов) обнаружены гамма/дельта+ клетки, локализованные в сосочках собственной пластинки слизистой оболочки (чаще всего одиночно). В целом, число выявленных гамма/дельта+ клеток собственной пластинки оказалось достоверно ниже, чем в биоптатах интактных животных, а также ниже по сравнению со средней степенью тяжести ХГП (рисунок 4.47).

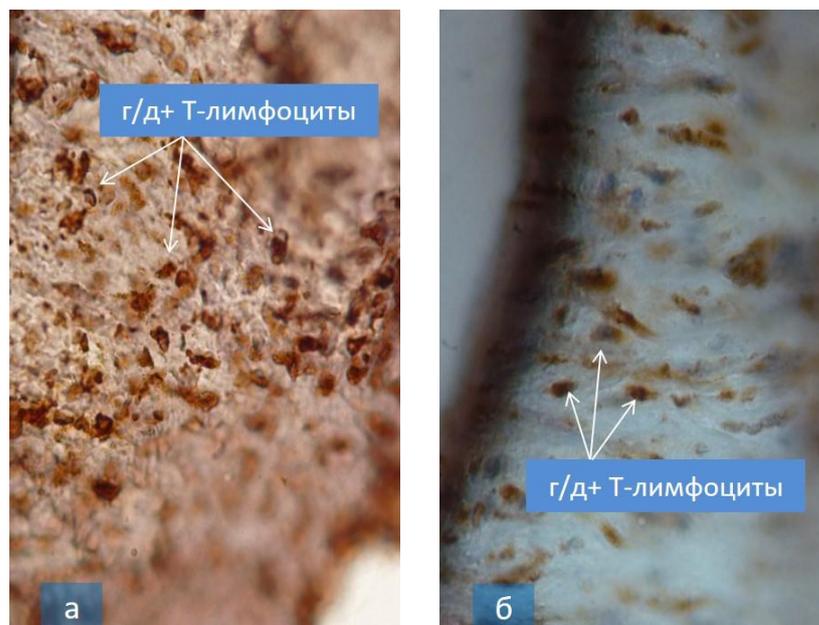


Рисунок 4.46 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа):
 а – гамма/дельта+ клеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой;
 б – гамма/дельта+ лимфоциты. Криостатный срез; мкАТ1-анти- гамма/дельта; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60 (а), об. 30 (б)



Рисунок 4.47 – Динамика CD8+ клеток десен при тяжелой степени ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов)

При ХГП тяжелой степени в некоторых препаратах выявлены единичные CD20+ клетки, располагающиеся в пределах эпителиальной зоны. В сравнении с ХГП средней степени тяжести и со слизистой интактных животных, где CD20+ клетки в данных районах не регистрировались, при ХГП тяжелой степени

установлена локализация нескольких CD20+ клеток (рисунок 4.48 – а). В собственной пластинке слизистой CD20+ клетки в большинстве случаев образовывали скопления (рисунок 4.47 – б). При подсчете количества CD20+ клеток в собственно слизистой оказалось увеличенным по сравнению с интактной слизистой и с аналогичными показателями, обнаруженными при ХГП средней степени тяжести (рисунок 4.49).

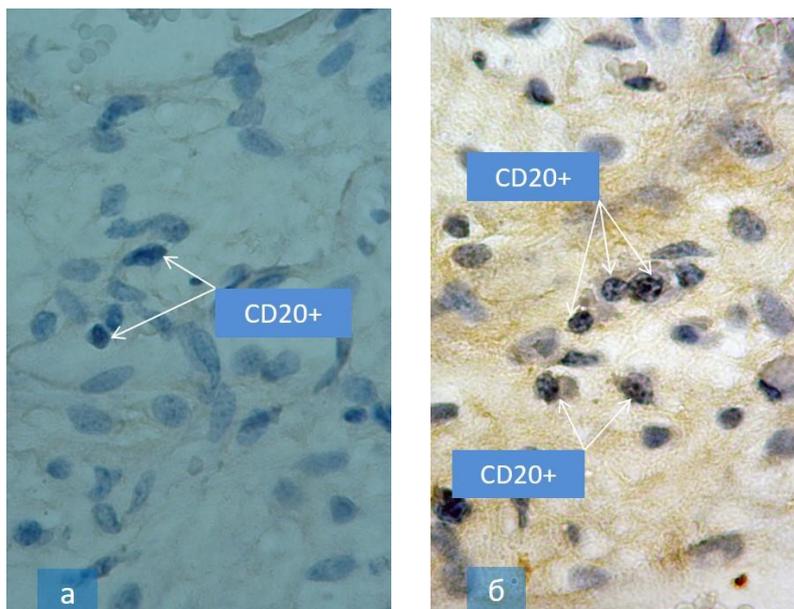


Рисунок 4.48 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа):

а – единичные В-клетки эпителия; б – группировка из CD20+ клеток. Криостатный срез; мкАТ1-CD20; проявка – АЭЖ; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20. об. 60



Рисунок 4.49 – Динамика CD20+ клеток десен при ХГП тяжелой степени (количественный показатель выражается в сумме рангов)

Для исследования роли иммунологических показателей клеточного пула в развитии гистопатоморфологических признаков воспаления и иммунологических сдвигов в слизистой оболочке, использован корреляционный анализ. Наиболее достоверные корреляционные пары отобраны и приведены ниже в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Корреляционные связи исследуемых показателей иммунокомпетентных клеток десен при ХГП тяжелой степени

| Коррелирующие показатели ¹ | R ² | P ³ |
|---|----------------|----------------|
| Неполное ороговение / скопления CD3+ клеток в эпителии | 0,69556 | 0,01554 |
| Гидропическая дистрофия / CD20+ клетки собственно слизистой | -0,84239 | 0,09772 |
| Ороговение / CD3+ клетки эпителия | 0,91755 | 0,04553 |
| Межклеточный отек / CD8+ клетки собственно слизистой | -0,74492 | 0,06294 |
| CD3+ клетки / CD8+ в эпителии | 0,79314 | 0,08560 |
| CD3+ клетки эпителия / скопления CD8+ клеток в эпителии | 0,78903 | 0,06095 |
| ЕК-клетки / CD3+ в эпителии | 0,92873 | 0,00648 |
| ЕК-клетки / количество CD8+ в эпителии | 0,84920 | 0,00393 |
| CD20+ клетки эпителия / CD20+ клетки собственной пластинки | 0,62517 | 0,00802 |
| CD4+ в собственно слизистой / CD20+ клетки | 0,97047 | 0,09312 |
| Гамма/дельта+ клетки / CD8+ собственно слизистой | 0,96239 | 0,07664 |

Примечание: ¹ – подбор сопоставляемых пар исследуемых признаков по В.И. Шинкевич (2005); ² – коэффициент корреляции Спирмена, ³ – результаты достоверны при $p \leq 0,05$.

В результате проведенного корреляционного анализа установлено, что при экспериментальном пародонтите тяжелой степени имеется зависимость нарушения целостности слизистой и числа обнаруженных иммунокомпетентных клеток. Например, ороговение эпителия положительно коррелировало с количеством CD3+ клеток эпителия ($R = 0,92$; $p = 0,045$).

При неполном ороговении CD3+ клетки оказались чаще локализованы в биоптатах неравномерно ($R = 0,69$; $p = 0,015$). Межклеточный отек коррелировал с количеством обнаруженных CD8+ клеток в собственно слизистой отрицательно ($R = -0,744$; $p = 0,063$), что совпадает с тенденцией выявленного снижения количества CD8+ клеток в собственной оболочке слизистой при ХГП средней степени. Гидропическая дистрофия протекала на фоне снижения числа

обнаруженных CD20+ клеток в собственной пластинке, о чем свидетельствует сильная обратная корреляционная связь ($R = -0,84$; $p = 0,097$).

Сильные корреляционные связи при ХГП тяжелой степени выявлены между показателями числа обнаруженных в биоптатах CD3+ и CD8+ клеток, что свидетельствует о схожих принципах вовлечения иммунокомпетентных клеток в патологический процесс. Кроме этого, установлены корреляционные связи между числом обнаруженных ЕК-клеток и CD3+ клеток, которые вместе с показателями CD8+ клеток являются диагностическим признаком роста силы межклеточных взаимодействий указанных иммунокомпетентных клеток. Отмеченные для CD4+ и CD20+ клеток сильные положительные корреляционные связи свидетельствуют о наличии взаимосвязи и родстве между ними ($R = 0,625$; $p = 0,008$). В ходе исследования установлена сильная положительная корреляционная связь между числом обнаруженных гамма/дельта+ клеток, выполняющих ключевую роль в прогрессировании сбоев нормальной реакции адаптивной иммунной системы и количеством CD8+ клеток в пределах собственно слизистой ($R = 0,962$; $p = 0,76$).

Резюме

Результаты проведенного иммуногистохимического исследования показали, что прогрессирование хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени сопровождалось наиболее значительными и преимущественно дегенеративными изменениями в структуре эпителиальных тканей воспаленного пародонта, выраженной гидропической дистрофией и межклеточным отеком эпителия, а также межклеточным отеком и обширным пропитыванием собственно слизистой лимфоидными клетками. Патологический процесс происходил на фоне уменьшения числа обнаруженных CD3+ , CD4+ , CD8+ в эпителиальных тканях, а также уменьшения числа обнаруженных CD3+, CD4+, CD8+ и гамма/дельта+ клеток в собственно слизистой. Характерной особенностью ХГП тяжелой степени стало преобладание В-клеток в составе очагов инфильтративного отека

собственной пластинки слизистой, а также отсутствие статистически достоверной разницы между количеством В-клеток и числом обнаруженных ЕК-клеток в собственной пластинке интактных десен.

4.5. Анализ взаимосвязи нарушения иммунологического статуса и степени тяжести хронического генерализованного пародонтита

Полученные данные исследования позволили объективно оценить уровень клеточного иммунитета слизистой оболочки при ХГП различной степени тяжести. Установлены объективные показатели, отражающие локальный иммунологический статус иммунокомпетентных клеток эпителия, в зависимости от степени тяжести ХГП, такие, как число иммунокомпетентных клеток эпителия, число иммунокомпетентных клеток в собственной пластинке слизистой, места их наиболее частого расположения в эпителии, наличие групп иммунокомпетентных клеток. Кроме этого, определены точные места расположения иммунокомпетентных клеток в биоптатах, для таких клеток определены свойства антигенпрезентирующих клеток (В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки), роль их состоит не столько в предоставлении защиты, сколько в инициации иммунологического сигнала, который при контакте с антигеном активирует собственную Т-клетку, которая ранее с антигеном не контактировала.

Установлены признаки общей Т-клеточной популяции Т-лимфоцитов хелперов, клеток лимфоидного ряда, гамма/дельта-Т-лимфоцитов и В-клеток, гистопатологические признаки, свойственные иммунокомпетентным клеткам: число и степень распространения отростков (применительно к ЕК, CD8+, CD4+) и размерные параметры (применительно к ЕК-клеткам).

В этой связи систематизация полученных показателей, исследование взаимосвязи между ними соответственно каждой степени тяжести ХГП, а также обобщение результатов изысканий в отношении этиопатогенеза хронического воспаления тканей пародонта стало предметом настоящего раздела научной работы.

В ходе исследования установлена взаимосвязь воспалительно-дистрофического состояния десен с особенностями местного иммунного статуса в зависимости от вида ХГП, что свидетельствует о родстве иммунокомпетентных клеток различных органов и тканей, и определяет показания к критическому сопоставлению результатов исследования в части гистопатологического, иммуногистохимического, морфологического разделов.

Как показали результаты исследования, изменение числа обнаруженных в биоптатах ЕК-клеток наиболее объективно отражает сдвиги различных звеньев местного иммунитета, а также сдвиги в звеньях Т-клеточного и В-клеточного иммунитета при прогрессировании хронического воспаления в пародонте (рисунки 4.50–4.53).

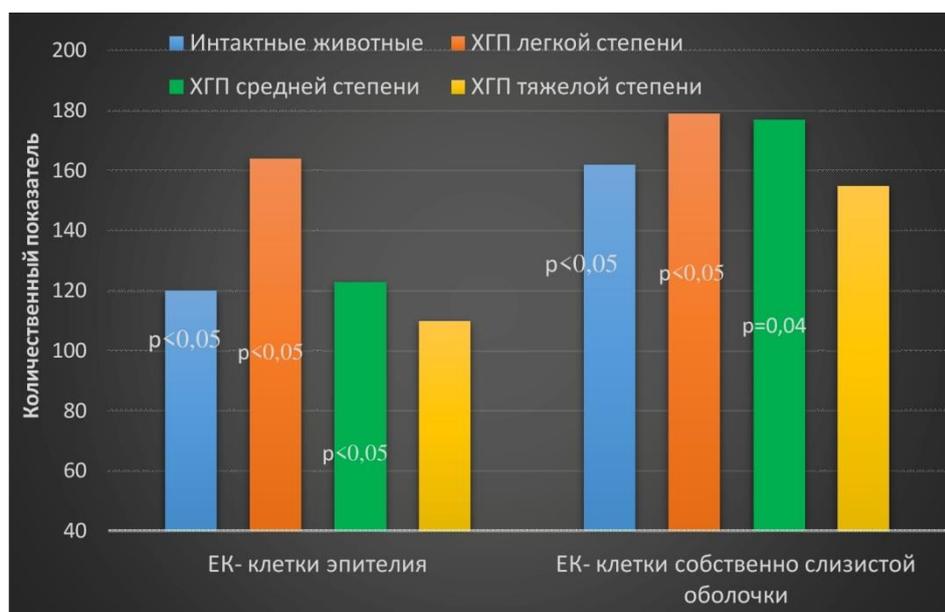


Рисунок 4.50 – Динамика ЕК-клеток слизистой при ХГП различных степеней тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов)

Данные рисунков свидетельствуют о росте количества ЕК-клеток при ХГП различных степеней тяжести только в границах собственно слизистой оболочки, с тенденцией к снижению числа этих клеток в глубине эпителиальных тканей пародонта при ХГП тяжелой степени, а также снижения числа Т-клеток слизистой оболочки при ХГП по сравнению с биоптатами, полученными у интактной группы животных.

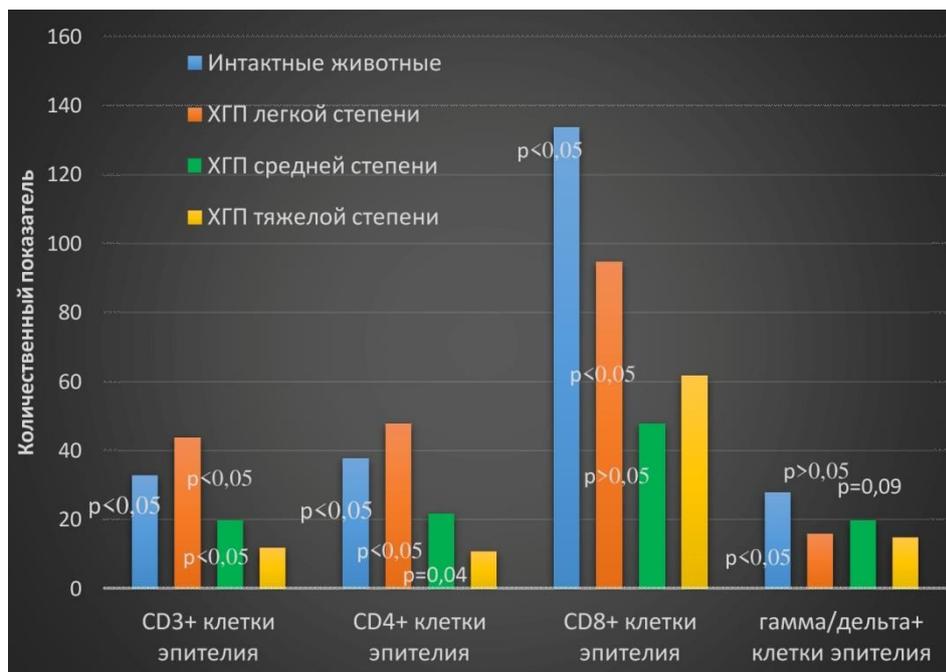


Рисунок 4.51 – Динамика CD3+, CD4+ CD8+ и гамма/дельта+ групп Т-клеток, обнаруженных в тканях пародонта при ХГП различных степеней тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов)

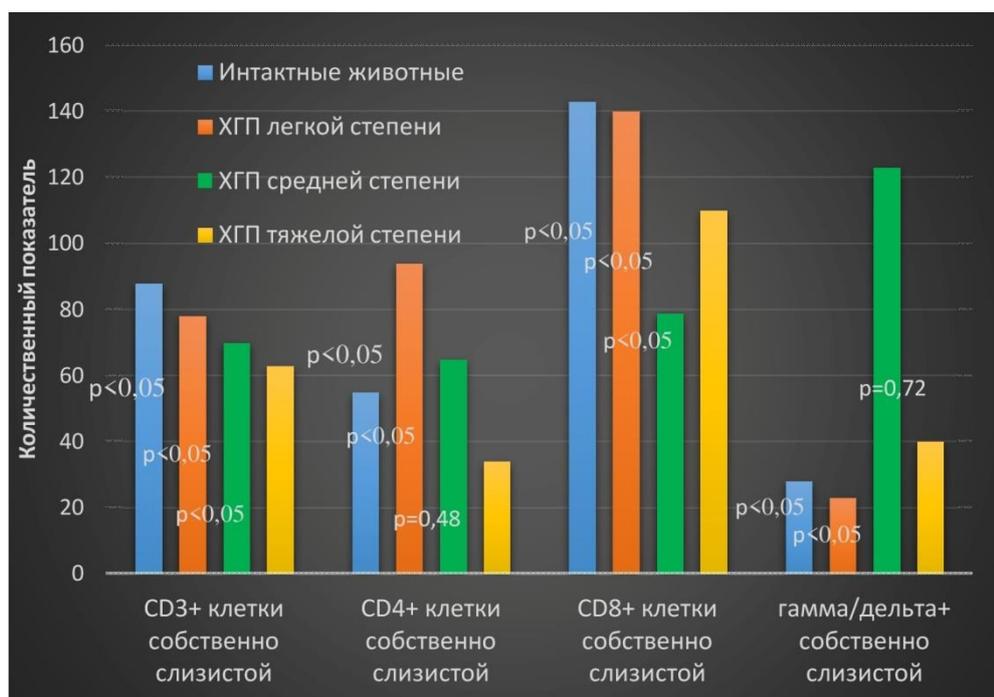


Рисунок 4.52 – Динамика CD3+, CD4+ CD8+ и гамма/дельта+-субпопуляций Т-клеток, локализованных в собственно слизистой десен при ХГП различных степеней тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов)

Так, для ХГП легкой степени тяжести установлен рост числа ЕК-клеток собственной пластинки слизистой, а также рост присутствия CD3+ и CD8+

клеток в формирующихся очагах деструкции на фоне снижения числа гамма/дельта+ клеток в инфильтратах собственно слизистой, и, соответственно, общего снижения уровня их присутствия в эпителиальных тканях.



Рисунок 4.53 – Динамика В-клеток собственной пластинки слизистой десны (количественный показатель выражается в сумме рангов)

Для ХГП средней степени тяжести выявлена более высокая степень представительства ЕК-клеток в эпителии, однако, по сравнению с биоптатами, полученными у животных интактной группы, отмечено увеличение числа клеток, лишенных отростков (что может слижить важным признаком потери коммуникационных и тактикульных свойств). Кроме этого, установлено снижение числа CD4+ и CD8+ Т-клеток на фоне регистрации в исследуемых пределах эпителиальных тканей гамма/дельта+ клеток, а также увеличение количества обнаруженных CD4+ и гамма/дельта+ клеток в собственной пластинке слизистой оболочки.

Для ХГП тяжелой степени отличительной особенностью стало сходство с группой биоптатов, взятых у интактных животных по показателю числа выявленных ЕК-клеток, причем на фоне проникновения в тощу собственно слизистой В-клеток, и снижения общего числа обнаруженных ЕК и CD4+, CD8+, гамма/дельта+ клеток иммунокомпетентных клеток.

Проведенный корреляционный анализ между исследуемыми показателями иммунокомпетентных клеток, выявил новые закономерные взаимосвязи при ХГП, наоборот, показал на утрату взаимосвязей, ранее установленных для слизистой оболочки в биоптатах животных интактной группы. Выявлены и абсолютно нетипичные корреляционные связи между степенью выраженности воспалительно-дистрофических изменений десен при ХГП и показателями, отражающими характер иммунологических сдвигов в тканях пародонта при прогрессировании и хронизации воспаления.

Установлены следующие корреляционные связи/пары исследуемых показателей иммунокомпетентных клеток десен при ХГП различных степеней тяжести.

Пары CD4⁺ и CD8⁺ в собственно слизистой интактных животных коррелировали с расслаиванием эпителиальных тканей и группировкой CD3⁺ клеток при ХГП легкой степени тяжести в поверхностных слоях эпителия, с ороговением эпителиальных тканей и гидропической дистрофией при ХГП средней степени тяжести, с ороговением и CD3⁺ эпителия, неполным ороговением и наличием стабильных по числу клеток группировок CD3⁺ клеток в эпителиальных тканях при ХГП тяжелой степени.

Пары CD3⁺ и CD4⁺ в собственно слизистой интактных животных коррелировали с накоплением рогового вещества, состоящего из белков кератогиалина, кератинов, жирных кислот и ЕК собственно слизистой при ХГП легкой степени тяжести.

Пары CD3⁺ и CD8⁺ в собственно слизистой интактных животных коррелировали с группировкой CD3⁺ клеток в эпителиальных тканях и ЕК-клеток собственно слизистой при ХГП легкой степени тяжести, с ороговением эпителия и утратой отростчатой формы у ЕК-клеток и неполным ороговением и гамма/дельта⁺ клеточными группировками собственно слизистой при ХГП средней степени тяжести, CD3⁺ и CD8⁺ клетки эпителия и CD3⁺ клетки эпителия и наличие скоплений CD8⁺ клеток в эпителии при ХГП тяжелой степени, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [130].

Пары CD8⁺ клеток собственно слизистой и CD20⁺ эпителия интактных животных также коррелировали с межклеточным отеком и CD4⁺ клеточными

инфильтратами собственно слизистой при ХГП легкой степени тяжести, с числом ЕК-клеток и CD20+ клеток собственно слизистой и CD4+ клетками эпителия и собственно слизистой при ХГП средней степени тяжести, с CD20+ клетками эпителия и собственно слизистой и CD20+ и CD4+ клетками собственно слизистой и гамма/дельта+ и CD8+ клетками собственно слизистой при ХГП тяжелой степени.

Статистический анализ позволил выявить наиболее достоверно изменяющиеся показатели иммунокомпетентных клеток при ХГП всех степеней тяжести.

Установлено, что такими показателями является наличие/количество CD8+ клеток в lamina propria mucosae, а также факт наличия/количества гамма/дельта+ клеток в собственной пластинке.

Таким образом, наиболее важными признаками усиления степени тяжести ХГП оказались: наличие/количество CD8+ цитоплазматических лимфоцитов и гамма/дельта+ Т-лимфоцитов.

Для определения всех комбинаций взаимосвязанных коррелирующих показателей иммунокомпетентных клеток пародонтальных тканей проведен многофакторный анализ. В результате многофакторного анализа установлено 3 ведущих фактора развития ХГП (в отличие от 2 факторов, обнаруженных в более ранних работах В.И. Шинкевичем и И.П. Кайдашевым, 2012):

Первый (I) фактор – общее число ЕК-клеток эпителиальных тканей, CD8+ клеток собственно слизистой, CD3+ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой.

Второй (II) фактор – общее число CD8+ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей, CD4+ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой, гамма/дельта+ клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой.

Третий (III) фактор – общее число CD20+ клеток собственно слизистой, ЕК-клеток эпителиальных тканей и CD3+ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой.

Первый фактор (I) предопределяет изменения иммунологического статуса по росту антигенной нагрузки на эпителий вовлеченного в патологический процесс пародонта (за счет роста количества ЕК клеток) и рост числа Т-клеточных группировок в собственно слизистой (за счет роста количества CD3+ и CD8+ клеток собственно слизистой оболочки).

Данный фактор необходимо рассматривать только как следствие местной реакции иммунокомпетентных клеток на проникновение патогена в ткани пародонта (легкая степень тяжести).

Второй фактор (II) отражает прогрессивный рост местной реакции на проникновение патогена в ткани пародонта, опосредуемый иммунокомпетентными клетками эпителия десны за счет усиления роли наличия/количество пар гамма/дельта+ Т-лимфоцитов и В-клеток собственно слизистой. Данный (II) фактор позволяет оценить роль местных защитных реакций в течении воспалительной реакции при хронизации патологического процесса.

Третий (III) фактор раскрывают патогенетическую роль иммунокомпетентных клеток при переходе от воспалительных к воспалительно-дистрофическим проявлениям хронического воспаления в пародонте, особенно в части его распространением на альвеолярную кость (от ХГП средней до ХГП тяжелой степени) и позволяет судить об общей иммунореактивности организма в целом.

Таким образом, интенсивность течения патологического процесса при ХГП складывается в зависимости от степени вовлечения Т- и В-клеточного пула иммунокомпетентных клеток, продолжительности заболевания и степени иммунной защиты организма. Уровень тканевого повреждения при ХГП, в свою очередь, зависит от степени обсемененности пародонтальных карманов патогенными микроорганизмами, степени потери высоты межзубных костных перегородок, общей сопротивляемости организма в ответ на микробные инвазии и степени его готовности к локализации патологического процесса в границах одного зубодесневого сегмента пародонта.

ГЛАВА 5.
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНЫХ
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА И
СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С ОСТЕОПОРОЗОМ
КОСТНОГО СКЕЛЕТА

Разработка наиболее эффективных методов терапии воспалительных заболеваний пародонта стабильно остаются актуальной задачей клинической стоматологии. По своей медицинской и социальной значимости пародонтит (ПТ) занимает особое место среди проблем медицины, по данным последних лет до 90 % населения страдают воспалением пародонта легкой, средней и тяжелой степени. Возрастной спектр заболевания ПТ в основном охватывает 25–35 лет, с возрастом прогрессивно растут тяжелые формы ПТ. Несмотря на то, что исследование нозологии ПТ посвящено большое количество исследований, единого мнения о его этиологии и патогенезе не сформировано. В последние годы внимание ученых среди причин, вызывающих заболевание пародонта, привлекли нарушения кровообращения, в частности, дистрофические процессы, развивающиеся в результате атеросклеротических изменений в кровеносных сосудах. Проведенные ранее патоморфологические исследования выявили значительные изменения в стенках артерий пародонта (периваскулярный склероз, утолщение стенок кровеносных сосудов, сужение просвета, гиалиноз).

В научной литературе существуют сведения о патологической роли гипоксии в пародонте. Исследования выявили сокращение окислительно-восстановительного потенциала при патологии пародонта, на что указывает накопление слабоокисленных продуктов в тканях, в результате барьерная функция пародонта снижается, образуются характерные для болезни пародонта патологические явления (гингивит, резорбция кости, образование патологического пародонтального кармана).

Особый интерес представляет исследование иммуногистохимических особенностей течения воспаления в пародонте при прогрессирующем системном обменном заболевании скелета – остеопороза (ОП), который, как известно, характеризуется нарушением микроархитектоники костной ткани, снижением плотности костей и усилением их резорбции, в том числе, в челюстно-лицевой области.

5.1. Результаты исследования структуры эндотелия сосудов пародонта в норме, при воспалении (пародонтит) и остеопорозе

Задачей данного раздела настоящего исследования стала гистохимическая оценка структуры эндотелия сосудов в пародонте при воспалении (модель пародонтита) и остеопорозе.

Структурное и ультраструктурное изучение эндотелия в первой серии эксперимента в контрольной группе (норма) выявило, что клетки имеют полигональную форму и тесно примыкают друг к другу. Цитохимическая реакция выявила наличие в этих клетках гликогена в большом количестве. Ядра клеток имеют продолговатую форму. В ядрах преобладает гетерохроматин. На поверхности стенок сосудов расположены микроворсинки, количество которых незначительное, большинство из них – длинные и широкие. Количество органелл и пиноцитозных пузырьков в цитоплазме минимально. Микроструктура эндотелия неоднородная, встречались как длинные, так и короткие эндотелиальные клетки. Длинные клетки в основном обнаружены в деснах верхней челюсти и их длина равна от $18,4 \pm 3,15$ до $130,7 \pm 9,45$ мкм. Длина эндотелиальных клеток в деснах нижней челюсти составляет $70,2 \pm 2,15$ – $100,9 \pm 6,75$ мкм. Толщина эндотелиальных клеток в десне верхней челюсти составляла $66,0 \pm 4,65$ – $105,5 \pm 10,8$ мкм, в десне нижней челюсти – $34,6 \pm 1,25$ – $54,0 \pm 5,35$ мкм, площадь кровеносных сосудов эндотелия также имела существенные различия (таблица 5.1). Поверхность клеток эндотелия покрыта параплазмами (гликопротеидами). Пиноцитозные пузырьки в основном

размещены на поверхности эндотелия. Их количество заметно преобладает в десне верхней челюсти, чем в десне нижней челюсти.

Таблица 5.1 – Площадь кровеносных сосудов эндотелия в норме и при пародонтите, мкм²

| Сутки | Артериолы, М ± m | | Венулы, М ± m | |
|------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Верхняя челюсть | Нижняя челюсть | Верхняя челюсть | Нижняя челюсть |
| Контроль | 45,90 ± 3,15 | 45,90 ± 3,15 | 51,63 ± 5,55 | 51,63 ± 5,55 |
| 2-е сутки | 29,10 ± 2,80* | 25,44 ± 1,71* | 41,93 ± 4,70*& | 30,13 ± 2,59* |
| 14-е сутки | 33,13 ± 3,17* | 30,46 ± 2,75* | 31,50 ± 2,05* | 33,17 ± 1,79* |
| 60-е сутки | 35,49 ± 1,45* | 33,16 ± 1,27* | 34,25 ± 2,44* | 32,25 ± 2,35* |

Примечание: статистическая значимость различий с контролем: * – $p \leq 0,05$; между верхней и нижней челюстями: & – $p \leq 0,05$.

В основной группе (экспериментальный ПТ) на 2-е сутки наблюдения отмечено, что капилляры фенестрированы, БМ эндотелиоцитов имеет мелко фибриллярную структуру. Толщина мембраны в десне нижней челюсти в среднем составляет $28,2 \pm 4,45$ – $30,9 \pm 3,85$ мкм и в десне верхней челюсти $32,9 \pm 6,15$ – $35,6 \pm 7,25$ мкм. Внешняя сторона БМ покрыта перицитами. Перициты расположены неравномерно, наибольшее их количество выявлено в десне верхней челюсти. На перицитах отмечены нервные окончания. Внешняя сторона капилляров покрыта сравнительно хорошо дифференцированными адвентициальными клетками.

К 14 суткам эксперимента повсеместно обнаруживались клетки мезенхимного происхождения: фиброциты, фибробласты и миофибробласты. Экспрессия в α -SMA+ клетках оказалась мелко- и крупно-гранулярная цитоплазматическая (рисунок 5.1 – а). Интенсивность экспрессии в клетках – интенсивная, α -SMA+ клетки веретенообразной формы, с центрально расположенным ядром. Экспрессируют антиген гладкомышечные клетки, составляющие медию кровеносных сосудов (рисунок 5.1 – б).

Установлено, что состояние БМ к 30 суткам эксперимента оказывает воздействие на всю капиллярную сеть, причем неравномерные структурные показатели БМ негативно воздействуют на эффективность диффузии. Согласно

полученным данным, к данному сроку наблюдения диффузия в БМ более интенсивная в десне нижней челюсти, поскольку БМ здесь более тонкая, чем в десне верхней челюсти (рисунок 5.1 – в). Количество митохондрий увеличено в десне верхней челюсти и эндоплазматическая (агранулярная) сеть представлена сравнительно хорошо (рисунок 5.1 – г). В десне нижней челюсти указанных

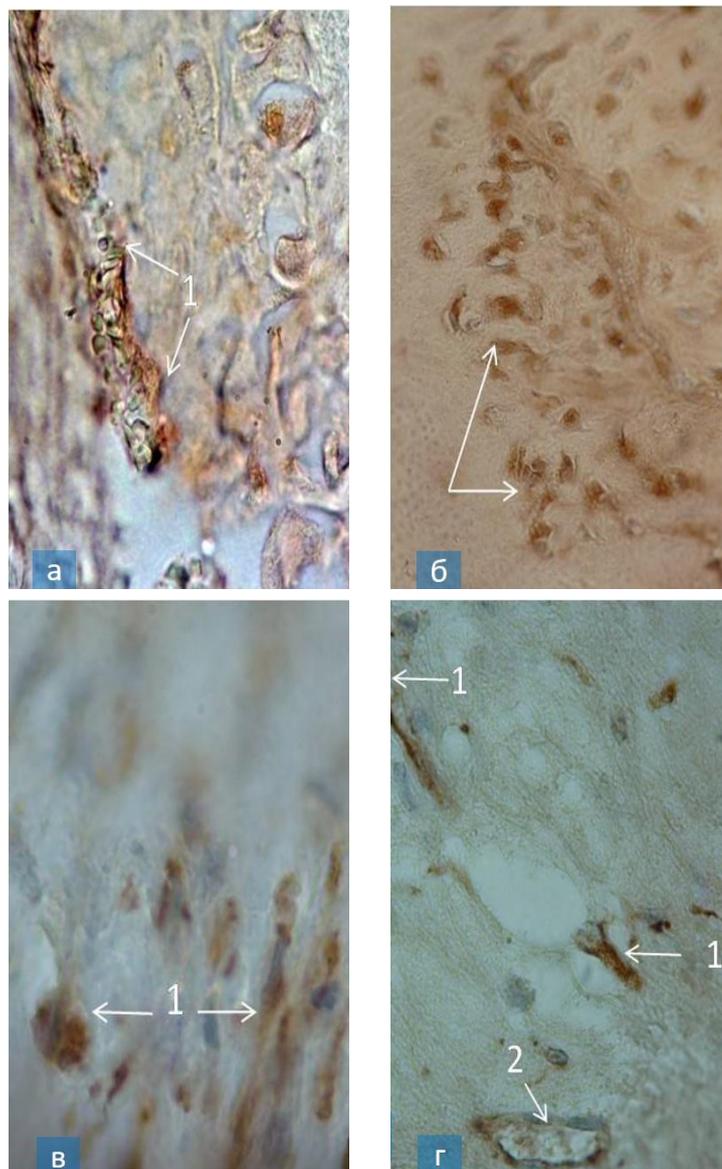


Рисунок 5.1 – Микропрепараты, ЗАС нижней (а, б) и верхней челюсти (в, г) в норме (б) и при ПД (а, в, г): а – α -SMA⁺ клетки в медию артериолы (1). ИГХ реакция на α -гладкомышечный актин. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10, об. 100; б – экспрессия виментина. ИГХ реакция на виментин. Продукт реакции коричневого цвета (отмечено стрелками). Ок. 10, об. 100; в – экспрессия эпителиального мембранного антигена (1). ИГХ реакция на ЕМА. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10, об. 100; г – экспрессия синаптофизина (1) в нервных отростках нейронов в нейросекреторных везикулах (2). ИГХ реакция на синаптофизин. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10, об. 100

структурных образований сравнительно меньше. Примечательно, что волокна коллагена расположены между капиллярами, где выявлены единичные лимфоциты. Слой эндотелиальных клеток в норме может «пропустить» лишь малое количество форменных элементов, исходя из этого, эндотелий сосудов тканей пародонта к 30-м суткам эксперимента лишь частично регулирует трансэндотелиальную миграцию. Вместе с тем эндотелий сосудов при хронизации воспаления в пародонте по-прежнему регулирует местные процессы пролиферации, их миграцию в стенку кровеносных сосудов и тонус кровеносных сосудов, т.е. принимает активное участие в местном кровообращении, гомеостазе, оказывает коагуляционное воздействие и также влияет на активацию тромбоцитов.

Исследования последних лет выявили заметную роль эндотелия в патогенезе различных заболеваний. Оказалось, что эндотелий в большом количестве синтезирует биологически активные вещества, играющие важнейшую роль в протекающих в организме процессах, как в норме, так и в патологии (гемодинамика, гомеостаз, иммунная реакция, регенерация). В результате повреждения эндотелия, по мнению ученых, на эндотелий возлагается ведущая роль в патогенезе множества системных патологий (гипоксия, нарушение обмена веществ, атеросклероз), поскольку именно он после повреждения становится инициатором свертывания крови и спазма кровеносных сосудов. Данные структурного и функционального исследований эндотелия последних лет выявили его важнейшую роль в патогенезе ПТ. Биологически активные клетки эндотелия участвуют во многих механизмах гомеостаза, в том числе местном механизме кровообращения. Активность эндотелия в норме обеспечивает трофику органов и играет защитную функцию с входящими в эндотелий высокоорганизованными и саморегулируемыми механизмами.

Моделирование патологических состояний в пародонте и пульпы зубов на экспериментальных животных позволяет прогнозировать ситуацию со стороны зубочелюстной системы у людей в условиях существенного увеличения продолжительности жизни. ПТ и ОП, как сопутствующие постарению проблемы, вносят свой вклад в вопросы качества жизни и требуют

внесения изменений в формы оказания медицинской помощи такому населению. Как свидетельствуют полученные в нашем исследовании данные, эндотелий капилляров десен нижней и верхней челюсти при ПТ, гетерогенен, по-разному реагирует на флавогены и последующие изменения состава биологически активных веществ, что отражается на изменениях не только в эндотелиальном кругу, но и в перицитах, сопровождается нарушением в микроциркуляторном русле пародонта, образованием воспалительного инфильтрата. Результаты исследования позволяют рассматривать применение лекарственных препаратов, биологически активных веществ или методик, обеспечивающих сохранение целостности сосудистого эндотелия, как обязательный компонент в жизни таких пациентов.

Отсроченные по времени изменения состояния пульпы зубов и сосудистого русла при экспериментальном ОП позволяют разрабатывать как методы лечения, так и методы профилактики с длительно во времени разворачивающимися эффектами. Начиная с 6 месяцев до 1 года моделирования ОП, основная нагрузка на сосудистую сеть связана с нарушениями обменных процессов и изменениями со стороны аргирофильной системы пульпы зубов. Таким образом, данные обстоятельства побуждают шире использовать возможности фармакологии в рамках диспансерного наблюдения пациентов.

Результаты полученных исследований не только согласуются с общим направлением современных изысканий в области регенеративной медицины, в том числе, в челюстно-лицевой области и собственно, пародонте, но и существенно расширяют диапазон применения известной экспериментальной модели остеопороза.

5.2. Результаты исследования состояния клеточного иммунитета тканей пародонта у экспериментальных животных с остеопорозом костного скелета

Для подтверждения специфичности показателей состояния иммунологического аппарата слизистой оболочки десны при хроническом

генерализованном пародонтите проведено гистоморфологическое и иммуногистохимическое его исследование при экспериментальном остеопорозе.

Гистологическое исследование, проведенное для группы сравнения, показало, что эпителий слизистой оболочки десен в норме представлен 1–2 рядами цилиндрических базальных клеток, расположенных на базальной мембране, которая окружает довольно высокие плотно расположены сосочки собственной пластинки, а до 10 рядов клеток полигональной формы составляют шиповатый слой. Следующий слой образует 3–5 рядов плоских клеток зернистого слоя, затем – 3–6 рядов плоских клеток, без ядер, образующих роговой слой.

Полученные результаты гистологического исследования, проведенного у животных группы сравнения, принципиально соответствуют литературным данным о нормальном строении пародонта у овцы.

В основной группе в ходе исследования установлены морфологические изменения, характерные для слизистой оболочки пародонта.

К 90–180 суткам среди изменений эпителия пародонта при экспериментальном остеопорозе ведущим признаком воспаления оказался внутриклеточный отек центрального и поверхностного слоев шиповатых клеток, с образованием в цитоплазме вакуолей. Иногда вакуоли занимали почти всю клетку, оттесняя ядро к периферии, что характерно для гидропической дистрофии, которая наблюдалась в половине исследованного материала. На одиночных препаратах отмечен межклеточный отек шиповатого слоя. Поверхностный слой эпителия на всех препаратах представлен клетками с удлиненными сохранившимися ядрами, что является проявлением неполного ороговения поверхности. В оставшейся половине исследованного материала эпителий имел толщину до 25 рядов за счет шиповатого слоя, эпителиальные гребешки имели удлиненный вид, что является проявлением потери межклеточных связей между клетками шиповатого слоя (рисунок 5.2).

Гидропическая дистрофия и потеря межклеточных связей между клетками шиповатого слоя нередко сочетались между собой в некоторых препаратах. В собственной пластинке слизистой в половине случаев

наблюдалась незначительная круглоклеточная или лимфогистиоцитарная инфильтрация. Там же отмечалось расширение сосудов с образованием тромбов и отечных эритроцитарных агрегатов (рисунок 5.3).

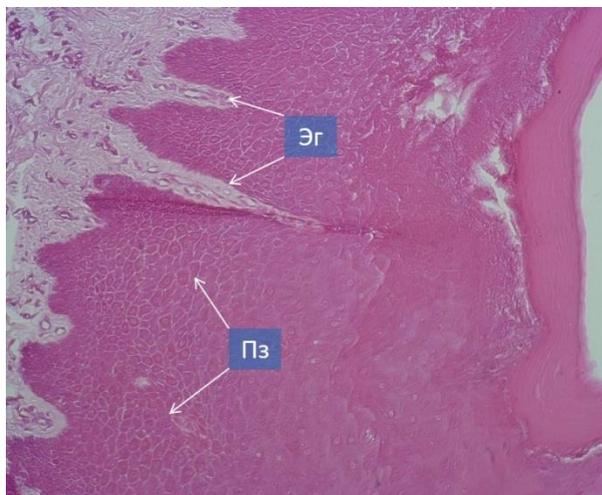


Рисунок 5.2 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента овцы через 90 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза. Вытянутые эпителиальные гребешки (Эг) на фоне неполного ороговения (Пз). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20

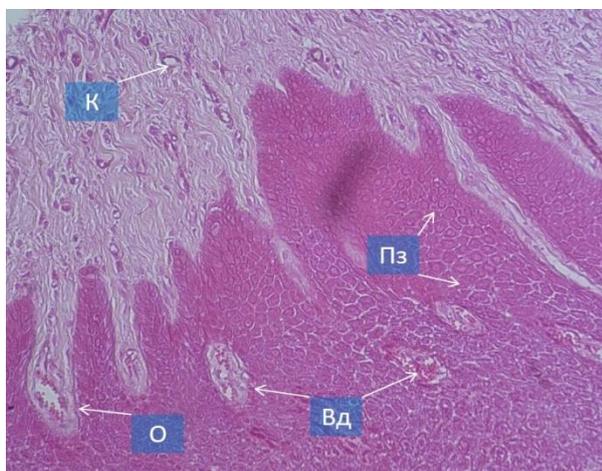


Рисунок 5.3 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента овцы через 180 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза. Гидропическая (вакуолярная) дистрофия (Вд) на фоне отека собственной пластинки (О), неполное ороговение – паракератоз (Пз) и стаза расширенных капилляров (К) между пучками коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20

Гидропическая дистрофия шиповатого слоя эпителия, является проявлением нарушенной микроциркуляции, отека и отрицательного влияния микрофлоры на слизистую оболочку пародонта. Снижение процессов

ороговения и дистрофии в виде потери межклеточных связей между клетками шиповатого слоя в эпителии характеризует изменения циркуляторно-дистрофического характера, которые свидетельствуют о метаболических расстройствах в клеточных структурах эпителия и микроциркуляторных расстройствах – в собственной пластинке, что существенным образом меняет (по сравнению с интактными животными), микроокружение для иммунокомпетентных клеток и снижает их функциональный потенциал.

Иммуногистохимическое исследование иммунокомпетентных клеток пародонта проведено с целью установить специфические изменения количественных и качественных характеристик при развитии остеопороза.

ЕК-клетки слизистой оболочки локализовались в базальном и шиповатом слоях. Их количество в эпителии составляло от 4 до 6 на 100 эпителиоцитов. Эти сведения согласуются с литературными данными о малом количестве клеток Лангерганса в эпителиальном слое слизистой оболочки десны и о наличии участков, свободных от этих клеток. Отмечена высокая плотность ЕК-клеток в собственно слизистой.

Таким образом, эпителиальный покров десен не является специализированным в восприятии антигенов, по сравнению с другими участками пародонта.

К 90-м суткам после окончания формирования экспериментальной модели остеопороза в эпителии, который выстилает ткани десен у остеопорозных животных, число ЕК-клеток составляло от 3 до 5 на 100 эпителиоцитов, однако, в единичных препаратах выявлены группы клеток в количестве 10–15 на 100 эпителиоцитов (рисунок 5.4 – а). Локализация ЕК-клеток к 180-м суткам не отличалась от срока в 90 суток, однако в собственно слизистой отмечено резкое уменьшение количества ЕК-клеток (рисунок 5.4 – б). CD3⁺ клетки в интактном пародонте локализовались в базальном и центральном отделе шиповатого слоя, в количества 2–5 на 100 эпителиоцитов (рисунок 5.5 – а). При остеопорозе отмечено значительное увеличение количества CD3⁺ клеток – до 15–20 на 100 эпителиоцитов (рисунок 5.5 – б).

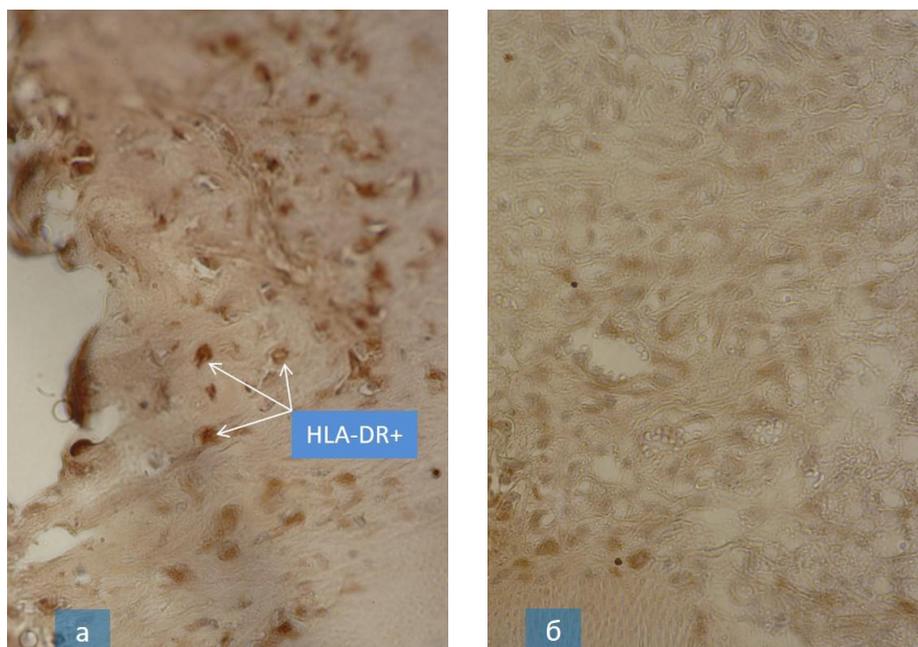


Рисунок 5.4 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента овцы через 90 (а) и 180 (б) суток после формирования экспериментальной модели остеопороза. ЕК дендритные клетки десен: а – ЕК-клетки в количестве от 10 до 15 на 100 эпителиоцитов; б – резкое уменьшение количества ЕК-клеток в собственно слизистой. Криостатный срез; мкАТ1-CD16; проявка – аминоэтилкарбазол (АЭК); контрастирование – гематоксилин; Ок. 10, об. 60

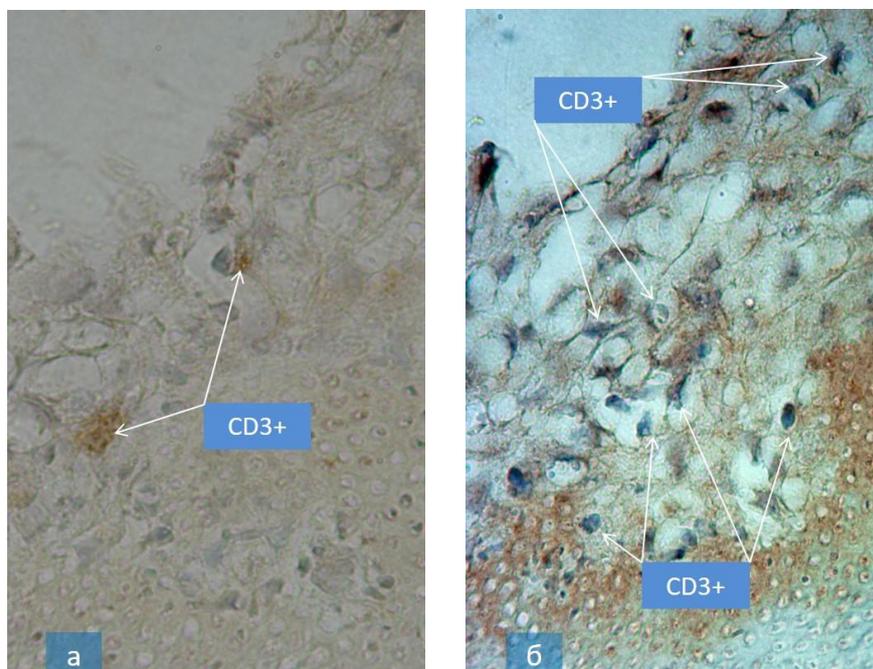


Рисунок 5.5 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента интактной (а) и остеопорозной (б) овцы через 90 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза: а – CD3+ клетки в количестве 2 на 100 эпителиоцитов; б – 15–20 CD3+ клеток на 100 эпителиоцитов. Криостатный срез; мкАТ1-CD3; проявка – АЭК, контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

В интактной слизистой оболочке обнаружено от 5 до 9 CD4+ клеток, локализованных в основном, в базальном и толще шиповатого слоев (рисунок 5.6 – а). В пределах эпителия слизистой оболочки при остеопорозе количество CD4+ клеток увеличивалось до 12–16 (на 100 эпителиоцитов). Отмечена тенденция накопления CD4+ клеток на вершущках сосочков в базальных отделах эпителия (рисунок 5.6 – б). Около трети от всех обнаруженных CD4+ клеток имели отростки различной длины.

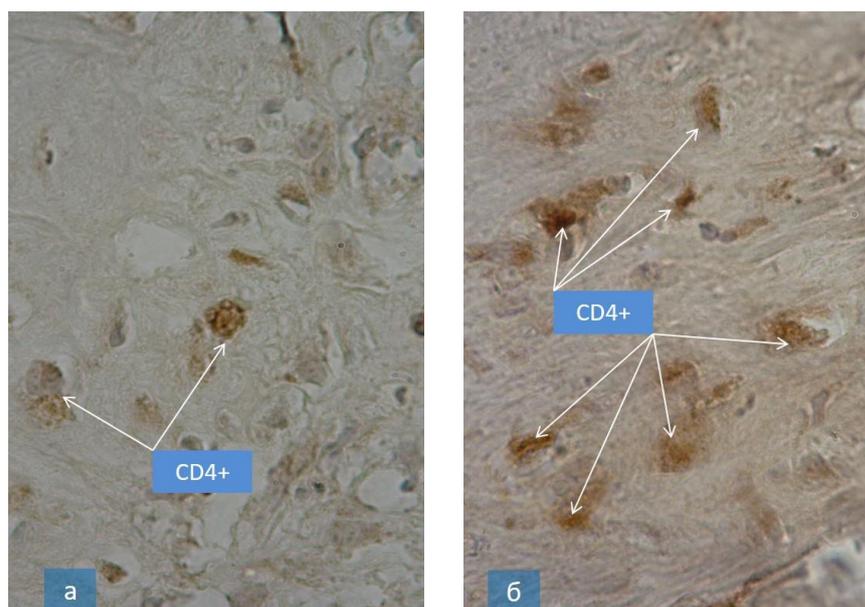


Рисунок 5.6 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента интактной (а) и остеопорозной (б) овцы через 180 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза: а – CD4+ клетки в количестве 5–9 на 100 эпителиоцитов; б – 12–16 CD4+ клеток на 100 эпителиоцитов. Криостатный срез; мкАТ1-CD3; проявка – АЭК, контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

Большинство CD8+ клеток пародонта интактных животных размещалась в основе сосочков под базальной мембраной, то есть в собственной пластинке слизистой. В анализируемых препаратах обнаружено максимум до 5 CD8+ клеток на 100 эпителиоцитов, локализованных в основном, в базальном и близлежащих шиповатых рядах толщи эпителия (рисунок 5.7 – а). В эпителии слизистой оболочки животных с остеопорозом отмечено увеличение количества CD8+ клеток – до 10–15 на 100 эпителиоцитов. Клетки локализовались в базальном и по всей толще шиповатого слоя. При этом CD8+ клетки образовывали группы в пределах эпителия и в собственно слизистой (рисунок 5.7 – б).

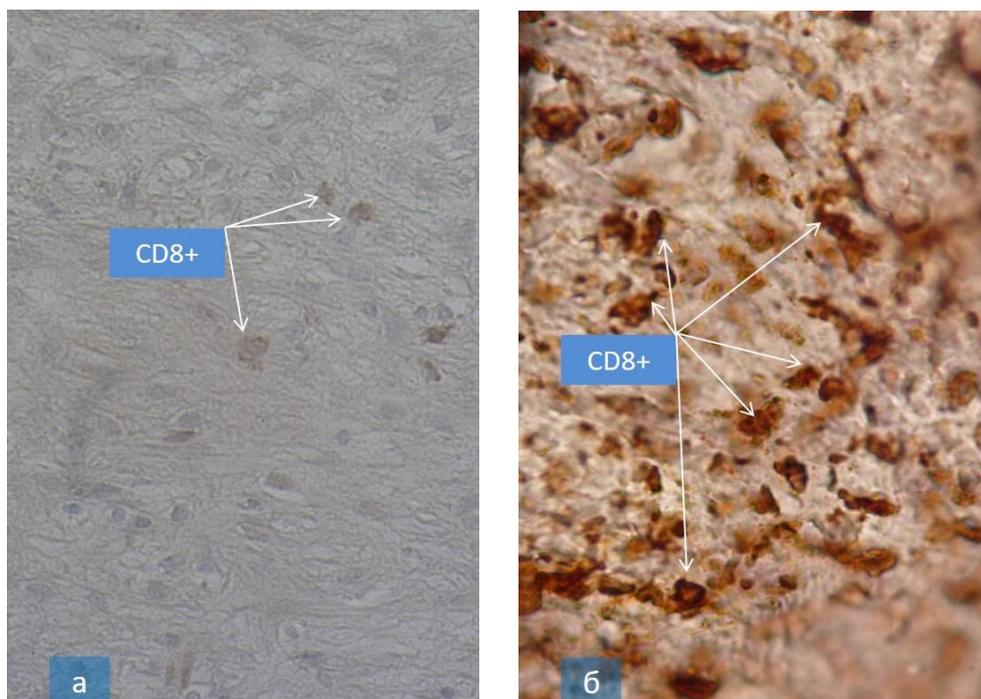


Рисунок 5.7 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента интактной (а) и остеопорозной (б) овцы через 90 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза: а – CD8+ клетки в количестве 5 на 100 эпителиоцитов; б – 10–15 CD8+ клеток на 100 эпителиоцитов. Криостатный срез; мкАТ1-CD3; проявка – АЭК, контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

В пародонте интактных животных обнаружены одиночные (1-3) CD20+ клетки в шиповатом слое эпителия (рисунок 5.8 – а). У остеопорозных животных их количество увеличивалось до 20–25 на 100 эпителиоцитов (рисунок 5.8 – б).

Уменьшение числа ЕК-клеток в сочетании с увеличением Т-клеточной популяции (CD3+, CD4+, CD8+) отражает усиленный иммунный ответ в условиях повышенной антигенной нагрузки при остеопорозе. При этом количественные показатели В-клеток, как показали проведенные исследования, остаются без изменений.

При сравнении с результатами исследования слизистой десны при ХГП, количество Т-лимфоцитарного популяции оказалась на порядок выше именно при остеопорозе, а количество ЕК-клеток, локализованных в эпителии и собственно слизистой, меньше, что соответствует диаметрально противоположным изменениям локального иммунитета слизистых оболочек.

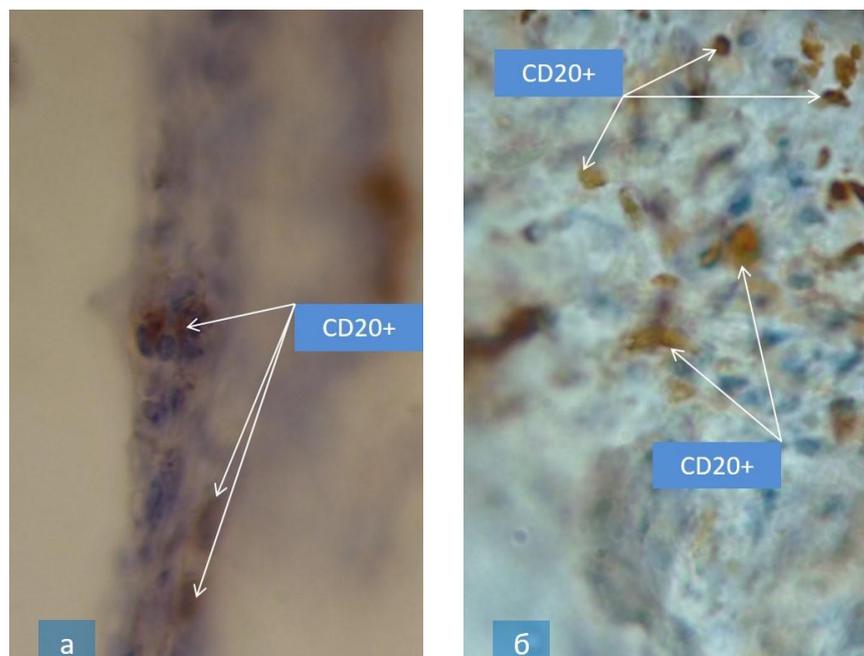


Рисунок 5.8 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента интактной (а) и остеопорозной (б) овцы через 90 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза: а – CD8+ клетки в количестве 5 на 100 эпителиоцитов; б – 10–15 CD8+ клеток на 100 эпителиоцитов. Криостатный срез; мкАТ1-CD3; проявка – АЭК, контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

Резюме

Таким образом, результаты иммуногистохимических исследований позволили выявить ряд морфологических особенностей слизистой оболочки пародонта при остеопорозе. В результате иммуногистохимических исследований установлены отклонения показателей локального иммунитета слизистой оболочки пародонта по сравнению с нормой. Указанные отклонения свидетельствуют об определенном расстройстве локальных иммунологических процессов, проведенные исследования позволили уточнить характер постнатального цито- и гистогенеза пародонта и его составных частей в связи с адаптацией тканей пародонта к явлениям остеопороза для реализации возможности их полноценного функционирования. Основываясь на сопоставлении характеристик иммунокомпетентных клеток пародонта в норме и при остеопорозе, необходимо расценивать обнаруженные локальные иммунологические отклонения как существенные расстройства в регуляции регенераторных процессов, препятствующие ремоделированию и перенастройке всего тканевого гемостаза зубоальвеолярного пародонтального комплекса.

ГЛАВА 6.**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ИММУНОМОДУЛЯТОРА И ОСТЕОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Проблема полноценного внедрения комплекса терапевтических мероприятий при лечении хронического пародонтита разной степени тяжести, включающего коррекцию иммунных расстройств, хотя и представляется весьма актуальной, до сих пор, к сожалению, остается практически не разработанным методом терапии.

Вместе с этим, многочисленными научными исследованиями зафиксировано угнетение иммунной реактивности при генерализованных формах пародонтита, как по клеточному, так и по гуморальному паттерну иммунитета [32, 36, 51, 61, 72, 81, 104, 112, 118, 130, 147, 159, 166, 214].

В результате проведенных ранее исследований на экспериментальных животных (см. главу 4) установлены особенности характера и сочетания воспалительно-дистрофического состояния десен с особенностями локального иммунного статуса в зависимости от степени тяжести ХГП, что подчеркивает морфофункциональное единство иммунокомпетентных клеток различных органов и тканей, обосновывает необходимость критического сопоставления результатов морфологических и иммунологических исследований.

Так, для ХГП легкой степени тяжести установлен рост числа ЕК-клеток собственной пластинки слизистой, а также рост присутствия CD3⁺ и CD8⁺ клеток в формирующихся очагах деструкции на фоне снижения числа гамма/дельта⁺ клеток в инфильтратах собственно слизистой, и, соответственно, общего снижения уровня их присутствия в эпителиальных тканях.

Для ХГП средней степени тяжести выявлена более высокая степень представительства ЕК-клеток в эпителии, однако, по сравнению с биоптатами, полученными у животных интактной группы, отмечено увеличение числа

клеток, лишенных отростков (что может служить важным признаком потери коммуникационных и тактикульных свойств). Кроме этого, установлено снижение числа CD4+ и CD8+ Т-клеток на фоне регистрации в исследуемых пределах эпителиальных тканей гамма/дельта+ клеток, а также увеличение количества обнаруженных CD4+ и гамма/дельта+ клеток в собственной пластинке слизистой оболочки.

Для ХГП тяжелой степени отличительной особенностью стало сходство с группой биоптатов, взятых у интактных животных по показателю числа выявленных ЕК- клеток, причем на фоне проникновения в тощу собственно слизистой В-клеток, и снижения общего числа обнаруженных ЕК и CD4+, CD8+, гамма/дельта+ клеток иммунокомпетентных клеток.

Проведенный корреляционный анализ между исследуемыми показателями иммунокомпетентных клеток, выявил новые закономерные взаимосвязи при ХГП, и наоборот, доказал утрату взаимосвязей, ранее установленных для слизистой оболочки в биоптатах животных интактной группы. Выявлены и абсолютно нетипичные новые корреляционные связи между степенью выраженности воспалительно-дистрофических изменений десен при ХГП и показателями, отражающими характер иммунологических сдвигов в тканях пародонта при прогрессировании и хронизации воспаления (при тяжелой степени ХГП).

Установлены следующие корреляционные связи/пары исследуемых показателей иммунокомпетентных клеток десен при ХГП различных степеней тяжести.

Пары CD4+ и CD8+ в собственно слизистой интактных животных коррелировали с расслаиванием эпителиальных тканей и группировкой CD3+ клеток при ХГП легкой степени тяжести в поверхностных слоях эпителия, с ороговением эпителиальных тканей и гидропической дистрофией при ХГП средней степени тяжести, с ороговением и CD3+ эпителия, неполным ороговением и наличием стабильных по числу клеток группировок CD3+ клеток в эпителиальных тканях при ХГП тяжелой степени.

Пары CD3+ и CD4+ в собственно слизистой интактных животных коррелировали с накоплением рогового вещества, состоящего из белков

кератогиалина, кератинов, жирных кислот и ЕК собственно слизистой при ХГП легкой степени тяжести.

Пары CD3⁺ и CD8⁺ в собственно слизистой интактных животных коррелировали с группировкой CD3⁺ клеток в эпителиальных тканях и ЕК-клеток собственно слизистой при ХГП легкой степени тяжести, с ороговением эпителия и утратой отростчатой формы у ЕК-клеток и неполным ороговением и гамма/дельта⁺ клеточными группировками собственно слизистой при ХГП средней степени тяжести, CD3⁺ и CD8⁺ клетки эпителия и CD3⁺ клетки эпителия и наличие скоплений CD8⁺ клеток в эпителии при ХГП тяжелой степени, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [130].

Пары CD8⁺ клеток собственно слизистой и CD20⁺ эпителия интактных животных также коррелировали с межклеточным отеком и CD4⁺ клеточными инфильтратами собственно слизистой при ХГП легкой степени тяжести, с числом ЕК-клеток и CD20⁺ клеток собственно слизистой и CD4⁺ клетками эпителия и собственно слизистой при ХГП средней степени тяжести, с CD20⁺ клетками эпителия и собственно слизистой и CD20⁺ и CD4⁺ клетками собственно слизистой и гамма/дельта⁺ и CD8⁺ клетками собственно слизистой при ХГП тяжелой степени.

Статистический анализ позволил выявить наиболее достоверно изменяющиеся показатели иммунокомпетентных клеток при ХГП всех степеней тяжести.

Установлено, что такими показателями является наличие/количество CD8⁺ клеток в lamina propria mucosae, а также факт наличия/количества гамма/дельта⁺ клеток в собственной пластинке.

Таким образом, наиболее важными признаками усиления степени тяжести ХГП оказались: наличие/количество CD8⁺ цитоплазматических лимфоцитов и гамма/дельта⁺ Т-лимфоцитов.

Для определения всех комбинаций взаимосвязанных коррелирующих показателей иммунокомпетентных клеток пародонтальных тканей проведен многофакторный анализ. В результате многофакторного анализа установлено 3

ведущих фактора развития ХГП (в отличие от 2 факторов, обнаруженных в более ранних работах В.И. Шинкевичем и И.П. Кайдашевым, 2012):

Первый (I) фактор – общее число ЕК-клеток эпителиальных тканей, CD8+ клеток собственно слизистой, CD3+ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой.

Второй (II) фактор – общее число CD8+ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей, CD4+ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой, гамма/дельта+ клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой,

Третий (III) фактор – общее число CD20+ клеток собственно слизистой, ЕК-клеток эпителиальных тканей и CD3+ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой.

Первый фактор (I) предопределяет изменения иммунологического статуса по росту антигенной нагрузки на эпителий вовлеченного в патологический процесс пародонта (за счет роста количества ЕК клеток) и рост числа Т-клеточных группировок в собственно слизистой (за счет роста количества CD3+ и CD8+ клеток собственно слизистой оболочки).

Данный фактор необходимо рассматривать только как следствие местной реакции иммунокомпетентных клеток на проникновение патогена в ткани пародонта (легкая степень тяжести).

Второй фактор (II) отражает прогрессивный рост местной реакции на проникновение патогена в ткани пародонта, опосредуемый иммунокомпетентными клетками эпителия десны за счет усиления роли наличия/количество пар гамма/дельта+ Т-лимфоцитов и В-клеток собственно слизистой. Данный (II) фактор позволяет оценить роль местных защитных реакций в течении воспалительной реакции при хронизации патологического процесса.

Третий (III) фактор раскрывают патогенетическую роль иммунокомпетентных клеток при переходе от воспалительных к воспалительно-дистрофическим проявлениям хронического воспаления в

пародонте, особенно в части его распространением на альвеолярную кость (от ХГП средней до ХГП тяжелой степени) и позволяет судить об общей иммунореактивности организма в целом, а также о прогнозе благоприятного исхода (выздоровления) или рецидива заболеваний.

Таким образом, интенсивность течения патологического процесса при ХГП складывается в зависимости от степени вовлечения Т- и В-клеточного пула иммунокомпетентных клеток, продолжительности заболевания и степени иммунной защиты организма. Уровень тканевого повреждения при ХГП, в свою очередь, зависит от степени обсемененности пародонтальных карманов патогенными микроорганизмами, степени потери высоты межзубных костных перегородок, общей сопротивляемости организма в ответ на микробные инвазии и степени его готовности к локализации патологического процесса в границах одного зубодесневого сегмента пародонта.

Полученные данные стали основанием для включения в комплекс разработанной остеотропной терапии ХГП с использованием глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата иммуномодулятора Гепона, оказывающего универсальное многофакторное действие на иммунную и нервную системы.

По данным литературы известно, что иммуномодулирующий препарат Гепон стимулирует выработку антител к антигенам инфекционной природы, угнетает репликацию вирусов, активирует и мобилизует макрофаги, ограничивает выход цитокинов воспаления (интерлейкины и ФНО), способствует индукции α - и β -интерферонов, существенно повышает общую резистентность организма по отношению к инфекциям, вызванным вирусами, бактериями и грибами. Как любой длительно текущий патологический процесс со сложными и многофакторными звеньями патогенеза, генерализованный пародонтит требует столь же многофакторного подхода к его лечению.

Приведенные в настоящей научной работе данные позволяют предположить, что основной корректирующий этап лечения после купирования признаков воспалительного процесса в пародонте может быть нацелен прежде

всего на ликвидацию или уменьшение очагов остеопороза в альвеолярной кости. Эта необходимость обоснована выявленной закономерностью, что систематический прием патогенетической терапии основного заболевания способствует активации остеопорозного процесса.

Эффективность лечения ХГП у пациентов генерализованным пародонтитом в настоящее время усугубляет тот факт, что патологические процессы, протекающие сначала в слизистой оболочке при ХГПЛСТ, а затем в костной ткани альвеолярного отростка челюсти – при ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно, пагубно влияют как резорбцию, так и процессы регенерации в костных структурах пародонта, причем в большинстве случаев эти процессы в большей степени приводят к усилению резорбтивных изменений, и в меньшей – блокируют ново- костеобразование. Полученные в результате экспериментальных исследований доказательства (см. главы 5 и 6), указывающие на существование взаимосвязи активности проявления остеопороза в костных структурах пародонта в зависимости от степени тяжести генерализованного пародонтита, явились научной основой для разработки и клинико-лабораторной апробации дифференцированной тактики лечебных мероприятий с разработкой комплекса терапии, включающего совместное применение пациентам с ХГП иммуномодулирующей и остеотропной терапии (иммуномодулятор Гепон, глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат).

Оценка эффективности разработанного комплекса терапии (РКТ) генерализованного пародонтита проведена у 154 пациентов.

6.1. Стоматологический статус пациентов до начала лечения

В контрольной группе обследовано 36 пациентов, которые по данным собранного анамнеза, не имели системных заболеваний крови, соединительной ткани, сахарного диабета или аллергий, последний месяц перед обследованием не болели, не употребляли лекарственных препаратов. Показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови и анализа мочи у всех 36 обследованных лиц оказались в пределах нормы.

Стоматологическое обследование лиц контрольной группы показало наличие воспаления в деснах. Десна оказались разного цвета: от синюшного до ярко-красного цвета, гиперемированные, гладкие, влажные и/или блестящие. Десневые сосочки и маргинальный край десны имели увеличенную форму, неплотно прилегали к зубам. Гигиенический индекс, оцененный по индексу Федорова-Володкиной, оказался удовлетворительным и неудовлетворительным у всех обследованных лиц контрольной группы. Проба Шиллера-Писарева дала положительные результаты, что подтверждает воспаление в деснах.

По степени тяжести клинических проявлений все пациенты контрольной группы разделены на 3 подгруппы, у которых выявлены клинические и рентгенологические признаки, соответствующие клиническому диагнозу ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ (по 12 человек в каждой).

У 57 (37,0 %) пациентов основной группы с ХГПЛСТ, которые составили первую подгруппу, отмечены жалобы на:

- неприятный запах изо рта;
- кровоточивость десен при употреблении твердой пищи;
- кровоточивость десен при чистке зубов.

Продолжительность неприятных ощущений – в течение 1 года и более.

При объективном обследовании пациентов ХГПЛСТ отмечались явления хронического катарального гингивита: десневой край и межзубные сосочки оказались гиперемированы, отечны, цианотичны, кровоточили при касании инструментом. В 12,3 % случаев (7 пациентов из 57) межзубные сосочки и десневой край имели увеличенный размер, достигая трети длины коронки нижних резцов, рыхлую консистенцию, застойный красный цвет, что характерно для гиперплазии и соответствует сопутствующему хроническому генерализованному гипертрофическому гингивиту. Распространенность гингивита соответствовала генерализованному процессу. Повсеместно обнаруживались умеренные над- и поддесневые твердые зубные отложения.

Цифровые значения уровня гигиены по индексу Федорова-Володкиной составляли от 1,25 до 1,75, что сопоставимо с хорошим и удовлетворительным состоянием соответственно.

Потеря зубодесневого прикрепления подтверждена положительной формалиновой пробой, что послужило дифференциально-диагностическим критерием пародонтита у этой группы обследованных, глубина пародонтальных карманов колебалась от 2 до 4 мм.

Степень воспаления десен выражалась йодным числом Свракова (IOS), которое составило от 2 до 4 баллов и знаками (+) и (++), то есть наблюдалось окрашивание межзубных сосочков и маргинального края десен; редко окрашивалась альвеолярная участок десен – 4,6–8 баллов, (+++), что свидетельствовало о генерализованном характере воспаления. Пародонтальный индекс (ПИ) по A.L. Russel у лиц 2-й группы составлял от 0,6 до 1,8 балла, что соответствовало легкой степени тяжести ХГП. Степень кровоточивости десневых сосочков по Saxer и Muhlemann (1971) составляла от 1,5 до 3,5 баллов, степень кровоточивости десневой борозды по Muhlemann и Son (1971) составляла от 1,2 до 3,8 баллов. Степень подвижности зубов составляла от 0 до 1 балла, что также полностью соответствовало ХГП легкой степени тяжести (рисунок 6.1). При рентгенологическом обследовании в области передних зубов нижней челюсти, а также в боковых отделах челюстей, наблюдалась незначительная деструкция вершин межальвеолярных перегородок, слабовыраженная деструкция кортикальной пластинки альвеолы в области верхушек корней зубов, расширение периодонтальной щели в пришеечной области, умеренный остеопороз альвеолярного отростка. Индекс обнажения корня (ИОК) по Goldberg (1976) составил 1,8 баллов.

У 47 (30,5 %) пациентов основной группы с ХГПССТ, которые составили вторую подгруппу, выявлены жалобы на кровоточивость десен, дискомфорт в области полости рта, неприятный запах, микродвижение и подвижность зубов. Все пациенты отмечали общую продолжительность симптомов от 1–2 лет и более, кроме этого, 36,2 % (17 из 47 пациентов второй подгруппы основной группы) пациентов указывали на предыдущее и/или систематическое лечение по поводу хронического генерализованного пародонтита.



Рисунок 6.1 – Пациент Б., 47 лет. Вид десневого края до начала лечения

При объективном обследовании пациентов второй подгруппы основной группы у всех отмечались явления диффузного катарального гингивита: десневой край и межзубные сосочки являлись гиперемированными, с цианотичным оттенком, отечными и кровоточили при прикосновении инструментом. Межзубные сосочки часто имели уменьшенные по длине и закругленные верхушки. Отмечались явления обнажения эмалево-цементной границы в области передних зубов нижней челюсти. В 55,3 % случаев (26 пациента из 47) наблюдался гипертрофический гингивит: межзубные сосочки и десневой край оказались утолщенными, сосочки достигали длины 1/3 коронки зубов в области нижних резцов. У 80,8 % пациентов (38 пациентов из 47) обнаружены зубодесневые карманы с серозно-гнойным экссудатом, глубиной от 4 до 5 мм. Кроме этого, у всех обследованных пациентов второй подгруппы основной группы обнаружены над- поддесневые твердые зубные отложения.

Индекс гигиены по Федорову-Володкиной составлял от 1,6 до 2,1 балла, а у 21,3 % пациентов данной подгруппы второй группы – до 2,6 балла, что соответствует удовлетворительному и неудовлетворительному состоянию соответственно. Потеря зубодесневого прикрепления констатировалась при положительной формалиновой пробе, что свидетельствовало о наличии воспаления и потери прикрепления десны (пародонтит). Зондирование, проводимое с помощью пуговчатого зонда (рисунок 6.2 – а) выявило кровоточивость десен. Степень воспаления десен, выражаемая йодным числом Свракова (IOS), составила от 4 до 8 баллов и знаками (++) и (+++), то есть наблюдалось окрашивание межзубных сосочков, маргинального края десны и зачастую участка альвеолярной десны, что свидетельствовало о генерализации воспаления. Пародонтальный индекс (ПИ) по A.L. Russel у лиц второй подгруппы основной группы составлял от 1,6 до 4,2 балла, что соотносится с ХГП средней степени тяжести.

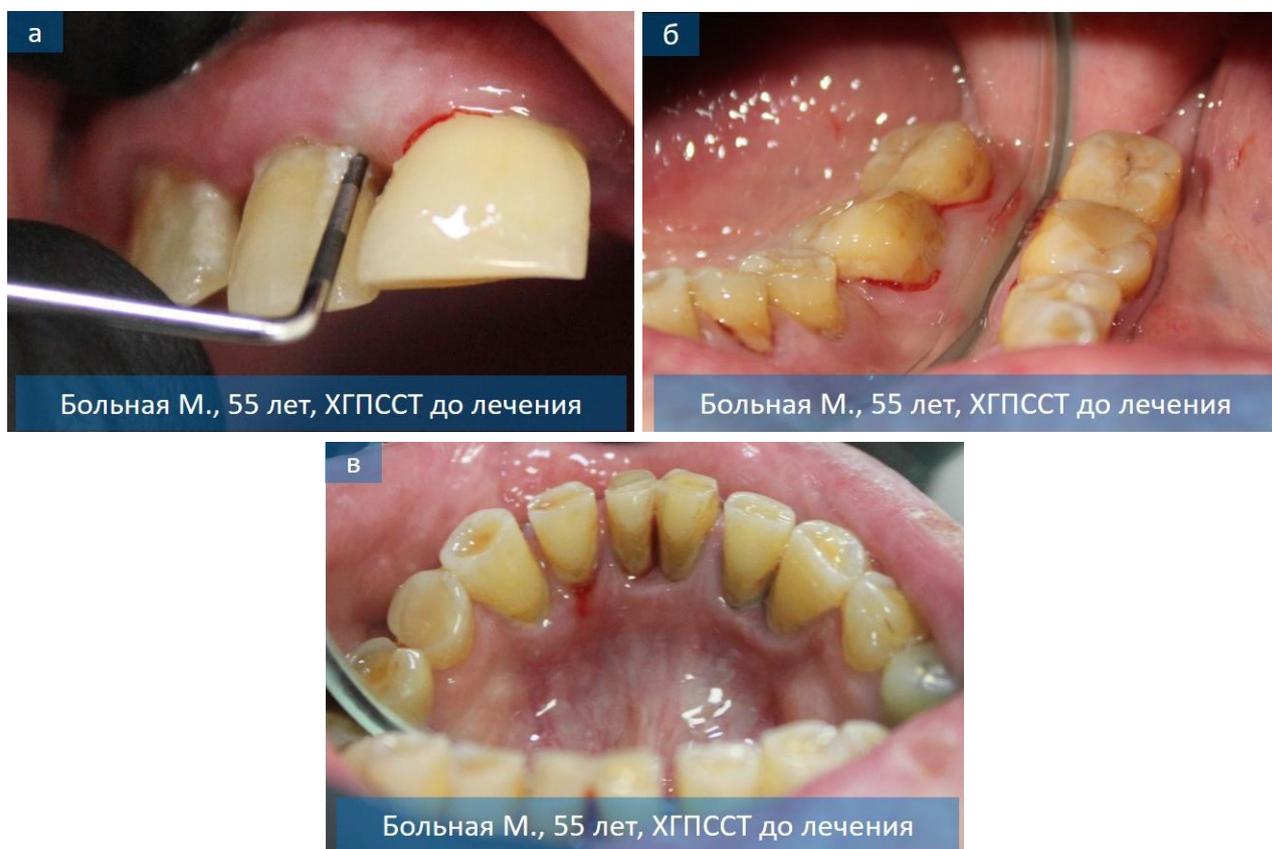


Рисунок 6.2 – Пациентка М., 55 лет: а – зондирование пуговчатым зондом Williams; б – результаты зондирования до лечения; в – вид десневого края до начала лечения

Степень кровоточивости десневых сосочков по Saxer и Muhlemann (1971) составляла от 1,9 до 4,5 баллов, степень кровоточивости десневой борозды по Muhlemann и Son (1971) составляла от 1,6 до 4,8 баллов (рисунок 6.2 – б). Степень подвижности зубов составляла от 1 до 3 баллов, что также полностью соответствовало ХГП средней степени тяжести (рисунок 6.2 – в).

На рентгенологических снимках в области резцов нижней челюсти наблюдалась деструкция межальвеолярных перегородок до половины их длины, остеопороз губчатого вещества межальвеолярных перегородок, деструкция кортикальной пластинки альвеолы до половины длины корня, расширение периодонтальной щели, горизонтальный и вертикальный типы резорбции альвеолярного отростка. Индекс обнажения корня (ИОК) по Goldberg (1976) составил 2,7 балла, индекс степени деструкции костной ткани (Fuch, 1982) составил 3,5 балла.

У 50 (32,5 %) пациентов основной группы, которые составили третью подгруппу с ХГПССТ, выявлены жалобы на боль и подвижность в области большинства зубов, кровоточивость десен как при приеме пищи, так и при чистке зубов. Все пациенты отмечали общую продолжительность симптомов от 2–3 лет и более, кроме этого, пациенты данной подгруппы указывали на ранее проводимое систематическое лечение по поводу ХГП.

При объективном обследовании отмечено распространение признаков воспаления на альвеолярный отдел десен. У всех пациентов наблюдалась гиперемия, часто с цианотичным оттенком, десневой край и сосочки оказались набухшие, кровоточили при прикосновении инструментом.

Межзубные сосочки имели закругленные верхушки и являлись уменьшенными по длине. У пациентов отмечали обнажение шеек зубов, в области бифуркаций корней зубов верхней и нижней челюсти. Наблюдали наличие зубодесневых карманов с серозно-гнойным и с гнойным экссудатом, глубиной более 6 мм, также костных карманов с экссудатом. Обнаруживали значительные над- и поддесневые отложения зубного камня.

Кроме этого, отмечена значительная подвижность зубов и узлы травматической окклюзии. Диффузная распространенность признаков воспаления вместе с показателями индексов и проб свидетельствовала о явной генерализации патологического процесса.

Индекс гигиены по Федорову-Володкиной составлял от 1,9 до 3,6, что соответствовало удовлетворительному и неудовлетворительному состоянию соответственно.

Степень воспаления десен, выражаемая йодным числом Свракова (IOS), составила от 6 до 9 баллов и знаками (+++), то есть наблюдалось окрашивание межзубных сосочков, маргинального края десны и всего участка альвеолярной десны, что свидетельствовало о полной генерализации воспаления.

Пародонтальный индекс (ПИ) по A.L. Russel у лиц третьей подгруппы основной группы составлял от 3,5 до 7,6 балла, что соответствует тяжелой степени тяжести ХГП. Степень кровоточивости десневых сосочков по Saxer и Muhlemann (1971) составляла от 2,2 до 5,5 баллов, степень кровоточивости десневой борозды по Muhlemann и Son (1971) составляла от 1,9 до 5,2 баллов.

Степень подвижности зубов составляла от 2 до 4 баллов, что также полностью соответствовало ХГП тяжелой степени тяжести.

На рентгенологических снимках в области фронтальных зубов нижней челюсти наблюдали деструкцию и остеопороз межальвеолярных перегородок на 2/3 и более длины корней зубов, деструкцию кортикальной пластинки альвеолы на всем протяжении, расширение периодонтальной щели, вертикальный и горизонтальный типы резорбции альвеолярного отростка, что полностью укладывается в современные представления о ХГП тяжелой степени (рисунок 6.3). Индекс обнажения корня (ИОК) по Goldberg (1976) составил 4,6 балла, индекс степени деструкции костной ткани (IF) по Fuch (1982) составил 7,2 балла.

Результаты проводимой комплексной терапии в контрольной и основной группах оценивали в ближайший (1–3–6 месяцев для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно) и отдаленный (12–16–24 месяца для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно) периоды.



Рисунок 6.3 – Пациент С., 57 лет. Вид полости рта до начала лечения

6.2. Ближайшие клинико-лабораторные результаты лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести с использованием разработанного комплекса терапии

Анализируя данные лечебных мероприятий с использованием разработанного комплекса терапии, включающего использование иммуномодулятора Гепона (в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,04 % раствором), глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (внутри по 1 капсуле, содержащей 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия 2–3 раза в сутки в зависимости от тяжести ХГП), следует отметить, что непосредственные клинические результаты комплексной терапии, как у пациентов основной, так и у пациентов контрольной групп, оказались примерно идентичными.

Сразу после устранения местных патогенетических действующих факторов (в первую очередь мягких и твердых зубных отложений), обучения рациональной гигиене полости рта, кюретажа пародонтальных карманов и проведения вектор-терапии, а также назначения местных противовоспалительных средств, во всех группах выявлено исчезновение или уменьшение гиперемии и кровоточивости десен, прекращался зуд, жжение в тканях пародонта, прекращались жалобы неприятный запах.

Ближайшие клинические результаты комплексной терапии закономерно оказались несколько лучшими у больных с легкой и средней степенью тяжести генерализованного пародонтита.

Так, ликвидация воспалительного процесса в пародонте достигнута у всех 57 пациентов (100 %) первой подгруппы основной группы против 83,3 % (у 10 из 12 больных) пациентов первой подгруппы контрольной группы (диагноз – ХГПЛСТ), у 45 (95,7 %) из 47 пациентов второй подгруппы основной группы против 66,7 % (у 8 из 12 больных) второй подгруппы контрольной группы (диагноз – ХГПССТ). В то же время, воспалительные явления оказались устраненными лишь у 80 % пациентов (у 40 из 50 больных) третьей подгруппы основной группы, имеющих тяжелую степень ХГП против 58,3 % (у 7 из 12 больных) в третьей подгруппе контрольной группы (диагноз – ХГПТСТ).

Следует отметить, что у всех пациентов обеих групп с неликвидированной воспалительной реакцией в десневых тканях также отмечалась тенденция к значительному улучшению – резко уменьшилась гиперемия и кровоточивость десен при зондировании пуговчатым зондом. Сравнительные результаты эффективности проводимого лечения генерализованного пародонтита у пациентов основной и контрольной групп в ближайшие сроки (через 1 месяц) после его начала представлены на рисунках 6.4 и 6.5.



Рисунок 6.4 – Сравнительные результаты лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести в ближайшие сроки (1 месяц) у пациентов контрольной группы



Рисунок 6.5 – Сравнительные результаты лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести в ближайшие сроки (1 месяц) у пациентов основной группы

При анализе необходимых сроков для ликвидации воспалительных явлений в десневых тканях во всех исследуемых группах выявлено, что купирование воспалительной реакции сократилось на 3 посещения в 1 подгруппе основной группы по сравнению с 1 подгруппой контрольной группы и на 2 посещения во 2 и 3 подгруппах основной группы по сравнению со 2 и 3 подгруппами контрольной группы. Кроме этого, установлено, что количество проведенных манипуляций в контрольной группе возрастало у пациентов с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести на несколько посещений по сравнению с основной группой, а у лиц с ХГП тяжелой степени – многократно (таблица 6.1).

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что назначение иммуномодулятора Гепон в виде орошения слизистой оболочки в дополнение к традиционной терапии пациентам ХГПЛСТ, способствует более быстрой ликвидации воспалительного процесса в тканях пародонта.

В результате реализации РКТ и соблюдения всеми пациентами гигиенического режима полости рта у пациентов с ликвидированным воспалительным процессом в пародонте удалось добиться нормализации основных клинических показателей состояния пародонта (таблица 6.2).

Таблица 6.1 – Средние показатели длительности лечения хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести

| Группы обследуемых | Параметры длительности лечения | |
|---|---|---|
| | Количество проведенных манипуляций (M ± m) | Продолжительность лечения в сутках (M ± m) |
| 1 подгруппа основной группы (ХГПЛСТ) | 6,8 ± 0,2 | 7,9 ± 0,8 |
| 2 подгруппа основной группы (ХГПССТ) | 9,9 ± 0,7 ^а | 11,5 ± 0,5 ^а |
| 3 подгруппа основной группы (ХГПТСТ) | 12,6 ± 0,5 ^а | 13,8 ± 2,6 ^а |
| 1 подгруппа контрольной группы (ХГПЛСТ) | 10,4 ± 0,3 | 12,7 ± 1,4 |
| 2 подгруппа контрольной группы (ХГПССТ) | 13,2 ± 0,4 ^{аb} | 14,4 ± 1,9 ^{аb} |
| 3 подгруппа контрольной группы (ХГПТСТ) | 16,5 ± 1,3 ^{аb} | 22,8 ± 2,9 ^{аb} |

Примечание: ^а – p < 0,05 – справедливо по отношению к больным 1 подгруппы контрольной группы; ^б – p < 0,05 – справедливо по отношению к больным 1 подгруппы основной группы.

Таблица 6.2 – Значения гигиенического (ГИ) и пародонтального индекса (ПИ) после проведенного лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести

| Группы обследуемых | Индексы / Сроки обследования | | | |
|---|------------------------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| | ГИ | | ПИ | |
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| 1 подгруппа основной группы (ХГПЛСТ) | 2,15 ± 0,1 | 1,31 ± 0,2 ^б | 2,63 ± 0,8 | 0,49 ± 0,06 ^а |
| 2 подгруппа основной группы (ХГПССТ) | 2,17 ± 0,1 | 1,27 ± 0,2 | 4,82 ± 1,1 | 0,47 ± 0,02 ^а |
| 3 подгруппа основной группы (ХГПТСТ) | 2,25 ± 0,2 | 1,36 ± 0,2 ^{аb} | 8,27 ± 0,8 | 0,57 ± 0,02 ^а |
| 1 подгруппа контрольной группы (ХГПЛСТ) | 2,16 ± 0,1 | 1,67 ± 0,2 ^а | 2,47 ± 0,8 | 1,2 ± 0,05 ^а |
| 2 подгруппа контрольной группы (ХГПССТ) | 2,19 ± 0,2 | 1,29 ± 0,2 ^а | 4,6 ± 1,2 | 0,46 ± 0,02 ^а |
| 3 подгруппа контрольной группы (ХГПТСТ) | 2,25 ± 0,2 | 1,64 ± 0,2 ^а | 7,86 ± 1,2 | 0,61 ± 0,04 ^а |

Примечание: ^а – p < 0,05 – достоверно по отношению к результатам, полученным до начала лечения; ^б – p < 0,05 – достоверно по отношению к результатам контрольной группы.

Во всех группах пациентов с генерализованным пародонтитом после проведенного курса лечения, показатели гигиенического индекса (ГИ) оставались в пределах удовлетворительного состояния, однако отмечено резкое снижение пародонтального индекса (ПИ) в контрольной группе.

Индексы кровоточивости десневой борозды (SBI), по Muhlemann и Son (1971) в модификации Cowell (1975) и десневых сосочков (PBI) по Saxer и

Muhlemann (1971) соответствовали критериям здорового пародонта только в основной группе пациентов (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Значения гигиенического (ГИ) и пародонтального индекса (ПИ) после проведенного лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести

| Группы обследуемых | Индексы / Сроки обследования | | | |
|---|------------------------------|---------------------------|------------|--------------------------|
| | SBI | | PBI | |
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| 1 подгруппа основной группы (ХГПЛСТ) | 19,7 ± 0,63 | 0,72 ± 0,02 ^β | 2,63 ± 0,8 | 0,49 ± 0,06 ^α |
| 2 подгруппа основной группы (ХГПССТ) | 24,8 ± 0,72 | 1,88 ± 0,04 ^β | 4,82 ± 1,1 | 0,47 ± 0,02 ^α |
| 3 подгруппа основной группы (ХГПТСТ) | 24,93 ± 0,6 | 3,56 ± 0,28 ^{αβ} | 8,27 ± 0,8 | 0,57 ± 0,02 ^α |
| 1 подгруппа контрольной группы (ХГПЛСТ) | 20,3 ± 0,45 | 4,98 ± 0,64 ^α | 2,47 ± 0,8 | 1,2 ± 0,05 ^α |
| 2 подгруппа контрольной группы (ХГПССТ) | 24,6 ± 0,86 | 8,93 ± 0,6 ^α | 4,6 ± 1,2 | 0,46 ± 0,02 ^α |
| 3 подгруппа контрольной группы (ХГПТСТ) | 25,4 ± 0,94 | 11,2 ± 0,96 ^α | 7,86 ± 1,2 | 0,61 ± 0,04 ^α |

Примечание: ^α – $p < 0,05$ – достоверно по отношению к результатам, полученным до начала лечения; ^β – $p < 0,05$ – достоверно по отношению к результатам контрольной группы.

Сравнительная оценка эффективности разработанного комплекса терапии в 3 подгруппах основной группы не имела статистически достоверных различий. Результаты, полученные в ходе лечения и по его завершению у пациентов основной группы являлись сходными.

При использовании комбинации иммуномодулятора Гепона в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02 % раствором (утром и вечером) в течение всего курса остеотропной терапии (при ХГПЛСТ) и дополнительного прима внутрь (при ХГПССТ и ХГПТСТ) вместе с препаратами остеотропной терапии – глюкозамина гидрохлоридом и хондроитина сульфатом натрия после проведенного лечения не наблюдалось кровоточивости десен, индекс ПМА и значения пробы Шиллера-Писарева свидетельствовали об отсутствии у пациентов воспаления в десневых тканях.

В данных группах пациентов после проведенного лечения отмечено значительное и достоверное снижение пародонтального индекса ($p < 0,05$).

У всех пациентов, которым при лечении генерализованного пародонтита осуществлялась традиционная терапия (пациенты контрольной группы)

непосредственно после лечения, также улучшились показатели, характеризующие состояние пародонта. Однако в данной группе пациентов эффект от проводимого лечения оказался несколько хуже, чем в основной группе, где помимо традиционной терапии использовали РКТ.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные говорят о том, что после внедрения разработанного комплекса терапии, ликвидация воспалительного процесса в десневых тканях или значительное улучшение наблюдалось у всех исследуемых, получавших иммуномодулирующую (ИГ) и остеотропную терапию (ГГХС).

Получены доказательства, что ИГ при его использовании в виде орошений слизистой оболочки 0,02 % раствором и приеме внутрь (по 10 мг 2 раза в сутки) обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Дополнительное назначение остеотропного комплекса (ГГХС) больным генерализованным пародонтитом способствовало более быстрому купированию воспалительного процесса в десневых тканях и обеспечивало стойкий результат лечения (таблица 6.4).

Отмечено, что у пациентов с ХГПТСТ основной группы и ХГПТСТ контрольной группы эффективность проводимого лечения оказалась меньше, что подтверждается результатами клинико-лабораторных исследований, так как только в эти группы включены в большинстве пациенты с тяжелой степенью хронического генерализованного пародонтита. При этой степени тяжести заболевания требовалось проводить больший объем местных вмешательств, необходимых для купирования воспалительного процесса в пародонте (вектор-терапию, кюретаж и лоскутные операции).

Исходя из поставленных задач, непосредственно после лечения проведено лабораторное изучение влияния разработанного комплекса терапии (РКТ) и традиционных лечебных комплексов на состояние показателей кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и маркеров интенсивности остеопороза.

В результате проведенного исследования доказано, что под влиянием РКТ в основной группе удалось достичь положительной динамики всех

исследуемых показателей костного метаболизма, а в контрольной группе они оказались менее существенны.

Таблица 6.4 – Эффективность проведенных лечебных комплексов в основной и контрольной группах в ближайшие сроки после лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести

| Группы наблюдения | К-во пациентов | Результаты лечения | | | | | |
|---|----------------|---|-------|--|------|---------|------|
| | | Улучшение рентгенологических показателей (по данным индексов Goldberg и Fuch) | | Клиническая ремиссия (по данным гигиенических и пародонтальных индексов) | | Рецидив | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1 подгруппа основной группы (ХГПЛСТ) | 57 | 57 | 100 | 57 | 100 | – | – |
| 2 подгруппа основной группы (ХГПССТ) | 47 | 44 | 93,62 | 47 | 100 | 3 | 6,38 |
| 3 подгруппа основной группы (ХГПТСТ) | 50 | 39 | 78 | 44 | 88 | 6 | 12 |
| 1 подгруппа контрольной группы (ХГПЛСТ) | 12 | 5 | 41,7 | 2 | 16,6 | 7 | 58,3 |
| 2 подгруппа контрольной группы (ХГПССТ) | 12 | 7 | 58,3 | 2 | 16,6 | 5 | 41,7 |
| 3 подгруппа контрольной группы (ХГПТСТ) | 12 | 2 | 16,6 | 1 | 8,3 | 12 | 100 |

Так, при проведении сравнительного анализа эффективности лечения генерализованного пародонтита у пациентов ХГП, включенных в 1 подгруппу основной группы, по изменению уровней перечисленных выше показателей, выявлены лучшие результаты у пациентов, где комплексное лечение проводилось с использованием только традиционной терапии. В 1 подгруппе контрольной группы, у пациентов, получавших терапию генерализованного пародонтита по общепринятой схеме, восстановление параметров кальций-

фосфорного обмена, кальций регулирующих гормонов, маркеров резорбции и костеобразования (остеокальцина, оксипролина) не произошло.

Напротив, использование РКТ в 1 подгруппе основной группы (длительность терапии – 1 месяц) с ХГПЛСТ способствовало нормализации и/или значительному улучшению изучаемых показателей у всех пациентов (рисунки 6.6–6.8).

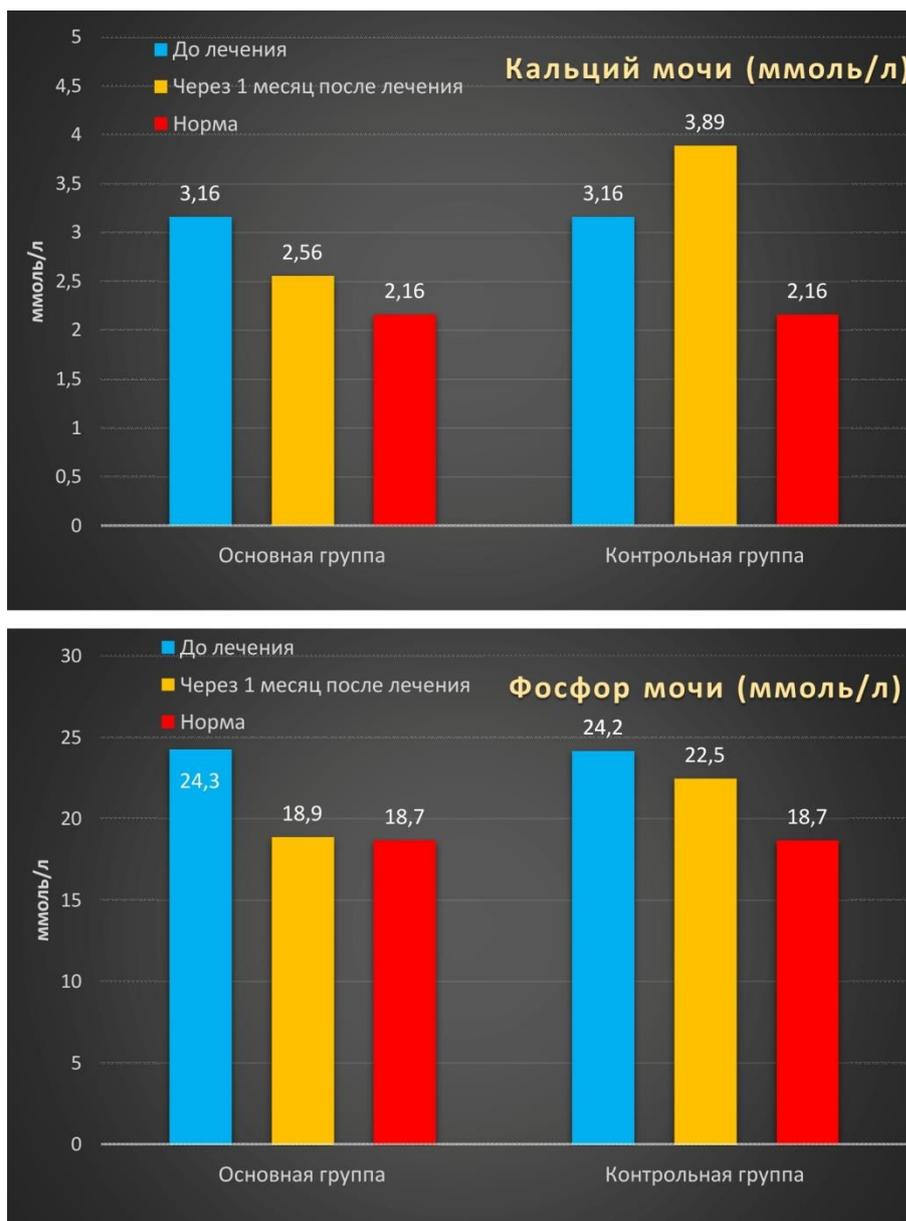


Рисунок 6.6 – Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена у пациентов с ХГПЛСТ основной и контрольной групп до и после лечения

Применение в комплексном лечении генерализованного пародонтита РКТ привело к нормализации умеренно измененных до лечения параметров

остеокальцина и оксипролина у 93,7 % пациентов основной группы. В тоже время в контрольной группе, где использовали только традиционную терапию, положительной динамики этих показателей выявлено не отмечено (рисунок 6.7).

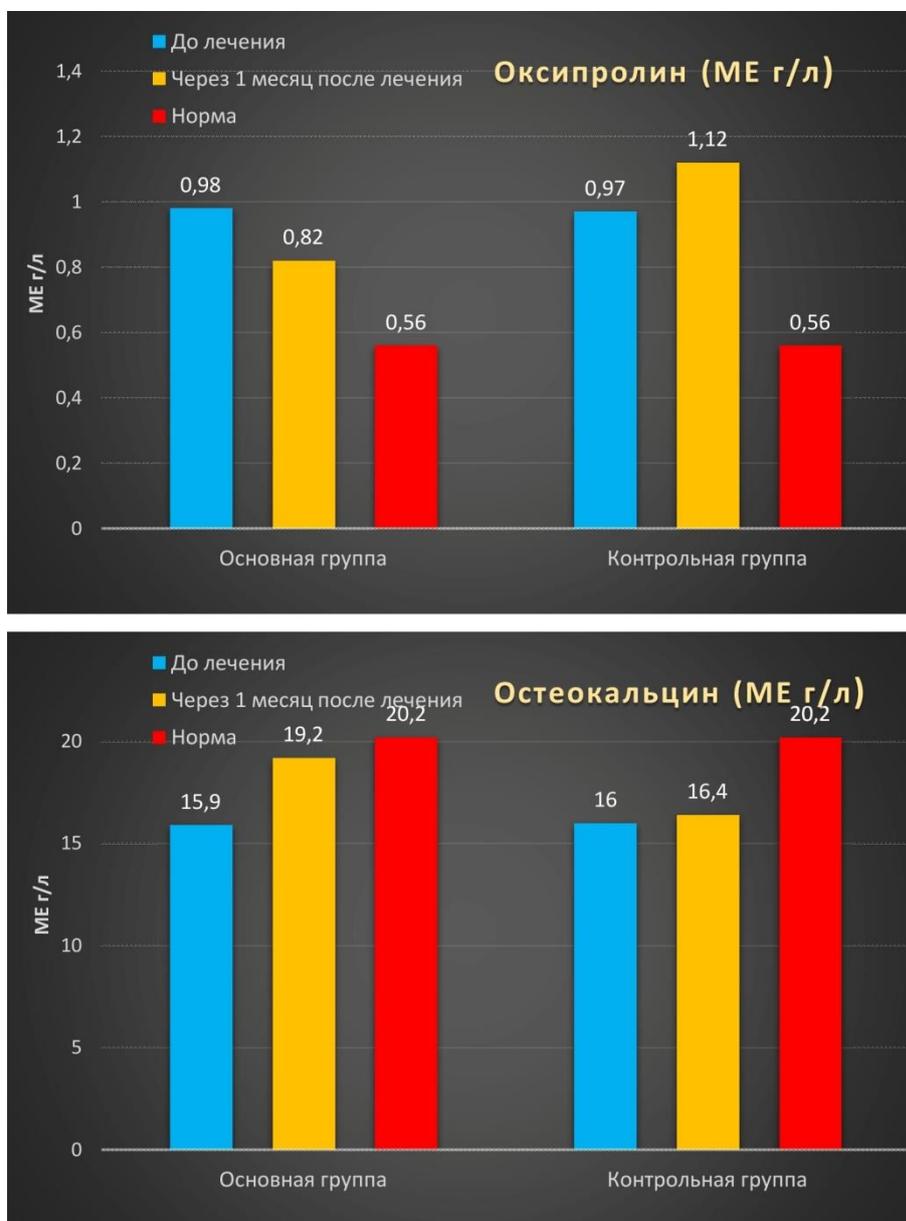


Рисунок 6.7 – Биохимические показатели резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПЛСТ основной и контрольной групп до и после лечения

В результате проведенного исследования обнаружено, что при использовании РКТ происходят существенные сдвиги в содержании кальцитриола и кальцитонина только у пациентов с исходно мало измененной их концентрацией в сыворотке крови, что имело место лишь у пациентов с ХГПЛСТ (рисунок 6.8).

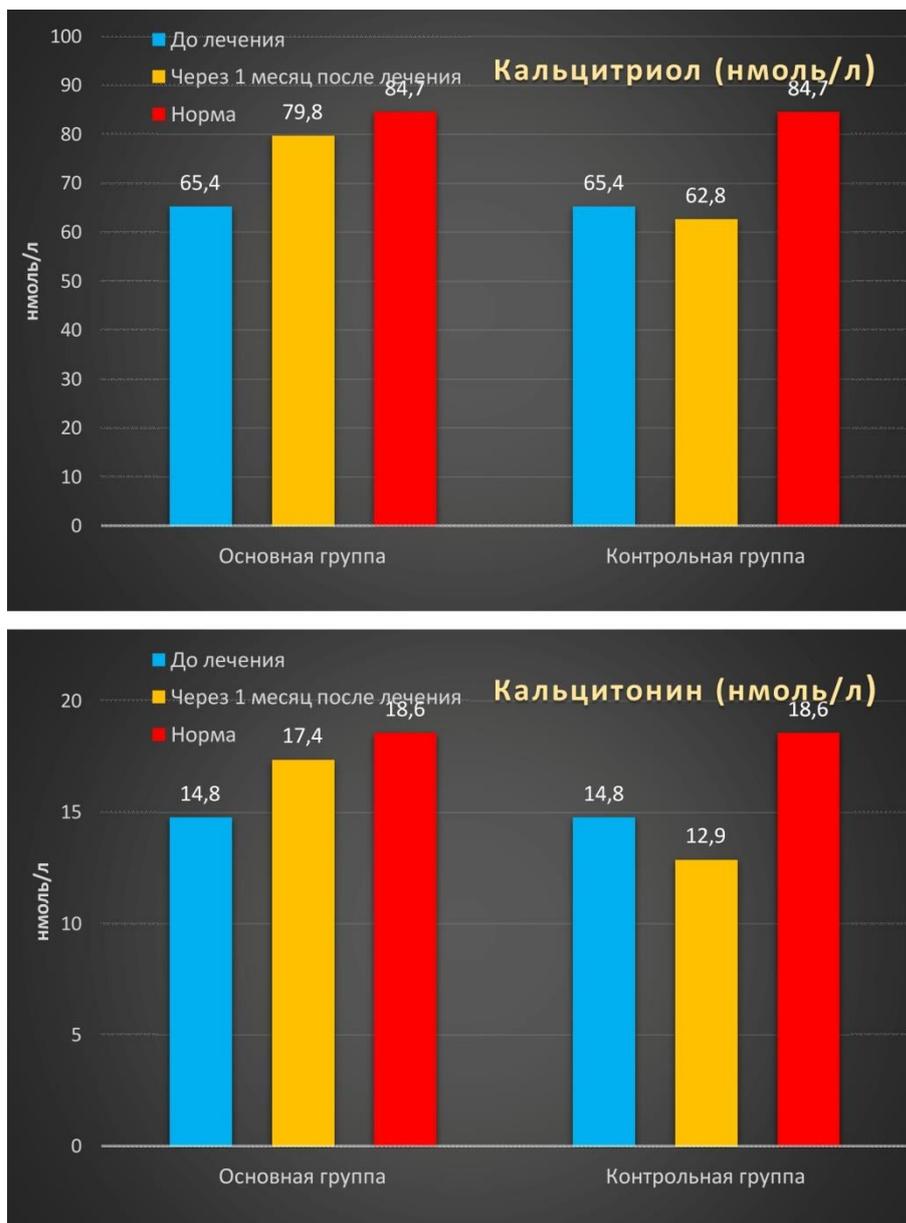


Рисунок 6.8 – Биохимические показатели кальций-регулирующих гормонов резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПЛСТ основной и контрольной групп до и после лечения

Изучение состояния костного метаболизма у пациентов со средней активностью остеопорозного процесса в альвеолярной кости (ХГПССТ) до лечения и после его окончания, а также в сравнении со 2 подгруппой контрольной группы свидетельствует о том, что разработанный комплекс терапии с включением ИГ и ГГХС оказалась наиболее эффективной и приводила к нормализации процессов костного метаболизма, в то время, как оказываемая в контрольной группе помощь только с использованием традиционных средств терапии (обучение рациональной гигиене полости рта,

индивидуальную и профессиональную гигиену полости рта, местные противовоспалительные средства, вектор-терапия, открытый кюретаж) давала лишь частичную коррекцию маркеров костного метаболизма.

Так, у пациентов с ХГПССТ в основной группе через три месяца после начала лечения, удалось добиться нормализации исследуемых биохимических параметров у 89,3 % пациентов, а у 10,7 % – значительного улучшения.

У пациентов с ХГПССТ в контрольной группе через аналогичный промежуток времени (3 месяца) результаты лечения оказались менее обнадеживающими: нормализация имела место у лишь у 32,3 % исследуемых, а у большинства – 67,7 % наблюдалось только некоторое улучшение процессов костного метаболизма. Различие полученных биохимических результатов по итогам комплексного лечения больных ХГПССТ в основной и контрольной группах наглядно демонстрируется на рисунках (рисунки 6.9–6.11).

Использование РКТ у пациентов с ХГПССТ в основной группе привело к нормализации средних показателей кальций-фосфорного обмена при очагах остеопороза в альвеолярной кости средней интенсивности (согласно данным индексов деструкции костной ткани по Goldberg и Fuch).

Причем установлено, что у пациентов контрольной группы с ХГПССТ, получавших только традиционную терапию, параметры кальция и фосфора в моче, а также оксипролина в моче, снизились к границам нормы, а уровни остеокальцина, кальцитонина и кальцитриола незначительно повысились, но не соответствовали уровням нормы.

Включение РКТ у пациентов ХГПССТ основной группы позволило достигнуть более значимой и статистически достоверной нормализации со стороны показателей, характеризующих состояние уровней резорбции и костеобразования (рисунок 6.10).

Установлено, что у пациентов генерализованным пародонтитом со течением остеопорозного процесса средней интенсивности (ХГПССТ) в костных структурах пародонта композиция ИГ и ГГХС оказывала максимально положительное влияние на продукцию кальций регулирующих гормонов – кальцитриола и кальцитонина (рисунок 6.11).

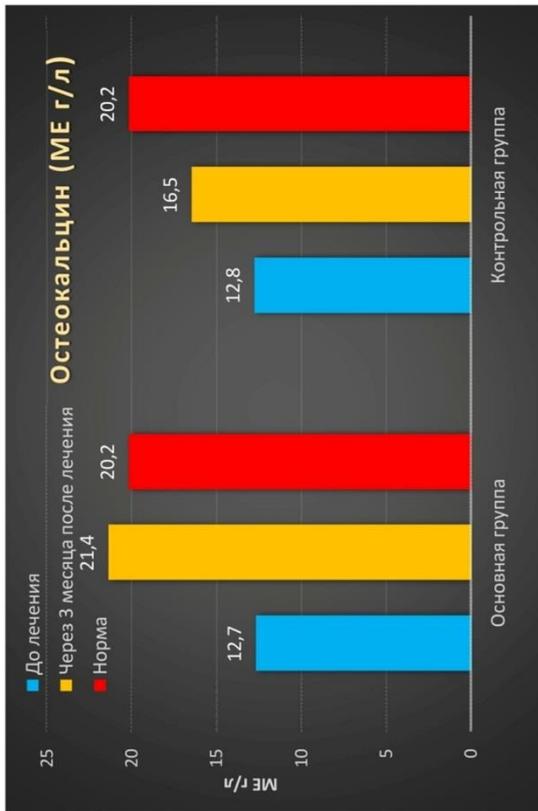
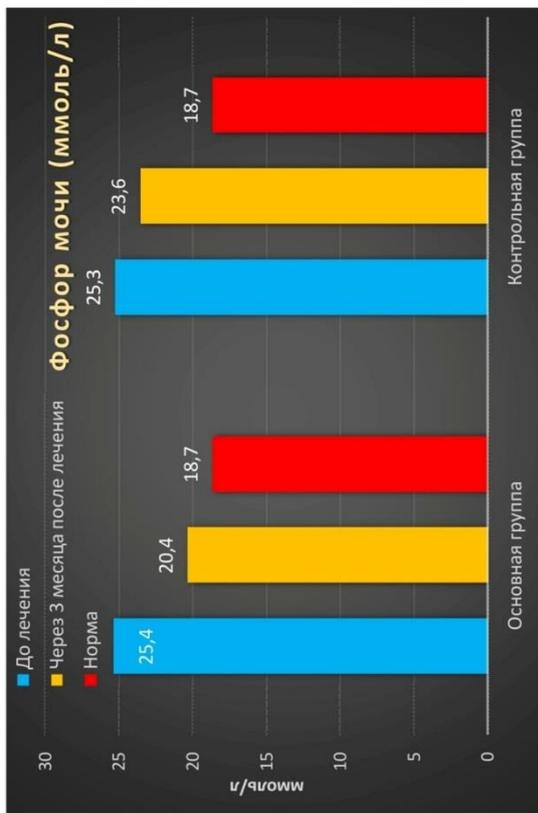
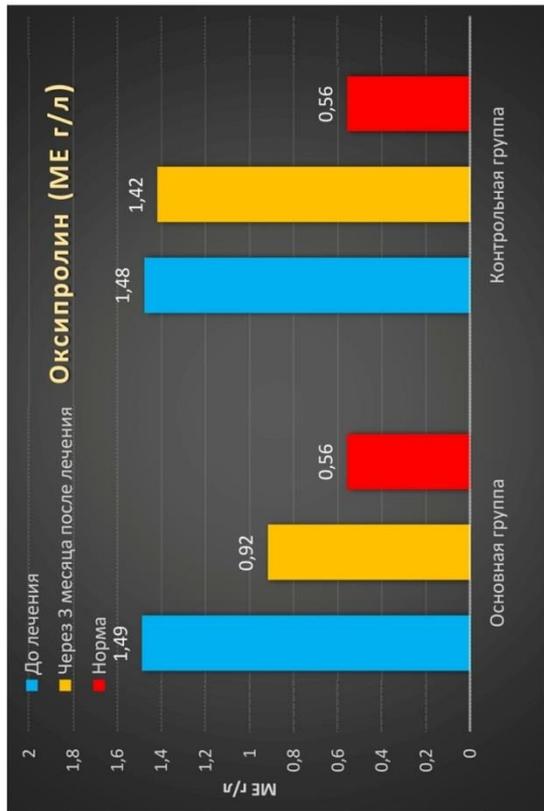
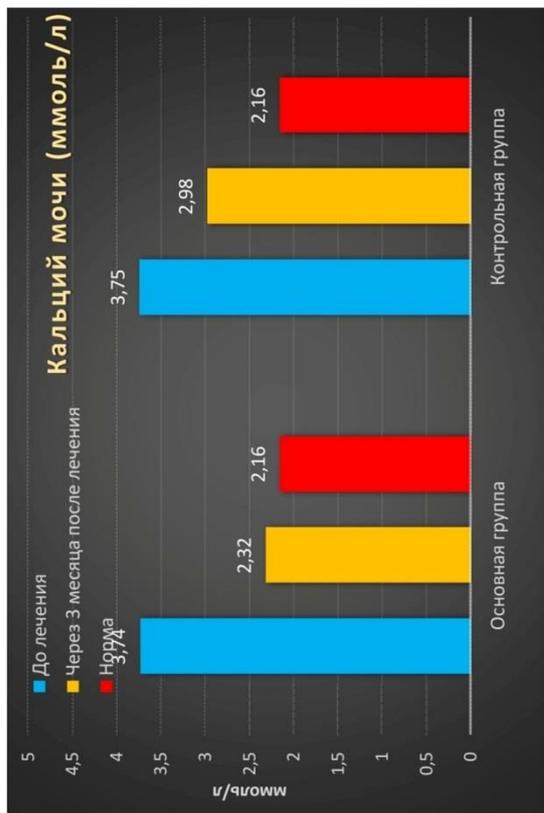


Рисунок 6.9 – Биохимические показатели кальция-фосфорного обмена у пациентов с ХПССТ основной и контрольной групп до и после лечения

Рисунок 6.10 – Биохимические показатели резорбции и костеобразования у пациентов с ХПССТ основной и контрольной групп до и после лечения

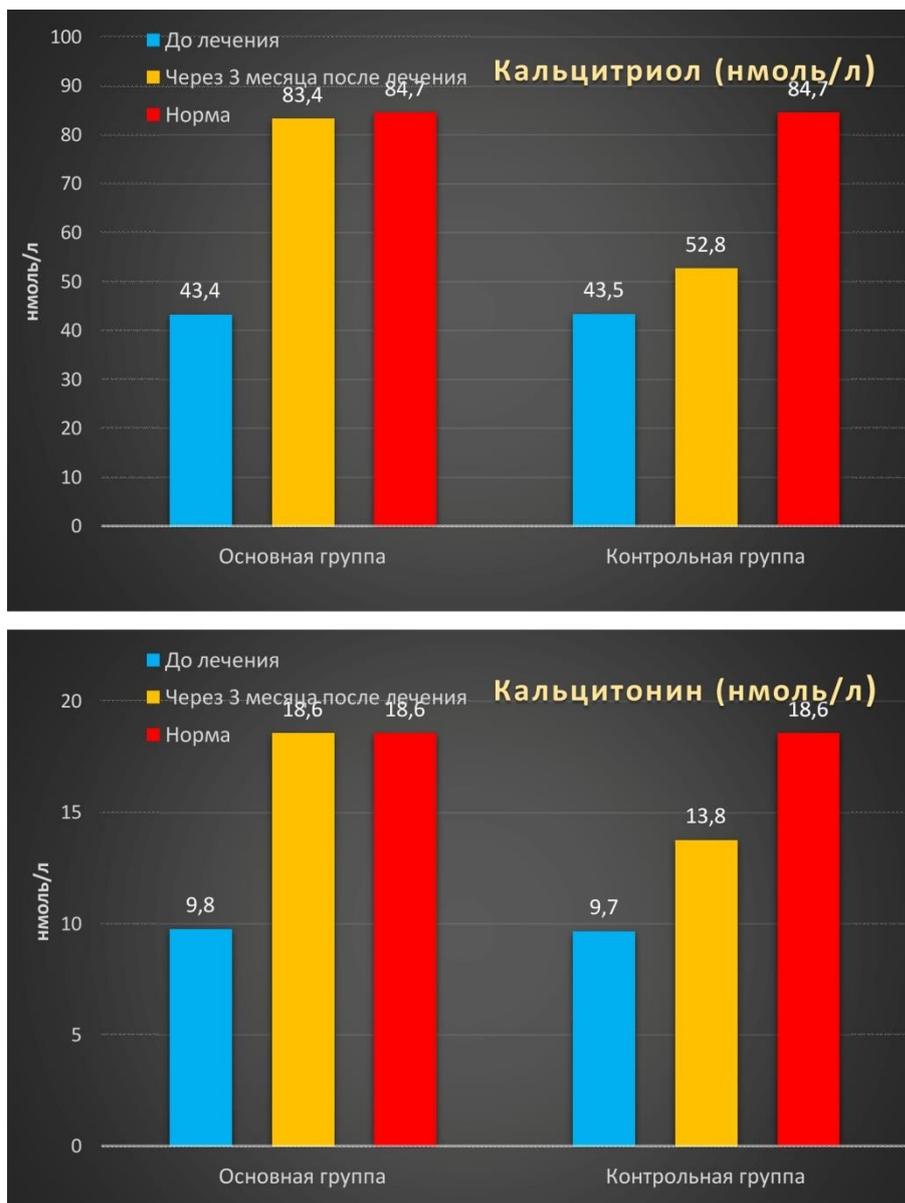


Рисунок 6.11 – Биохимические показатели кальций-регулирующих гормонов резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПССТ основной и контрольной групп до и после лечения

Так, у пациентов с ХГПССТ основной группы к концу лечения содержание вышеназванных гормонов в крови резко повысилось и достигло границ нормы у 98,9 % обследуемых. Напротив, у лиц с ХГПССТ контрольной группы повышение уровней кальцитриола и кальцитонина происходило гораздо медленнее и являлось менее значимым и статистически меньшим, чем в основной группе.

В результате проведенных лечебных мероприятий по использованию разработанного комплекса терапии, получены новые научные данные об эффективности РКТ у пациентов с маловыраженной (ХГПЛСТ) и

средневыраженной (ХГПССТ) активностью остеопорозного процесса в костных структурах пародонта в достаточной степени снижает активность резорбции и адекватно влияет на уровни костеобразования.

Наиболее интенсивные сдвиги изучаемых биохимических показателей в проведенных исследованиях обнаружены в сторону их нормализации у пациентов с ХГПТСТ основной группы, чем у пациентов ХГПТСТ контрольной группы.

В результате комплексной терапии ХГП у пациентов отмечалась положительная нормализация кальций-фосфорного статуса у подавляющего числа исследуемых (в 92,3 % случаев), кальцийрегулирующих гормонов (в 92,6 % случаев), маркеров резорбции и костеобразования (в 88,4 % случаев).

После выполненного курса терапии только у 16,6 % обследованных с ХГПТСТ в контрольной группе (2 пациента) выявлена относительная нормализация изучаемых биохимических показателей, что в целом обеспечивало менее выраженную положительную динамику состояния параметров кальций-фосфорного обмена, уровней содержания кальцийрегулирующих гормонов и в том числе оксипролина и остеокальцина (рисунки 6.12–6.14).

Дополнительное использование РКТ к базовой терапии ХГП у пациентов ХГПССТ основной группы позволило достигнуть более значимой и статистически достоверной нормализации со стороны показателей, характеризующих состояние уровней резорбции и костеобразования (рисунок 6.13).

Очевидно, что устранение нарушений кальций-фосфорного обмена у пациентов с генерализованным пародонтитом основной группы, в которой использовали РКТ в дополнение к традиционной терапии, связано с выраженным положительным влиянием комбинации ИГ и ГГХС на уровни содержания в сыворотке крови кальций регулирующих гормонов (рисунок 6.14).

Проведенные исследования показали, что после выполненного курса терапии у обследованных с ХГПТСТ основной группы и ХГПТСТ контрольной группы активность резорбтивного процесса существенно уменьшилась, соответственно репаративные явления в костных структурах пародонта возрастали до уровня границ условной нормы только у пациентов с ХГПТСТ контрольной группы.

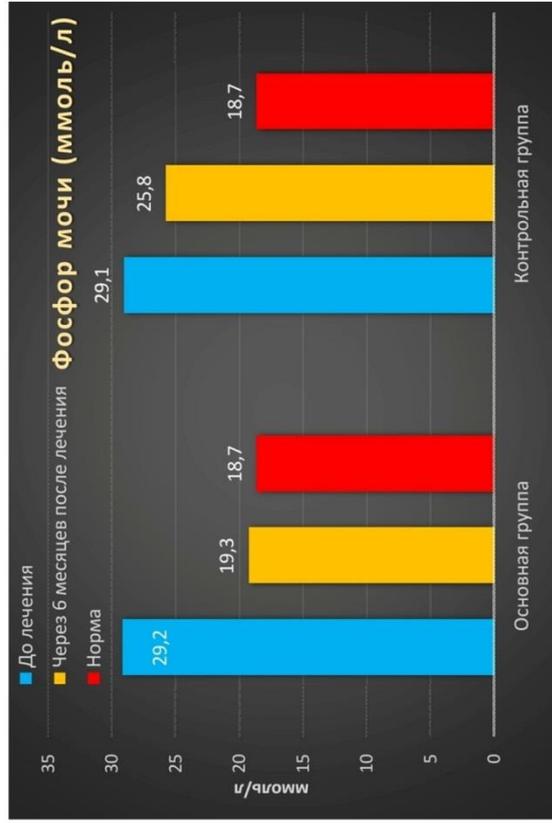
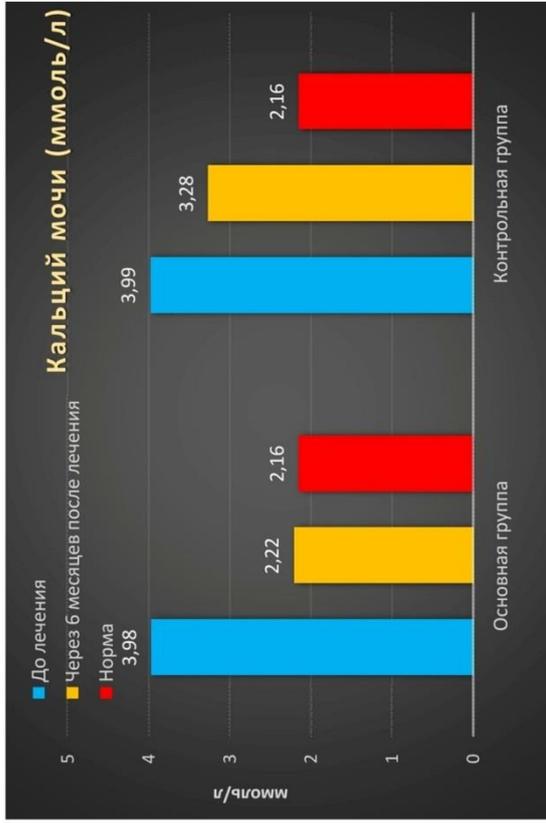


Рисунок 6.12 – Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена у пациентов с ХГПТСТ основной и контрольной групп до и после лечения

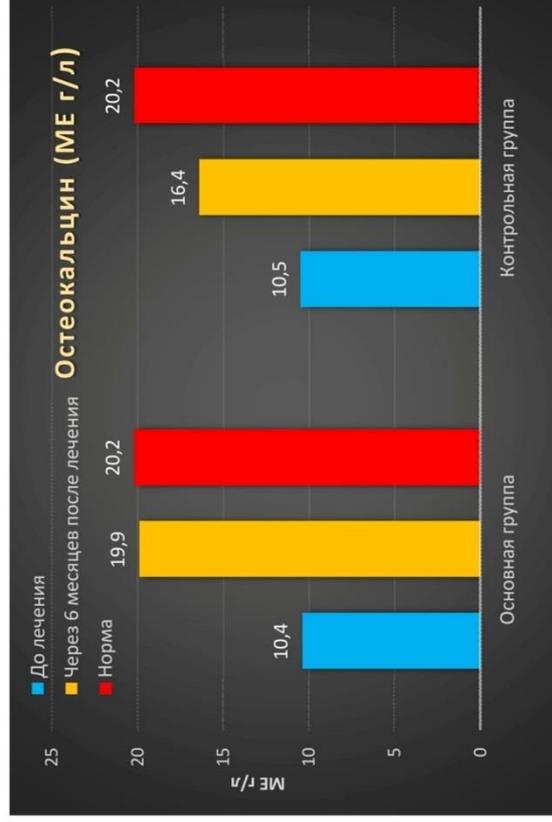
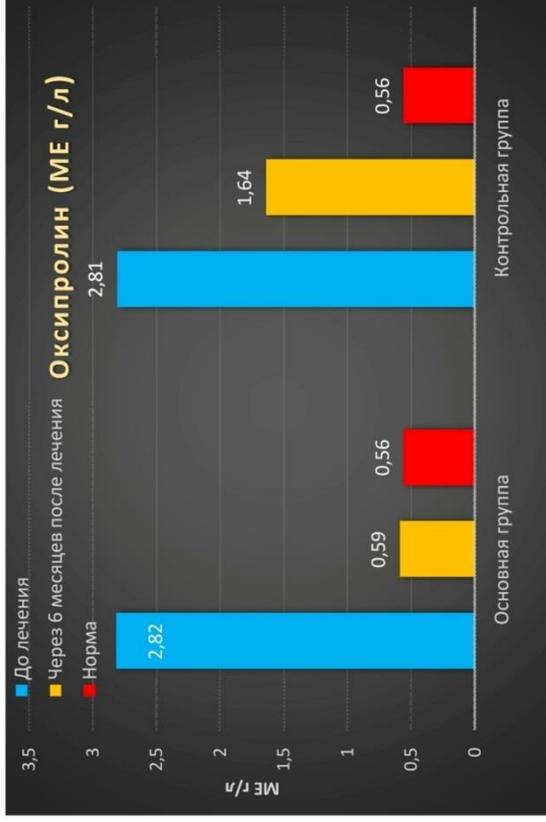


Рисунок 6.13 – Биохимические показатели резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПТСТ основной и контрольной групп до и после лечения

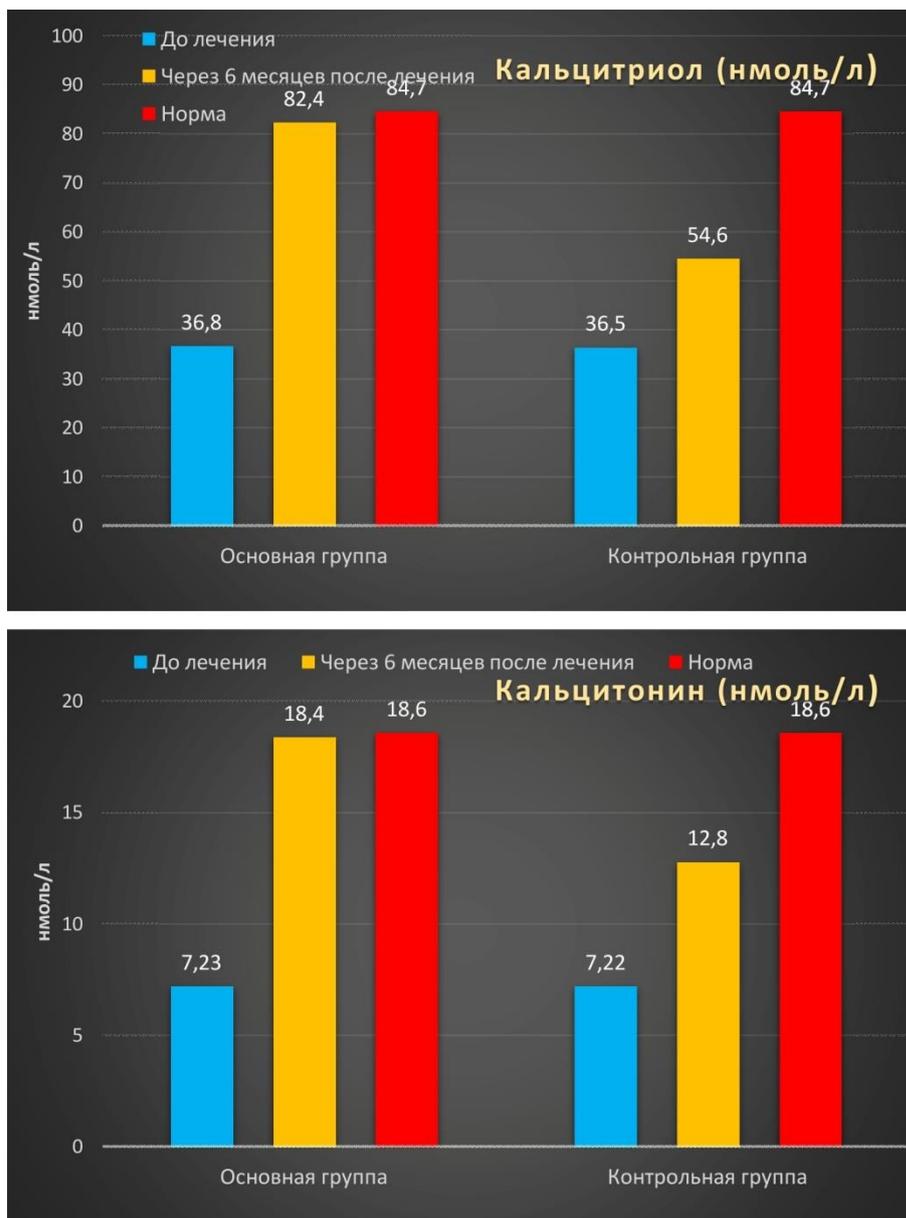


Рисунок 6.14 – Биохимические показатели кальций-регулирующих гормонов резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПТСТ основной и контрольной групп до и после лечения

В ходе экспериментального исследования показано, что имеется зависимость нахождения CD8⁺ клеток в виде групп и скоплений в базальном отделе эпителия слизистой оболочки десен с прогрессированием воспаления при ХГП. В этом аспекте группы CD8⁺ клеток являют собой предвестников манифестации второго этапа воспаления – пролиферации, а поскольку в ходе нашего исследования также выявлено, что восстановление эпителия в подлежащих слоях слизистой происходит с наивысшей скоростью, локализация скоплений CD8⁺ клеток, определенная выше, соответствует наиболее активной инициации посттравматической ремоделиции эпителиальных тканей.

По сути, данный вывод позволяет экстраполировать данные эксперимента в клинику и прогнозировать эффективность проводимой иммуномодулирующей терапии по изменению активности всей Т-клеточной популяции иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки, которая характеризуется по экспрессии CD3, CD4 и CD8.

Данные, полученные при анализе биоптатов от пациентов с ХГПССТ и ХГПТСТ показали, что ХГП средней степени тяжести характеризуется повышенной антигенной нагрузкой в собственно слизистой эпителиальных тканях, снижением CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточного пула эпителиальных тканей и CD4⁺ и гамма/дельта⁺ Т-клеточными группами соединительнотканной основы пародонта.

Наиболее ярко данное явление проявилось при анализе биоптатов десны у пациентов с ХГПТСТ в отношении CD4⁺ и CD8⁺ клеток эпителиальных тканей, которые обладали достоверно уменьшенным числом по сравнению с интактной слизистой. Такая пропорция иммунокомпетентных клеток говорит о низком уровне иммунокомпетентного ответа в эпителиальных тканях. Гамма/дельта⁺ Т-клетки в пределах эпителиальных тканей у пациентов с ХГПТСТ не зарегистрированы.

Исследование экзогенного иммунного ответа при ХГП различной степени тяжести позволило установить рост плазматической диффузии в ответ на динамичное воспроизведение иммунной реакции в исследуемых тканях пародонта. Исследования, проведенные в эксперименте на крысах, позволили точно определить структурную ценность иммунокомпетентных клеток, а также их взаимодействия между собой и окружающими тканями при прогрессировании воспаления в тканях пародонта.

Установлено, что присутствие CD20⁺ клеток собственно слизистой пародонта при ХГПССТ и ХГПТСТ, является основным признаком роста тяжести патологии. Помимо этого, установлено, что именно CD20⁺ клеточные группировки при ХГПЛСТ и ХГПССТ, отвечают за выздоровление и/или рецидив заболевания.

Как выявлено настоящим исследованием, взаимосвязь иммунодефицита на местном (за счет снижения Т-клеточного ответа в эпителиальных тканях) и системном (за счет снижения гамма/дельта+ клеточной субпопуляции в собственно слизистой пародонта) уровнях, является основным диагностическим признаком рецидива ХГП. Кроме этого, постепенное уменьшение в составе групп клеток собственно слизистой представителей CD4+, CD8+, гамма/дельта+ Т-клеточного пула, следует расценивать как отражение тяжести и глубины вовлеченных в патологический процесс тканей.

Как показал проведенный анализ имеющихся дисперсий, количественные показатели CD8+ клеток lamina propria mucosae и гамма/дельта+ клеток эпителия и lamina propria mucosae при всех степенях тяжести хронического генерализованного пародонтита изменялись с достоверной частотой ($p < 0,05$).

В этой связи для адекватной оценки роли каждого из названных факторов в патогенезе ХГП, по результатам проведенных исследований приняты следующие показатели.

Для ХГСЛСТ характерны: формирование группировок CD8+ клеток в собственно слизистой и достоверное уменьшение их числа, по сравнению с интактной пластинкой собственно слизистой, гамма/дельта+ Т-клеточного звена; для ХГПССТ степени – уменьшение числа CD8+ клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой, относительно интактной слизистой, увеличение числа гамма/дельта+ клеток в собственно слизистой; для ХГПТСТ – снижение числа CD8+ клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой, а также снижение числа гамма/дельта+ клеток собственно слизистой оболочки.

Таким образом, подключение в разработанный комплекс терапии ХГПССТ и ХГПТСТ иммуномодулятора Гепона имело своей целью обеспечение преимущества численности группировок CD4+ и CD8+ клеточных ассоциаций при сравнении с общей CD3+ популяцией (рисунок 6.15).

Установлено, что у большинства пациентов ХГПССТ и ХГПТСТ при применении Гепона выросла функциональная активность CD8+ Т-клеток и нейтрофилов, которые выступают главными представителями системы защиты макроорганизма, усилилась индукция антител к возбудителям

оппортунистических инфекций, увеличился общий пул CD4+ Т- и НК-клеток, особенно при лечении ХГПТСТ (рисунок 6.16).

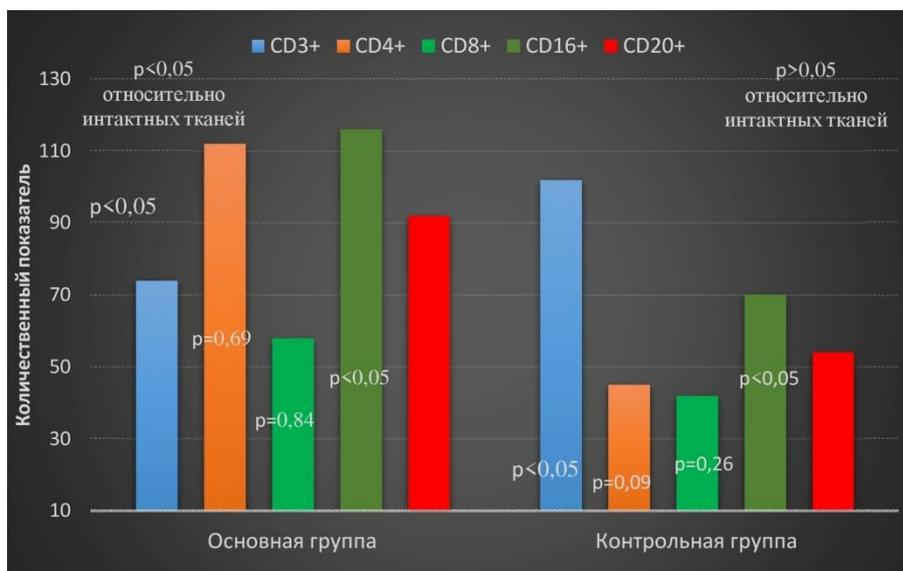


Рисунок 6.15 – Динамика CD+ клеток десен у пациентов с ХГПТСТ в контрольной и основной группах до и после лечения (количественный показатель выражается в сумме рангов)

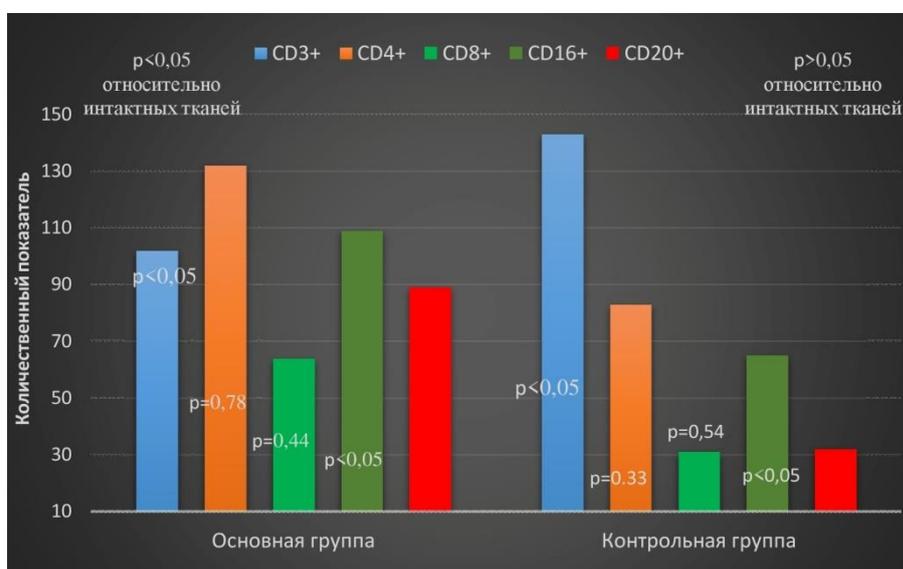


Рисунок 6.16 – Динамика CD+ клеток десен у пациентов с ХГПТСТ контрольной и основной группах до и после лечения (количественный показатель выражается в сумме рангов)

Между количественными показателями CD3+ и CD4+ клеток собственно слизистой установлена сильная отрицательная корреляция, $R = -0,93458$, между CD3+ и CD8+ клетками собственно слизистой – также сильная отрицательная корреляция, $R = -0,89392$.

Таким образом, при наблюдении за процессами костного ремоделирования в ближайшем периоде времени – 1, 3 и 6 месяцев для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно, разработанный комплекс терапии, включающий иммуномодулятор Гепон и остеотропные препараты хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида оказался способен в полном объеме скорректировать глубокие нарушения костного метаболизма, а традиционно используемый лечебный комплекс, использованный в контрольной группе, оказался не способен в полном объеме повлиять на снижение резорбтивных процессов и активацию костного синтеза.

Исходя из ближайших результатов терапии ХГП различной степени тяжести, становится ясно, комплексная терапия ХГП должна проводиться строго индивидуально в зависимости от выявленной различной активности остеопоротического процесса в костных структурах пародонта.

В связи с этим считаем, что при лечении пациентов с ХГП, в качестве адекватной остеотропной терапии рекомендуется применять следующую схему.

- У пациентов с относительно неактивными очагами остеопороза в межзубных альвеолярных перегородках (по данным клинического и рентгенологического исследований) – ГГХС и ХСН по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, в течение 1 месяца.

- У пациентов со средней активностью патологического воспалительно-дистрофического процесса (по данным клинического и рентгенологического исследований) – ГГХС и ХСН по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, в течение 3 месяцев.

- У пациентов с максимальной тяжестью воспалительно-дистрофических проявлений ХГП (по данным клинического и рентгенологического исследований) рекомендуется в первые 20 дней – по 1 капсуле, содержащей 500 мг ГГХС и 400 мг ХСН 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 6 месяцев.

- Иммуномодулирующую терапию препаратом Гепон следует проводить параллельно остеотропной при любой степени тяжести ХГП, комбинируя прием ИГ при ХГПССТ в виде ежедневного двукратного орошения

слизистой оболочки 0,02 % раствором (утром и вечером) и по 10 мг внутрь 2 раза в день.

Поторное назначение иммуномодулирующей терапии по описанной выше схеме следует рассматривать при рецидиве заболевания как терапию выбора.

6.3. Отдаленные клинико-лабораторные результаты лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести с использованием разработанного комплекса терапии

В отдаленные сроки наблюдения за пациентами основной и контрольной групп, через 12–16–24 месяца для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно, на основании проведенного анализа результатов проводимой терапии, индексных показателей эффективности лечения, рентгенологических снимков и лабораторно-биохимических данных, установлен положительный эффект разработанного комплекса терапии генерализованного пародонтита.

В результате комплексной терапии ХГП удалось достигнуть клинико-рентгенологической стабильности у всех (100 %) пациентов основной группы наблюдения с ХГПЛСТ и ХГПССТ и у 84 % пациентов с ХГПТСТ.

У пациентов основной группы с ХГПЛСТ стабильный лечебный эффект удалось достичь в 100 % случаев, а рецидив воспалительного процесса в десневых тканях наблюдался не наблюдался. Отсутствие симптомов воспалительной реакции также регистрировалось в других основных группах, за исключением пациентов с ХГПТСТ, где у 16 % больных наблюдался рецидив заболевания (таблица 6.5).

Наиболее часто имело место появление рецидивов воспаления у лиц контрольной группы, получавших традиционную комплексную терапию (от 41,6 до 66,6 % случаев). Наиболее высокая частота возврата клинического состояния тканей пародонта к исходному до лечения уровню зарегистрирована у пациентов с ХГПТСТ контрольной группы – все они имели рецидив заболевания в течение 24 месяцев после проведенного лечения. Здесь уместно

еще раз напомнить, что именно у названных пациентов не удалось достичь полного восстановления биохимических показателей, используемыми у них традиционными лечебными комплексами.

Таблица 6.5 – Эффективность проведенных лечебных комплексов в основной и контрольной группах в отдаленные сроки после лечения генерализованного пародонтита

| Группы наблюдения | К-во пациентов | Результаты лечения | | | | | |
|---|----------------|---|------|--|------|---------|------|
| | | Улучшение рентгенологических показателей (по данным индексов Goldberg и Fuch) | | Клиническая ремиссия (по данным гигиенических и пародонтальных индексов) | | Рецидив | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1 подгруппа основной группы (ХГПЛСТ) | 57 | 57 | 100 | 57 | 100 | – | – |
| 2 подгруппа основной группы (ХГПССТ) | 47 | 47 | 100 | 47 | 100 | – | – |
| 3 подгруппа основной группы (ХГПТСТ) | 50 | 42 | 84 | 50 | 100 | 8 | 16 |
| 1 подгруппа контрольной группы (ХГПЛСТ) | 12 | 5 | 41,6 | 8 | 66,6 | 7 | 58,3 |
| 2 подгруппа контрольной группы (ХГПССТ) | 12 | 5 | 41,6 | 5 | 41,6 | 5 | 41,6 |
| 3 подгруппа контрольной группы (ХГПТСТ) | 12 | 1 | 16,6 | 4 | 33,3 | 12 | 100 |

Показатели индексов воспаления при отсутствии рецидивов оказались отрицательными и объективно подтверждали высокую эффективность РКТ основной группы в отдаленные сроки 12, 16 и 24 месяцев для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно.

Пародонтальные индексы в отдаленные сроки после завершения разработанной комплексной терапии генерализованного пародонтита при возобновлении рецидивов воспаления в десневых тканях у пациентов контрольной группы приблизились к исходному уровню, что отрицательно сказывалось на их средних значениях в целом (таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Значение тестов состояния пародонта у больных генерализованным пародонтитом различных групп наблюдения спустя 12–16–24 месяца после лечения для ХГПЛС, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно

| Группы наблюдения | Состояние пародонтальных индексов и проб | | | | |
|---|--|-----------------------|--------------|------------------------|-------------|
| | Гигиенический индекс ГИ | Индекс кровоточивости | ПМА | Проба Шиллера-Писарева | ПИ |
| | М ± m | М ± m | М ± m | М ± m | М ± m |
| 1 подгруппа основной группы (ХГПЛСТ) | 2,05 ± 0,2* | 0,16 ± 0,02* | 2,03 ± 0,2* | 0,23 ± 0,02 | 1,4 ± 0,4 |
| 2 подгруппа основной группы (ХГПССТ) | 1,37 ± 0,3* | 0,42 ± 0,02* | 3,8 ± 0,3* | 0,71 ± 0,02 | 2,3 ± 0,4 |
| 3 подгруппа основной группы (ХГПТСТ) | 1,22 ± 0,3* | 0,54 ± 0,02* | 5,26 ± 0,3* | 0,69 ± 0,02 | 3,84 ± 0,2 |
| 1 подгруппа контрольной группы (ХГПЛСТ) | 3,44 ± 0,2 | 0,4 ± 0,02 | 4,07 ± 0,04* | 0,54 ± 0,02 | 1,56 ± 0,06 |
| 2 подгруппа контрольной группы (ХГПССТ) | 1,49 ± 0,3 | 0,57 ± 0,03 | 6,24 ± 0,02* | 0,74 ± 0,03 | 2,72 ± 0,1 |
| 3 подгруппа контрольной группы (ХГПТСТ) | 1,69 ± 0,6 | 1,05 ± 0,02 | 9,43 ± 0,02* | 0,84 ± 0,02 | 3,96 ± 0,4 |

Примечание: * $p < 0,05$ – значение достоверно по отношению к показателям контрольной группы.

Клинико-рентгенологическое обследование через 12–16–24 месяца после лечения для ХГПЛС, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно позволило объективно оценить рекомендованные дифференцированные схемы терапии с использованием иммуномодулирующих и остеотропных препаратов.

На ортопантограммах пациентов ХГПЛСТ основной группы рентгенологическое состояние костных тканей пародонта через 12 месяцев после лечения в 99,3 % случаях выявлены положительные структурные изменения (уменьшение или исчезновение очагов остеопороза в области межзубных альвеолярных перегородок).

У 88,4 % пациентов ХГПССТ основной группы определялись достоверные признаки восстановления костной ткани на обзорных

рентгенограммах. Количество очагов остеопороза вблизи резорбированных перегородок снизилось, контуры перегородок приобрели более не имели размытый вид, а наоборот, приобрели более четкие очертания. У 11,6 % пациентов анализируемой группы рентгенологическая картина практически соответствовала исходной.

Клинические примеры

Пациент К., 58 лет, обратился с жалобами на боли в области зубов верхней челюсти, кровоточивость дёсен при чистке зубов, неприятный запах изо рта. Со слов пациента, названные неприятные ощущения периодически усиливаются, причем промежутки между рецидивами постоянно сокращаются. По словам пациента, описанные симптомы впервые обнаружены им 5 лет назад, причем он связывает их с результатом проведенного протезирования в городской стоматологической поликлинике (рисунок 6.17 – а).

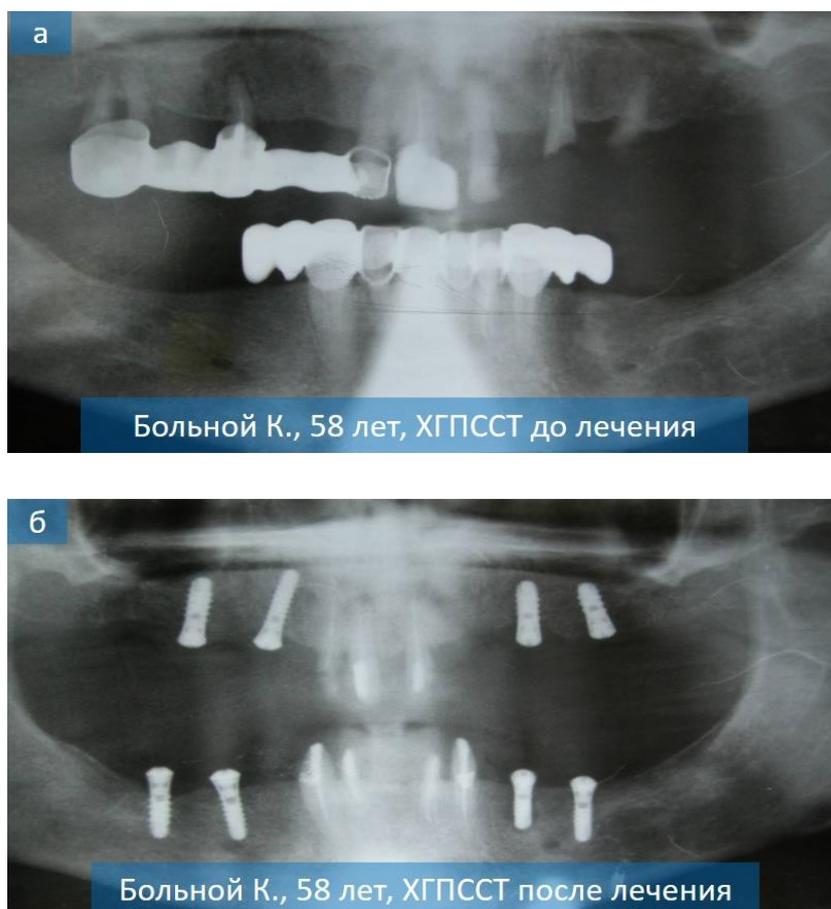


Рисунок 6.17 – Пациент К., 58 лет, рентгенограммы, выполненные до (а) и после ортопедического протезирования (б)

После осмотра полости рта, стало понятно, что лечение пациента проводилось по достаточно традиционной схеме, включая снятие врачом-стоматологом зубных отложений и чистку зубов при помощи ультразвука, а в дальнейшем – самостоятельно на дому с применением препарата Метрогилдента. О наличии сопутствующих хронических соматических заболеваний (сахарный диабет, ревматизм, атеросклероз и другие) пациенту неизвестно.

При объективном осмотре рта: длина уздечек губ и глубина преддверия полости рта находится в пределах нормы, ортогнатический прикус. Выявлена гиперемия и отек сосочков маргинальной десны с цианотичным оттенком, конфигурация ее изменена, межзубные десневые сосочки прилегают к шейкам зубов и имплантатов не плотно, при зондировании кровоточат. Также при осмотре выявлены твердые и мягкие зубные отложения, во фронтальном зубочелюстном сегменте определяется подвижность зубов 2 степени по Fleszar (1993). Клинические пародонтальные карманы, глубиной 4–5 мм определяются при зондировании, причем вид выделяемого из пародонтальной щели экссудата носит серозно-гнойный характер. Имеется гиперестезия зубов с оголением шеек зубов.

Для уточнения диагноза проведены дополнительные исследования гигиенических индексов, приводим эти данные полностью (рисунок 6.18):

Индекс Loe - Silness - $1,95 \pm 0,24$; Green - Vermillion - $2,64 \pm 0,12$; ПМА - $42,34 \pm 3,18\%$, ПИ - $3,88 \pm 0,56$, Muhlemann - Son - $3,27 \pm 0,36$; глубина клинических пародонтальных карманов - $4,3 \pm 0,44$ мм.

Некоторые результаты микробиологического исследования: *S.salivarius* $2,88 \pm 0,34$ КОЕ; *Peptostreptococcus* spp $5,89 \pm 0,16$ КОЕ; *Streptococcus* spp. $2,93 \pm 0,25$ КОЕ; *S.milleri* $4,23 \pm 0,87$ КОЕ; *Corinebacterium* $0,74 \pm 0,032$ КОЕ; *A.actinomycetem* *Commitans* $5,39 \pm 0,18$; *Fusobacterium* spp $3,58 \pm 0,077$ КОЕ; *Actinomycetes* spp $4,92 \pm 0,13$ КОЕ; *Bacteroides* spp $3,87 \pm 0,11$ КОЕ; *Porphyromonas gingivalis* $4,94 \pm 0,15$ КОЕ; *Prevotellaintermedia* $4,87 \pm 0,34$ КОЕ.

Приводим также результаты биохимического исследования:

Активность каталазы - $27,93 \pm 0,55$ (мкат/л.); СОД - $25,87 \pm 0,54$; ПОЛ/ОАО ротовой жидкости - $0,44 \pm 0,09$; МДА - $0,89 \pm 0,12$ нмоль/мл; АОА - $2,29 \pm 0,16$ мкмоль/л.

Рисунок 6.18 – Данные дополнительного исследования гигиенических индексов и биохимических показателей до начала лечения пациента К.

Предварительный диагноз: ХГПССТ.

Лечение: перед началом терапии по разработанной схеме принято решение о полном снятии старых металлокерамических протезов с их последующей заменой их на новые конструкции.

Лечение пациента в первое посещение.

Пациенту проведена терапия, включающая антисептическую обработку, профессиональную санацию с полным удалением мягких и твёрдых над- и поддесневых зубных отложений, аппликации стоматологического геля для лечения и профилактики пародонтита (патент РФ на изобретение № 2703530 «Стоматологический гель для лечения и профилактики пародонтита»), пациенту даны исчерпывающие рекомендации по наиболее рациональному уходу за полостью рта и по индивидуальной гигиене.

Назначен курс разработанного комплекса терапии (РКТ), включающего иммуномодулятор Гепон в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02 % раствором (утром и вечером) и по 10 мг внутрь 1 раз в день, а также курс остеотропной терапии, включающий ГГХС и ХСН по следующей схеме: 1 капсула 2 раза в сутки в течение 3 месяцев.

Повторный прием (через 7 суток). Во второе посещение проведена антисептическая обработка полости рта, противовоспалительная терапия с использованием стоматологического геля для лечения и профилактики пародонтита (патент РФ на изобретение № 2703530 «Стоматологический гель для лечения и профилактики пародонтита»), со слов пациента, он строго придерживается предписанных ему медикаментозных назначений по приему ИГ и ГГХС (рисунок 6.19).

Некоторые лабораторные и клинические результаты обследования пациента К. через 7 суток после начала терапии приводим ниже (рисунок 6.20).

В отдаленные сроки после лечения (16 месяцев) клинико-лабораторное обследование больного К. показало следующие результаты.

Осмотр больного К. через 16 месяцев. Особых жалоб нет. При инструментальном осмотре полости рта и при постановке проб установлена

незначительная гиперемия и отёчность в области межзубных сосочков в переднем отделе нижней челюсти.

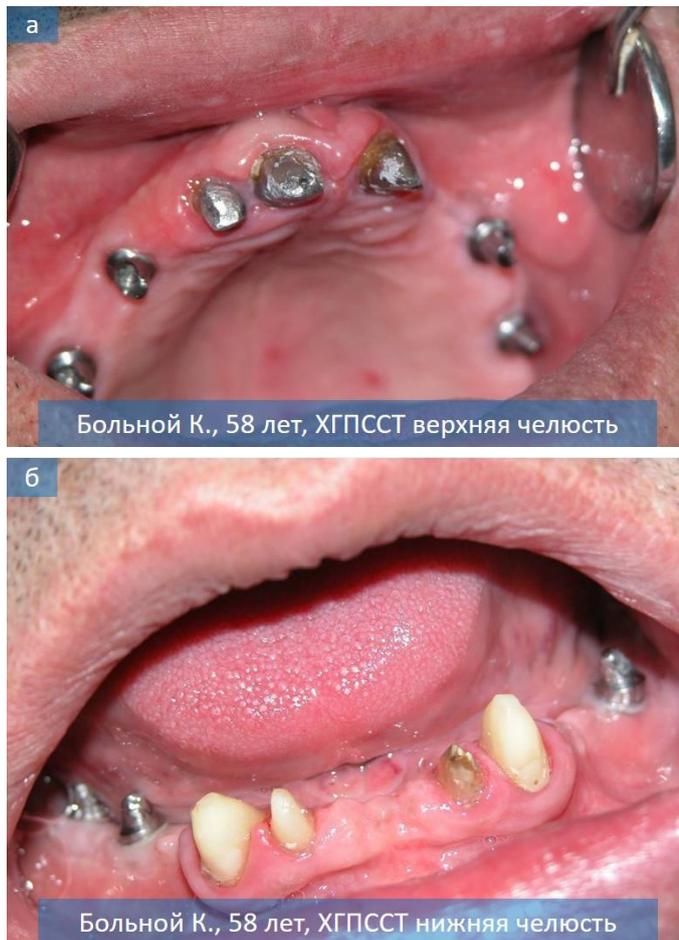


Рисунок 6.19 – Пациент К., 58 лет. Отпечаток фотографии полости рта после снятия ортопедических конструкций на верхней (а) и нижней (б) челюсти

Индекс Loe - Silness – $1,22 \pm 0,14$, Green - Vermillion – $1,18 \pm 0,34$, ПМА - $24,89 \pm 2,55\%$, ПИ – $3,17 \pm 0,33$, Muhlemann - Son – $1,38 \pm 0,94$, глубина патологических карманов – $4,24 \pm 0,38$ мм.
 Результаты микробиологического исследования: *S.Salivarius* $1,69 \pm 0,04$ КОЕ; *Peptostreptococcuspp* $0,61 \pm 0,09$ КОЕ; *Corinebacterium* $4,26 \pm 0,58$ КОЕ; *Prevotellaintermedia* $1,88 \pm 0,09$ КОЕ; *A.Actinomycetem commitans* $2,63 \pm 0,22$ КОЕ; *Actinomycetesspp* $0,95 \pm 0,08$ КОЕ. *Fusobacteriumsp.*, *Streptococcuspp.*, *Porphyromonas gingivalis* – не обнаружены.
 Результаты биохимического исследования: СОД – $34,3 \pm 0,38\%$; активность каталазы – $32,3 \pm 0,56$ (мкат/л.); МДА – $0,68 \pm 0,04$ нмоль/мл; АОА – $3,01 \pm 0,12$ мкмоль/л; ПОЛ/ОАО ротовой жидкости – $0,94 \pm 0,17$.

Рисунок 6.20 – Данные дополнительного исследования гигиенических индексов и биохимических показателей до начала лечения пациента К. через 7 суток после начала терапии

Данные клинических и гигиенических индексов через 16 месяцев (рисунок 6.21).

При рентгенологическом исследовании, проведенном через 16 месяцев после начала терапии, отмечено восстановление архитектоники костной ткани альвеолярных отростков челюстных костей, межзубных костных перегородок.

Индекс Loe - Silness - $1,55 \pm 0,12$; Green - Vermillion - $1,09 \pm 0,14$; ПМА - $11,22 \pm 0,35\%$, ПИ - $1,47 \pm 0,16$, Muhlemann - Son - $1,29 \pm 0,17$; глубина клинических пародонтальных карманов - $2,59 \pm 0,09$ мм.

Некоторые результаты микробиологического исследования, проведенного в отдаленные сроки наблюдения (через 16 месяцев): Streptococcus spp. $1,25 \pm 0,04$; Corinebacterium $4,21 \pm 0,2$; A.actinomycetem commitans $1,27 \pm 0,28$; S.salivarius, S.millieri, Actinomycetes spp., Prevotellaintermedia, Bacteroides spp., Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp. – при исследовании не обнаружены.

Рисунок 6.21 – Данные дополнительного исследования гигиенических индексов и микробиологических показателей до начала лечения пациента К. через 16 месяцев после начала терапии

Подводя итоги результатов клинического обследования пациента К. через 16 месяцев следует отметить, что у пациента отсутствуют жалобы и рецидивы заболевания, отсутствует зафиксированная при первичном осмотре подвижность зубов во фронтальном отделе нижней челюсти, а состояние тканей пародонта оценивается как удовлетворительное, значение гигиенического индекса (ГИ) также лежит в удовлетворительном диапазоне значений – 1,1–1,33 балла (рисунок 6.22).



Рисунок 6.22 – Пациент К. Вид в полости рта после протезирования и проведенного лечения

В результате проведенного лечения предлагаемым лечебно-профилактическим комплексом на ортопантомограммах пациентов с ХГПТСТ основной группы через 24 месяца после лечения не определялась отрицательная динамика в изменениях костных структур пародонта у 89,3 % пациентов. Не зафиксировано прогрессирующей деструкции межальвеолярных гребней, причем увеличение очагов пятнистого остеопороза также не наблюдалось.

У подавляющего большинства пациентов определялись все признаки восстановления костной ткани: снижалось количество очагов остеопороза вблизи лизированных межзубных перегородок, а их контуры приобрели более четкое очертание. В отдельных случаях кортикальная пластинка вдоль лунок восстанавливалась, а рентгеноконтрастность ранее остеопорозно ремоделированных вершин межальвеолярных перегородок улучшалась, что позволяло проводить дентальную имплантацию и рациональное протезирование (рисунок 6.23 – а, б).

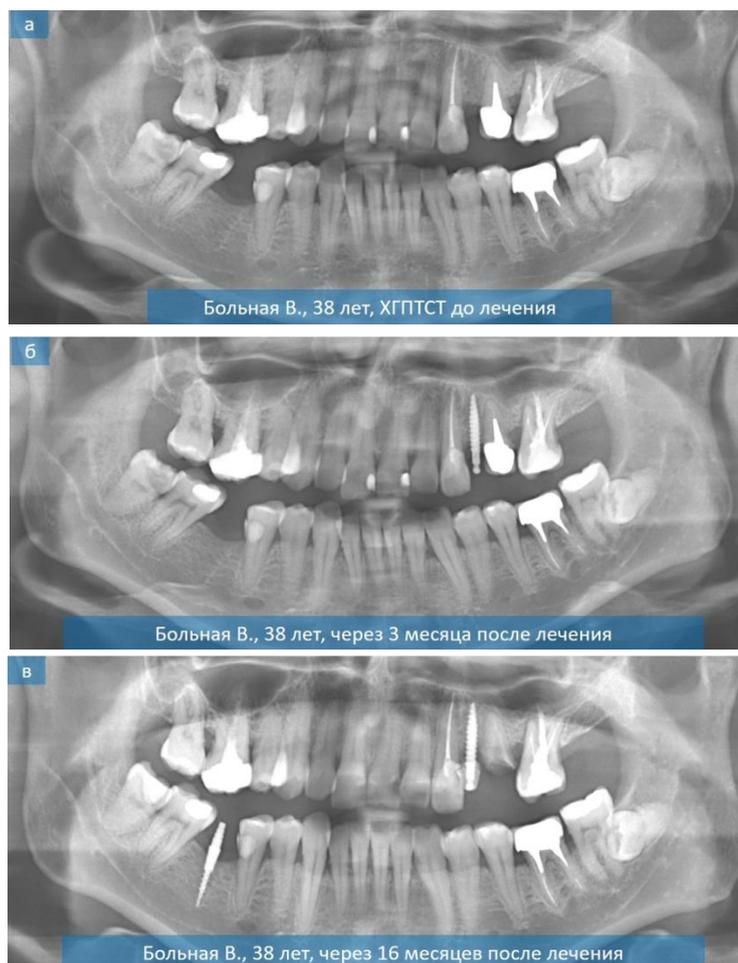


Рисунок 6.23 – Ортопантомограммы пациентки В., 38 лет до (а) и после (б, в) проведенного лечения (основная группа)

Сравнительное изучение ортопантограмм пациентов основной и контрольной группы сопоставления свидетельствует о том, что появление у них рецидивов воспалительного процесса в отдаленные сроки отрицательно сказывалось на состоянии костной ткани межзубных альвеолярных перегородок. Наихудшие результаты получены у пациентов контрольной группы при ХГПССТ и ХГПТСТ.

Через 16 и 24 месяца соответственно после проведенной терапии рентгенологическая картина на ортопантограммах соответствовала исходной у большинства пациентов (68,9 %) (рисунок 6.20 – в), а у остальных (31,1 %) зарегистрировано дальнейшее прогрессирование деструктивного процесса: выявлено некоторое снижение высоты вершин межальвеолярных перегородок и увеличение очагов остеопороза (рисунок 6.24 – а, б).

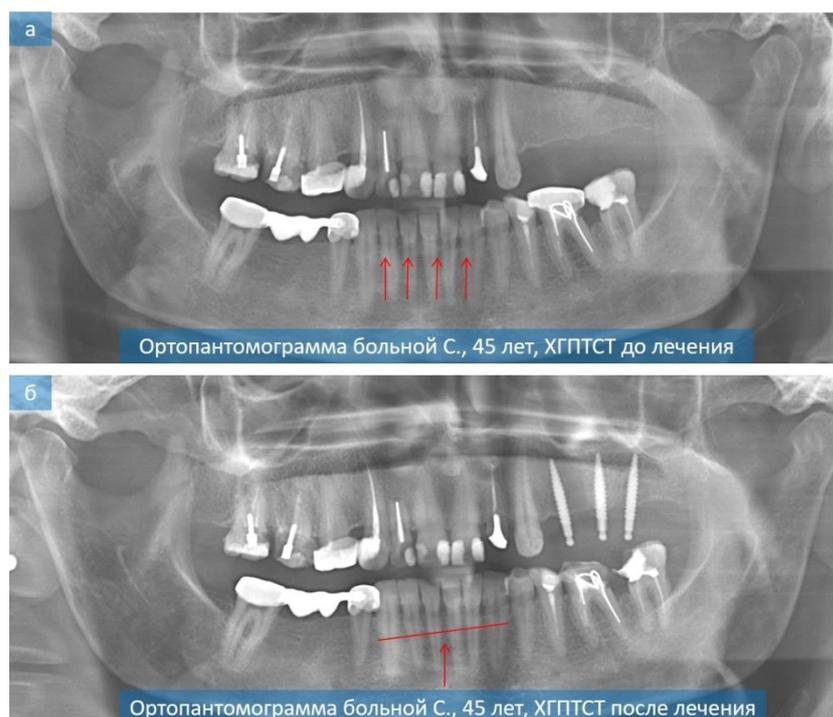


Рисунок 6.24 – Ортопантограммы пациентки С., 45 лет до (а) и после (б) проведенного лечения (контрольная группа)

Таким образом, дифференцированное использование иммуномодулирующих и остеотропных препаратов при различной тяжести патологического процесса в пародонте, подтверждается объективно достоверным снижением индексных оценок активности остеопоротического процесса, чем у

пациентов контрольной группы, где лечение пациентов проводили традиционными методами (рисунки 6.25–6.26). Особого внимания заслуживает тот факт, что с помощью РКТ удалось снизить активность резорбтивного процесса в пародонте и альвеолярной кости у пациентов с ХГПССТ и ХГПТСТ не менее, чем на один порядок.

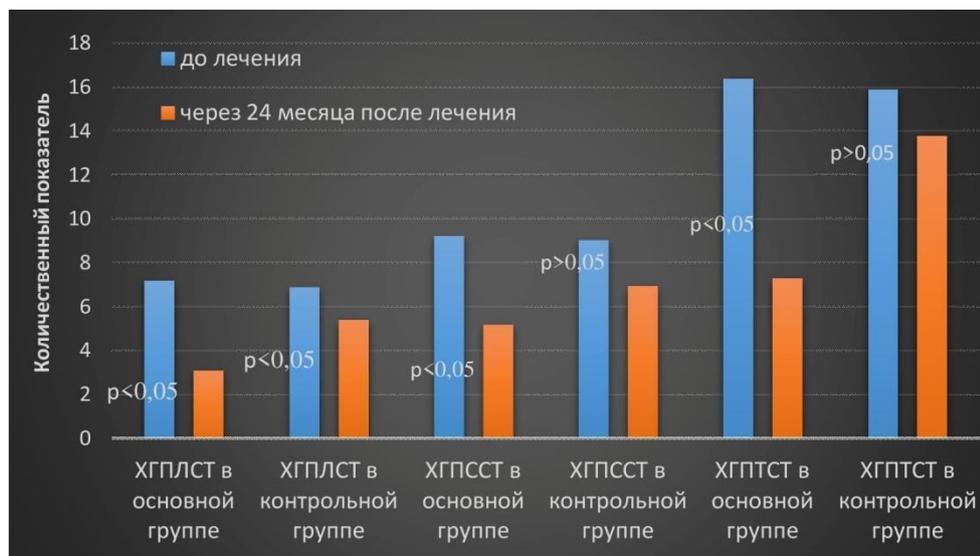


Рисунок 6.25 – Динамика изменения индекса обнажения корня (Goldberg, 1976) у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от терапии

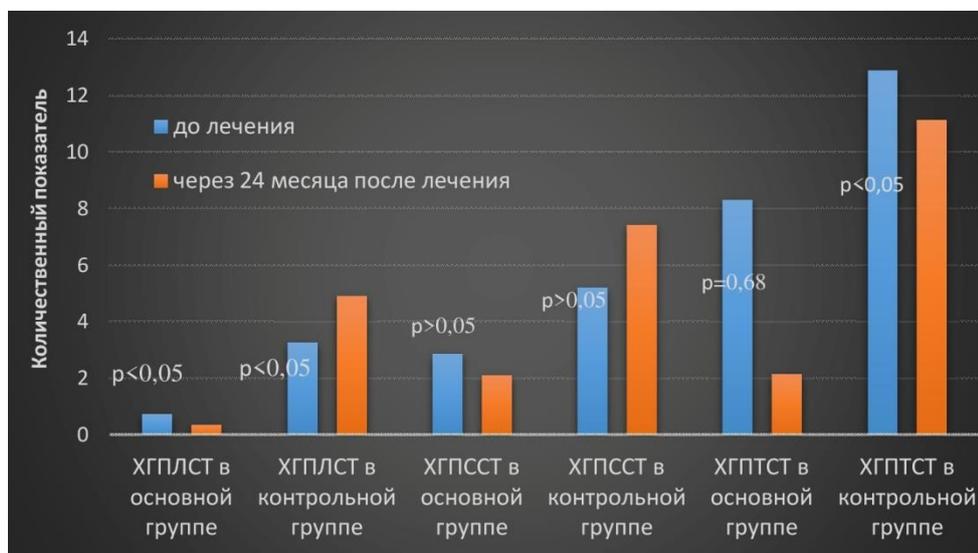


Рисунок 6.26 – Динамика изменения индекса деструкции костной ткани (Fuch, 1985) у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от терапии

В основной группе по завершению лечения пациентов с ХГПССТ индекс деструкции костной ткани по Fuch (1985) классифицировался, как слабо

выраженный (изменения значения индекса статистически достоверны по отношению к показателям до начала терапии, $p < 0,05$), а по завершению лечения больных с ХГПТСТ – как слабо выраженный (изменения значения индекса статистически достоверны по отношению к показателям, полученным до начала лечения, $p = 0,68$). Очевидны определенные преимущества терапии, основанной на комбинации иммуномодулятора и остеотропных препаратов в комплексном лечении генерализованного пародонтита, данный эффект можно объяснить способностью препаратов обеспечивать равновесие резорбционно-остеорепаративного процесса в течение продолжительного промежутка времени.

Таким образом, проведенное исследование позволило уточнить некоторые аспекты появления активных очагов остеопороза в межальвеолярных перегородках при генерализованном пародонтите. Получены новые доказательства эффективности РКТ при длительном использовании в качестве патогенетической терапии основного заболевания.

Отсутствие адекватной тяжести заболевания терапии (как в случае с ХГПТСТ) приводит к дополнительной альтерации периодонта с повышением уровня локальных продуктов воспаления, дегенеративно измененных компонентов тканей, локализованных в костной ткани вокруг периодонтальной связки (где она еще сохранена) или периодонтальной щели, что является одним из наиболее вероятных патогенетических механизмов запуска всего каскада эффекторных реакций, учитывая персистенцию стабильного пула представителей пародонтопатогенной микрофлоры в полости рта, как важного условия для формирования специфического иммунотканевого и клеточного ответа.

Рациональное применение разработанных схем иммуномодулирующих и остеотропных препаратов при индивидуальном, строго дифференцированном подборе методов и средств терапии генерализованного пародонтита представляется весьма перспективным для достижения полного выздоровления и/или существенного продления периода ремиссии заболевания за счет стабилизации костного метаболизма и улучшения клинико-рентгенологических результатов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания пародонта особенно опасны в детском и пожилом возрасте, на фоне снижения общего иммунитета и реактивности организма, зачастую при прогрессирующей потере плотности костной ткани.

Пародонт – собирательный термин, характеризующий комплекс тканей, состоящий из цемента корня, периодонтальной связки и альвеолярной кости челюсти (греческое «пара» означает «около», «odontos» – означает «зубной», т.е. пародонт – это околозубной комплекс тканей). Пародонт выполняет ряд функций зубоальвеолярной системы, среди которых наиболее важными являются опорная и удерживающая функции, пародонт сопротивляется динамическим нагрузкам при жевании и удерживают зубы в лунках. Сам пародонт представляет собой единую анатомо-функциональную систему, символизирующую морфогенетическое и функциональное единство тканей, окружающих зуб.

Как и остальные органы и ткани рта (твердые ткани зуба, слизистая оболочка, подслизистая основа, челюстные кости), пародонт подвержен влиянию различных патологических факторов, защитным механизмом ограждения от которых является воспаление.

Воспаление десны, являющейся продолжением слизистой оболочки рта, плотно соединяющейся с зубами в зоне эмалево-дентинной границы, носит название гингивит, воспаление пародонта – пародонтит.

При генерализации воспаления в области тканей пародонта пародонтопатогенные бактериальные микропатогены вызывают иммунную реакцию различной степени, причём сила иммунного ответа напрямую зависит от того, какой характер она приобрела – местный (локальный) или общий (системный). Известные науке данные по исследуемой проблеме свидетельствуют об иммунно-ассоциированном механизме взаимодействия покровных тканей полости рта.

В свете этих данных пародонт кроме опорной, трофической и удерживающей, реализует и самостоятельную защитную функцию, и несмотря на то, что задействует для этой функции относительно обособленную часть иммунной системы, «которая для слизистых оболочек обозначена понятием мукозальный иммунитет» (от англ. mucousa – слизистая оболочка), тем не менее, является неотъемлемой частью системы защиты организма [131].

Поскольку покровный эпителий слизистых оболочек полости рта, как главная цель для патогенов и иноагентов, выполняет ряд важных задач, к которым относится физиологическая (от выработки слизи и специфического секрета до микроподвижности отростков), иницирующая (выработка специфических средств для поддержания воспаления), иммунологическая («производство» специфических молекул, ответственных за хемотаксис иммунокомпетентных клеток) потеря взаимодействия между которыми при воспалении тканей пародонта приводит к беспрепятственной инвазии пародонтопатогенов в окружающие пародонт ткани.

Такой подход обосновывает предпринятое в настоящем научном исследовании исследование роли иммунокомпетентных клеток пародонта в патогенезе пародонтита различной степени распространенности, хронизации и тяжести.

Поэтому целью исследования стало повышение эффективности терапии хронического воспаления тканей пародонта за счет патогенетического обоснования дифференцированной иммуномодулирующей и остеотропной терапии с учетом состояния клеточных факторов локального иммунитета.

Детальная отработка ведущих параметров разработанных методов и средств терапии для лечения пародонтита в эксперименте на живых организмах – неотъемлемое требование современной науки перед началом практического использования любых новаторских подходов.

В разные годы в отечественной и зарубежной науке разработаны способы моделирования патологии пародонта у подопытных животных (мыши, крысы, морские свинки, кролики, и еще ранее – собаки).

Наиболее эффективными показали себя экспериментальные модели

пародонтита, воспроизведенные на мелких (крысы) и средних (кролики, овцы) по размеру животных.

В работах В.Г. Атрушкевич (2015, 2018), А.В. Одольского (2017), А.А. Овсянниковой (2019), J. Huang (2019) приводятся данные о патоморфологическом обосновании экспериментальных моделей пародонтита [5, 6, 84, 88, 187].

А.И. Яременко (2000), Р.Р. Якупов (2009), С. Sima (2019) разработали экспериментальные модели остеопороза челюстных костей [143, 142, 235], используя для моделирования овариэктомию у морских свинок (А.И. Яременко), крыс (Р.Р. Якупов) и кроликов (С. Sima) соответственно.

Следует отметить, что перечисленные способы моделирования воспаления пародонта не лишены ряда недостатков, к которым относят операционную травму, низкий процент выживаемости и высокую стоимость работ, вызванную применением в экспериментах достаточно специфических материалов для создания адекватной модели воспалительного процесса.

Поскольку при воспалении в пародонте средней и тяжелой степени, в патологический процесс активно вовлекается альвеолярная кость и межальвеолярные костные перегородки, для исследования всего спектра патологических реакций организма предпочтительно одновременное моделирование и пародонтита, и остеопороза челюстных костей.

В этой связи предприняты научные изыскания, направленные на разработку авторских экспериментальных моделей пародонтита, остеопороза, а также разработки средства для локальной терапии хронического воспаления в пародонтальных тканях (с получением охраноспособных результатов).

Разработанные экспериментальные модели лишены недостатков моделей, разработанных ранее [5, 31, 44, 53, 79, 83, 119, 143], поскольку предоставляют исследователю большой объем тканей, пригодных для научных изысканий, позволяют снизить экстремальное влияние стероидных гормонов и предупредить «синдром отмены», а также существенно расширяет границы практической применимости моделей по сравнению с известными аналогами.

В 2016–2017 и 2024 годах А.В. Одольским [84] и В.А. Григорян [30] соответственно, последовательно реализовывались идеи, основу которых составили разработанные совместно с Н.И. Быковой и научным руководителем С.В. Сирак научные направления: от исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном воспалении пародонта [10] с оценкой защитных ферментативных систем организма при экспериментальном воспалении тканей пародонта [11] и влияния экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на синтез нуклеиновых кислот в тканях пародонта при экспериментальном воспалении [12] до практического применения глюкозамина и хондроитина при воспалительных и воспалительно–дистрофических заболеваниях пародонта [13]. Собственно, всю основу настоящего научного исследования составили вышеперечисленные работы, осуществленные единым научным коллективом в составе С.В. Сирак (научный руководитель), Н.И. Быковой, А.В. Одольского и В.А. Григорян, закрепленные в последующем патентами РФ на изобретение [90, 91].

Разработанные авторским коллективом экспериментальные модели пародонтита и остеопороза позволили в динамике оценить гистологические и морфологические изменения при воспалительных (ХГПЛСТ) и воспалительно–деструктивных (ХГПССТ и ХГПТСТ) формах пародонтита различной степени тяжести.

Как показали результаты гистологического и иммуногистохимического исследований, для начального уровня развития ХГП (ХГПЛСТ) свойственно увеличение антигенной нагрузки на защитное звено клеток эпителиальных тканей и *lamina propria mucosae*, что соответствует собственно этапу индукции иммунного ответа.

Результаты иммунологических исследований позволили полностью подтвердить все признаки начального неспецифического воспаления с участием клеточного и, частично – гуморального иммунитета при ХГП легкой степени тяжести. Результаты иммуногистохимических исследований наглядно продемонстрировали характер метаморфоз, происходящих с плюрипотентными

клетками локального иммунного уровня при сравнении с препаратами животных интактной группы. Выявлен существенный рост силы влияния количества и места локализации иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке на общую гистопатологическую картину тканей десен в условиях начального воспаления (ХГПЛСТ).

При анализе результатов иммунологического исследования в группе животных с сформированным ХГПССТ установлена экспрессия иммунокомпетентных клеток в биоптатах десен, определены основные количественные и качественные характеристики иммунокомпетентных клеток, установлена их преимущественная локализация, а также выявлены изменения этих показателей по сравнению с биоптатами десен животных интактной группы и при пародонтите легкой степени тяжести (первая группа).

Показатели группы с ХГПССТ отличалась выраженной сенсбилизацией пародонтальных тканей антигенами на высоком уровне. В собственной пластинке слизистой выявлено значительное число ЕК-клеток (до 25 и более клеток на поле зрения), как по сравнению с ХГП легкой степени тяжести, так и по сравнению со слизистой интактных животных.

Число идентифицированных CD3⁺ клеток десен, эпителия и собственной пластинки по сравнению с биоптатами животных интактной группы и животных с смоделированным ХГП легкой степени тяжести, оставалось неизменно незначительным. Число установленных CD4⁺ клеток в эпителии оказалось сниженным, а в собственной пластинке десен – незначительно сниженным (до 3–5 клеток) по сравнению с биоптатами животных интактной группы (10–15 клеток). Число обнаруженных CD8⁺ клеток как в собственной пластинке, так и в эпителии, оставалось статистически достоверно ($p < 0,05$) меньше (2–5 на 100 эпителиоцитов и 5–8 клеток на поле зрения соответственно). В эпителии зарегистрировано от 3 до 6 гамма/дельта⁺ клеток, в собственно слизистой – увеличение их количества, в среднем, до 15–20 клеток на поле зрения.

При анализе результатов иммунологического исследования в группе животных с сформированным ХГПТСТ установлено, что прогрессирование

хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени сопровождалось наиболее значительными и преимущественно дегенеративными изменениями в структуре эпителиальных тканей воспаленного пародонта, выраженной гидropической дистрофией и межклеточным отеком эпителия, а также межклеточным отеком и обширным пропитыванием собственно слизистой лимфоидными клетками. Патологический процесс протекал на фоне уменьшения числа обнаруженных CD3+, CD4+, CD8+ клеток в эпителиальных тканях, а также уменьшения числа обнаруженных CD3+, CD4+, CD8+ и гамма/дельта+ клеток в собственно слизистой. Характерной особенностью ХГП тяжелой степени стало преобладание В-клеток в составе очагов инфильтративного отека собственной пластинки слизистой, а также отсутствие статистически достоверной разницы между количеством В-клеток и числом обнаруженных ЕК-клеток в собственной пластинке интактных десен.

Анализ взаимосвязи нарушения иммунологического статуса и степени тяжести воспаления в пародонте позволил объективно оценить уровень клеточного иммунитета слизистой оболочки при ХГП различной степени тяжести. Установлены объективные показатели, отражающие локальный иммунологический статус иммунокомпетентных клеток эпителия, в зависимости от степени тяжести ХГП, такие, как число иммунокомпетентных клеток эпителия, число иммунокомпетентных клеток в собственной пластинке слизистой, места их наиболее частого расположения в эпителии, наличие сформированных групп иммунокомпетентных клеток. Установлены признаки общей Т-клеточной популяции Т-лимфоцитов хелперов, клеток лимфоидного ряда, гамма/дельта-Т-лимфоцитов и В-клеток, гистопатологические признаки, свойственные иммунокомпетентным клеткам: число и степень распространения отростков (применительно к ЕК, CD8+, CD4+) и размерные параметры (применительно к ЕК-клеткам).

В ходе исследования установлена взаимосвязь воспалительно-дистрофического состояния десен с особенностями местного иммунного статуса в зависимости от вида ХГП, что свидетельствует о родстве иммунокомпетентных клеток различных органов и тканей, и определяет

показания к критическому сопоставлению результатов исследования в части гистопатологического, иммуногистохимического, морфологического разделов.

Как показали результаты исследования, изменение числа обнаруженных в биоптатах ЕК-клеток наиболее объективно отражает сдвиги различных звеньев местного иммунитета, а также сдвиги в звеньях Т-клеточного и В-клеточного иммунитета при прогрессировании хронического воспаления в пародонте.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о росте количества ЕК-клеток при ХГП различных степеней тяжести только в границах собственно слизистой оболочки, с тенденцией к снижению числа этих клеток в глубине эпителиальных тканей пародонта при ХГП тяжелой степени, а также снижения числа Т-клеток слизистой оболочки при ХГП по сравнению с биоптатами, полученными у интактной группы животных.

Так, для ХГП легкой степени тяжести установлен рост числа ЕК-клеток собственной пластинки слизистой, а также рост присутствия CD3⁺ и CD8⁺ клеток в формирующихся очагах деструкции на фоне снижения числа гамма/дельта⁺ клеток в инфильтратах собственно слизистой, и, соответственно, общего снижения уровня их присутствия в эпителиальных тканях.

Для ХГП средней степени тяжести выявлена более высокая степень представительства ЕК-клеток в эпителии, однако, по сравнению с биоптатами, полученными у животных интактной группы, отмечено увеличение числа клеток, лишенных отростков (что может слижить важным признаком потери коммуникационных и тактикульных свойств). Кроме этого, установлено снижение числа CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток на фоне регистрации в исследуемых пределах эпителиальных тканей гамма/дельта⁺ клеток, а также увеличение количества обнаруженных CD4⁺ и гамма/дельта⁺ клеток в собственной пластинке слизистой оболочки.

Для ХГП тяжелой степени отличительной особенностью стало сходство с группой биоптатов, взятых у интактных животных по показателю числа выявленных ЕК-клеток, причем на фоне проникновения в толщу собственно слизистой В-клеток, и снижения общего числа обнаруженных ЕК и CD4⁺, CD8⁺, гамма/дельта⁺ клеток иммунокомпетентных клеток.

Проведенный корреляционный анализ между исследуемыми показателями иммунокомпетентных клеток, выявил новые закономерные взаимосвязи при ХГП, наоборот, показал на утрату взаимосвязей, ранее установленных для слизистой оболочки в биоптатах животных интактной группы. Выявлены и абсолютно нетипичные корреляционные связи между степенью выраженности воспалительно-дистрофических изменений десен при ХГП и показателями, отражающими характер иммунологических сдвигов в тканях пародонта при прогрессировании и хронизации воспаления.

Установлены следующие корреляционные связи/пары исследуемых показателей иммунокомпетентных клеток десен при ХГП различных степеней тяжести (подбор сопоставляемых пар исследуемых признаков произведен по методике В.И. Шинкевич, 2005) [131].

Пары CD4⁺ и CD8⁺ в собственно слизистой интактных животных коррелировали с расслаиванием эпителиальных тканей и группировкой CD3⁺ клеток при ХГП легкой степени тяжести в поверхностных слоях эпителия, с ороговением эпителиальных тканей и гидропической дистрофией при ХГП средней степени тяжести, с ороговением и CD3⁺ эпителия, неполным ороговением и наличием стабильных по числу клеток группировок CD3⁺ клеток в эпителиальных тканях при ХГП тяжелой степени.

Пары CD3⁺ и CD4⁺ в собственно слизистой интактных животных коррелировали с накоплением рогового вещества, состоящего из белков кератогиалина, кератинов, жирных кислот и ЕК собственно слизистой при ХГП легкой степени тяжести.

Пары CD3⁺ и CD8⁺ в собственно слизистой интактных животных коррелировали с группировкой CD3⁺ клеток в эпителиальных тканях и ЕК-клеток собственно слизистой при ХГП легкой степени тяжести, с ороговением эпителия и утратой отростчатой формы у ЕК-клеток и неполным ороговением и гамма/дельта⁺ клеточными группировками собственно слизистой при ХГП средней степени тяжести, CD3⁺ и CD8⁺ клетки эпителия и CD3⁺ клетки эпителия и наличие скоплений CD8⁺ клеток в эпителии при ХГП тяжелой

степени, что согласуются с результатами, полученными другими исследователями [130].

Пары CD8⁺ клеток собственно слизистой и CD20⁺ эпителия интактных животных также коррелировали с межклеточным отеком и CD4⁺ клеточными инфильтратами собственно слизистой при ХГП легкой степени тяжести, с числом ЕК-клеток и CD20⁺ клеток собственно слизистой и CD4⁺ клетками эпителия и собственно слизистой при ХГП средней степени тяжести, с CD20⁺ клетками эпителия и собственно слизистой и CD20⁺ и CD4⁺ клетками собственно слизистой и гамма/дельта⁺ и CD8⁺ клетками собственно слизистой при ХГП тяжелой степени.

Статистический анализ позволил выявить наиболее достоверно изменяющиеся показатели иммунокомпетентных клеток при ХГП всех степеней тяжести. Установлено, что такими показателями является наличие/количество CD8⁺ клеток в lamina propria mucosae, а также факт наличия/количества гамма/дельта⁺ клеток в собственной пластинке.

Таким образом, наиболее важными признаками усиления степени тяжести ХГП оказались: наличие/количество CD8⁺ цитоплазматических лимфоцитов и гамма/дельта⁺ Т-лимфоцитов.

Для определения всех комбинаций взаимосвязанных коррелирующих показателей иммунокомпетентных клеток пародонтальных тканей проведен многофакторный анализ. В результате многофакторного анализа установлено 3 ведущих фактора развития ХГП (в отличие от двух факторов, обнаруженных в более ранних работах В.И. Шинкевич и И.П. Кайдашева, 2012) [130]:

Первый (I) фактор – общее число ЕК-клеток эпителиальных тканей, CD8⁺ клеток собственно слизистой, CD3⁺ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой.

Второй (II) фактор – общее число CD8⁺ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей, CD4⁺ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой, гамма/дельта⁺ клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой,

Третий (III) фактор – общее число CD20+ клеток собственно слизистой, ЕК-клеток эпителиальных тканей и CD3+ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой.

Первый фактор (I) предопределяет изменения иммунологического статуса по росту антигенной нагрузки на эпителий вовлеченного в патологический процесс пародонта (в основном, за счет роста количества ЕК-клеток) и рост числа Т-клеточных группировок в собственно слизистой (в основном, за счет роста общего количества CD3+ и CD8+ клеток собственно слизистой оболочки).

Данный фактор необходимо рассматривать только как следствие местной реакции иммунокомпетентных клеток на проникновение патогена в ткани пародонта (легкая степень тяжести).

Второй фактор (II) отражает прогрессивный рост местной иммунореакции на проникновение патогена в ткани пародонта, опосредуемый иммунокомпетентными клетками эпителиальных тканей за счет усиления роли наличия/количество пар гамма/дельта+ Т-лимфоцитов и В-клеток собственно слизистой. Данный (II) фактор позволяет оценить роль местных защитных реакций в течении воспалительной реакции при хронизации патологического процесса.

Третий (III) фактор раскрывает патогенетическую роль иммунокомпетентных клеток при переходе от воспалительных к воспалительно-дистрофическим проявлениям хронического воспаления в пародонте, особенно в части его распространением на альвеолярную кость (от ХГП средней до ХГП тяжелой степени) и позволяет судить об общей иммунореактивности организма в целом.

Таким образом, интенсивность течения патологического процесса при ХГП складывается в зависимости от степени вовлечения Т- и В-клеточного пула иммунокомпетентных клеток, продолжительности заболевания и степени иммунной защиты организма. Уровень тканевого повреждения при ХГП, в свою очередь, зависит от степени обсемененности пародонтальных карманов

потогенными микроорганизмами, степени потери высоты межзубных костных перегородок, общей сопротивляемости организма в ответ на микробные инвазии и степени его готовности к локализации патологического процесса в границах одного зубодесневого сегмента пародонта, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [7, 15, 16, 30, 33, 35, 40, 63, 130, 131, 159, 207].

Как свидетельствуют полученные данные морфологического исследования, эндотелий капилляров десен нижней и верхней челюсти при пародонтите, преимущественно гетерогенен и по-разному реагирует на флагоны и последующие изменения состава биологически активных веществ, что отражается на изменениях не только в эндотелиальном кругу. Указанные отклонения свидетельствуют об определенном расстройстве локальных иммунологических процессов, проведенные исследования позволили уточнить характер постнатального цито- и гистогенеза пародонта и его составных частей в связи с адаптацией пародонта к явлениям остеопороза для реализации возможности их полноценного функционирования. Основываясь на сопоставлении характеристик иммунокомпетентных клеток пародонта в норме и при остеопорозе, необходимо расценивать обнаружены локальные иммунологические отклонения как существенные расстройства в регуляции регенераторных процессов, препятствующие ремоделированию и перенастройке всего тканевого гемостаза зубоальвеолярного пародонтального комплекса.

Полученные в ходе исследований результаты определения иммунного статуса животных с пародонтитом различной тяжести позволили установить существенную взаимосвязь между морфологической структурой исследуемых тканей, содержанием и расположением определенных популяций иммунокомпетентных клеток, а также сенсibilизацией периферических лимфоцитов антигенами тканей пародонта. В частности, установлено, что изменение количества естественных киллеров (CD3+, CD16+, CD56+) десен при развитии воспаления в тканях пародонта наиболее объективно отражают количественные изменения первичного звена локального иммунитета, а также основного иммунологического Т-клеточного и В-клеточного звеньев при ХГП.

В этой связи представляется перспективным и крайне востребованным введение в комплекс остеотропной и противовоспалительной терапии иммуномодулятора, оказывающего универсальное многофакторное действие на иммунную систему. В качестве такого средства выбран иммуномодулирующий препарат Гепон, который стимулирует выработку антител к антигенам инфекционной природы, угнетает репликацию вирусов, активирует и мобилизует макрофаги, ограничивает выход цитокинов воспаления (интерлейкины и ФНО), способствует индукции α - и β -интерферонов, существенно повышает общую резистентность организма по отношению к инфекциям, вызванным вирусами, бактериями и грибами.

По данным литературы известно, что иммуномодулирующий препарат Гепон стимулирует выработку антител к антигенам инфекционной природы, угнетает репликацию вирусов, активирует и мобилизует макрофаги, ограничивает выход цитокинов воспаления (интерлейкины и ФНО), способствует индукции α - и β -интерферонов, существенно повышает общую резистентность организма по отношению к инфекциям, вызванным вирусами, бактериями и грибами [10, 11, 12, 131]. Как любой длительно текущий патологический процесс со сложными и многофакторными звеньями патогенеза, генерализованный пародонтит требует столь же многофакторного подхода к его терапии.

Приведенные в настоящей работе данные позволяют предположить, что «основной корригирующий этап лечения после купирования денсосигнаций собственно воспалительного процесса в пародонте, предназначен для ликвидации или уменьшения очагов остеопороза в альвеолярной кости» [130]. Эта необходимость обоснована выявленной закономерностью, что систематический прием патогенетической терапии основного заболевания способствует активации остеопорозного процесса.

Эффективность лечения ХГП у пациентов с генерализованным пародонтитом в настоящее время ограничивается тем фактом, что патологические процессы, протекающие сначала в слизистой оболочке и деснах при ХГП легкой степени тяжести, а затем в кости альвеолярного отростка – при

усилении тяжести ХГП, пагубно влияют как резорбцию, так и процессы регенерации в костных структурах пародонта, причем в большинстве случаев эти процессы в большей степени приводят к усилению резорбтивных изменений, и в меньшей – блокируют новообразование.

Полученные в результате экспериментальных исследований доказательства, указывающие на существование взаимосвязи активности проявления остеопороза в костных структурах пародонта в зависимости от степени тяжести генерализованного пародонтита, явились научной основой для разработки и клинко-лабораторной апробации дифференцированной тактики лечебных мероприятий с разработкой комплекса терапии, включающего совместное применение пациентам с ХГП иммуномодулирующей и остеотропной терапии (иммуномодулятор Гепон, ГГХС и ХСН).

Оценка эффективности разработанного комплекса терапии (РКТ) генерализованного пародонтита проведена у 154 пациентов.

Сначала дана оценка стоматологического статуса пациентов до начала лечения. В контрольной группе обследовано 36 пациентов, которые по данным собранного анамнеза, не имели системных заболеваний крови, соединительной ткани, сахарного диабета или аллергий, последний месяц перед обследованием не болели, не употребляли лекарственных препаратов. Показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови и анализа мочи у всех 36 обследованных лиц оказались в пределах нормы.

Стоматологическое обследование лиц контрольной группы показало наличие воспаления в деснах. Десна оказались разного цвета: от синюшного до ярко-красного цвета, гиперемированные, гладкие, влажные и/или блестящие. Десневые сосочки и маргинальный край десны имели увеличенную форму, неплотно прилегали к зубам. Гигиенический индекс, оцененный по индексу Федорова-Володкиной, оказался удовлетворительным и неудовлетворительным у всех обследованных лиц контрольной группы. Проба Шиллера-Писарева дала положительные результаты, что подтверждает воспаление в деснах. По степени тяжести клинических проявлений все пациенты контрольной группы разделены

на 3 подгруппы, соответствующие ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ (по 12 человек в каждой).

В основной группе у 57 (37,0 %) пациентов, составших первую подгруппу (с легкой степенью тяжести ХГП), отмечены жалобы на умеренные неприятные ощущения в области десен и на неприятный запах изо рта, на кровоточивость при накусывании твердых фруктов и чистке зубов. Продолжительность неприятных ощущений – в течение 1 года и более.

При объективном обследовании пациентов ХГПЛСТ отмечались явления хронического катарального гингивита: десневой край и межзубные сосочки оказались гиперемированы, отечны, цианотичны, кровоточили при касании инструментом. В 12,3 % случаев (7 пациентов из 57) межзубные сосочки и десневой край имели увеличенный размер, достигая трети длины коронки нижних резцов, рыхлую консистенцию, застойный красный цвет, что характерно для гиперплазии и соответствует сопутствующему хроническому генерализованному гипертрофическому гингивиту. Распространенность гингивита соответствовала генерализованному процессу. Повсеместно обнаруживались умеренные над-поддесневые твердые зубные отложения.

При рентгенологическом обследовании в области передних зубов нижней челюсти, а также в боковых отделах челюстей, наблюдалась незначительная деструкция вершин межальвеолярных перегородок, слабовыраженная деструкция кортикальной пластинки альвеолы в области верхушек корней зубов, увеличение глубины пародонтальных карманов, умеренный остеопороз альвеолярного отростка.

При объективном обследовании пациентов второй подгруппы основной группы у всех отмечались явления диффузного катарального гингивита: десневой край и межзубные сосочки являлись гиперемированными, с цианотичным оттенком, отечными и кровоточили при прикосновении инструментом. Межзубные сосочки часто имели уменьшенные по длине и закругленные верхушки. Отмечались явления обнажения эмалево-цементной границы в области передних зубов нижней челюсти. В 55,3 % случаев (26

пациента из 47) наблюдался гипертрофический гингивит: межзубные сосочки и десневой край оказались утолщенными, сосочки достигали длины 1/3 коронки зубов в области нижних резцов. У 80,8 % обследованных (38 пациентов из 47) обнаружены зубодесневые карманы с серозно-гнойным экссудатом, глубиной от 4 до 5 мм. Кроме этого, у всех обследованных пациентов второй подгруппы основной группы обнаружены над-поддесневые твердые зубные отложения. Индекс гигиены по Федорову-Володкиной оказался равен от 1,6 до 2,1 балла, а у 21,3 % пациентов в данной подгруппе – до 2,6 балла, что соответствует удовлетворительному и неудовлетворительному состоянию соответственно. Потеря зубодесневого прикрепления констатировалась при положительной формалиновой пробе, что свидетельствовало о наличии воспаления и потери прикрепления десны (пародонтит). Зондирование, проводимое с помощью пуговчатого зонда, выявило кровоточивость десен.

Степень кровоточивости десневых сосочков по Saxer и Muhlemann (1971) составляла от 1,9 до 4,5 баллов, степень кровоточивости десневой борозды по Muhlemann и Son (1971) составляла от 1,6 до 4,8 баллов. Степень подвижности зубов составляла от 1 до 3 баллов, что также полностью соответствовало о ХГП средней степени тяжести.

На рентгенологических снимках в области резцов нижней челюсти наблюдалась деструкция межальвеолярных перегородок до половины их длины, остеопороз губчатого вещества межальвеолярных перегородок, деструкция кортикальной пластинки альвеолы до половины длины корня, расширение периодонтальной щели, горизонтальный и вертикальный типы резорбции альвеолярного отростка, что соответствовало ХГП средней степени. Индекс обнажения корня (ЮК) по Goldberg (1976) составил 2,7 балла, индекс степени деструкции костной ткани (Fuch, 1982) составил 3,5 балла.

В основной группе оказалось 50 (32, 5 %) пациентов, которые составили третью подгруппу (с ХГП тяжелой степени), жалобы предъявлялись в основном, на подвижность зубов, постоянную кровоточивость десен при приеме пищи и чистке. Все пациенты отмечали длительность симптомов от 2–3

лет и более, кроме этого, пациенты данной подгруппы указывали на ранее проводимое систематическое лечение по поводу ХГП.

При объективном обследовании отмечено распространение признаков воспаления на альвеолярный отдел десен. У всех пациентов наблюдалась гиперемия, часто с цианотичным оттенком, десневой край и сосочки оказались набухшие, кровоточили при прикосновении инструментом.

Межзубные сосочки имели закругленные верхушки и являлись уменьшенными по длине, отмечали обнажение шеек зубов, в области бифуркаций корней зубов верхней и нижней челюсти. Наблюдалось наличие зубодесневых карманов с серозно-гнойным и с гнойным экссудатом, глубиной более 6 мм, также костных карманов с экссудатом. Обнаруживали значительные над- и поддесневые отложения зубного камня.

Кроме этого, отмечена значительная подвижность зубов и узлы травматической окклюзии. Диффузная распространенность признаков воспаления вместе с показателями индексов и проб свидетельствовала о явной генерализации патологического процесса.

Индекс гигиены по Федорову-Володкиной оказался равен от 1,9 до 3,6, что соответствовало удовлетворительному и неудовлетворительному состоянию соответственно.

Пародонтальный индекс (ПИ) по A.L. Russel у лиц третьей подгруппы основной группы составлял от 3,5 до 7,6 балла, что соответствует ХГП тяжелой степени тяжести. Степень кровоточивости десневых сосочков по Saxer и Muhlemann (1971) составляла от 2,2 до 5,5 баллов, степень кровоточивости десневой борозды по Muhlemann и Son (1971) составляла от 1,9 до 5,2 баллов.

Степень подвижности зубов составляла от 2 до 4 баллов, что также полностью соответствовало ХГП тяжелой степени тяжести.

На рентгенологических снимках в области передних зубов нижней челюсти наблюдали деструкцию и остеопороз межальвеолярных перегородок на 2/3 и более длины корней зубов, деструкцию кортикальной пластинки альвеолы на всем протяжении, расширение периодонтальной щели, вертикальный и

горизонтальный тип резорбции альвеолярного отростка, что полностью укладывается в современные представления о тяжелой степени ХГП. Индекс обнажения корня (ИОК) по Goldberg (1976) составил 4,6 балла, индекс степени деструкции костной ткани (IF) по Fuch (1982) составил 7,2 балла.

Результаты терапии оценивали в ближайший (1–3–6 месяцев для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно) и отдаленный (12–16–24 месяца для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно) периоды.

Ближайшие клинические результаты комплексной терапии закономерно оказались несколько лучшими у пациентов с легкой и средней степенью тяжести генерализованного пародонтита.

Так, ликвидация воспалительного процесса в пародонте достигнута у всех 57 пациентов (100 %) первой подгруппы основной группы против 83,3 % (у 10 из 12 пациентов) пациентов первой подгруппы контрольной группы (диагноз – ХГПЛСТ), у 45 (95,7 %) из 47 больных второй подгруппы основной группы против 66,7 % (у 8 из 12 пациентов) второй подгруппы контрольной группы (диагноз – ХГПССТ). В то же время, воспалительные явления оказались устраненными лишь у 80 % пациентов (у 40 из 50 больных) третьей подгруппы основной группы, имеющих ХГП тяжелой степени против 58,3 % (у 7 из 12 пациентов) в третьей подгруппе контрольной группы (диагноз – ХГПТСТ).

Следует отметить, что у всех пациентов обеих групп с неликвидированной воспалительной реакцией в десневых тканях также отмечалась тенденция к значительному улучшению – резко уменьшилась гиперемия и кровоточивость десен при зондировании пуговчатым зондом.

Сравнительные результаты эффективности проводимого лечения генерализованного пародонтита у пациентов основной и контрольной групп в ближайшие сроки (через 1 месяц) после его начала представлены на рисунках 6.4–6.5. При анализе необходимых сроков для ликвидации воспалительных явлений в десневых тканях во всех исследуемых группах выявлено, что купирование воспалительной реакции сократилось на 3 посещения в 1 подгруппе основной группы по сравнению с 1 подгруппой контрольной группы

и на 2 посещения во 2 и 3 подгруппах основной группы по сравнению со 2 и 3 подгруппами контрольной группы. Кроме этого, установлено, что количество проведенных манипуляций в контрольной группе возросло у пациентов генерализованным пародонтитом, страдающих средней степенью тяжести на несколько посещений по сравнению с основной группой, а у лиц, страдающих ХГП тяжелой степени – многократно. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что назначение иммуномодулятора Гепон в виде орошения слизистой оболочки в дополнение к традиционной терапии пациентам ХГПЛСТ, способствует более быстрой ликвидации воспалительного процесса в тканях пародонта.

В результате реализации РКТ и соблюдения всеми пациентами гигиенического режима полости рта у пациентов с ликвидированным воспалительным процессом в пародонте удалось добиться нормализации основных клинических показателей состояния пародонта. Во всех группах пациентов генерализованным пародонтитом после проведенного курса лечения, показатели гигиенического индекса (ГИ) оставались в пределах удовлетворительного состояния, однако отмечено резкое снижение пародонтального индекса (ПИ) в контрольной группе.

Индексы кровоточивости десневой борозды (SBI), по Muhlemann и Son (1971) в модификации Cowell (1975) и десневых сосочков (PBI) по Saxer и Muhlemann (1971) соответствовали критериям здорового пародонта только в основной группе. Сравнительная оценка эффективности разработанного комплекса терапии в 3 подгруппах основной группы не имела статистически достоверных различий. Результаты, полученные в ходе лечения и по его завершению у пациентов основной группы являлись сходными.

При использовании комбинации иммуномодулятора Гепона в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02 % раствором (утром и вечером) в течение всего курса остеотропной терапии (при ХГПЛСТ) и дополнительного прима внутрь (при ХГПССТ и ХГПТСТ) вместе с препаратами остеотропной терапии – ГГХС и ХСН после проведенного лечения не наблюдалось кровоточивости десен, индекс ПМА и значения пробы

Шиллера-Писарева свидетельствовали об отсутствии у пациентов воспаления в десневых тканях.

В данных группах пациентов после проведенного лечения отмечено значительное и достоверное снижение пародонтального индекса ($p < 0,05$).

У всех пациентов, которым при лечении генерализованного пародонтита осуществлялась традиционная терапия (пациенты контрольной группы) непосредственно после лечения, также улучшились показатели, характеризующие состояние пародонта. Однако в данной группе пациентов эффект от проводимого лечения оказался хуже, чем в основной группе, где помимо традиционной терапии использовали РКТ.

Полученные данные о практическом внедрении разработанного комплекса терапии показали, что ликвидация воспалительного процесса в десневых тканях или значительное улучшение наблюдалось у всех исследуемых, получавших иммуномодулирующую (ИГ) и остеотропную терапию (ГГХС и ХСН).

Получены доказательства, что ИГ при его использовании в виде орошений слизистой оболочки 0,02 % раствором и приеме внутрь (по 10 мг 2 раза в сутки) обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Дополнительное назначение остеотропного комплекса (ГГХС) пациентам с генерализованным пародонтитом способствовало более быстрому купированию воспалительного процесса в десневых тканях и обеспечивало стойкий результат лечения.

Отмечено, что у пациентов с ХГПТСТ основной группы и ХГПТСТ контрольной группы эффективность проводимого лечения оказалась меньше, что подтверждается результатами клинико-лабораторных исследований, так как только в эти группы включены в большинстве пациенты с тяжелой степенью хронического генерализованного пародонтита. При этой степени тяжести заболевания требовалось проводить большой объем местных вмешательств, необходимых для купирования воспалительного процесса в пародонте (вектор-терапию, кюретаж и лоскутные операции).

Исходя из поставленных задач, непосредственно после лечения проведено лабораторное изучение влияния разработанного комплекса терапии (РКТ) и традиционных лечебных комплексов на состояние показателей кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и маркеров интенсивности остеопороза.

Установлено, что под влиянием РКТ в основной группе удалось достичь положительной динамики всех исследуемых показателей костного метаболизма, а в контрольной группе они оказались менее существенны.

Так, при проведении сравнительного анализа эффективности лечения генерализованного пародонтита у пациентов ХГП, включенных в 1 подгруппу основной группы, по изменению уровней перечисленных выше показателей, выявлены лучшие результаты у пациентов, где комплексное лечение проводилось с использованием только традиционной терапии. В 1 подгруппе контрольной группы, у пациентов, получавших терапию генерализованного пародонтита по общепринятой схеме, восстановление параметров кальций-фосфорного обмена, кальций регулирующих гормонов, маркеров резорбции и костеобразования (остеокальцина, оксипролина) не произошло.

Напротив, использование РКТ в 1 подгруппе основной группы (длительность терапии – 1 месяц) с ХГПЛСТ способствовало нормализации и/или значительному улучшению изучаемых показателей у всех пациентов. Применение в комплексном лечении генерализованного пародонтита РКТ привело к нормализации умеренно измененных до лечения параметров остеокальцина и оксипролина у 93,7 % пациентов основной группы. В тоже время в контрольной группе, где использовали только традиционную терапию, положительной динамики этих показателей выявлено не отмечено.

В результате проведенного исследования обнаружено, что при использовании РКТ происходят существенные сдвиги в содержании кальцитриола и кальцитонина только у пациентов с исходно мало измененной их концентрацией в сыворотке крови, что имело место лишь у пациентов с ХГПЛСТ.

Изучение состояния костного метаболизма у пациентов со средней активностью остеопорозного процесса в альвеолярной кости (ХГПССТ) до лечения и после его окончания, а также в сравнении со 2 подгруппой контрольной группы свидетельствует о том, что разработанный комплекс терапии с включением ИГ и ГГХС оказалась наиболее эффективной и приводила к нормализации процессов костного метаболизма, в то время, как оказываемая в контрольной группе помощь только с использованием средств терапии, которые по традиции приняты в стоматологической практике (обучение рациональной гигиене полости рта, индивидуальную и профессиональную гигиену полости рта, местные противовоспалительные средства, вектор-терапия, открытый кюретаж), давала лишь частичную коррекцию маркеров костного метаболизма.

У больных ХГПССТ в основной группе через 3 месяца после начала терапии удалось добиться нормализации исследуемых биохимических параметров у 89,3 % пациентов, а у 10,7 % – значительного улучшения.

У больных ХГПССТ в контрольной группе через аналогичный промежуток времени (3 месяца) результаты лечения оказались менее обнадеживающими: нормализация имела место у лишь у 32,3 % исследуемых, а у большинства – 67,7 % наблюдалось только некоторое улучшение процессов костного метаболизма. Использование РКТ у пациентов с ХГПССТ в основной группе привело к нормализации средних показателей кальций-фосфорного обмена при очагах остеопороза в альвеолярной кости средней интенсивности (согласно данным индексов деструкции костной ткани по Goldberg и Fuch).

Причем установлено, что у пациентов контрольной группы с ХГПССТ, получавших только традиционную терапию, параметры кальция и фосфора в моче, а также оксипролина в моче, снизились к границам нормы, а уровни остеокальцина, кальцитонина и кальцитриола незначительно повысились, но не соответствовали уровням нормы. Включение РКТ у пациентов с ХГПССТ основной группы позволило добиться наиболее значимой и статистически достоверной нормализации со стороны тех показателей, которые принято использовать для описания динамики уровней резорбции и костеобразования.

Установлено, что у пациентов с генерализованным пародонтитом с течением остеопорозного процесса средней интенсивности (ХГПССТ) в костных структурах пародонта композиция ИГ и ГГХС оказывала максимально выраженное терапевтическое воздействие на выработку кальций регулирующих гормонов – кальцитриола и кальцитонина.

Так, у пациентов с ХГПССТ основной группы к концу лечения содержание вышеназванных гормонов в крови резко повысилось и достигло границ нормы у 98,9 % обследуемых. Напротив, у лиц с ХГПССТ контрольной группы рост уровней кальцитриола и кальцитонина происходил гораздо медленнее и являлся менее значимым и статистически меньшим, чем в основной группе.

Таким образом, получены новые данные об эффективности РКТ у пациентов с маловыраженной (ХГПЛСТ) и средневыраженной (ХГПССТ) активностью остеопорозного процесса в костных структурах пародонта в достаточной степени снижает активность резорбции и адекватно влияет на уровни костеобразования.

Наиболее интенсивные сдвиги изучаемых биохимических показателей в проведенных исследованиях обнаружены в сторону их нормализации у пациентов ХГПТСТ основной группы, чем у пациентов ХГПТСТ контрольной группы.

В результате комплексной терапии ХГП в основной группе отмечалась положительная нормализация кальций-фосфорного статуса у подавляющего числа исследуемых (в 92,3 % случаев), кальцийрегулирующих гормонов (в 92,6 % случаев), маркеров резорбции и костеобразования (в 88,4 % случаев).

После выполненного курса терапии только у 16,6 % обследованных с ХГПТСТ в контрольной группе выявлена относительная нормализация изучаемых биохимических показателей, что в целом обеспечивало менее выраженную положительную динамику состояния параметров кальций-фосфорного обмена, уровней содержания кальцийрегулирующих гормонов и в том числе оксипролина и остеокальцина.

Очевидно, что устранение нарушений кальций-фосфорного обмена у пациентов основной группы, в которой использовали РКТ в дополнение к

традиционной терапии ХГП, связано с выраженным положительным влиянием комбинации ИГ и ГГХС на уровни содержания в сыворотке крови кальций регулирующих гормонов.

Проведенные исследования показали, что после выполненного курса терапии у обследованных с ХГПТСТ основной группы и ХГПТСТ контрольной группы активность резорбтивного процесса существенно уменьшилась, соответственно репаративные явления в костных структурах пародонта возрастали до уровня границ условной нормы только у пациентов с ХГПТСТ контрольной группы.

По сути, данный вывод позволяет экстраполировать данные эксперимента в клинику и прогнозировать эффективность проводимой иммуномодулирующей терапии по изменению активности всей Т-клеточной популяции иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки, которая характеризуется по экспрессии CD3, CD4 и CD8.

Данные, полученные при анализе биоптатов от пациентов с ХГПССТ и ХГПТСТ показали, что ХГП средней степени тяжести характеризуется повышенной антигенной нагрузкой в собственно слизистой эпителия десен, снижением CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточного пула эпителиальных тканей и CD4⁺ и гамма/дельта⁺ Т-клеточными группами соединительнотканной основы пародонта.

Наиболее ярко данное явление проявилось при анализе биоптатов десны у пациентов с ХГПТСТ в отношении CD4⁺ и CD8⁺ клеток эпителиальных тканей, которые обладали достоверно уменьшенным числом по сравнению с интактной слизистой. Такая пропорция иммунокомпетентных клеток говорит о низком уровне иммунокомпетентного ответа в эпителиальных тканях. Гамма/дельта⁺ Т-клетки в пределах эпителиальных тканей у пациентов с ХГПТСТ не зарегистрированы.

Исследование экзогенного иммунного ответа при ХГП различной степени тяжести позволило установить рост плазматической диффузии в ответ на динамичное воспроизведение иммунной реакции в исследуемых тканях пародонта. Исследования, проведенные в эксперименте на крысах, позволили

точно определить структурную ценность иммуннокомпетентных клеток, а также их взаимодействия между собой и окружающими тканями при прогрессировании воспаления в тканях пародонта.

Установлено, что присутствие CD20+ клеток собственно слизистой пародонта при ХГПССТ и ХГПТСТ, является основным признаком роста тяжести патологии. Помимо этого, установлено, что именно CD20+ клеточные группировки при ХГПЛСТ и ХГПССТ, отвечают за выздоровление и/или рецидив заболевания.

Как выявлено настоящим исследованием, взаимосвязь иммунодефицита на местном (за счет снижения Т-клеточного ответа в эпителиальных тканях) и системном (за счет снижения гамма/дельта+ клеточной субпопуляции в собственно слизистой пародонта) уровнях, является основным диагностическим признаком рецидива ХГП. Кроме этого, постепенное уменьшение в составе групп клеток собственно слизистой представителей CD4+, CD8+, гамма/дельта+ Т-клеточного пула, следует расценивать как отражение тяжести и глубины вовлеченных в патологический процесс тканей.

Как показал проведенный анализ имеющихся дисперсий, количественные показатели CD8+ клеток lamina propria mucosae и гамма/дельта+ клеток эпителия и lamina propria mucosae при всех степенях тяжести хронического генерализованного пародонтита изменялись с достоверной частотой ($p < 0,05$).

В этой связи для адекватной оценки роли каждого из названных факторов в патогенезе ХГП, по результатам проведенных исследований приняты следующие показатели.

Для ХГСЛСТ характерны: формирование группировок CD8+ клеток в собственно слизистой и достоверное уменьшение их числа, по сравнению с интактной пластинкой собственно слизистой, гамма/дельта+ Т-клеточного звена; для ХГПССТ степени – уменьшение числа CD8+ клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой, относительно интактной слизистой, увеличение числа гамма/дельта+ клеток в собственно слизистой; для ХГПТСТ – снижение

числа CD8⁺ клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой, а также снижение числа гамма/дельта⁺ клеток собственно слизистой оболочки.

Таким образом, подключение в разработанный комплекс терапии ХГПССТ и ХГПТСТ иммуномодулятора Гепона имело своей целью обеспечение преимущества численности группировок CD4⁺ и CD8⁺ клеточных ассоциаций при сравнении с общей CD3⁺ популяцией.

Установлено, что у большинства пациентов ХГПССТ и ХГПТСТ при применении Гепона выросла функциональная активность CD8⁺ Т-клеток и нейтрофилов, которые выступают главными представителями системы иммунологической защиты макроорганизма, усилилась индукция антител к возбудителям группы оппортунистических инфекций, увеличился общий пул CD4⁺ Т- и NK-клеток, особенно при лечении ХГПТСТ.

Между массовыми показателями CD3⁺ и CD4⁺ клеток собственно слизистой установлена достаточно сильная отрицательная корреляция, $R = -0,93458$, между CD3⁺ и CD8⁺ клетками собственно слизистой – также весьма сильная отрицательная корреляция, $R = -0,89392$.

Таким образом, при наблюдении за процессами костного ремоделирования в ближайшем периоде времени – 1, 3 и 6 месяцев для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно, разработанный комплекс терапии, включающий иммуномодулятор Гепон и остеотропные препараты хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида оказался способен в полном объеме скорректировать глубокие нарушения костного метаболизма, а традиционно используемый лечебный комплекс, использованный в контрольной группе, оказался не способен в полном объеме повлиять на рост резорбтивных процессов и стимулировать активацию костного синтеза.

Исходя из ближайших результатов терапии ХГП различной степени тяжести, становится ясно, комплексная терапия ХГП должна проводиться строго индивидуально в зависимости от выявленной различной активности остеопоротического процесса в костных структурах пародонта.

В связи с этим считаем, что при лечении пациентов с ХГП, в качестве адекватной остеотропной терапии рекомендуется применять следующую схему.

- У пациентов с относительно неактивными очагами остеопороза в межзубных альвеолярных перегородках (по данным клинического и рентгенологического исследований) – ГГХС и ХСН по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, в течение 1 месяца.

- У пациентов со средней активностью патологического воспалительно-дистрофического процесса (по данным клинического и рентгенологического исследований) – ГГХС и ХСН по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, в течение 3 месяцев.

- У пациентов с максимальной тяжестью воспалительно-дистрофических проявлений ХГП (по данным клинического и рентгенологического исследований) рекомендуется в первые 20 дней – по 1 капсуле, содержащей 500 мг ГГХС и 400 мг ХСН 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 6 месяцев.

- Иммуномодулирующую терапию препаратом Гепон следует проводить параллельно остеотропной при любой степени тяжести ХГП, комбинируя прием ИГ при ХГПССТ в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02 % раствором (утром и вечером) и по 10 мг внутрь 2 раза в день.

Поторное назначение иммуномодулирующей терапии по описанной выше схеме следует рассматривать при рецидиве заболевания как терапию выбора.

Таким образом, при наблюдении за процессами костного ремоделирования в ближайшем периоде времени – 1, 3 и 6 месяцев для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно, разработанный комплекс терапии, включающий иммуномодулятор Гепон и остеотропные препараты ГГХС и ХСН оказался способен в полном объеме скорректировать глубокие нарушения костного метаболизма, а традиционно используемый лечебный комплекс, использованный в контрольной группе, оказался не способен в полном объеме повлиять на снижение резорбтивных процессов и активацию костного синтеза.

Исходя из ближайших результатов терапии ХГП различной степени тяжести, становится ясно, комплексная терапия ХГП должна проводиться строго индивидуально в зависимости от выявленной различной активности остеопоротического процесса в костных структурах пародонта.

В связи с этим считаем, что при лечении пациентов с неактивными очагами остеопороза в межзубных альвеолярных перегородках, в качестве адекватной остеотропной терапии следует использовать ГГХС и ХСН по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 1 месяца, при средней активности процесса – ГГХС и ХСН по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 3 месяцев; при максимально активно текущем процессе остеопороза в первые 20 дней – по 1 капсуле, содержащей 500 мг ГГХС и 400 мг ХСН 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 6 месяцев.

Иммуномодулирующую терапию препаратом Гепон следует проводить параллельно остеотропной при любой степени тяжести ХГП, комбинируя прием ИГ при ХГПССТ в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02 % раствором (утром и вечером) и по 10 мг внутрь 2 раза в день.

В отдаленные сроки (через 12–16–24 месяца для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно) установлена эффективность терапии ХГП. В результате комплексной терапии ХГП удалось достигнуть клинкорентгенологической стабильности у большинства (100 %) пациентов основной группы наблюдения с ХГПЛСТ и ХГПССТ и у 84 % больных с ХГПТСТ.

В основной группе с ХГПЛСТ стабильный лечебный эффект удалось достичь в 100 % случаев, а рецидив воспалительного процесса в десневых тканях наблюдался не наблюдался. Отсутствие симптомов воспалительной реакции также регистрировалось в других основных группах, за исключением больных с ХГПТСТ, где у 16 % пациентов наблюдался рецидив заболевания.

Наиболее часто имело место появление рецидивов воспаления у лиц контрольной группы, получавших традиционную комплексную терапию (от 41,6 до 66,6 % случаев). Наиболее высокая частота возврата клинического состояния тканей пародонта к исходному до лечения уровню зарегистрирована у пациентов с ХГПТСТ контрольной группы – 100 % пациентов имели рецидив заболевания в течение 24 месяцев после проведенного лечения. Здесь уместно еще раз напомнить, что именно у названных пациентов не удалось достичь полного восстановления биохимических показателей, используемыми у них традиционными лечебными комплексами.

Показатели индексов воспаления при отсутствии рецидивов оказались отрицательными и объективно подтверждали высокую эффективность РКТ основной группы в отдаленные сроки 12, 16 и 24 месяцев для ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно. Пародонтальные индексы в отдаленные сроки после завершения разработанной комплексной терапии генерализованного пародонтита при возобновлении рецидивов воспаления в десневых тканях у пациентов контрольной группы приблизились к исходному уровню, что отрицательно сказывалось на их средних значениях в целом.

Клинико-рентгенологическое обследование через 12–16–24 месяца после лечения для ХГПЛС, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно позволило объективно оценить рекомендованные дифференцированные схемы терапии с использованием иммуномодулирующих и остеотропных препаратов.

На ортопантомограммах пациентов ХГПЛС основной группы рентгенологическое состояние костных тканей пародонта через 12 месяцев после начала проводимого лечения в 99,3 % случаях выявлены положительные структурные изменения (уменьшение или исчезновение очагов остеопороза в области межзубных альвеолярных перегородок). У 88,4 % больных ХГПССТ основной группы определялись достоверные признаки восстановления костной ткани на обзорных рентгенограммах. Количество очагов остеопороза вблизи резорбированных перегородок снизилось, контуры перегородок приобрели более не размытый вид, а наоборот, приобрели более четкие очертания. У 11,6 % пациентов анализируемой группы рентгенологическая картина практически соответствовала исходной.

Таким образом, эффективность разработанного комплекса терапии подтверждается объективно достоверным снижением индексных оценок активности остеопоротического процесса, по сравнению с данными, полученными у пациентов контрольной группы, где лечение пациентов проводили традиционными методами. Проведенное исследование позволило уточнить некоторые аспекты появления активных очагов остеопороза в межальвеолярных перегородках при различной степени тяжести ХГП.

Получены новые доказательства эффективности РКТ при длительном использовании в качестве патогенетической терапии основного заболевания.

Отсутствие терапии, адекватной тяжести заболевания (как в случае с ХГПТСТ) приводит к дополнительной антигенной нагрузке на ткани периодонта с повышением уровня локальных продуктов воспаления, патологически измененных компонентов собственных тканей. Нарастающее воспаление распространяется в костную ткань альвеолярного отростка челюсти, что является важным патогенетическим сигналом к началу реализации всего комплекса ответных реакций организма (при условии сохранения персистенции пародонтопатогенной инфекции в пародонтальных тканях), как важного условия развития иммунообусловленного ответа.

Использование предлагаемых комбинаций иммуномодулирующих и остеотропных препаратов при индивидуальном, строго дифференцированном лечении генерализованного пародонтита весьма перспективно для достижения полной нормализации костного метаболизма, что обеспечивает оптимизацию клинико-рентгенологических результатов – позволяет достичь стойкой клинико-рентгенологической стабилизации патологического процесса.

Выводы

1. По результатам экспериментальных и опытно-конструкторских исследований разработаны новые модели пародонтита и остеопороза, экспериментально обоснована патогенетическая направленность и целесообразность клинического применения оригинального лечебного средства – стоматологического геля для лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта.

2. Иммунопатологическое значение исследованных клеточных факторов специфической защиты, ответственных за иммунный ответ при ХГП, прогрессирует при нарастании воспаления в пародонтальных тканях и зависит от степени вовлечения Т- и В-клеточного пула иммунокомпетентных клеток, длительности патологического состояния и исходного иммунного статуса макроорганизма.

3. Установлены общие иммунологические признаки, определяющие нарастание антигенной нагрузки на ткани пародонта: для ХГПССТ и ХГПТСТ характерен прогрессирующий переход воспаления от тканей покровного эпителия к костной ткани на фоне роста степени деструкции в пародонте и rareфикации альвеолярной кости.

4. На основании результатов оценки состояния клеточных факторов иммунитета разработаны диагностические критерии нарастания тяжести ХГП, состоящие из 3 факторов: первый (I) фактор предопределяет изменения иммунологического статуса при росте антигенной нагрузки на эпителий вовлеченного в патологический процесс пародонта (за счет ЕК клеток) и росту числа Т-клеточных группировок в собственно слизистой (за счет CD3+ и CD8+ клеток собственно слизистой оболочки). Второй фактор (II) отражает нарастание иммунного ответа за счет усиления роли наличия/количества пар гамма/дельта+ Т-лимфоцитов и В-клеток собственно слизистой. Третий (III) фактор раскрывает патогенетическую роль иммунокомпетентных клеток при

переходе от воспалительных к воспалительно-дистрофическим проявлениям хронического воспаления в пародонте, особенно в части его распространением на альвеолярную кость (за счет CD20+ клеток собственно слизистой, ЕК-клеток эпителиальных тканей и CD3+ иммунокомпетентных клеток эпителиальных тканей и собственно слизистой) и позволяет судить об общей иммунореактивности организма в целом, а также о прогнозе благоприятного исхода (выздоровления) или рецидива заболеваний.

5. При экспериментальном остеопорозе в пародонте на клеточном уровне наблюдается уменьшение числа ЕК-клеток в сочетании с увеличением Т-клеточной популяции (CD3+, CD4+, CD8+), при неизменном числе В-клеток, что отражает нарастание иммунного ответа при усилении антигенной нагрузки. В отличие от хронического пародонтита, при остеопорозе Т-лимфоцитарная популяция растет, а число ЕК-клеток, локализованных в эпителиальных тканях снижается, что соответствует диаметрально противоположным изменениям местного иммунитета слизистых оболочек при пародонтите и остеопорозе соответственно.

6. Клиническое применение разработанной комплексной терапии ХГП у пациентов основной группы сопровождалось нормализацией кальций-фосфорного статуса (в 92,3 % случаев), кальцийрегулирующих гормонов (в 92,6 % случаев), маркеров резорбции и костеобразования (в 88,4 % случаев). Установлено, что топическое применение иммуномодулятора Гепона у пациентов с ХГПССТ и ХГПТСТ сопровождалось нарастанием функциональной активности CD8+ Т-клеток и нейтрофилов, усилением выработки антител к возбудителям, увеличением общего пула CD4+ клеток. Между показателями CD3+ и CD4+ клеток и CD3+ и CD8+ клетками собственно слизистой установлена сильная отрицательная корреляция, $R = -0,93458$ и $-0,89392$ соответственно. Ближайшие (1, 3 и 6 месяцев) результаты пародонтологического лечения с использованием РКТ у пациентов с ХГПЛСТ, ХГПССТ и ХГПТСТ сопровождалось эффективной коррекцией нарушений костного метаболизма.

7. В отдаленные (12–16–24 месяца) сроки наблюдения у подавляющего большинства пациентов с ХГП различной степени тяжести установлена высокая эффективность разработанной схемы комплексной пародонтальной терапии в 100 % случаев у пациентов с ХГПЛСТ и ХГПССТ и в 84 % случаев у пациентов с тяжелым пародонтитом.

8. Установлена позитивная динамика целочисленных значений пародонтологических индексов у пациентов с ХГП различной степени тяжести после начала РКТ, включая уменьшение средней глубины клинических пародонтальных карманов и снижение показателей индекса деструкции костной ткани.

Практические рекомендации

1. У пациентов с генерализованным пародонтитом различной степени для комплексной оценки тяжести заболевания рекомендуется определять степень деструктивных изменений в костной ткани альвеолярного отростка наряду с обязательными биохимическими и иммунологическими исследованиями маркеров метаболизма костной ткани, отражающими процессы резорбции и костеобразования.

2. При оценке эффективности проведенного лечения в ближайшие сроки пациентов хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести в комплексе клинических методов обследования целесообразно использовать упрощенный индекс гигиены ОНI-S, индексы гингивита GI (Loe H., Silness J., 1963), CPITN и CPI, индексы кровоточивости десневой борозды (SBI), по Muhlemann и Son (1971) в модификации Cowell (1975) и десневых сосочков (PBI) по Saxer и Muhlemann (1971), поскольку результаты данных тестов наиболее объективно характеризуют наличие и степень воспаления тканей пародонта.

3. При оценке эффективности проведенного лечения в отдаленные сроки пациентов с ХГП средней и тяжелой степени в комплексе клинических методов обследования целесообразно проводить определение индексов деструкции костной ткани по Goldberg (1976) и Fuch (1985), поскольку результаты данных тестов наиболее информативно отражают динамическое состояние костной ткани альвеолярного отростка.

4. С учетом балльной оценки вышеперечисленных индексов показано дифференцированное назначение иммуномодулирующей и остеотропной терапии пациентов ХГП различной степени тяжести.

5. При ХГП/ЛСТ рекомендуется иммуномодулятор Гепон в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02 % раствором (утром и вечером), а также курс остеотропной терапии, включающий прием ГГХС и ХСН: по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, в течение 1 месяца.

6. При ХГПССТ рекомендуется иммуномодулятор Гепон в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02 % раствором (утром и вечером) и по 10 мг внутрь 1 раз в день, а также курс остеотропной терапии, включающий ГГХС и ХСН: по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, в течение 3 месяцев.

7. При ХГПССТ рекомендуется иммуномодулятор Гепон в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02 % раствором (утром и вечером) и по 10 мг внутрь 2 раза в день, а также курс остеотропной терапии 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 в течение 6 месяцев.

8. Повторное назначение иммуномодулирующей терапии по описанной выше схеме следует рассматривать при рецидиве заболевания как терапию выбора.

9. Разработанные схемы комплексного лечения генерализованного пародонтита у пациентов с ХГП, включающие дифференцированное назначение иммуномодулирующих и остеотропных препаратов в дополнение к традиционной терапии, могут быть рекомендованы для широкого клинического применения как наиболее высокоэффективные.

10. В качестве дополнительного средства терапии для наиболее эффективного купирования боли, отека и снижения кровоточивости десен при пародонтите рекомендуются ежедневные аппликации разработанного геля на слизистую оболочку рта и введение геля на ватных турундах в пародонтальные карманы на 1–2 часа в течение 7 дней.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в плоскости дальнейшего исследования роли иммунцитов в патогенезе воспалительно-дистрофических изменений тканей пародонта при хроническом генерализованном пародонтите различной степени тяжести. Особый интерес представляет дальнейшее изучение характера постнатального цито- и гистогенеза пародонта и его составных частей в связи с адаптацией тканей пародонта к явлениям остеопороза для реализации возможности их полноценного функционирования при патогенетической терапии, направленной на ремоделирование и перенастройку всего тканевого гемостаза зубоальвеолярного пародонтального комплекса. Также перспективным является дальнейшее исследование взаимосвязей между морфологической структурой тканей пародонта, содержанием и расположением определенных популяций иммунцитов, а также сенсibilизацией периферических лимфоцитов антигенами тканей пародонта для иммунопатогенетического обоснования введения в комплекс остеотропной и противовоспалительной терапии иммуномодуляторов, оказывающих наиболее универсальное и многофакторное действие на иммунную систему организма.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЭК – аминоэтилкарбазол;

АПК – антигенпрезентирующие клетки;

АФВ – аргирофильные волокна;

БМ – базальная мембрана;

γ/δ-Т-лимфоциты – гамма/дельта Т-лимфоциты;

ГИ – гигиенический индекс (по Федорову-Володкиной);

ГГХС – глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат;

ГКГС – главный комплекс гистосовместимости;

ДК – дендритные клетки;

ЕК – естественные киллеры, CD16+, CD56+;

ЗАС – зубоальвеолярный сегмент;

ИГ – иммуномодулятор Гепон;

ИГХ – иммуногистохимическое исследование;

ИЛ – интерлейкин;

ИК – индекс кровоточивости;

ЛПС – липополисахарид;

МКАТ – моноклональные антитела;

ПТ – пародонтит;

ПИ – пародонтальный индекс (Pussel, 1956)

ПМЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты;

ОП – остеопороз;

РКТ – разработанный комплекс терапии;

СОПР – слизистая оболочка полости рта;

ТКР – Т-клеточный рецептор;

ХСН – хондроитина сульфат натрия;

ХГП – хронический генерализованный пародонтит;

ХГПЛС – хронический генерализованный пародонтит легкой степени;

ХГПСС – хронический генерализованный пародонтит средней степени;

ХГПЛС – хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени;

РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов;

lamina propria mucosae – собственная пластинка слизистой оболочки;

CD – кластер дифференцировки;

IOS – йодное число Свракова;

IOK – индекс обнажения корня (Goldberg, 1976),

IF – индекс степени деструкции костной ткани (Fuch, 1985);

PBI – индекс кровоточивости десневых сосочков (по Saxer и Muhlemann, 1971);

SBI – индекс кровоточивости десневой борозды (по Muhlemann и Son, 1971).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесов, А.М. Сравнительная оценка иммунологической эффективности препаратов мирамистин и хлоргексидин у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести / А.М. Аванесов, Г.К. Калантаров // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 104.

2. Амхадова, М.А. Особенности цитокинового состава и костного метаболизма биологических сред полости рта у пациентов с пародонтитом после коронавирусной инфекции / М.А. Амхадова, Н.Б. Петрухина, И.В. Сандлер // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68. – № 4. – С. 210–214.

3. Арутюнов, С.Д. Применение стоматологических биопленок, содержащих клиндамицин и галавит, в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / С.Д. Арутюнов, В.Н. Царев, Е.Н. Николаева // Российский стоматологический журнал. – 2021. – № 1. – С. 23–26.

4. Ахмад, Э.А. Антимикробные пептиды – первая линия иммунной защиты слизистых оболочек полости рта / Э.А. Ахмад, О.А. Свитич // Санитарный врач. – 2022. – № 12. – С. 871–880.

5. Атрушкевич, В.Г. Патоморфологическое обоснование новой экспериментальной модели пародонтита / В.Г. Атрушкевич, Г.Н. Берченко, К.Д. Школьная // Пародонтология. – 2015. – Т.20. – № 4(77). – С. 8–13.

6. Атрушкевич, В.Г. Особенности микробиоценоза зубного налета у пациентов с агрессивным и хроническим генерализованным пародонтитом / В.Г. Атрушкевич, Е.А. Тихомирова, И.В. Зудина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 2. – С. 88–97.

7. Базарный, В.В. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент / В.В. Базарный, Л.Г. Полушина, Е.А. Ваневская // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8(17). – № 3. – С. 769–771.

8. Бажутова, И.В. Видовое разнообразие стрептококков при заболеваниях пародонта / И.В. Бажутова, Д.Д. Исмагуллин, Д.А. Трунин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 1. – С. 81–86.

9. Белоклицкая, Г.Ф. Изменение содержания нитритов в сыворотке крови и ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом с сочетанной кардиоваскулярной патологией под влиянием комплексного лечения / Г.Ф. Белоклицкая, О.В. Копчак, Л.А. Стаднюк // Вестник стоматологии. – 2017. – № 3 (100). – С. 16–22.

10. Быкова, Н.И. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном воспалении тканей пародонта / Н.И. Быкова, А.В. Одольский, В.А. Григорян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 6(161). – С. 20–26.

11. Быкова, Н.И. Защитные ферментативные системы организма при экспериментальном воспалении тканей пародонта / Н.И. Быкова, А.В. Одольский, В.А. Григорян // Cathedra. – 2016. – № 58. – С. 28–32.

12. Быкова, Н.И. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на синтез нуклеиновых кислот в тканях пародонта при экспериментальном воспалении / Н.И. Быкова, А.В. Одольский, В.А. Григорян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 2 (163). – С. 29–33.

13. 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. 208–212.

14. Брагин, А.В. Оценка эффективности использования оптимизированной схемы лечения пародонтита / А.В. Брагин, Е.С. Орлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 4. – С. 339.

15. Булкина, Н.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Н.В. Булкина, И.А. Бутюгин // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2–1(35). – С. 107–108.

16. Бутюгин, И.А. Клинико–иммунологическая характеристика пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / И.А. Бутюгин, И.И. Долгушин, Г.И. Ронь // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 5(119). – С. 34–38.

17. Васильева, Н.А. Клиническая характеристика местных факторов риска у больных хроническим катаральным гингивитом / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, И.В. Валеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т.10. – № 5. – С. 23–27.

18. Васильева, Н.А. Характеристика местных факторов риска больных гингивитом / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова // Стоматология для всех. – 2016. – № 3. – С. 30–33.

19. Васильева, Н.А. Влияние инъекционной формы введения тромбоцитарной аутоплазмы на показатель стойкости капилляров при лечении заболеваний пародонта / Н.А. Васильева, Ю.И. Никитина // Интернаука. – 2018. – № 39(73). – С. 16–18.

20. 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.

21. Волков, А.Г. Перспективы применения ультразвуковой терапии в сочетании с препаратом, обладающим антисептическим действием в комплексном лечении пародонтита / А.Г. Волков, И.А. Парамонова, И.С. Копецкий // Медицинский алфавит. – 2021. – № 2. – С. 71–74.

22. Гаджиева, Д.Н. Заболевания пародонта и остеопатии (гендерные и возрастные особенности) / Д.Н. Гаджиева : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кубан. гос. мед. ун-т. – Краснодар, 2015. – 24 с.

23. Галиуллина, Э.Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза (обзор литературы) / Э.Ф. Галиуллина // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – № 2(83). – С. 21–24.

24. Галиева, А.С. Роль воспалительных биомаркеров десневой жидкости, участвующих в модулировании механизмов иммунной защиты при хроническом пародонтите / А.С. Галиева, Н.В. Давидович, А.С. Оправин // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2023. – Т. 31. – № 3. – С. 451–458.

25. Ганковская, Л.В. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита / Л.В. Ганковская, Н.М. Хелминская, Е.А. Молчанова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 100–107.

26. Газданова, А.А. Осмотр полости рта как важный диагностический инструмент врача первичного звена / А.А. Газданова, А.С. Плиева, С.А. Соловьева // Терапия. – 2023. – Т. 9. – № 2(64). – С. 106–116.

27. Герасимова, Л.П. Характеристика клинико–рентгенологических особенностей, минеральной плотности и уровня маркеров ремоделирования костной ткани у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед дентальной имплантацией / Л.П. Герасимова, Ф.Х. Камилов, Т.С. Чемикосова // Пародонтология. – 2016. – Т. 21. – № 1(78). – С. 45–47.

28. Гилева, О.С. Сложные клинические варианты мукопародонтальных поражений: десквамативный гингивит / О.С. Гилева, Т.В. Либик // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40. – № 1. – С. 41–52.

29. Гольдштейн, Е.В. Антибактериальная терапия в стоматологии / Е.В. Гольдштейн, Е.Л. Сокирко // Институт стоматологии. – 2018. – № 1(78). – С. 74–76.

30. Григорян, В.А. Эффективность терапии хронического генерализованного пародонтита по данным молекулярно–генетического, лабораторного и клинического исследования / В.А.Григорян : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кубан. гос. мед. ун-т. – Краснодар, 2024. – 24 с.

31. Григорян, В.А. Особенности клинического выбора антибактериальных средств терапии хронического генерализованного пародонтита по результатам микробиологического и молекулярно-

генетического исследования / В.А. Григорян, М.Г. Перикова, С.В. Сирак // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 649–652.

32. Грудянов, А.И. Клиническая эффективность иммуномодулирующего препарата на основе композиции мурамилпептидов при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, О.В. Калюжин // Стоматология. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 24–27.

33. Грудянов, А.И. Изучение клинической эффективности местного применения препарата на основе комплекса антимикробных пептидов и цитокинов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, А.А. Лепихова // Стоматология для всех. – 2022. – № 4(101). – С. 12–17.

34. Дзампаева, Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / Ж.В. Дзампаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 5. – С. 103–110.

35. Доманова, Е.Т. Аутоиммунная регуляция патогенеза хронического гингивита и пародонтита / Е.Т. Доманова, В.В. Зобнин, С.Н. Соловьев // Путь науки. – 2014. – Т. 2. – № 9(9). – С. 104–105.

36. Доманова, Е.Т. Нарушения гомеостаза при хронических заболеваниях пародонта / Е.Т. Доманова, В.В. Зобнин, С.Н. Соловьев // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 1–1(55). – С. 114–117.

37. Дорогина, А.С. Особенности клинического проявления, течения и лечения больных генерализованным пародонтитом имеющих пародонтальную микрофлору, резистентную к стандартной антибиотикотерапии / А.С. Дорогина // The Scientific Heritage. – 2021. – № 71–3 (71). – С. 17–26.

38. Джавадова, Л.М. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Л.М. Джавадова // Достижения науки и образования. – 2022. – № 4 (84). – С. 51–57.

39. Ермуханова, Г.Т. Распространенность и особенности течения заболеваний пародонта у детей / Г.Т. Ермуханова, З.Р. Камиева,

К.Х. Ибрагимова // Научная дискуссия: вопросы медицины. – 2015. – № 10–11(30). – С. 110–118.

40. Заболотный, Т.Д. Состояние местного и системного иммунитета у больных с разным течением генерализованного пародонтита / Т.Д. Заболотный, Ю.Л. Бандрицкий, В.Т. Дырык // Стоматология. – 2016. – Т.95. – № 6. – С. 23–25.

41. Закиров, Т.В. Иммунологическая характеристика пациентов с агрессивным генерализованным пародонтитом / Т.В. Закиров, Н.В. Ожгихина, Е.С. Иощенко // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 7(121). – С. 28–32.

42. Закиров, Т.В. Системная антимикробная терапия в комплексном лечении обострения генерализованного агрессивного пародонтита / Т.В. Закиров, Е.С. Ворошила, И.А. Госьков // Институт стоматологии. – 2019. – № 2(83). – С. 36–39.

43. Закарьяев, А.З. Клинико–иммунологическая оценка оптимизированной тактики лечения пародонтита у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.З. Закарьяев, Э.Д. Шихнабиева, М.Н. Меджидов // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – № 2(27). – С. 57–61.

44. Захаров, А.А. Лечение хронического генерализованного пародонтита / А.А. Захаров // Научно Исследовательский Центр "Science Discovery". – 2022. – № 10. – С. 729–734.

45. Зайдуллин, И.И. Факторы риска развития болезней пародонта среди населения / И.И. Зайдуллин, А.Б. Бакиров, Э.Т. Валеева // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 3(288). – С. 7–10.

46. Зойиров, Т.Э. Новый подход к лечению генерализованного пародонтита / Т.Э. Зойиров, Х.М. Салиева, Н.Ф. Абсаламова // Наука и современное общество: взаимодействие и развитие. – 2016. – № 1(3). – С. 17–21.

47. Зырянов, С.К. Клинико-фармакологический анализ применения антисептических препаратов в практической медицине / С.К. Зырянов // Фармакология & Фармакотерапия. – 2022. – № 1. – С. 10–24.

48. Иванов, П.В. Патогенетическое обоснование и внедрение в практику новых регенеративных методов лечения генерализованного пародонтита /

П.В. Иванов : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. – Саратов, 2013. – 48 с.

49. Изучение роли композиции мурамилпептидов при лечении пациентов с агрессивной формой пародонтита / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, Е.П. Быстрицкая [и др.] // Стоматология. – 2022. – Т. 101. – № 3. – С. 22–26.

50. Ипполитов, Е.В. Мониторинг формирования микробной биопленки и оптимизация диагностики воспалительных заболеваний пародонта / Е.В. Ипполитов : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова. – М., 2016. – 48 с.

51. Исаков, Э.О. Фотодинамическая терапия при лечении заболеваний тканей пародонта / Э.О. Исаков, А.А. Калбаев, А.Т. Кулукеева // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. – 2022. – № 2. – С. 72–78.

52. Казеко, Л.А. Роль стромальной экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе хронического пародонтита / Л.А. Казеко, В.А. Захарова, Ю.Д. Бенеш // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 1. – С. 11–14.

53. Калинина, Е.А. Оценка результатов направленной костной регенерации на фоне применения гипоксена при хроническом пародонтите / Е.А. Калинина, Л.В. Цокова, А.Н. Литвинов // Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации "Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи". – 2023. – Т. 11. – № 4. – С. 65–68.

54. Казеко, Л.А. Роль стромальной экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе хронического пародонтита / Л.А. Казеко, В.А. Захарова, Ю.Д. Бенеш // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 1. – С. 11–14.

55. Карданова, Л.В. Современные подходы в консервативном лечении хронического генерализованного пародонтита / Л.В. Карданова, А.О. Балкаров, К.А. Шхагапсоева // Успехи современной науки. – 2017. – № 11. – С. 147–154.

56. Качесова, Е.С. Новая схема комплексного лечения агрессивных форм пародонтита / Е.С. Качесова, Е.А. Шевченко, О.А. Успенская // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9. – № 4. – С. 209–216.

57. Ключникова, М.О. Этиологические проблемы хронического генерализованного пародонтита / М.О. Ключникова, О.Н. Ключникова, Н.Е. Большедворская // Инновационная наука. – 2015. – Т. 1. – № 1–2. – С. 251–255.

58. Крючков, Д.Ю. Особенности лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом / Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 3. – С. 44–50.

59. Крайнов, С.В. Иммуноterapia в комплексном лечении лиц пожилого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом / С.В. Крайнов, В.Ф. Михальченко, А.Т. Яковлев // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 3. – № 9. – С. 24–27.

60. Крайнов, С.В. Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста / С.В. Крайнов : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2017. – 24 с.

61. Ковалевский, А.М. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (Часть I) / А.М. Ковалевский, В.А. Ковалевский // Институт стоматологии. – 2017. – № 4(77). – С. 88–90.

62. Катола, В.М. Роль орального микробиома в развитии воспаления и соматической патологии / В.М. Катола, В.Е. Комогорцева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 117–122.

63. Колесник, В.М. Анализ показателей неспецифической резистентности в полости рта у больных с заболеваниями пародонта / В.М. Колесник, А.В. Островский, И.И. Андрианова // Научная дискуссия: вопросы медицины. – 2017. – № 2(44). – С. 48–51.

64. Копецкий, И.С. Проблемы сохранения зубов и комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита / И.С. Копецкий,

Л.В. Побожьева, А.И. Копецкая // Российский медицинский журнал. – 2021. – Т. 27. – № 1. – С. 71–78.

65. Кубышкина, К.П. Использование статистических методов в оценке эффективности способа лечения хронического пародонтита с применением озонированной воды / К.П. Кубышкина, О.И. Олейник, О.П. Красникова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 5. – С. 69–73.

66. Кузнецова, О.А. Диагностические критерии иммунологической реактивности полости рта у больных при обострении хронического генерализованного пародонтита / О.А. Кузнецова, Е.И. Губанова // Психосоматические и интегративные исследования. – 2015. – Т. 1. – № 2. – С. 204.

67. Леонова, Л.Е. Сравнительная оценка эффективности лечения больных пародонтитом с применением остеотропных препаратов / Л.Е. Леонова, А.А. Ковтун, Г.А. Павлова // Пародонтология. – 2013. – Т. 18. – № 1 (66). – С. 32–35.

68. Леонов Г.Е. Особенности микробиома ротовой полости при различных соматических заболеваниях / Г.Е. Леонов, Ю.Р. Вараева, Е.Н. Ливанцова // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92. – № 4 (548). – С. 6–19.

69. Леонтьева, А.В. Механизмы образования микробных биопленок в полости рта у здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом / А.В. Леонтьева, Л.А. Потоцкая, Ю.В. Червинец // Пародонтология. – 2023. – Т. 28. – № 3. – С. 208–217.

70. Лосев, Ф.Ф. Оценка состояния микрогемодинамики в тканях пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита с применением фотодинамической терапии / Ф.Ф. Лосев, Е.К. Кречина, Е.В. Иванова, Е.Ю. Кукса // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26. – № 1. – С. 68–72.

71. Лхасаранова, И.Б. Состояние системы гемостаза у больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести при альтернативных методах лечения / И.Б. Лхасаранова, Ю.И. Пинелис, И.Д. Ушницкий // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 1 (73). – С. 29–33.

72. Макоева, А.Э. Возможности фотодинамической терапии при лечении тяжелых форм пародонтита / А.Э. Макоева, Г.Л. Оганесов // Трибуна ученого. – 2023. – № 1. – С. 204–206.

73. Малышев, М.Е. Особенности ухода за полостью рта при лечении пародонтита у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию covid-19 / М.Е. Малышев, М.М. Швецов, А.К. Иорданишвили // Медицинский алфавит. – 2022. – № 22. – С. 21–26.

74. Масляков, В.В. КВЧ–терапия при хроническом генерализованном пародонтите / В.В. Масляков, А.В. Ильяхин // Врач. – 2017. – № 10. – С. 75–77.

75. Масляков, В.В. Воздействие крайне высоких частот на показатели лейкоцитов периферической крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / В.В. Масляков, А.В. Ильяхин // Медицина. – 2017. – Т. 5. – № 1(17). – С. 80–88.

76. Молчанова, Е.М. Роль пародонтопатогенов и маркеров антибиотикорезистентности при воспалительных заболеваниях пародонта / Е.М. Молчанова // Студенческий вестник. – 2022. – № 18–9 (210). – С. 24–27.

77. Мелехов, С.В. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом / С.В. Мелехов, Н.В. Колесникова, Е.С. Овчаренко // Пародонтология. – 2013. – Т.18. – № 1(66). – С. 3–9.

78. Михальченко, В.Ф. Динамика показателей местного иммунитета при лечении хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста / В.Ф. Михальченко, С.В. Крайнов, А.Т. Яковлев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 264.

79. Моисеева, Е.Г. Метаболический гомеостаз и иммунная реактивность организма в динамике воспаления в тканях пародонта (экспериментальное исследование) / Е.Г. Моисеева : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Рос. ун-т дружбы народов. – М., 2008. – 48 с.

80. Мирсаева, Ф.З. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом,

ассоциированным грибами рода *candida* / Ф.З. Мирсаева, Т.В. Ханов, А.Ю. Байкова // Проблемы стоматологии. – 2022. – Т. 18. – № 2. – С. 131–138.

81. Митронин А.В. Оптимизация метода озонотерапии в лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.В. Митронин, Т.П. Вавилова, О.Е. Жилкина // Стоматология для всех. – 2011. – № 4. – С. 38–40.

82. Мудров, В.П. Сравнительная характеристика стандартной и иммуностропной терапии пародонтита по результатам мониторинга пародонтопатогенной микрофлоры / В.П. Мудров, А.Г. Шарапова, С.Ю. Иванов // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2022. – Т. 5. – № 3. – С. 16–23.

83. Минерализация костной ткани у больных генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома / А.И. Сабирова, А.Б. Мамытова, И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24. – № 1. – С. 45–49.

84. Одольский, А.В. Применение глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных заболеваниях пародонта (клинико–экспериментальное исследование) / А.В. Одольский : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2017. – 24 с.

85. Орехова, Л.Ю. Актуальная антибактериальная терапия эндо–пародонтальных поражений с вторичным вовлечением пульпы зуба / Л.Ю. Орехова, В.Г. Атрушкевич, Е.С. Лобода // Пародонтология. – 2021. – Т. 26. – № 2. – С. 105–113.

86. Орлова С.В. Потенциальное использование мелатонина при заболеваниях пародонта / С.В. Орлова, С.К. Зырянов, Е.А. Никитина // Медицинский алфавит. – 2023. – № 20. – С. 19–29.

87. Островская, Л.Ю. Изменение баланса цитокинов в десневой жидкости при заболеваниях пародонта и его значение для прогнозирования регенераторных нарушений в тканях пародонта / Л.Ю. Островская, Н.Б. Захарова, А.П. Могила // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10. – № 3. – С. 435–440.

88. Овсянникова А.А. Способ определения интенсивности воспалительно-деструктивных изменений пародонтальных тканей при пародонтите / А.А. Овсянникова, И.М. Быков, С.В. Сирак // Патент на изобретение RU 2706238 С1, 15.11.2019. Заявка № 2019108829 от 26.03.2019.

89. Парахонский, А.П. Роль цитокинов в патогенезе пародонтита / А.П. Парахонский, Н.Ю. Перова // Естественно-гуманитарные исследования. – 2015. – № 7(1). – С. 75–81.

90. Патент 2676649 Российская Федерация. МПК: G09В 23/28 (2006.01). Способ получения экспериментальной модели пародонтита / авторы и патентообладатели. Сирак С.В., Щетинин Е.В., Быкова Н.И., Вафиади А.А., Петросян Г.Г., Диденко Н.Н. заявитель и патентообладатель Сирак С.В., Щетинин Е.В., Быкова Н.И., ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; – № 2017135879; заявл. 09.10.2017, опубл. 09.01.2019. – Бюл. № 1. – 12 с.

91. Патент 2676658 Российская Федерация. МПК: G09В 23/28 (2006.01). Способ создания экспериментальной модели остеопороза / авторы и патентообладатели. Сирак С.В., Щетинин Е.В., Быкова Н.И., Вафиади А.А., Петросян Г.Г., Диденко Н.Н., Гевандова М.Г. заявитель и патентообладатель Сирак С.В., Щетинин Е.В., Быкова Н.И., ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; – № 2017135880; заявл. 09.10.2017, опубл. 09.01.2019. – Бюл. № 1. – 12 с.

92. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени / Ф.Ф. Лосев, Е.К. Кречина, Е.В. Иванова [и др.] // Стоматология. – 2023. – Т. 102. – № 2. – С. 11–15.

93. Пономарева, А.Г. Роль токсических факторов в развитии пародонтита / А.Г. Пономарева, В.Н. Царев // Медицинский алфавит. – 2013. – Т.3. – № 15. – С. 40–43.

94. Пузилов А.М. Коррекция остеопороза в эксперименте / А.М. Пузилов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (102). – С. 25–31.

95. Робакидзе, Н.С. Клинико–морфологические и иммуногистохимические особенности патологии слизистой оболочки полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.С. Робакидзе : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Сев.-Зап. гос. мед. ун-т. – СПб., 2016. – 48 с.

96. Романенко, И.Г. Роль факторов внешней и внутренней среды в развитии и течении хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы) / И.Г. Романенко, Е.А. Кекош // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – № 4(31). – С. 19–22.

97. Сабирова, А.И. Взаимосвязь комплексного периодонтального индекса, показателей артериальной жесткости и компонентов метаболического синдрома у больных генерализованным пародонтитом / А.И. Сабирова, А.Б. Мамытова // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2017. – Т. 17. – № 7. – С. 65–68.

98. Савельева, Н.Н. Состояние цитокиновой сети у больных хроническим генерализованным пародонтитом I–II степени тяжести с паразитозами / Н.Н. Савельева // Вестник стоматологии. – 2016. – № 3(96). – С. 33–37.

99. Савельева, Н.Н. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у больных хроническим генерализованным пародонтитом I–II степени тяжести на фоне паразитозов / Н.Н. Савельева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 2. – С. 45–50.

100. Салеев, Р.А. Взаимосвязь между содержанием статерина в ротовой жидкости и наличием заболеваний рта / Р.А. Салеев, Д.А. Явгильдина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 2 (80). – С. 49–51.

101. Салеев, Р.А. Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с эндо–пародонтальными поражениями / Р.А. Салеев, С.Л. Блашкова, Е.В. Крикун // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 17–24.

102. Саркисян, Н.Г. Использование иммуномодуляторов в медикаментозном лечении заболеваний пародонта / Н.Г. Саркисян // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8(17). – № 3. – С. 720–722.

103. Связь и взаимовлияние патологических состояний микробных комплексов ротовой полости и кишечника в развитии заболеваний различного генеза / А.В. Юмашев, Д.А. Носкова, Л.М. Городилова [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2021. – № 4. – С. 4–8.

104. Сирак, С.В. Влияние нагрузки на процессы моделирования и ремоделирования костной ткани при экспериментальном периимплантите / С.В. Сирак, М.О. Диденко, А.Г. Сирак // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 364–368.

105. Сущенко, А.В. Ультразвуковая обработка зубов с применением озонированной воды как метод вторичной профилактики пародонтита / А.В. Сущенко, К.П. Кубышкина, О.И. Олейник // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2020. – Т. 23. – № 2. – С. 30-35.

106. Тарасевич, Т.Н. Особенности иммунной системы у больных с агрессивным пародонтитом / Т.Н. Тарасевич, Т.В. Закиров, Е.В. Брусницина // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8(17). – № 3. – С. 607–609.

107. Теблоева, Л.М. Опосредованный цитотоксическими т-клетками CD8⁺ иммунитет и пародонтит / Л.М. Теблоева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11. – № 2. – С. 508–510.

108. Теблоева, Л.М. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови и цитокиновый профиль при пародонтите / Л.М. Теблоева, О.А. Гусева, С.В. Хайдуков // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16. – № 3. – С. 257–264.

109. Теблоева, Л.М. Современные иммунологические аспекты в патогенезе заболеваний пародонта / Л.М. Теблоева : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т им. А.И. Евдокимова. – М., 2015. – 48 с.

110. Тимохина, Т.А. Клинико–иммунологические особенности течения генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа / Т.А. Тимохина // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. – 2016. – Т.12. – № 1. – С. 108–111.

111. Томилина, Т.В. Влияние биологически активных веществ виноградной выжимки на состояние пародонта крыс с преднизолоновым

иммунодефицитом / Т.В. Томилина, К.В. Скидан, А.П. Левицкий // Вестник стоматологии. – 2014. – № 3(88). – С. 2–6.

112. Токтосунова, З.У. Изучение содержания иммуноглобулинов IGA, IGM, IGG в сыворотке крови и секреторного S-IGA иммуноглобулина в слюне при использовании УФ облученной аутокрови в комплексной терапии патологии пародонта / З.У. Токтосунова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2015. – № 4. – С. 13–15.

113. Трунин, Д.А. Опыт использования диодного лазера в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Д.А. Трунин, С.И. Вырмаскин, В.В. Афанасьев // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 85–91.

114. Тураева, Ф.А. Опыт консервативного лечения генерализованного пародонтита с использованием аутотромбоцитарной массы / Ф.А. Тураева // Новый день в медицине. – 2020. – № 2 (30). – С. 551–554.

115. Усманова, И.Н. Клинико-микробиологическая эффективность применения фотодинамической терапии хронического гингивита и пародонтита у лиц молодого возраста / И.Н. Усманова, Л.П. Герасимова, М.Ф. Кабирова // Пародонтология. – 2015. – Т. 20. – № 2(75). – С. 67–72.

116. Успенская, О.А. Изменения биохимических показателей крови при лечении быстро прогрессирующего пародонтита / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13. – № 2. – С. 33–38.

117. Успенская, О.А. Роль общих и местных факторов в возникновении и развитии хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 188.

118. Успенская, О.А. Изменение гормонального статуса на фоне лечения быстро прогрессирующего пародонтита / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 60–64.

119. Ушаков, Р.В. Алгоритм антимикробной химиотерапии при пародонтите / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев, Н.Н. Нуруев // Стоматология для всех. – 2021. – № 1 (94). – С. 40–44.

120. Фирсова, И.В. Клинико-цитологическая оценка состояния пародонта пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при подготовке к ортопедическому лечению / И.В. Фирсова, И.Ф. Алеханова, С.В. Крайнов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – № 3. – С. 81–85.

121. Хабадзе, З.С. Заболевание пародонта – местная антисептическая терапия: проблема эффективности. Обзор литературы / З.С. Хабадзе, Ю.А. Генералова, В.С. Шубаева // Медицинский алфавит. – 2021. – № 2. – С. 24–37.

122. Хайдарова, Н.Б. Анализ современных методов лечения хронического генерализованного пародонтита / Н.Б. Хайдарова // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2020. – № 7–4(63). – С. 55–59.

123. Царев, В.Н. Параметрическая оценка активности лактоферрина в эксперименте и при клиническом применении / В.Н. Царев, М.С. Подпорин, Е.Р. Садчикова // Стоматология для всех. – 2021. – № 4 (97). – С. 59–65.

124. Цепов, Л.М. Сочетанная патология: воспалительные заболевания пародонта, остеопороз, дефицит витамина D (обзор литературы) / Л.М. Цепов, Е.Л. Цепова, А.Л. Цепов // Пародонтология. – 2016. – Т. 21. – № 4(81). – С. 4–9.

125. Цепов, Л.М. Патогенетическое обоснование клинического применения медикаментов в комплексной терапии при воспалительных заболеваниях пародонта (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.В. Петрова // Пародонтология. – 2018. – Т. 23. – № 2–23(87). – С. 4–9.

126. Цепов, Л.М. Применять ли антибиотики в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта? (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, М.М. Нестерова // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2(62). – С. 93–98.

127. Чайковская, И.В. Анализ результатов через 6 месяцев после проведенного комплексного лечения у инсулинозависимых пациентов с

генерализованным пародонтитом / И.В. Чайковская, В.К. Забродняя // Globus. – 2021. – Т. 7. – № 1(58). – С. 17–19.

128. Чиркова, Н.В. Токсико–гигиеническое исследование использования суспензии синбиотика и геля для десен, модифицированного пробиотиком на животных / Н.В. Чиркова, А.А. Плутахина, К.Е. Чиркова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 44–50.

129. Шаймарданов, Т.Н. Оценка уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим пародонтитом в зависимости от минеральной плотности кости перед дентальной имплантацией / Т.Н. Шаймарданов, Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова // Современные проблемы науки и образования. –2017. – № 1. – С. 65.

130. Шинкевич, В.И. Роль клеточных факторов иммунитета в ремоделировании тканей десны при хроническом генерализованном пародонтите / В.И.Шинкевич, И.П.Кайдашев // Стоматология. – 2012. – № 1(23). – С. 23–27.

131. Шинкевич, В.И. Роль клеточных факторов иммунитета тканей десны в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / В.И.Шинкевич : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Центральная научно-исследовательская лаборатория Украинской медико-стоматологической академии. – Киев, 2005. – 20 с.

132. Шомуродова, Б.С. Применение фитопрепаратов в комплексном лечении заболеваний пародонта / Б.С. Шомуродова, У.Т. Таиров, М. Музаффари // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2015. – № 4(192). – С. 78–84.

133. Шомуродова, Б.С. Оптимизация лечения хронического пародонтита с использованием фитопрепаратов / Б.С. Шомуродова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 1. – С. 67–69.

134. Шорегов, А.Х. Патогенетические особенности пародонтита как осложнения ортодонтического лечения / А.Х. Шорегов, М.Ш. Мустафаев, З.Ф. Хараева // Медицинский алфавит. – 2021. – № 24. – С. 64–69.

135. Шодиева, Ш.Ш. Клинико–иммунологические особенности состояния полости рта и цитокинового статуса ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом / Ш.Ш. Шодиева // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2015. – № 3(10). – С. 48–51.

136. Экспериментальный остеопороз и его коррекция / А.В. Петраков, В.Н. Ярыгин, А.Э. Лычкова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – № 1. – С. 112–115.

137. Этиологическая и патогенетическая характеристика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний пародонта / О.С. Унусян, И.Д. Ушницкий, Я.А. Ахременко [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 2 (78). – С. 36–41.

138. Эдильбиев, З.В. Лечебные физические факторы при хроническом генерализованном пародонтите (обзор литературы) / З.В. Эдильбиев, А.А. Федоров, Р.М. Маллаева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 253–261.

139. Юсупалиева, К.Б.К. Влияние гипергликемии на состояние пародонта и полости рта у больных сахарным диабетом / К.Б.К. Юсупалиева // Научные исследования. – 2017. – № 7(18). – С. 46–48.

140. Янушевич, О.О. Микробиологическая оценка эффективности метода локальной доставки антисептических средств в терапии хронического генерализованного пародонтита / О.О. Янушевич, В.Г. Атрушкевич, Р.А. Айвазова // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2016. – № 58. – С. 18–21.

141. Янова, О.А. Особенности экспрессии патогенетически значимых сигнальных молекул у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом / О.А. Янова, Н.И. Трифонов, Д.С. Медведев // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 23. – № 1–2. – С. 14–18.

142. Якупов, Р.Р. Экспериментальный остеопороз у крыс / Р.Р. Якупов, С.И. Рахматуллин // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – № 1. – С. 290–292.

143. Яременко, А.И. Влияние заместительной гормонотерапии препаратом «3, 9 мг 17 β -эстрадиола трансдермально» и растительного препарата красного клевера на спонтанную остеопению нижней челюсти у овариэктомированных морских свинок в эксперименте / А.И. Яременко // *Остеопороз и остеопатии*. – 2000. – № 4. – С. 14.
144. Acharya, A.B. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in chronic periodontitis before and after nonsurgical therapy / A.B. Acharya, I.P. Shetty, S. Jain // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2019. – № 23. – P. 419–423.
145. Akkaoui, J. Contribution of porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide to experimental periodontitis in relation to aging / J. Akkaoui, C. Yamada, C. Duarte // *GeroScience*. – 2020. – № 43. – P. 367–376.
146. Agarwal, V. Evaluation of commercially available biodegradable tetracycline fiber therapy in chronic periodontitis / V. Agarwal, S. Sachdeva // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2021. – № 15. – P. 130–134.
147. Alhassani, A.A. The associations between major dietary patterns and risk of periodontitis / A.A. Alhassani, F.B. Hu, Y. Li // *J. Clin. Periodontol.* – 2021. – № 48. – P. 2–14.
148. Aoyama, N. Periodontitis deteriorates peripheral arterial disease in Japanese population via enhanced systemic inflammation / N. Aoyama, J.-I. Suzuki, N. Kobayashi // *Heart Vessels*. – 2017. – № 32. – P. 1314–1319.
149. Aquino-Martinez, R. Severe covid-19 lung infection in older people and periodontitis / R. Aquino-Martinez, S. Hernández-Vigueras // *J. Clin. Med.* – 2021. – № 10. – P. 279–283.
150. Aral, C.A. Effects of colchicine on gingival inflammation, apoptosis, and alveolar bone loss in experimental periodontitis / C.A. Aral, K. Aral, A. Yay // *J. Periodontol.* – 2018. – № 89. – P. 577–585.
151. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on the use of biologics in clinical practice / G. Avila-Ortiz, J. Ambruster, S. Barootchi [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2022. – Vol. 93(12). – P. 1763–1770.

152. Baeza, M. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis / M. Baeza, A. Morales, C. Cisterna // *J. Appl. Oral Sci.* – 2020. – № 28. – P. 248–254.

153. Bartold, P.M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: an update 2012–2017 / P.M. Bartold, I. Lopez-Oliva // *Periodontology 2000.* – 2020. – № 83. – P. 189–212.

154. Bartold, P.M. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis / P.M. Bartold, T.E. Van Dyke // *J. Clin. Periodontol.* – 2019. – № 46. – P. 6–11.

155. Behm, C. Soluble cd14 enhances the response of periodontal ligament stem cells to toll-like receptor 2 agonists / C. Behm, A. Blufstein, J. Gahn // *Mediat. Inflamm.* – 2019. – № 81. – P. 273–281.

156. Bernal, M. Periodontal disease and osteoporosis–shared risk factors and potentiation of pathogenic mechanisms / M. Bernal, M. Elenkova, J. Evensky // *Curr. Oral Health Rep.* – 2018. – № 5. – P. 26–32.

157. Bi, J. Epidermal growth factor receptor signaling suppresses $\alpha\beta6$ integrin and promotes periodontal inflammation and bone loss / J. Bi, L. Koivisto, J. Dai // *J. Cell Sci.* – 2020. – № 133. – P. 236–238.

158. Botelho, J. The impact of nonsurgical periodontal treatment on oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis / J. Botelho, V. Machado, L. Proenca // *Journal Clinical Oral Investigations.* – 2020. – № 24. – P. 585–596.

159. Botelho, J. The role of inflammatory diet and vitamin d on the link between periodontitis and cognitive function: a mediation analysis in older adults / J. Botelho, Y. Leira, J. Viana // *Nutrients.* – 2021. – 13. – P. 924–928.

160. Bui, F.Q. Association between periodontal pathogens and systemic disease / F.Q. Bui, C.L.C. Almeida-da Silva, B. Huynh // *Biomed. J.* – 2019. – № 42. – P. 27–35.

161. Bunte, K. Th17 cells and the il-23/il-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases / K. Bunte, T. Beikler // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – № 20. – P. 339–344.

162. Cardoso, E.M. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases / E.M. Cardoso, C. Reis, M.C. Manzanares-Céspedes // *Postgrad. Med.* – 2018. – № 130. – P. 98–104.

163. Ceccarelli, F. Periodontitis and rheumatoid arthritis: the same inflammatory mediators? / F. Ceccarelli, M. Saccucci, G. Di Carlo // *Mediat. Inflamm.* – 2019. – № 33. – P. 603–612.

164. Cecoro, G. Periodontitis, low-grade inflammation and systemic health: a scoping review / G. Cecoro, M. Annunziata, M.T. Iuorio // *Medicina.* – 2020. – № 56. – P. 272–278.

165. Cheng, R. Periodontal inflammation recruits distant metastatic breast cancer cells by increasing myeloid-derived suppressor cells / R. Cheng, S. Billet, C. Liu // *Oncogene.* – 2020. – № 39. – P. 1543–1556.

166. Curtis, M.A. Periodontal microbiology / M.A. Curtis // *Journal of Dental Research.* – 2023. – № 93. – P. 840–842.

167. Dahlen, G. Importance of virulence factors for the persistence of oral bacteria in the inflamed gingival crevice and in the pathogenesis of periodontal disease / G. Dahlen, A. Basic, J. Bylund // *J. Clin. Med.* – 2019. – № 8. – P. 1339–1342.

168. Dal-Fabbro, R. Chronic alcohol consumption increases inflammation and osteoclastogenesis in apical periodontitis / R. Dal-Fabbro, M. Marques-de Almeida, L. Cosme-Silva // *Int. Endodont. J.* – 2019. – № 52. – P. 329–336.

169. Díaz, C.M. Molecular inflammation and oxidative stress are shared mechanisms involved in both myocardial infarction and periodontitis / C.M. Díaz, B. Bullon, R.J. Ruiz-Salmerón // *J. Periodontal Res.* – 2020. – № 55. – P. 519–528.

170. Elisetti, N. Periodontal pocket and covid-19: could there be a possible link? / N. Elisetti // *Med. Hypothes.* – 2021. – № 146. – P. 110–116.

171. Ferguson, B. Distinct profiles of specialized pro-resolving lipid mediators and corresponding receptor gene expression in periodontal inflammation / B. Ferguson, N.R. Bokka, K.R. Maddipati // *Front. Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 1307–1312.

172. Ferlazzo, N. Changes in the biomarkers of oxidative/nitrosative stress and endothelial dysfunction are associated with cardiovascular risk in periodontitis

patients / N. Ferlazzo, M. Curro, G. Isola // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2021. – № 43. – P. 704–715.

173. Fine, N. Periodontal inflammation primes the systemic innate immune response / N. Fine, J. Chadwick, C. Sun // *J. Dent. Res.* – 2020. – № 63. – P. 710–717.

174. Fujita, T. Regulation of defensive function on gingival epithelial cells can prevent periodontal disease / T. Fujita, T. Yoshimoto, M. Kajiya // *Jpn. Dent. Sci. Rev.* – 2018. – № 54. – P. 66–75.

175. Furutama D. IB induced by periodontal inflammation causes neuroinflammation and disrupts the blood–brain barrier / D. Furutama, S. Matsuda, Y. Yamawaki // *Brain Sci.* – 2020. – № 10. – P. 679–684.

176. Gil Montoya, J.A. Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment / J.A. Gil Montoya, R. Barrios, I. Sanchez-Lara // *Gerodontology.* – 2020. – № 37. – P. 11–18.

177. Gomes-Filho, I.S. Periodontitis and respiratory diseases: a systematic review with meta–analysis / I.S. Gomes-Filho, S.S.D. Cruz, S.C. Trindade // *Oral Dis.* – 2020. – № 26. – P. 439–446.

178. Grimm, W.D. Clinical, radiographic, and histological analyses after transplantation of crest-related palatal-derived ectomesenchymal stem cells (paldscs) for improving vertical alveolar bone augmentation in critical size alveolar defects / W.D. Grimm, W.A. Arnold, S.W. Sirak // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2015. – T. 42. – № S17. – C. 366b–366.

179. González-Febles, J. Periodontitis and rheumatoid arthritis: what have we learned about their connection and their treatment? / J. González-Febles, M. Sanz // *Periodontology 2000.* – 2021. – № 87. – P. 181–203.

180. Güler, B. The relationship between monocyte count to high-density lipoprotein ratio and severity of inflammation in aggressive periodontitis: a retrospective analysis / B. Güler, E. Doğan, K. Onbaşı // *Meandros Med. Dent. J.* – 2020. – № 21. – P. 122–126.

181. Gusman, D.J.R. Antineoplastic agents exacerbate periodontal inflammation and aggravate experimental periodontitis / D.J.R. Gusman, E. Ervolino, L.H. Theodoro // *J. Clin. Periodontal.* – 2019. – № 46. – P. 457–469.

182. Hajishengallis, G. New developments in neutrophil biology and periodontitis / G. Hajishengallis // *Periodontology 2000*. – 2020. – № 82. – P. 78–92.

183. Haworth, S. Assessment and visualization of phenome-wide causal relationships using genetic data: an application to dental caries and periodontitis / S. Haworth, P.F. Kho, P.L. Holgerson // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2021. – № 29. – P. 300–308.

184. Hickey, N.A. Exploring the putative interactions between chronic kidney disease and chronic periodontitis / N.A. Hickey, L. Shalamanova, K.A. Whitehead // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2020. – № 46. – P. 61–77.

185. Hirschfeld, J. Systemic disease or periodontal disease? Distinguishing causes of gingival inflammation: a guide for dental practitioners. Part 1: immune-mediated, autoinflammatory, and hereditary lesions / J. Hirschfeld, J. Higham, D. Chatzistavrianou // *Br. Dent. J.* – 2019. – № 227. – P. 961–966.

186. Hong, J.-Y. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study for evaluating the effects of fixed-dose combinations of vitamin c, vitamin e, lysozyme, and carbazochrome on gingival inflammation in chronic periodontitis patients / J.-Y. Hong, J.-S. Lee, S.-H. Choi // *BMC Oral Health*. – 2019. – № 19. – P. 1–8.

187. Huang, J. Protective roles of ficz and aryl hydrocarbon receptor axis on alveolar bone loss and inflammation in experimental periodontitis / J. Huang, X. Cai, Y. Ou // *J. Clin. Periodontal.* – 2019. – № 46. – P. 882–893.

188. Irani, S. Periodontitis and oral cancer—current concepts of the etiopathogenesis / S. Irani, I. Barati, M. Badiei // *Oncol. Rev.* – 2020. – № 14. – P. 465–470.

189. IL-33 deficiency suppresses alveolar bone loss in a ligature-induced periodontitis model / N. Aida, K. Takeda, S. Nakae [et al.] // *BioMed Research International*. – 2023. – № 44(1). – P. 9–16.

190. Jepsen, S. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity / S. Jepsen, J. Suvan, J. Deschner // *Periodontology 2000*. – 2020. – № 83. – P. 125–153.

191. Jin, S.-H. Identification of novel key lncRNAs involved in periodontitis by weighted gene co-expression network analysis / S.-H. Jin, R.-H. Zhou, X.-Y. Guan // *J. Periodontal Res.* – 2020. – № 55. – P. 96–106.
192. Jockel-Schneider, Y. Nitrate-rich diet alters the composition of the oral microbiota in periodontal recall patients / Y. Jockel-Schneider, U. Schlagenhaut, P. Stölzel // *J. Periodontol.* – 2021. – № 34. – P. 1–10.
193. Jurdziński, K.T. Epigenetic regulation of inflammation in periodontitis: cellular mechanisms and therapeutic potential / K.T. Jurdziński, J. Potempa, A.M. Grabiec // *Clin. Epigenet.* – 2020. – № 12. – P. 1–18.
194. Kovell, L.C. Healthy diet reduces markers of cardiac injury and inflammation regardless of macronutrients: results from the omniheart trial / L.C. Kovell, E.H. Yeung, E.R. III. Miller // *Int. J. Cardiol.* – 2020. – № 299. – P. 282–288.
195. Kuchler, E.C. Investigation of genetic polymorphisms in BMP2, BMP4, SMAD6, and RUNX2 and persistent apical periodontitis / E.C. Kuchler, N.D. Hannegraf, R.M. Lara // *J. Endodont.* – 2021. – № 47. – P. 278–285.
196. Kwon, T. Current concepts in the management of periodontitis / T. Kwon, I.B. Lamster, L. Levin // *International Dental Journal.* – 2021. – № 6(71). – P. 462–476.
197. Leblhuber, F. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? / F. Leblhuber, J. Huemer, K. Steiner // *Wiener Klin. Wochensh.* – 2020. – № 132. – P. 1–6.
198. Leira, Y. Periodontal inflammation is related to increased serum calcitonin gene-related peptide levels in patients with chronic migraine / Y. Leira, P. Ameijeira, C. Domínguez // *J. Periodontal.* – 2019. – № 90. – P. 1088–1095.
199. Leow, N.M. Recurrence and progression of periodontitis and methods of management in long-term care: a systematic review and meta-analysis / N.M. Leow, F. Moreno, D. Marletta // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2022. – № 49(24). – P. 291–313.
200. Leira, Y. Is systemic inflammation a missing link between periodontitis and hypertension? Results from two large populations-based surveys / Y. Leira,

M. Orlandi, M. Czesnikiewicz-Guzik // *J. Intern. Med.* – 2020. – № 289. – P. 532–546.

201. Li, J. Periodontitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: impact on gut microbiota and systemic inflammation / J. Li, H. Lu, H. Wu // *Aging.* – 2020. – № 12. – P. 25956–25980.

202. Li, L. High-fat diet promotes the impact of periodontitis on gut microbiota and glucose metabolism / L. Li, J. Bao, B. Chen, F. Yan // *Chinese J. Stomatol.* – 2021. – № 56. – P. 539–548.

203. Liu, W. Gap junction-mediated cell-to-cell communication in oral development and oral diseases: a concise review of research progress / W. Liu, Y. Cui, J. Wei // *Int. J. Oral Sci.* – 2020. – № 12. – P. 1–9.

204. Loos, B.G. The role of inflammation and genetics in periodontal disease / B.G. Loos, T.E. Van Dyke // *Periodontology 2000.* – 2020. – № 83. – P. 26–39.

205. Maldonado, A. Citrullination in periodontium is associated with *Porphyromonas gingivalis* / A. Maldonado, L. Pirracchio, J.-C. Imber // *Arch. Oral Biol.* – 2020. – № 114. – P. 104695–104699.

206. Marouf, N. Association between periodontitis and severity of infection: a case-control study / N. Marouf, W. Cai, K.N. Said // *J. Clin. Periodontol.* – 2021. – № 48. – P. 483–491.

207. Masumoto, R. Identification of genetic risk factors of aggressive periodontitis using genomewide association studies in association with those of chronic periodontitis / R. Masumoto, J. Kitagaki, C. Fujihara // *J. Periodontal Res.* – 2019. – № 54. – P. 199–206.

208. Machtei, E.E. The use of 2 antibiotic regimens in aggressive periodontitis: comparison of changes in clinical parameters and gingival crevicular fluid biomarkers / E.E. Machtei, M.N. Younis // *Quintessence International.* – 2021. – № 39. – P. 811–819.

209. McGrattan, A.M. Diet and inflammation in cognitive ageing and Alzheimer's disease / A.M. McGrattan, B. McGuinness, M.C. McKinley // *Curr. Nutr. Rep.* – 2019. – № 8. – P. 53–65.

210. Mezzavilla, M. Runs of homozygosity are associated with staging of periodontitis in isolated populations / M. Mezzavilla, C.O. Navarra, R. Di Lenarda // *Hum. Mol. Genet.* – 2021. – № 30. – P. 1154–1159.

211. Minty, M. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases / M. Minty, T. Canceil, M. Serino // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2019. – № 20. – P. 449–459.

212. Mohr, S. Systemic inflammation in pregnant women with periodontitis and preterm prelabor rupture of membranes: a prospective case-control study / S. Mohr, S.K. Amylidi-Mohr, P. Stadelmann // *Front. Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 2624–2628.

213. Monsarrat, P. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers / P. Monsarrat, A. Blaizot, P. Kémoun // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2023. – № 46. – P. 390–400.

214. Pan, W. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis / W. Pan, Q. Wang, Q. Chen // *Int. J. Oral Sci.* – 2019. – № 11. – P. 1–13.

215. Paula-Silva, F.W.G. Effects of 5-lipoxygenase gene disruption on inflammation, osteoclastogenesis and bone resorption in polymicrobial apical periodontitis / F.W.G. Paula-Silva, M.F.M. Arnez, I.B.F. Petean // *Arch. Oral Biol.* – 2020. – № 112. – P. 104670.

216. Peddis, N. Interaction of biologic therapy with apical periodontitis and periodontitis: a systematic review / N. Peddis, D. Musu, F. Ideo // *Austr. Dent. J.* – 2019. – № 64. – P. 122–134.

217. Penoni, D. An investigation of the bidirectional link between osteoporosis and periodontitis / D. Penoni, M. Vettore, S. Torres // *Arch. Osteop.* – 2019. – № 14. – P. 1–10.

218. Pessoa, L. Host-microbial interactions in systemic lupus erythematosus and periodontitis / L. Pessoa, G. Aleti, S. Choudhury // *Front. Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 2602–2610.

219. Pietropaoli, D. Association between periodontal inflammation and hypertension using periodontal inflamed surface area and bleeding on probing /

D. Pietropaoli, R. Del Pinto, C. Ferri // *J. Clin. Periodontol.* – 2020. – № 47. – P. 160–172.

220. Prana, V. Modeling the effect of high calorie diet on the interplay between adipose tissue, inflammation, and diabetes / V. Prana, P. Tieri, M.C. Palumbo // *Comput. Math. Methods Med.* – 2019. – № 11. – P. 752–760.

221. Preshaw, P.M. Treatment of periodontitis reduces systemic inflammation in type 2 diabetes / P.M. Preshaw, J.J. Taylor, K.M. Jaedicke // *J. Clin. Periodontol.* – 2020. – № 47. – P. 737–746.

222. Palaiologou, A. Dentist-patient communication of treatment outcomes in periodontal practice: a need for dental patient-reported outcomes / A. Palaiologou, G.A. Kotsakis // *Journal of Evidence-based Dental Practice.* – 2020. – № 20. – 101443.

223. Periodontitis and Alzheimers disease / A. Carrillo-Avila, S. Melgar-Rodriguez, niga J. Díaz-Zu, V. Martínez-Aguilar // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2020. – № 23. – P. 23940–23944.

224. Ramadan, D.E. Cytokines and chemokines in periodontitis / D.E. Ramadan, N. Hariyani, R. Indrawati // *Eur. J. Dent.* – 2020. – № 4. – P. 483–470.

225. Razquin, C. A traditional mediterranean diet effectively reduces inflammation and improves cardiovascular health / C. Razquin, M.A. Martinez-Gonzalez // *Nutrients.* – 2019. – № 11. – P. 1842–1846.

226. Reis, A.A. Early manifestation of periodontal disease in children and its association with familial aggregation / A.A. Reis, H.E. d.S. Paz, M.d.F. Monteiro // *J. Dentist. Child.* – 2021. – № 88. – P. 140–143.

227. Rowińska, I. The influence of diet on oxidative stress and inflammation induced by bacterial biofilms in the human oral cavity / I. Rowińska, A. Szyperska-Ślaska, P. Zariczny // *Materials.* – 2021. – № 14. – P. 1444–1448.

228. Schaefer, A.S. Genetics of periodontitis: discovery, biology, and clinical impact / A.S. Schaefer // *Periodontology 2000.* – 2018. – № 78. – P. 162–173.

229. Schenkein, H.A. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease / H.A. Schenkein, P.N. Papapanou, R.Genco // *Periodontology 2000.* – 2020. – № 83. – P. 90–106.

230. Schulz, S. Are there any common genetic risk markers for rheumatoid arthritis and periodontal diseases? A case-control study / S. Schulz, N. Pütz, E. Jurianz // *Mediat. Inflamm.* – 2019. – № 12. – P. 290–297.

231. Saddox, L.M. Periodontal health and disease: the contribution of genetics / L.M. Saddox, L.A. Morford, L. Nibali // *Periodontology 2000.* – 2021. – № 85. – P. 161–181.

232. Shin, Y. Association of periodontitis with oral cancer: a case-control study / Y. Shin, H. Choung, J. Lee // *J. Dent. Res.* – 2019. – № 98. – P. 526–533.

233. Shungin, D. Genome-wide analysis of dental caries and periodontitis combining clinical and self-reported data / D. Shungin, S. Haworth, K. Divaris // *Nat. Commun.* – 2019. – № 10. – P. 1–13.

234. Silva, L.M. Primary immunodeficiencies reveal the essential role of tissue neutrophils in periodontitis / L.M. Silva, L. Brenchley, N.M. Moutsopoulos // *Immunol. Rev.* – 2019. – № 287. – P. 226–235.

235. Sima, C. Macrophage immunomodulation in chronic osteolytic diseases—the case of periodontitis / C. Sima, A. Viniegra, M. Glogauer // *J. Leukocyte Biol.* – 2019. – № 105. – P. 473–487.

236. Suh, J.S. Periodontitis-induced systemic inflammation exacerbates atherosclerosis partly via endothelial–mesenchymal transition in mice / J.S. Suh, S. Kim, K.I. Boström // *Int. J. Oral Sci.* – 2019. – № 11. – P. 1–12.

237. Sulijaya, B. Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: a review to a clinical translation / B. Sulijaya, N. Takahashi, K. Yamazaki // *Arch. Oral Biol.* – 2019. – № 105. – P. 72–80.

238. Talmac, A.C. Efficacy of gaseous ozone in smoking and non-smoking gingivitis patients / A.C. Talmac // *Irish Journal of Medical Science.* – 2021. – № 190. – P. 325–333.

239. Taskan, M.M. Evaluation of the effect of oleuropein on alveolar bone loss, inflammation, and apoptosis in experimental periodontitis / M.M. Taskan, H. Balci Yuce, O. Karatas // *J. Periodontal Res.* – 2019. – № 54. – P. 624–632.

240. Tan Dyke, T.E. Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis / T.E. Tan Dyke // *J. Periodontol.* – 2020. – № 91. – P. 19–25.
241. The influence of diabetes and or periodontitis on inflammation and adiponectin level / D. Purnamasari, A.I. Khumaedi, Y. Soeroso, S. Marhamah // *Diab. Metab. Syndrome.* – 2019. – № 13. – P. 2176–2182.
242. Wang, R.P.-H. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline / R.P.-H. Ho Y.-S. Wang, W.K. Leung // *Brain Behav. Immun.* – 2019. – № 81. – P. 63–73.
243. Wang, Y. In-vivo imaging revealed antigen-directed gingival b10 infiltration in experimental periodontitis / Y. Wang, Y. Hu, K. Pan // *Biochim. Biophys.* – 2020. – № 1867. – P. 165–169.
244. Woelber, J.P. Diet and periodontal diseases / J.P. Woelber, C. Tennert // *Impact Nutr. Diet Oral Health* – 2020. – № 28. – P. 125–133.
245. Wong, L.B. Periodontal disease and quality of life: umbrella review of systematic reviews / L.B. Wong, A.U. Yap, P.F. Allen // *Journal of Periodontal Research.* – 2021. – № 56. – P. 1–17.
246. Wright, D.M. Association between diet and periodontitis: a cross-sectional study of 10, 000 nhanes participants / D.M. Wright, G. McKenna, A. Nugent // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2020. – № 112. – P. 1485–1491.
247. Ye, C. Unculturable and culturable periodontal-related bacteria are associated with periodontal inflammation during pregnancy and with preterm low birth weight delivery / C. Ye, Z. Xia, J. Tang // *Sci. Rep.* – 2020. – № 10. – P. 1–10.
248. Zekeridou, A. Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: what is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid? / A. Zekeridou, A. Mombelli, J. Cancela // *Clin. Exp. Dent. Res.* – 2019. – № 5. – P. 128–135.
249. Zhou, Z. Inflammation has synergistic effect with nicotine in periodontitis by up-regulating the expression of $\alpha 7$ nachr via phosphorylated gsk-3 β / Z. Zhou, F. Liu, L. Wang // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – № 24. – P. 2663–2676.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

| | |
|---|----|
| Таблица 2.1 – Дизайн проведенных экспериментальных, клинических и лабораторных исследований | 45 |
| Рисунок 2.1 – На этапах гистологического исследования | 48 |
| Рисунок 2.2 – Схема исследуемого клеточного состава, ферментов и сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта | 50 |
| Рисунок 2.3 – Лабораторное оборудование | 51 |
| Таблица 2.2 – Распределение пациентов ХГП в зависимости от поставленного диагноза | 52 |
| Рисунок 2.4 – Пародонтальная карта | 53 |
| Рисунок 2.5 – Коды оценки индекса РМА | 54 |
| Рисунок 2.6 – Коды оценки индекса GI | 54 |
| Рисунок 2.7 – Коды оценки индекса CPI | 54 |
| Рисунок 3.1 – Схема устройства хирургической фрезы | 60 |
| Рисунок 3.2 – Использование разработанной хирургической фрезы для бормашины на хирургических этапах после экспериментального моделирования патологии (остеопороза) у овец | 63 |
| Рисунок 3.3 – На этапах экспериментального моделирования пародонтита у крыс | 64 |
| Рисунок 3.4 – Электронно-микроскопическое изображение дистрофических процессов в твердых тканях пародонта (1) у экспериментальных животных основной группы (через 14 суток) | 65 |
| Рисунок 3.5 – Электронно-микроскопическое изображение деструктивно-дистрофических процессов в твердых тканях пародонта (1), формирование нефизиологической окклюзии в виде истирания режущих краев зубов и межбугорковых контактов (2) и переход патологического процесса на альвеолярную кость (3) и у экспериментальных животных основной группы (через 21 сутки) | 65 |

| | |
|---|----|
| Рисунок 3.6 – Гистологический срез зубоальвеолярного сегмента экспериментального животного на 14-е сутки исследования | 66 |
| Рисунок 3.7 – Гистологический срез альвеолярного отростка экспериментального животного на 21-е сутки исследования | 66 |
| Рисунок 3.8 – Скриншот с экрана компьютера. Результаты рентгеновской денситометрии челюстных костей овцы через 3 месяца после начала эксперимента (основная группа) | 67 |
| Рисунок 3.9 – Скриншот с экрана компьютера. Результаты рентгеновской денситометрии челюстных костей овцы через 3 месяца после начала эксперимента (контрольная группа) | 68 |
| Рисунок 3.10 – Животные основной (1) и контрольной (2) группы через 3 месяца после начала эксперимента (а). Идентификационный чип (б) | 68 |
| Рисунок 3.11 – Отпечатки фотографий рта пациентки К. Гипертрофия, отек и кровоточивость межзубных сосочков при прикосновении (а, б, в), нанесение разработанного геля (г) | 70 |
| Рисунок 3.12 – Отпечатки фотографий рта пациентки М. Мягкие и твердые под- и наддесневые зубные отложения, при зондировании пародонтальным градуированным зондом определяется кровоточивость в пародонтальных карманах, глубиной 4–5 мм (а, б), после нанесения разработанного геля (в) | 71 |
| Рисунок 3.13 – Отпечатки фотографий рта пациента У: до (а) и после начала лечения (б) | 72 |
| Рисунок 4.1 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка интактного животного | 76 |
| Рисунок 4.2 – Микрофотография фрагмента интактного десневого сосочка. Дендритные клетки | 77 |
| Рисунок 4.3 – Микрофотография фрагмента биоптата интактного животного | 78 |
| Рисунок 4.4 – Микрофотография фрагмента интактного десневого сосочка | 78 |

| | |
|--|----|
| Рисунок 4.5 – Микрофотография фрагмента интактного десневого сосочка: цитотоксические лимфоциты интактной слизистой оболочки десны | 79 |
| Рисунок 4.6 – Микрофотография фрагмента интактного десневого сосочка: группа гамма/дельта+ Т-клеток в собственной пластинке интактной слизистой оболочки (1) | 80 |
| Таблица 4.1 – Корреляционные связи количества иммунокомпетентных клеток интактных десен | 81 |
| Рисунок 4.8 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (первая группа – хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести) | 82 |
| Рисунок 4.9 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа) | 83 |
| Рисунок 4.10 – Динамика ЕК клеток собственно слизистой оболочки при легкой степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 84 |
| Рисунок 4.11 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа) | 85 |
| Рисунок 4.12 – Динамика CD3+ клеток десен при легкой степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 85 |
| Рисунок 4.13 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа) | 85 |
| Рисунок 4.14 – Динамика CD4+ клеток десен при легкой степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 86 |

| | |
|---|----|
| Рисунок 4.15 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа) | 87 |
| Рисунок 4.16 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа) | 87 |
| Рисунок 4.17 – Динамика гамма/дельта+ клеток собственно слизистой оболочки при легкой степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 88 |
| Рисунок 4.18 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа) | 88 |
| Рисунок 4.19 – Динамика CD20+ клеток собственно слизистой оболочки при легкой степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 89 |
| Таблица 4.2 – Корреляционные связи исследуемых показателей иммунокомпетентных клеток десен при ХГП легкой степени тяжести | 90 |
| Рисунок 4.20 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа) | 92 |
| Рисунок 4.21 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа) | 92 |
| Рисунок 4.22 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа) | 93 |
| Рисунок 4.23 – Динамика HLA-DR+ клеток собственно слизистой оболочки при средней степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 93 |

| | |
|--|-----|
| Рисунок 4.24 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа) | 94 |
| Рисунок 4.25 – Динамика CD3+ клеток десен при ХГП средней степени тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 95 |
| Рисунок 4.26 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа) | 95 |
| Рисунок 4.27 – Динамика CD4+ клеток десен при ХГП средней степени тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 96 |
| Рисунок 4.28 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа) | 97 |
| Рисунок 4.29 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа) | 97 |
| Рисунок 4.30 – Динамика CD8+ клеток десен при средней степени тяжести ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 98 |
| Рисунок 4.31 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа) | 99 |
| Рисунок 4.32 – Динамика гамма/дельта+ клеток собственно слизистой оболочки при ХГП средней степени тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 99 |
| Рисунок 4.33 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, вторая группа) | 100 |
| Таблица 4.3 – Корреляционные связи исследуемых показателей иммунокомпетентных клеток десен при ХГП средней степени тяжести | 101 |

| | |
|---|-----|
| Рисунок 4.34 – Микрофотография фрагмента альвеолярного сегмента (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа) | 104 |
| Рисунок 4.35 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа) | 105 |
| Рисунок 4.36 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа) | 105 |
| Рисунок 4.37 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа) | 106 |
| Рисунок 4.38 – Динамика ЕК+ клеток эпителия и собственно lamina propria mucosae при ХГП различной тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 107 |
| Рисунок 4.39 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа) | 107 |
| Рисунок 4.40 – Динамика CD3+ клеток десен при ХГП тяжелой степени (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 108 |
| Рисунок 4.41 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа) | 109 |
| Рисунок 4.42 – Динамика CD4+ клеток десен при ХГП тяжелой степени (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 109 |
| Рисунок 4.43 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа) | 110 |
| Рисунок 4.44 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа) | 110 |

| | |
|---|-----|
| Рисунок 4.45 – Динамика CD8+ клеток десен при ХГП тяжелой степени (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 111 |
| Рисунок 4.46 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа) | 112 |
| Рисунок 4.47 – Динамика CD8+ клеток десен при тяжелой степени ХГП (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 112 |
| Рисунок 4.48 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа) | 113 |
| Рисунок 4.49 – Динамика CD20+ клеток десен при ХГП тяжелой степени (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 113 |
| Таблица 4.4 – Корреляционные связи исследуемых показателей иммунокомпетентных клеток десен при ХГП тяжелой степени | 114 |
| Рисунок 4.50 – Динамика ЕК-клеток слизистой при ХГП различных степеней тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 117 |
| Рисунок 4.51 – Динамика CD3+, CD4+ CD8+ и гамма/дельта+ групп Т- клеток, обнаруженных в тканях пародонта при ХГП различных степеней тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 118 |
| Рисунок 4.52 – Динамика CD3+, CD4+ CD8+ и гамма/дельта+- субпопуляций Т-клеток, локализованных в собственно слизистой десен при ХГП различных степеней тяжести (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 118 |
| Рисунок 4.53 – Динамика В-клеток собственной пластинки слизистой десны (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 119 |
| Таблица 5.1 – Площадь кровеносных сосудов эндотелия в норме и при пародонтите, мкм ² | 125 |

| | |
|---|-----|
| Рисунок 5.1 – Микропрепараты, ЗАС нижней (а, б) и верхней челюсти (в, г) в норме (б) и при ПД (а, в, г) | 126 |
| Рисунок 5.2 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента овцы через 90 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза | 130 |
| Рисунок 5.3 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента овцы через 180 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза | 130 |
| Рисунок 5.4 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента овцы через 90 (а) и 180 (б) суток после формирования экспериментальной модели остеопороза. ЕК дендритные клетки десен | 132 |
| Рисунок 5.5 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента интактной (а) и остеопорозной (б) овцы через 90 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза | 132 |
| Рисунок 5.6 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента интактной (а) и остеопорозной (б) овцы через 180 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза | 133 |
| Рисунок 5.7 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента интактной (а) и остеопорозной (б) овцы через 90 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза | 134 |
| Рисунок 5.8 – Микрофотография фрагмента биоптата зубоальвеолярного сегмента интактной (а) и остеопорозной (б) овцы через 90 суток после формирования экспериментальной модели остеопороза | 135 |
| Рисунок 6.1 – Пациент Б., 47 лет. Вид десневого края до начала лечения | 144 |
| Рисунок 6.2 – Пациентка М., 55 лет: а – зондирование пуговчатым зондом Williams; б – результаты зондирования до лечения; в – вид десневого края до начала лечения | 145 |
| Рисунок 6.3 – Пациент С., 57 лет. Вид полости рта до начала лечения | 148 |

| | |
|--|-----|
| Рисунок 6.4 – Сравнительные результаты лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести в ближайшие сроки (1 месяц) у пациентов контрольной группы | 149 |
| Рисунок 6.5 – Сравнительные результаты лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести в ближайшие сроки (1 месяц) у пациентов основной группы | 150 |
| Таблица 6.1 – Средние показатели длительности лечения хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести | 151 |
| Таблица 6.2 – Значения гигиенического (ГИ) и пародонтального индекса (ПИ) после проведенного лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести | 151 |
| Таблица 6.3 – Значения гигиенического (ГИ) и пародонтального индекса (ПИ) после проведенного лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести | 152 |
| Таблица 6.4 – Эффективность проведенных лечебных комплексов в основной и контрольной группах в ближайшие сроки после лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести | 154 |
| Рисунок 6.6 – Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена у пациентов с ХГПЛСТ основной и контрольной групп до и после лечения | 155 |
| Рисунок 6.7 – Биохимические показатели резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПЛСТ основной и контрольной групп до и после лечения | 156 |
| Рисунок 6.8 – Биохимические показатели кальций-регулирующих гормонов резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПЛСТ основной и контрольной групп до и после лечения | 157 |
| Рисунок 6.9 – Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена у пациентов с ХГПССТ основной и контрольной групп до и после лечения | 159 |

| | |
|---|-----|
| Рисунок 6.10 – Биохимические показатели резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПССТ основной и контрольной групп до и после лечения | 159 |
| Рисунок 6.11 – Биохимические показатели кальций-регулирующих гормонов резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПССТ основной и контрольной групп до и после лечения | 160 |
| Рисунок 6.12 – Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена у пациентов с ХГПТСТ основной и контрольной групп до и после лечения | 162 |
| Рисунок 6.13 – Биохимические показатели резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПТСТ основной и контрольной групп до и после лечения | 162 |
| Рисунок 6.14 – Биохимические показатели кальций-регулирующих гормонов резорбции и костеобразования у пациентов с ХГПТСТ основной и контрольной групп до и после лечения | 163 |
| Рисунок 6.15 – Динамика CD+ клеток десен у пациентов с ХГПССТ в контрольной и основной группах до и после лечения (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 166 |
| Рисунок 6.16 – Динамика CD+ клеток десен у пациентов с ХГПТСТ контрольной и основной группах до и после лечения (количественный показатель выражается в сумме рангов) | 166 |
| Таблица 6.5 – Эффективность проведенных лечебных комплексов в основной и контрольной группах в отдаленные сроки после лечения генерализованного пародонтита | 169 |
| Таблица 6.6 – Значение тестов состояния пародонта у больных генерализованным пародонтитом различных групп наблюдения спустя 12–16–24 месяца после лечения для ХГПЛС, ХГПССТ и ХГПТСТ соответственно | 170 |
| Рисунок 6.17 – Пациент К., 58 лет, рентгенограммы, выполненные до (а) и после ортопедического протезирования (б) | 171 |

| | |
|--|-----|
| Рисунок 6.18 – данные дополнительного исследования гигиенических индексов и биохимических показателей до начала лечения пациента К. | 172 |
| Рисунок 6.19 – Пациент К., 58 лет. Отпечаток фотографии полости рта после снятия ортопедических конструкций на верхней (а) и нижней (б) челюсти | 174 |
| Рисунок 6.20 – данные дополнительного исследования гигиенических индексов и биохимических показателей до начала лечения пациента К. через 7 суток после начала терапии | 174 |
| Рисунок 6.21 – данные дополнительного исследования гигиенических индексов и микробиологических показателей до начала лечения пациента К. через 16 месяцев после начала терапии | 175 |
| Рисунок 6.22 – Пациент К. Вид в полости рта после протезирования и проведенного лечения | 175 |
| Рисунок 6.23 – Ортопантограммы пациентки В., 38 лет до (а) и после (б, в) проведенного лечения (основная группа) | 176 |
| Рисунок 6.24 – Ортопантограммы пациентки С., 45 лет до (а) и после (б) проведенного лечения (контрольная группа) | 177 |
| Рисунок 6.25 – Динамика изменения индекса обнажения корня (Goldberg, 1976) у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от терапии | 178 |
| Рисунок 6.26 – Динамика изменения индекса деструкции костной ткани (Fuch, 1985) у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от терапии | 178 |

ПРИЛОЖЕНИЯ

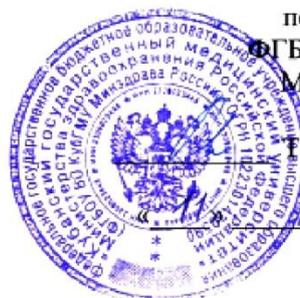
Приложение А

Акты об использовании предложений

УТВЕРЖДАЮ
Проректор
по учебной работе
ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

Т.В. Гайворонская

2023 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «Оригинальный лечебно-профилактический комплекс терапии хронического генерализованного пародонтита».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: докторская диссертация «Патогенетические основы терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта различной степени тяжести (экспериментально-клиническое исследование)».

Исполнитель: соискатель кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Быкова Наталья Ильинична.

Научный руководитель: заведующий кафедрой стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России С.В. Сирак.

Дата использования предложения: с марта 2023 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре стоматологии общей практики со студентами в рамках дисциплины «Терапевтическая стоматология».

Зав. кафедрой
терапевтической стоматологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент

А.А. Адамчик

Автор предложения

Н.И. Быкова

УТВЕРЖДАЮ
Проректор
по учебной работе
ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России



Т.В. Гайворонская

10 _____ 2023 г.

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «Оригинальный лечебно-профилактический комплекс терапии хронического генерализованного пародонтита».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: докторская диссертация «Патогенетические основы терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта различной степени тяжести (экспериментально-клиническое исследование)».

Исполнитель: соискатель кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Быкова Наталья Ильинична.

Научный руководитель: заведующий кафедрой стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России С.В. Сирак.

Дата использования предложения: с февраля 2023 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре стоматологии общей практики со студентами в рамках дисциплины «Профилактика и коммунальная стоматология».

Зав. кафедрой
стоматологии общей практики
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент

А.В. Арутюнов

Автор предложения

Н.И. Быкова



АКТ
об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «Оригинальный лечебно-профилактический комплекс терапии хронического генерализованного пародонтита».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: докторская диссертация «Патогенетические основы терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта различной степени тяжести (экспериментально-клиническое исследование)».

Исполнитель: соискатель кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Быкова Наталья Ильинична.

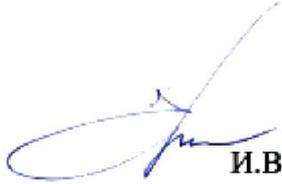
Научный руководитель: заведующий кафедрой стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России С.В. Сирак.

Дата использования предложения: с сентября 2023 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Использование материалов работы для лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести.

Заместитель главного врача
 по медицинской части


 И.В. Еричев

Автор предложения


 Н.И. Быкова

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач
ГБУЗ «ККСП»



С.А. Коровашкин

2023 г.

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «Оригинальный лечебно-профилактический комплекс терапии хронического генерализованного пародонтита».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: докторская диссертация «Патогенетические основы терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта различной степени тяжести (экспериментально-клиническое исследование)».

Исполнитель: соискатель кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Быкова Наталья Ильинична.

Научный руководитель: заведующий кафедрой стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России С.В. Сирак.

Дата использования предложения: с сентября 2023 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Использование материалов работы для лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести.

Заместитель главного врача
по медицинской части

 И.Е. Стефанов

Автор предложения

 Н.И. Быкова

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по учебной деятельности
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Ходжаян Анна Борисовна

«20» 07 2024 г.

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «Оригинальный лечебно-профилактический комплекс терапии хронического генерализованного пародонтита».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: докторская диссертация «Патогенетические основы терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта различной степени тяжести (экспериментально-клиническое исследование)».

Исполнитель: соискатель кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Быкова Наталья Ильинична.

Научный руководитель: заведующий кафедрой стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России С.В. Сирак.

Дата использования предложения: с февраля 2023 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре стоматологии с ординаторами в рамках дисциплины «Терапевтическая стоматология».

Зав. кафедрой стоматологии
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

С.В.Сирак

Автор предложения

Н.И. Быкова

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

ГБУЗ СК "Городская стоматологическая поликлиника №1" г. Ставрополя,

доктор медицинских наук, профессор

Порфирядис Михаил Павлович



» 01 _____ 2024 г.

АКТ**об использовании предложения в лечебном процессе**

Наименование предложения: «Оригинальный лечебно-профилактический комплекс терапии хронического генерализованного пародонтита».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: докторская диссертация «Патогенетические основы терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта различной степени тяжести (экспериментально-клиническое исследование)».

Исполнитель: соискатель кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Быкова Наталья Ильинична.

Научный руководитель: заведующий кафедрой стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России С.В. Сирак.

Дата использования предложения: с сентября 2023 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Использование материалов работы для лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести.

Заместитель главного врача
по медицинской части

Потапова Валентина Михайловна

Автор предложения

Быкова Наталья Ильинична

Патенты на изобретения

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2703530

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ГЕЛЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И
ПРОФИЛАКТИКИ ПАРОДОНТИТА

Патентообладатели: *Сирак Сергей Владимирович (RU), Щетинин Евгений Вячеславович (RU), Быкова Наталья Ильинична (RU), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2017135878

Приоритет изобретения 09 октября 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 21 октября 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 09 октября 2037 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2676658

СПОСОБ СОЗДАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
МОДЕЛИ ОСТЕОПОРОЗА

Патентообладатели: *Сирак Сергей Владимирович (RU), Щетинин Евгений Вячеславович (RU), Быкова Наталья Ильинична (RU), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2017135880

Приоритет изобретения 09 октября 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 09 января 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 09 октября 2037 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2676649

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
МОДЕЛИ ПАРОДОНТИТА

Патентообладатели: *Сирак Сергей Владимирович (RU), Щетинин Евгений Вячеславович (RU), Быкова Наталья Ильинична (RU), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2017135879

Приоритет изобретения 09 октября 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 09 января 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 09 октября 2037 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 182498

**СТРЕСС-ИНДУЦИРУЮЩЕЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ
ФОРМИРОВАНИЯ НЕФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ
ОККЛЮЗИИ ЧЕЛЮСТЕЙ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ЖИВОТНОГО**

Патентообладатели: *Сирак Сергей Владимирович (RU), Щетинин Евгений Вячеславович (RU), Петросян Григорий Григорьевич (RU), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2018103520

Приоритет полезной модели 30 января 2018 г.

Дата государственной регистрации в
Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации 21 августа 2018 г.

Срок действия исключительного права
на полезную модель истекает 30 января 2028 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 179972

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ФРЕЗА ДЛЯ БОРМАШИНЫ

Патентообладатели: *Сирак Сергей Владимирович (RU), Щетинин Евгений Вячеславович (RU), Петросян Григорий Григорьевич (RU), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ (RU)*

Авторы: *Сирак Сергей Владимирович (RU), Щетинин Евгений Вячеславович (RU), Петросян Григорий Григорьевич (RU), Вафиади Аксинья Антоновна (RU), Быкова Наталья Ильинична (RU)*

Заявка № 2018102467

Приоритет полезной модели 22 января 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 29 мая 2018 г.

Срок действия исключительного права

на полезную модель истекает 22 января 2028 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев