

На правах рукописи

БЫКОВА
Наталья Ильинична

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

3.1.7. Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Краснодар – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Сирак Сергей Владимирович.

Официальные оппоненты:

Копецкий Игорь Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, заведующий кафедрой;

Амхадова Малкан Абдрашидовна, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», кафедра хирургической стоматологии и имплантологии факультета усовершенствования врачей, заведующая кафедрой;

Гилева Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, заведующая кафедрой.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 17 сентября 2024 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 262-50-18).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук,
профессор



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 диа-

гностики, 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 остеотропного 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. Сесого, 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 хронического генерализованного пародонтита 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 отдаленные 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 иммуотропной 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 внутриклеточных 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 клинико-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 персонализированной медицины, а также современных методов научного прогнозирования, основанных на целевом междисциплинарном интегративном подходе в оригинальном дизайне. При формировании групп экспериментальных исследований, 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 собственно 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 остеоинтеграции 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 Linksgant, 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 стоматологического профиля Кубанского государственного медицинского университета, гистологии, стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета. Результаты исследования внедрены и используются в стоматологических медицинских организациях Краснодарского края, внедрены в практику и учебный процесс в ООО НПО «Институт экспериментальной медицины и новых образовательных технологий».

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.

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 реко-

мендации, 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальные исследования. Экспериментальные исследования проведены на базе 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 Кубанского государственного медицинского университетов.

Все эксперименты выполнены в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009), Международными принципами Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011). Получено положительное заключение этического комитета КубГМУ (протокол №126 от 05.10.2023 г.)

Разработка экспериментальной модели пародонтита у крыс. При создании экспериментальной модели пародонтита все животные (белые лабораторные крысы) разделены на 5 групп: 3 основные (по 30 животных в каждой), контрольную (интактные животные, 20 крыс) и группу сравнения (30 животных).

В основной группе брали 60 особей половозрелых крыс (по 20 особей в каждой группе). Под внутрибрюшинным тиопенталовым наркозом, производимым каждому животному в дозе 0,1 мл 5 % тиопентала натрия на 100 грамм веса, создавали дисбактериоз ротовой полости путем внутримышечного введения линкомицина гидрохлорида дозой 30 мг 100 грамм веса животного. Затем проводили ограниченное поражение десен и тканей преддверия рта с помощью аппликации суспензии пчелиного яда в дозе от 2 до 5 мг на 100 грамм веса животного (рисунок 1).

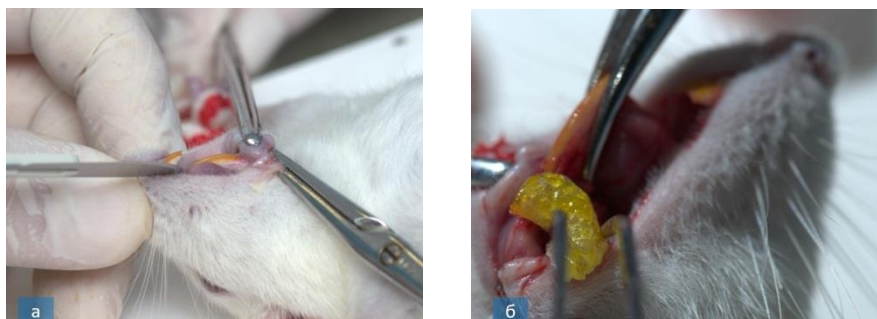


Рисунок 1 – На этапах экспериментального моделирования пародонтита у крыс:
а – подготовка участка преддверия рта между нижней губой и резцами нижней челюсти;
б – аппликация суспензии пчелиного яда

Далее животных помещали в общую клетку при площади 0,018 м² на особь. В течение всего времени моделирования к стандартному рациону питания каждой кры-

сы добавляли подсолнечное масло в количестве 2 мл ежедневно, которое предварительно нагревали в течение 12–24 часов до достижения перекисного числа выше 20–40 ед. (в присутствии 2 % сульфата меди).

При моделировании экспериментального пародонтита тяжелой степени тяжести у крыс использовали схему, описанную выше, но с дополнительной внутримышечной инъекцией хлористого аммония в количестве 5 мг на 100 г веса животного однократно в течение семи суток.

Экспериментальная оценка 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. 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®, Sigmel, 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®, Sigmel, 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®, Sigmel, 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.

Разработка экспериментальной модели пародонтита у овец. Для создания экспериментальной модели пародонтита отобрано 8 взрослых овец Северо-Кавказской породы, разделенных на 2 равные группы (по 4 животных в каждой): основную и контрольную. Для формирования модели экспериментального пародонтита у овец в основной группе животным вводили внутримышечно метилурацил в дозе 60 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4 недель. Локальное поражение десен и тканей преддверия рта проводили с помощью аппликаций суспензии пчелиного яда в дозе 2 мг на килограмм веса животного. Каждому животному проведено по 5 аппликаций с интервалом 5 суток. Зубоальвеолярные сегменты (блоки) удаляли под общим наркозом (Zoletil-50) в сроки 2, 14 и 60 суток после начала исследования.

Разработка экспериментальной модели остеопороза у овец. Исследование проведено на 14 взрослых овцах Северо-Кавказской породы. Животных разделили на основную (10 животных) и контрольную (4 животных) группы. В основной группе под общим наркозом (Zoletil 50) выполняли двухстороннюю овариэктомию, начиная со второго дня после операции в течение 3 месяцев проводили внутримышечные инъекции дексаметазона по 12 мг на 1 кг массы животного по 6 инъекций в неделю. В контрольной группе под общим наркозом (Zoletil 50) выполняли одностороннюю овариэктомию, затем через 3 дня производили инъекции гидрокортизона по методике прототипа: 1, 14 день 0,1 мл (мг); 2, 3, 12, 13 дни – 0,2 мл (мг); 4–11 дни 0,3 мл (мг). Экспериментальную модель считали окончательно сформированной при плотности костной ткани нижней челюсти ниже 750 ЕД по шкале Хаунсфилда.

Лабораторные исследования. Для исследования кальций-фосфорного обмена определяли суточную экскрецию кальция и фосфора с мочой. Содержание кальция определяли в суточной моче методом Гринблатта и Хартмана. Определение неорганического фосфора в суточной моче проводили по методу О.А. Боданского (1978).

Определение неорганического фосфора в сыворотке крови проводили с ванадомолибденовым реактивом по Пулсу в модификации В.Ф. Коромылова 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 показателей клеточного и гуморального иммунитета у экспериментальных животных проводили сразу после моделирования патологии и после 30-дневного лечения с использованием ИГ и ГГХС. Использовали иммуногистохимический метод, модифицированный для исследования биоптатов слизистой оболочки и тканей пародонта.

Изучали экспрессию CD3, CD4, CD8, CD20, CD16 и CD56-антигенов иммунных клеток и цепей Т-клеточного рецептора лимфоцитов слизистой оболочки тканей пародонта в качестве субпопуляционных маркеров иммунных клеток 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).

Определение субпопуляционных маркеров иммунных клеток слизистой оболочки проводили непрямым биотин-экстравидин-пероксидазным методом (G.S. Wood и R. Warnke, 1981). Для дополнительной блокировки эндогенной пероксидазы использовали 6 % раствор перекиси водорода. Окраску срезов проводили гематоксилином и эозином, по Акимченко и Массону (рисунок 2).

Для выявления антигенов в клетках тканей проводили ИГХ с использованием антител: моноклональные мышиные 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.

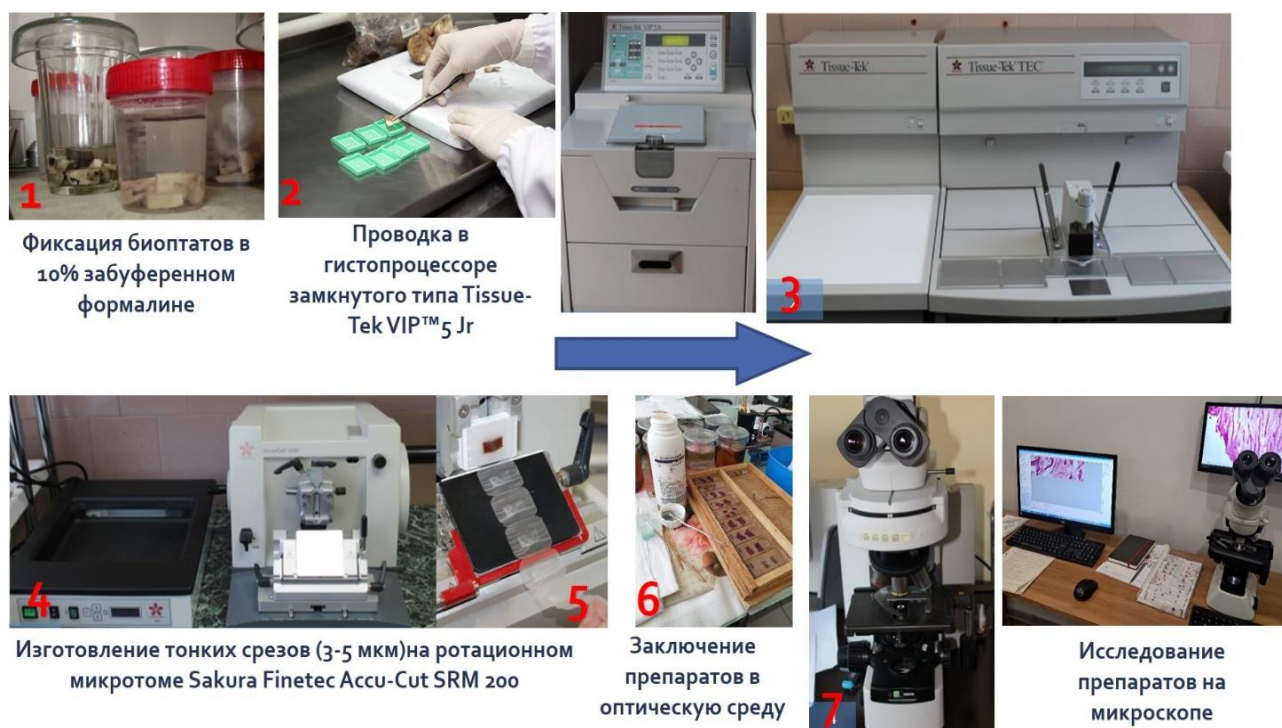


Рисунок 2 – На этапах гистологического исследования

Определение уровня цитокинов осуществляли с помощью метода иммуноферментного анализа с учетом представительства каждой группы иммунокомпетентных клеток, а также наличия ферментов – маркеров воспаления (рисунок 3).



Рисунок 3 – Схема исследуемого клеточного состава, ферментов и сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта

Микроскопическое изучение срезов производили на цифровом микроскопе Olympus BX45. Для морфометрических исследований использовали программу Видео-Тест-Морфология 5.1 для Windows.

Клинические исследования. Все клинические исследования проводились на базе Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Исследования проведены в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации ВМА (Форталева, 2013) и Федеральном законе Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Перед включением испытуемых лиц в исследование они получали все необходимую информацию, включающую суть работы, цели и задачи, возможные риски. Включение конкретного больного или относительно здорового добровольца в контрольную группу производилось только после получения добровольного информированного согласия участия в исследовании. Получено положительное заключение этического комитета КубГМУ (протокол № 126 от 05.10.2023 г.).

Клинические исследования проведены у 154 пациентов (118 – основная группа и 36 – контрольная) с пародонтитом различной степени тяжести, в возрасте от 22 до 67 лет, из них 51,3% мужчин и 48,7% женщин. Обследование больных проводилось по стандартной схеме, включая сбор жалоб и анамнеза, выявления сопутствующей патологии (рисунок 4). Все полученные данные фиксировались в специальных картах больных, 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 больных 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).

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



Рисунок 4 – Пациент С., 57 лет. Вид полости рта до начала лечения (а); пациент К., 27 лет. Вид в полости рта до начала лечения

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.

В ходе исследования использованы 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 СРITN и СРI, йодное число Свракова (1962), индексы кровоточивости десневой борозды (SBI), по Muhlemann и Son (1971) в модификации Cowell (1975) и десневых сосочков (РВI) по Saxer и Muhlemann (1971). Кроме этого, использовались 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).

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 в области очага деструкции, толщину стенок корней зубов, состояние костных стенок альвеолярного отростка, межальвеолярных перегородок и трабекулярный рисунок альвеолярной кости челюсти.

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). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Различий между группами устанавливали с помощью вычисления критерия Краскела-Уоллиса (который представляет собой непараметрическую альтернативу одномерному дисперсионному анализу). Взаимоотношения между показателями определяли с помощью непараметрического корреляционного анализа с расчетом r-критерия Спирмена. Для статистического обобщения полученного материала использовали кластерный, дисперсионный и факторный анализы программы (STATISTICA-2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты экспериментальных и опытно-конструкторских исследований. В результате экспериментальной и опытно-конструкторской работы разработан новый способ получения модели пародонтита (патент РФ на изобретение № 2676649). Разработанный способ отличается простотой выполнения, хорошей выживаемостью подопытных животных, достоверностью патологического воспалительного процесса тканей пародонта, сходного по патоморфологическим проявлениям с пародонтитом у человека. Результаты электронно-микроскопических исследований, проведенных в ходе выполнения опытно-конструкторской работы по формированию экспериментальной модели пародонтита, подтвердили возможность эффективного воспроизведения воспаления тканей пародонта (рисунок 5).

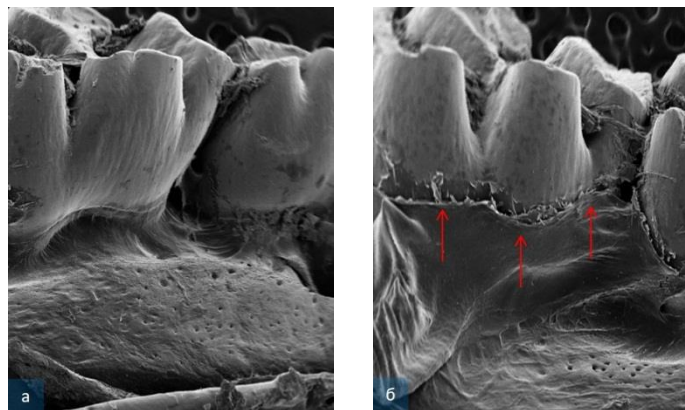


Рисунок 5 – Результаты электронно-микроскопических исследований до (а) и после формирования экспериментальной модели пародонтита (б) у крыс (стрелками отмечены очаги разрушения зубоальвеолярного прикрепления и межзубной костной перегородки)

Также разработан способ создания экспериментальной модели остеопороза (патент РФ на изобретение № 2676658). В результате проведенного исследования получена экспериментальная модель остеопороза, наиболее пригодная для исследований в области стоматологии для изучения особенностей действия фармакологических препаратов условиях остеопороза. Разработанные экспериментальные модели лишены недостатков моделей, разработанных ранее, 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. Разработанные 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.

Кроме этого, разработано инновационное стресс-индуцирующее устройство для эффективного воспроизведения неинвазивной экспериментальной нефизиологической окклюзии и воспаления тканей пародонта (патент РФ на изобретение № 183498) без ущерба для жизнедеятельности и свободе передвижения животного, позволяющее многократно использовать его в экспериментальных условиях в течение продолжительного времени для всестороннего изучения патологических изменений, происходящих как на местном (непосредственно в тканях пародонта), так и общем уровне (в организме) при нарушении физиологической окклюзии.

Разработан новый хирургический инструмент для опытно-конструкторских и экспериментальных исследований – хирургическая фреза для бормашины (патент РФ на изобретение № 179972).

Разработанная хирургическая фреза для бормашины обеспечивает равномерное удаление кортикальной костной пластинки челюсти для эффективного доступа к под-

лежащим структурам без повреждения окружающих тканей, позволяя сводить операционную травму экспериментального животного к минимуму в полном соответствии с требованиями 3R (рисунок 6).

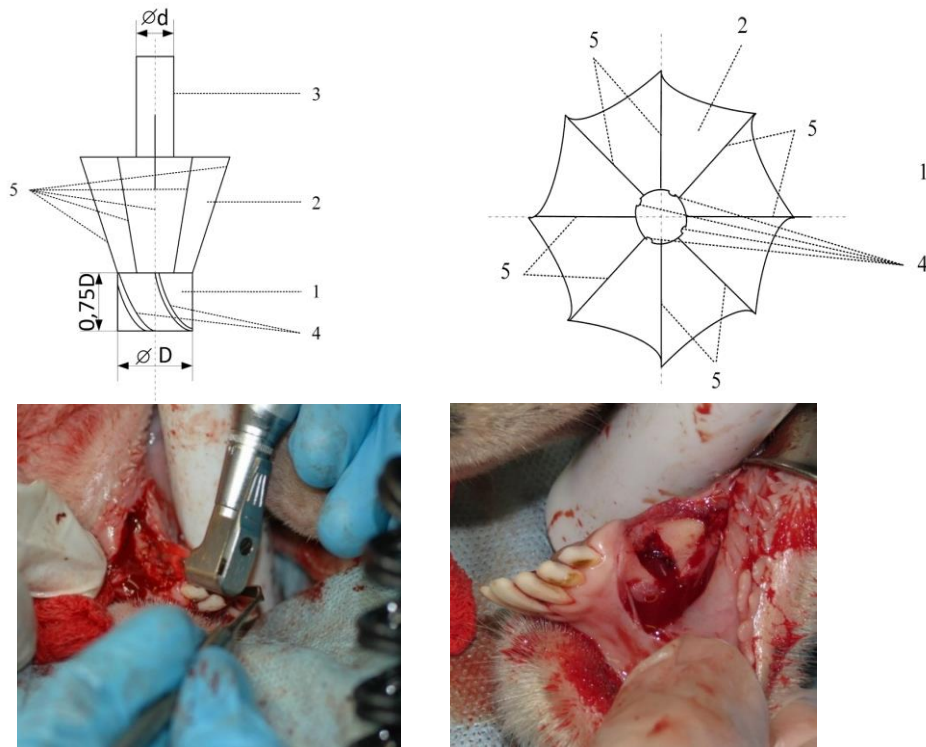


Рисунок 6 – Разработанная хирургическая фреза для бормашины (рисунки сверху) и ее применение на этапе экспериментального моделирования патологии (рисунки снизу)

В ходе опытно-конструкторских исследований разработан стоматологический гель для лечения и профилактики пародонтита (патент РФ на изобретение № 2703530) на основе антиоксиданта «Мелаксена», анестезина, сока коланхоэ и крапивы двудомной, глюкозамина гидрохлорида, диметилсульфоксида, сплава полиэтиленоксидов ПЭО-400 и ПЭО-4000 в смеси с глицерином, обеспечивающий биодоступность лекарственных веществ в ткани пародонта 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 (рисунок 7).



Рисунок 7 – Отпечатки фотографий рта пациентки К. Гипертрофия, отек и кровоточивость межзубных сосочков при прикосновении (а, б, в), нанесение разработанного геля (г)

Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований. Как показали результаты гистологического и иммуногистохимического исследования, для начального уровня развития ХГП (ХГПЛСТ) свойственно увеличение антигенной нагрузки на антигенпрезентирующее звено клеток эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки, что соответствует этапу индукции иммунного ответа. В клетках глубокого шиповатого слоя отмечена частичная деструкция митохондрий и просветление их матрикса, расширение профилей эндоплазматического ретикулума, увеличение количества тонофибрил, нейтрофильных гранулоцитов, элементов микрофлоры, которые размещались в расширенных межэпителиальных пространствах. Базальная мембрана на всем протяжении являлась неравномерно разрыхленной, отечной, между базальной мембраной и базальными эпителиоцитами повреждались сложные десмосомальные контакты, вследствие чего образовывались различных размеров пространства, заполненные веществом умеренной электронной плотности (рисунок 8).

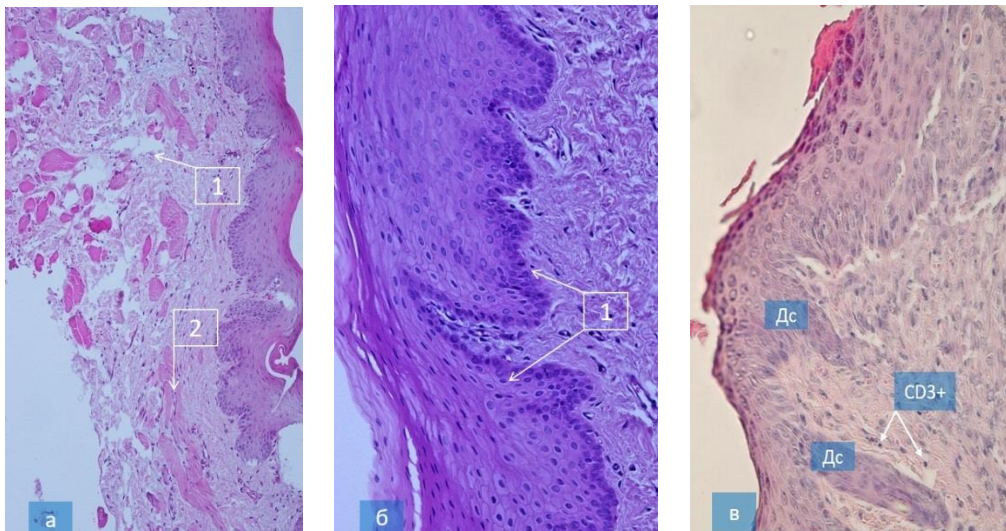


Рисунок 8 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа). а – спонгиоз шиповатого слоя эпителиоцитов (1), накопление жидкости в межклеточных промежутках (2); б – круглоклеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки (1). Криостатный срез; окраска гематоксилином и эозином. Ок. 15, об. 60; в – локализация CD3+ клеток в базальном и близлежащих шиповатых рядах эпителиоцитов, а также в центре шиповатого слоя десневого сосочка (Дс). Криостатный срез; мкАТ1-CD3; проявка – АЭЖ; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 15, об. 60

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.

Результаты иммунологических исследований позволили установить особенности локальных количественных и качественных изменений иммуноцитов при сравнении с препаратами животных интактной группы. Так, установлена существенная взаимосвязь между морфологической структурой исследуемых тканей, содержанием и расположением определенных популяций иммуноцитов, а также сенсibilизацией периферических лимфоцитов антигенами тканей пародонта. Как показали результаты проведенного кор-

реляционного анализа, при легкой степени тяжести ХГП коррелятивные связи отражают закономерное размещение скоплений CD3+ клеток при отслаивании поверхности эпителия (рисунок 9).

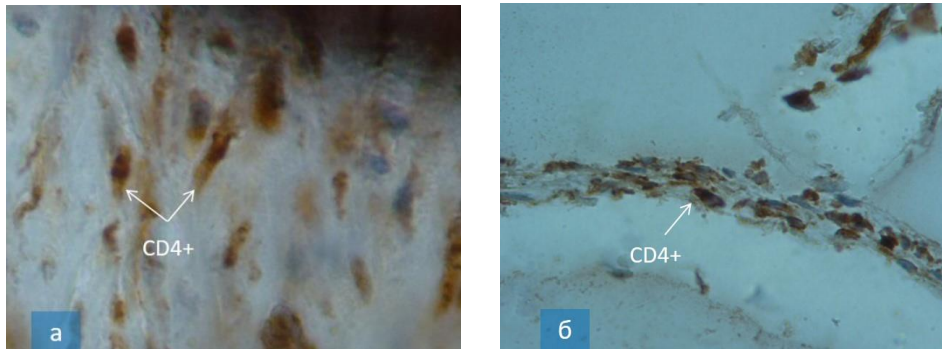


Рисунок 9 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, первая группа): а – отростчатые Т-клетки хелперы; б – CD4+ клетки продолговатой формы, располагающиеся в линию под базальной мембраной. Криостатный срез; мкАТ1-CD4; проявка – АЭК; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60

В относительно редких случаях акантолиз и инфильтрация собственно слизистой CD3+ клетками оказывается не столь значительна (не смотря на тот факт, что количество этих клеток при легкой степени тяжести ХГП достоверно повышалось). Спонгиоз эпителия достоверно ($R = -0,89328$, $p = 0,05916$) связан с уменьшением числа CD4+ клеток собственно слизистой. Кроме того, при легкой степени тяжести ХГП корреляционные взаимоотношения между количественными показателями иммуноцитов, которые установлены ранее для интактной слизистой, в первой группе не выявлялись. Следовательно, при легкой степени тяжести ХГП наблюдался существенный рост силы взаимосвязи между морфологической структурой тканей десен и содержанием/расположением определенных популяций иммуноцитов.

Гистологическое исследование особенностей исследуемых препаратов животных со средней степенью тяжести ХГП показало на проявления дистрофических изменений эпителия десны. Исследование выявило явление вакуольной дистрофии различной интенсивности во всех исследованных препаратах (100 %). 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).

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

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 1.

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. Однако, установлено не только отсут-

ствии отростков у ЕК-клеток при ороговении эпителия, но и менее интенсивная гидропическая дистрофия.

Таблица 1 – 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 $p \leq 0,05$.

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 1). 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 ($R = 0,489$, $p = 0,064$).

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.

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.

При анализируемой ХГП тяжелой степени CD4+ клетки в части биоптатов были неправильной и/или вытянутой формы (рисунок 10), 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 десны установлено статистически достоверное снижение числа CD4+ плазматических клеток по сравнению с биоптатами интактной слизистой, а также биоптатами, полученными от животных с легкой и средней степенью тяжести ХГП.

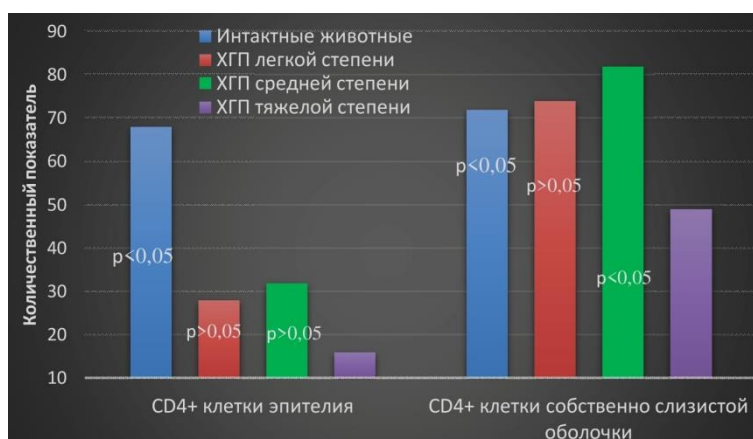


Рисунок 10 – Динамика CD4+ клеток десны при ХГП тяжелой степени (количественный показатель выражается в сумме рангов)

Как показали результаты анализа биоптатов десны при ХГП тяжелой степени, крупные CD8+ клетки локализовались в базальном слое, а также в близлежащих слоях (рисунок 11 – а). Многочисленные группы этих клеток локализовались преимущественно в базальных зонах слизистой, часто в местах ее повреждения (рисунок 11 – 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, доходящие числом до 15–25 клеток.

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 собственной слизистой отрицательно ($R = -0,744$; $p = 0,063$), что совпадает с тенденцией выявленного снижения количества

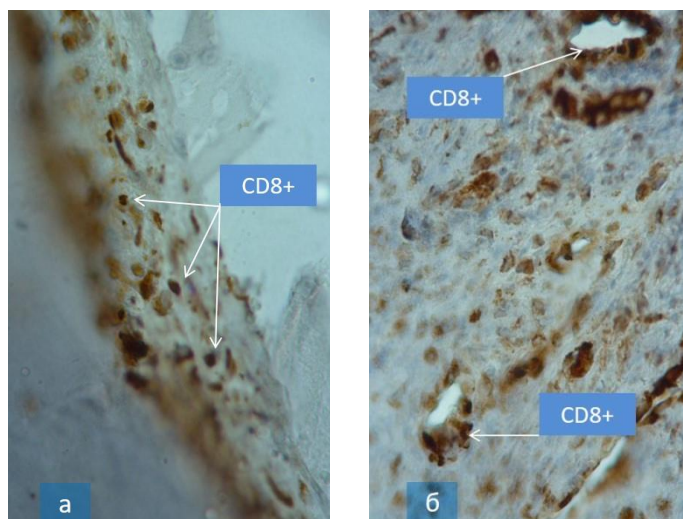


Рисунок 11 – Микрофотография фрагмента десневого сосочка (хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, третья группа): а – крупные CD8+ клетки; б – скопления CD8+ клеток в участках нарушения целостности эпителия. Криостатный срез; мкАТ1-CD8; проявка – АЭЖ; контрастирование – кислый гемалаун по П. Майеру. Ок. 20, об. 60

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 ($R = 0,962$; $p = 0,76$) (таблица 2).

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).

Таблица 2 – 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 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.

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 выявлен 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 отросчатой 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.

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.

Результаты проведенных исследований по определению иммунного статуса животных с экспериментальным пародонтитом различной тяжести позволили установить существенную взаимосвязь между морфологической структурой исследуемых тканей, содержанием и расположением определенных популяций иммуноцитов, а также сенсбилизацией 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 антигенпрезентирующего звена локального иммунитета, а также основного эффекторного 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, активизирует и мобилизует макрофаги, ограничивает выход цитокинов воспаления (интер-

лейкины и ФНО), способствует индукции α - и β -интерферонов, существенно повышает общую резистентность организма по отношению к инфекциям, вызванным вирусами, бактериями и грибами.

Результаты клинических и лабораторных исследований. 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, составивших 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 с 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.

Индекс гигиены по Федорову-Володкиной составлял от 1,25 до 1,75, что соответствует хорошему и удовлетворительному состоянию соответственно. Потеря зубодесневого прикрепления подтверждена положительной формалиновой пробой, что послужило дифференциально-диагностическим критерием пародонтита у этой группы обследованных. Глубина пародонтальных карманов – 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 легкой степени тяжести ХГП.

При рентгенологическом обследовании в области фронтальных 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. Индекс обнажения корня (ИОК) по Goldberg (1976) составил 1,8 баллов.

В основной группе 47 (30,5 %) пациентов, которые составили вторую подгруппу (со средней степенью ХГП), жалобы предъявлялись на кровоточивость десен при приеме пищи и чистке зубов, 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.

При объективном обследовании пациентов второй подгруппы основной группы у всех отмечались явления диффузного катарального гингивита: десневой край и межзубные сосочки являлись гиперемизированными, 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 фронтальных 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 % больных (38 пациентов из 47) обнаружены пародонтальные 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% больных 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, 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 соответствует средней степени ХГП.

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 средней степени тяжести ХГП.

На рентгенологических снимках в области фронтальных 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 средней степени ХГП. Индекс обнажения корня (ИОК) по Goldberg (1976) составил 2,7 балла, индекс степени деструкции костной ткани (Fuch, 1982) составил 3,5 балла.

В основной группе 50 (32,5%) пациентов, которые составили третью подгруппу (с тяжелой степенью ХГП), 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 вершины и являлись уменьшенными по длине. У пациентов отмечали обнажение шеек зубов, в области бифуркаций корней зубов верхней и нижней челюсти. Наблюдалось наличие пародонтальных 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 тяжелой степени тяжести ХГП.

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 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 больных с легкой и средней степенью тяжести генерализованного пародонтита (рисунок 12).

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 пациентов 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 пациентов) третьей подгруппы основной группы, имеющих тяжелую степень ХГП против 58,3 % (у 7 из 12 больных) в третьей подгруппе контрольной группы (диагноз – ХГПТСТ).

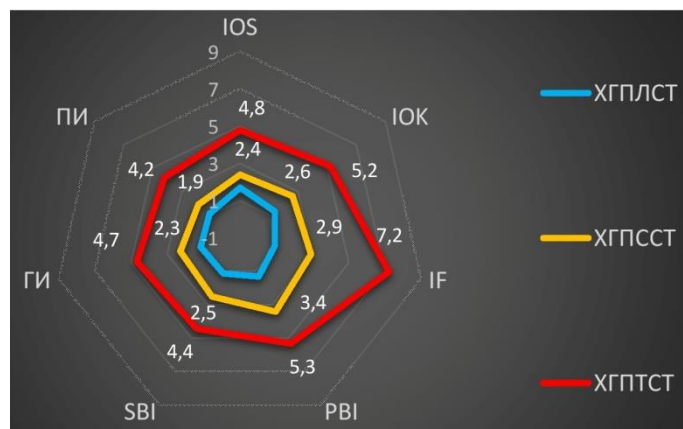


Рисунок 12 – Сравнительные результаты лечения генерализованного пародонтита различной степени тяжести в ближайшие сроки (1 месяц) у больных основной группы

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.

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 генерализованным пародонтитом, страдающих средней степенью тяжести на несколько посещений по сравнению с основной группой, а у лиц, страдающих тяжелой степенью ХГП – многократно. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что назначение иммуномодулятора Гепон в виде орошения слизистой оболочки в дополнение к традиционной терапии больным 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 (РБИ) по Saxer и Muhlemann (1971) соответствовали критериям здорового пародонта только в основной группе пациентов. 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 те-

чение всего курса остеотропной терапии (при ХГПЛСТ) и дополнительного приема 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) больным 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, поскольку 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 ос-

новной 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 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.

Через 3 месяца после начала терапии, у пациентов с ХГПССТ в основной группе 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 достигнуть более значимой и статистически достоверной нормализации со стороны показателей, характеризующих состояние 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 положительное влияние на продукцию кальций регулирующих гормонов – кальцитриола и кальцитонина.

Так, у пациентов с ХГПССТ основной группы к концу лечения содержание выше-названных 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.

Таким образом, получены новые данные об эффективности РКТ у пациентов с мало-выраженной (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 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 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.

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.

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 тканей, 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 13).

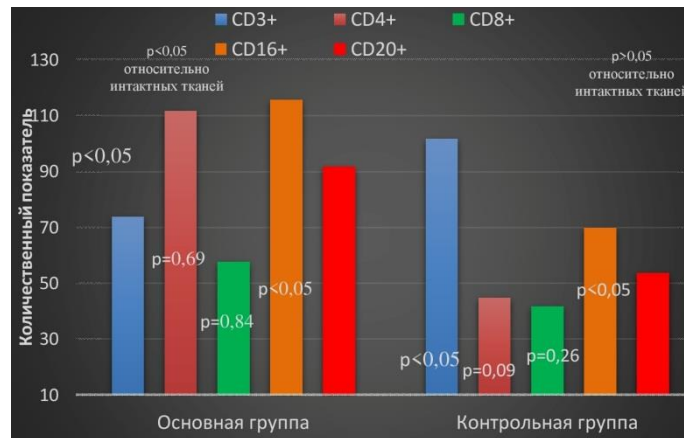


Рисунок 13 – Динамика CD+ клеток десен у пациентов с ХГПССТ в контрольной и основной группах до и после лечения (количественный показатель выражается в сумме рангов)

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 NK-клеток, особенно при лечении ХГПТСТ (рисунок 14).

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, $R = -0,89392$.

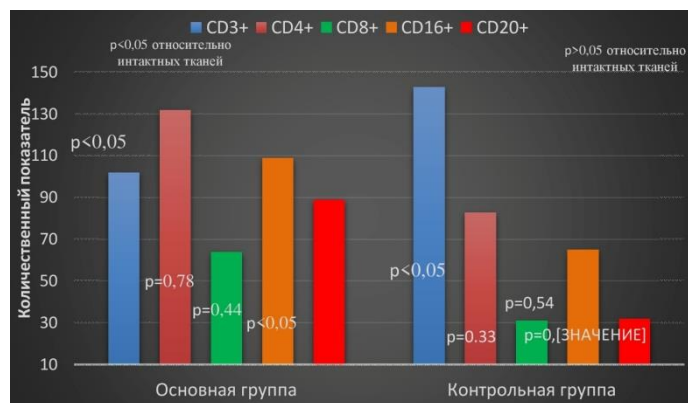


Рисунок 14 – Динамика CD+ клеток десен у пациентов с ХГПТСТ контрольной и основной группах до и после лечения (количественный показатель выражается в сумме рангов)

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.

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 клинико-рентгенологической стабильности у большинства (100 %) пациентов основной группы наблюдения с ХГПЛСТ и ХГПССТ и у 84 % больных 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 больных с ХГПТСТ, где у 16% пациентов наблюдался рецидив заболевания (таблица 3).

Таблица 3 – Значение тестов состояния пародонта у пациентов 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	1,06 ± 0,02	9,48 ± 0,02*	0,86 ± 0,02	3,91 ± 0,3

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

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 % больных 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 (рисунок 15).

На ортопантомограммах больных ХГПЛС основной группы рентгенологическое состояние костных тканей пародонта через 12 месяцев после начала терапии в 99,3 % случаях выявлены положительные структурные изменения (уменьшение или исчезнове-

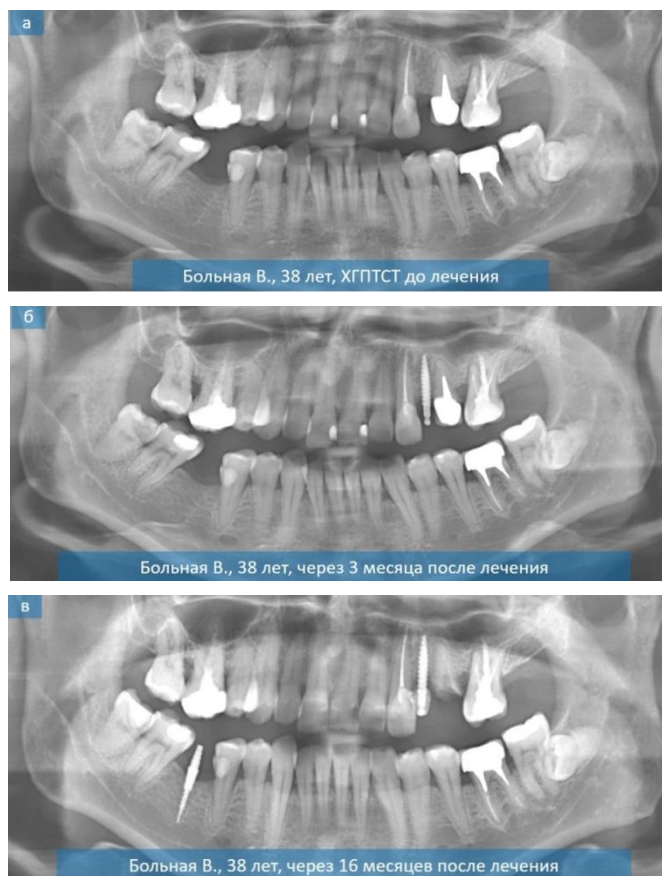


Рисунок 15 – Ортопантомограммы пациента В., 38 лет до (а) и после (б, в) проведенного лечения (основная группа)

ние очагов остеопороза в области межзубных альвеолярных перегородок). У 88,4 % пациентов с ХГПТСТ 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 (рисунок 16).

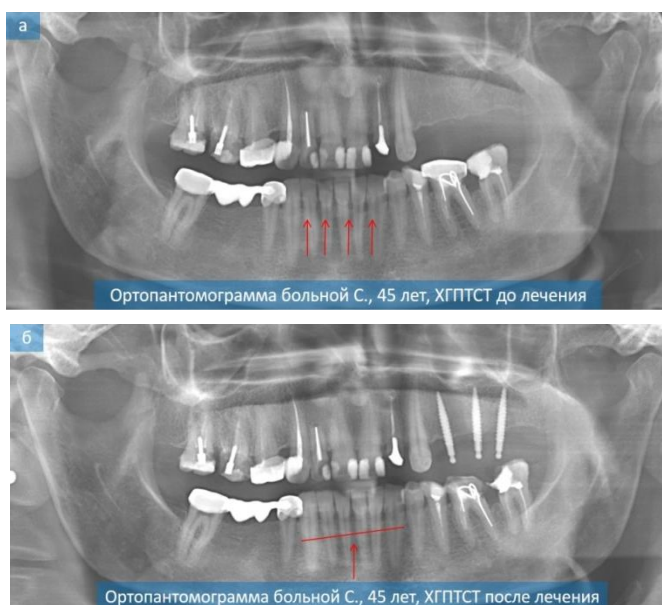


Рисунок 16 – Ортопантомограммы пациента С., 45 лет до (а) и после (б) проведенного лечения (контрольная группа)

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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 адекватной тяжести заболевания терапии (как в случае с ХГПТСТ) приводит к дополнительной альтерации периодонта с повышением уровня локальных продуктов воспаления, дегенеративно измененных компонентов тканей, сосредоточенных в костной ткани вокруг периодонтальной щели, где она еще сохранена, что является патогенетическим механизмом запуска всего комплекса эффекторных реакций, учитывая постоянную наличие пародонтопатогенной инфекции, как важного условия развития аутоиммунного ответа.

Использование предлагаемых комбинаций иммуномодулирующих и остеотропных препаратов при индивидуальном, строго дифференцированном лечении генерализованного пародонтита весьма перспективно для достижения полной нормализации процессов 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 рарефикации 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 нали-

чия/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 пациентам хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести в комплексе клинических методов обследования целесообразно использовать процен-

ный 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 ХГПЛСТ 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 полно-

ценного 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 сенсбилизацией 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в журналах РИНЦ

1. Оценка эффективности зубных паст "PresiDENT" в терапии катарального гингивита у детей / В.В. Волобуев, Е.А. Фарапонова, **Н.И. Быкова**, О.В. Гуленко // Научный альманах. – 2015. – №8 (10). – С. 935–939.
2. Перспективы использования ротовой жидкости для неинвазивной диагностики и мониторинга метаболического статуса ротовой жидкости при стоматологической патологии / К.И. Мелконян, К.А. Попов, **Н.И. Быкова** [и др.] // Аллергология и иммунология. Материалы XXI Всемирного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 123.
3. Цитологические показатели гигиены протезного ложа у больных со стоматитом зубного ряда / Э.А. Дегтярь, И.М. Быков, А.Г. Сирак, **Н.И. Быкова** // Аллергология и иммунология. Материалы XXI Всемирного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 306.
4. Эффективность гигиенических средств в комплексной терапии гингивита у детей / В.В. Волобуев, О.В. Гуленко, **Н.И. Быкова**, Е.А. Фарапонова // В сборнике: Новые направления модернизации педагогического образования в формировании здорового образа жизни и безопасности жизнедеятельности Материалы IV региональной научно-практической конференции Южного Федерального округа. – 2016. – С. 73–78.
5. **Быкова, Н.И.** Качественное определение состава микробных ассоциаций при обострении хронического периодонтита и субпериодонтальном абсцессе / **Н.И. Быкова** // Научный альманах. – 2016. – № 12–2(26). – С. 235–241.
6. **Быкова, Н.И.** Исследование регенераторного потенциала тканей пародонта при механической травме в эксперименте на животных / **Н.И. Быкова**, В.А. Григорян, А.В. Одольский // Научный альманах. – 2016. – № 12–2(26). – С. 242–249.
7. **Быкова, Н.И.** Клиническая оценка тканей пародонта после протезирования металлокерамическими конструкциями на дентальных имплантатах / **Н.И. Быкова** // Научный альманах. – 2016. – № 12–2(26). – С. 250–256.
8. Григорян, В.А. Некоторые показатели гомеостаза и биоциноза полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта / В.А. Григорян, **Н.И. Быкова** // Научный альманах. – 2016. – № 12–2(26). – С. 264–270.
9. Григорян, В.А. Цитологические особенности лечебно-профилактических мероприятий при воспалении тканей пародонта / В.А. Григорян, **Н.И. Быкова** // Научный альманах. – 2016. – № 12–2(26). – С. 271–277.
10. Григорян, В.А. Технология применения глюкозамина и хондроитина при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта /

В.А. Григорян, **Н.И. Быкова** // В сборнике: Биотехнология: взгляд в будущее. Материалы III международной научно-практической конференции. – 2017. – С. 78–82.

12. Оценка общей антиоксидантной активности ротовой жидкости больных с соматическими и стоматологическими заболеваниями / **Н.И. Быкова**, С.Г. Губаз, И.А. Севостьянов [и др.] // В книге: III Объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. Материалы: VII Съезд биохимиков России. X Российский симпозиум «Белки и пептиды». VII Съезд физиологов СНГ. – 2021. – С. 244–245.

Работы, опубликованные в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России

1. Динамика показателей неспецифической и иммунной резистентности на фоне изменения микробиоценоза ротовой полости у больных со съёмными зубными протезами / А.Г. Сирак, Э.А. Дегтярь, **Н.И. Быкова**, Л.В. Аكوпова // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 27–33. (ВАК, К3)

2. Клинико-биохимическая оценка "окислительного стресса" при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами / О.В. Гуленко, В.В. Волобуев, **Н.И. Быкова** [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – №1 (52). – С. 3–6. (ВАК, К2)

3. Влияние состояния локальной системы неспецифической защиты ротовой жидкости на клинические показатели состояния пародонта / В.А. Аكوпова, И.М. Быков, **Н.И. Быкова** [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 1 (150). – С. 12–16. (ВАК, К1)

4. Клинико-экспериментальное обоснование к использованию лечебных паст, содержащих холина салицилат и хондроитин сульфат для лечения хронического периодонтита / А.В. Арутюнов, А.Г. Сирак, Е.В. Щетинин, **Н.И. Быкова** // Эндодонтия Today. – 2015. – № 1. – С. 15–18. (ВАК, К2)

5. Перспективы изучения ротовой жидкости в лабораторной диагностике нарушений окислительного метаболизма / И.М. Быков, Е.А. Алексеенко, **Н.И. Быкова** [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4 (159). – С. 16–20. (ВАК, К1)

6. **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. (ВАК, К1)

7. **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. (ВАК, К3)

8. **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. – Т. 17, № 3. – С. 208–212. (ВАК, К3)

9. Патологические изменения тканей пародонта при экспериментальном остеопорозе / С.В. Сирак, **Н.И. Быкова**, И.В. Кошель, А.В. Одольский // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 292–293. (ВАК, К3)

10. **Быкова, Н.И.** Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на биохимические показатели при экспериментальном воспалении тканей пародонта / **Н.И. Быкова**, С.В. Сирак, И.М. Быков // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 291–292. (ВАК, К3)

11. Особенности васкуляризации пульпы зуба у больных пародонтитом / С.В. Сирак, Т.Л. Кобылкина, **Н.И. Быкова** [и др.] // Пародонтология. – 2017. – №2(83). – С. 27–28. (ВАК, К1)

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. (ВАК, К1)

13. Патоморфологические особенности тканей пародонта при экспериментальном остеопорозе / **Н.И. Быкова**, Т.Л. Кобылкина, В.А. Григорян [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 76–78. (ВАК, К2)

14. 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. – Т. 21, № 3. – С. 128–132. (ВАК, К2)

15. **Быкова, Н.И.** Гистохимические и морфологические особенности пародонта после препарирования постоянных зубов / **Н.И. Быкова**, Т.С. Кочконян, А.А. Овсянникова // Кафедра. Стоматологическое образование. – 2018. – № 65. – С. 44–48. (ВАК, К3)

16. Оценка ферментных систем десны на фоне применения милдроната при экспериментальном пародонтите / С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, **Н.И. Быкова** [и др.] // Пародонтология. – 2018. – Т. XXIV, № 3–24 (88). – С. 70–74. (ВАК, К1)

17. **Быкова, Н.И.** Дифференцированная терапия пародонтита различной степени тяжести с применением иммуномодулирующих и остеотропных препаратов / **Н.И. Быкова**, Р.И. Сепиашвили, С.В. Сирак // Аллергология и иммунология. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 37–38. (ВАК, К3)

18. **Быкова, Н.И.** Экспериментальная оценка эффективности комплексной терапии пародонтита различной степени тяжести с использованием иммуномодулятора в сочетании с глюкозамина гидрохлоридом и хондроитина сульфатом / **Н.И. Быкова**, Р.И. Сепиашвили, С.В. Сирак // Аллергология и иммунология. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 38–39. (ВАК, К3)

19. Зуб, А.А. Оценка прогностической значимости супероксиддисмутазы и каталазы в десневой жидкости для диагностики риска развития хронического пародонтита / А.А. Зуб, Т.В. Гайворонская, **Н.И. Быкова** // Cathedra–Кафедра. Стоматологическое образование. – 2023. – № 84(2). – С. 30–35. (ВАК, К3)

Работы, опубликованные в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования

1. Клинико-биохимические аспекты местной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита / С.В. Сирак, И.М. Быков, **Н.И. Быкова** [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 192–196. (Scopus, К1)

2. Prospect for the use of oral fluid for non-invasive diagnosis and monitoring of metabolic status of somatic pathology / I. Bykov, K. Melkonyan, **N. Bykova** [et al.] // Allergy, Asthma and Immunology: Recent Advance in Understanding and Management. – 2015. – Т. 16, № 3. – P. 143–147. (WoS, К1)

3. Возможности неинвазивного мониторинга локальной иммунной и антиоксидантной резистентности пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным

диабетом 2 типа / **Н.И. Быкова**, А.А. Басов, К.И. Мелконян [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 146–149. (**Scopus, K2**)

4. Механизмы репаративного остеогенеза при воздействии импульсного лазерного излучения инфракрасного диапазона / Е.В. Щетинин, С.В. Сирак, **Н.И. Быкова** [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 556–561. (**Scopus, K2**)

5. The Effect of the Exogenous Glucosamin Hydrochloride and Chondroitin Sulfate on Biochemical Indices by the Experimental Inflammation of the Parodontium Tissues / **N. Bykova**, S. Sirak, I. Bykov, R. Sepiashvili // Allergy, astma, copd, immunophysiology: innovative technologies. – 2017. – P. 281–287. (**WoS, K1**)

6. Оптимизация репаративного дентиногенеза при экспериментальном остеопорозе / **Н.И. Быкова**, С.В. Сирак, Т.Л. Кобылкина [и др.] // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 6. – С. 4–8. (**Scopus, K2**)

7. Ферментативные защитные механизмы пародонта при экспериментальном воспалении / С.В. Сирак, **Н.И. Быкова**, Е.В. Щетинин [и др.] // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 414–417. (**Scopus, K1**)

8. Immunohistochemical Analysis in the Endothelium State of the Periodontium Vessels Both in Normal and Inflamed Condition / **N. Bykova**, A. Ovsjannikova, R. Sepiashvili [et al.] // Allergy, asthma, copd, immunophysiology & immunorehabilitology: innovative technologies. – 2018. – Vol. 10. – P. 329–336. (**WoS, K1**)

9. Экспериментальная оценка структуры эндотелия сосудов пародонта в динамике воспалительного процесса / А.Г. Сирак, Е.В. Щетинин, **Н.И. Быкова** [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-1. – С. 96–99. (**Scopus, K1**)

10. Гистохимические особенности эндотелия сосудов зубоальвеолярного комплекса при воспалении и остеопорозе / С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, **Н.И. Быкова** [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 520–524. (**Scopus, K1**)

11. Local therapy of chronic recurrent aphthous stomatitis (clinical-and-biochemical aspects) / E.V. Shchetinin, A.V. Mikhalchenko, **N.I. Bykova**, D.V. Mikhalchenko // International Journal of Pharmaceutical Research. – 2018. – Vol. 10, Iss. 4. – P. 159–160. (**WoS, K2**)

12. **Bykova, N.** Experimental evaluation of the effectiveness of complex treatment of periodontitis of varying severity the using the immunomodulator in combination with glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate / **N. Bykova**, R. Sepiashvili, S. Sirak // Allergy, asthma, copd, immunophysiology & immunorehabilitology: innovative technologies. – 2019. – P. 329–335. (**WoS, K1**)

13. **Bykova, N.** Differentiated therapy of periodontitis of varying severity with the using of immunomodulatory and osteotropic drugs / **N. Bykova**, R. Sepiashvili, S. Sirak // Allergy, asthma, copd, immunophysiology & immunorehabilitology: innovative technologies. – 2019. – P. 337–343. (**WoS, K1**)

14. Иммуногистохимическая оценка изменений в тканях пародонта у экспериментальных животных с остеопорозом костного скелета / С.В. Сирак, С.П. Рубникович, **Н.И. Быкова** [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 681–685. (**Scopus, K1**)

15. Антиоксидантная активность оральной жидкости у больных местными и системными заболеваниями / К.А. Попов, **Н.И. Быкова**, О.В. Швец [и др.] // Georgian Medical News. – 2021. – № 2 (311). – С. 68–73. (**Scopus, K2**)

16. Индексная оценка клинической эффективности иммуномодулирующей и остеотропной терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести: проспективное когортное исследование / **Н.И. Быкова**, С.В. Сирак, А.А. Овсянникова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 3. – С. 34–43. (**Scopus, K1**)

17. Оценка эффективности комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом на основании индексной оценки состояния пародонта: экспериментальное рандомизированное неконтролируемое исследование / А.Р. Романенко, С.В. Сирак, **Н.И. Быкова** [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 4. – С. 18–27. (**Scopus, K1**)

18. Структурно-морфологическая взаимосвязь звеньев микроциркуляторного русла надкостницы челюстей при хроническом генерализованном пародонтите в эксперименте / З.К. Шаманова, А.В. Арутюнов, **Н.И. Быкова** [и др.] // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 44–51. (**Scopus, K1**)

19. Анализ эффективности вариантов противорецидивной терапии хронического генерализованного пародонтита: многоцентровое проспективное исследование / С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, **Н.И. Быкова** [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 278–282. (**Scopus, K2**)

Патенты

1. Патент на полезную модель № 182498 U1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. стресс-индуцирующее устройство для формирования нефизиологической окклюзии челюстей у экспериментального животного ; № 2018103520 : заявл. 30.01.2018 : опубл. 21.08.2018 / С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, **Н.И. Быкова** [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ.

2. Патент на полезную модель № 179972 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/16. хирургическая фреза для бормашины : № 2018102467 : заявл. 22.01.2018 : опубл. 29.05.2018 / С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, **Н.И. Быкова** [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ.

3. Патент № 2676649 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ получения экспериментальной модели пародонтита : № 2017135879 : заявл. 09.10.2017 : опубл. 09.01.2019 / С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, **Н.И. Быкова** [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ.

4. Патент № 2676658 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. способ создания экспериментальной модели остеопороза : № 2017135880 : заявл. 09.10.2017 : опубл. 09.01.2019 / С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, **Н.И. Быкова** [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ.

5. Патент № 2703530 С2 Российская Федерация, МПК А61К 6/00, А61К 31/10, А61К 31/136. Стоматологический гель для лечения и профилактики пародонтита : №

2017135878 : заявл. 09.10.2017 : опубл. 21.10.2019 / С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, **Н.И. Быкова** [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ.

Монографии

1. Басов, А.А. Мониторинг и коррекция свободнорадикальных процессов в экспериментальной и клинической практике / А.А. Басов, С.С. Джимаков, **Н.И. Быкова**. – Краснодар : Кубанский государственный медицинский университет, 2013. – 169 с.
2. Быков, И.М. Биохимия ротовой жидкости / И.М. Быков, Е.Е. Брещенко, **Н.И. Быкова**. – Краснодар : ООО "Качество", 2018. – 136 с.
3. Клиническая биохимия ротовой жидкости / И.М. Быков, А.Н. Курзанов, **Н.И. Быкова** [и др.] ; Под редакцией И.М. Быкова, А.Н. Курзанова. – М. : Издательский дом Академии Естествознания, 2021. – 735 с.
4. Оптимизация репаративного остеогенеза в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / А.Н. Курзанов, О.В. Цымбалов, **Н.И. Быкова** [и др.]. – М. : ООО Полиграфическое объединение «Плехановец», 2023. – 886 с.

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;
ХГПЛСТ – хронический генерализованный пародонтит легкой степени;
ХГПССТ – хронический генерализованный пародонтит средней степени;

ХГПТСТ – хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени;
РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов;
lamina propria mucosae – собственная пластинка слизистой оболочки;
CD – кластер дифференцировки;
IOS – йодное число Свракова;
ЮК – 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).

Научное издание

Быкова Наталья Ильинична

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 11.06.2024

Печать трафаретная. Формат 60×84 ¹/₁₆.

Усл. печ. л. 2,0. Тираж 100 экз. Заказ № 2524

Отпечатано в ООО «Издательский Дом – Юг»

350010, г. Краснодар, ул. Зиповская, 9, литер «Г», оф. 41/3,

Тел. +7(918) 41-50-571

e-mail: id.yug2016@gmail.com

Сайт: www.id-yug.com