

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

На правах рукописи

Лестева Анастасия Геннадьевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ**

3.1.7. Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Фирсова Ирина Валерьевна

Волгоград - 2024

О Г Л А В Л Е Н И Е

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 14 |
| 1.1 Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении..... | 14 |
| 1.2 Распространенность и структура воспалительных заболеваний пародонта, возникших на фоне ортодонтического лечения с использованием несъемной ортодонтической аппаратуры | 16 |
| 1.3 Методы индексной оценки тканей пародонта и определение иммунологического статуса полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта..... | 18 |
| 1.3.1 Методы индексной оценки состояния тканей пародонта..... | 19 |
| 1.3.2 Определение иммунологического статуса при воспалительных заболеваниях пародонта..... | 20 |
| 1.4 Методы лазерной доплеровской флоуметрии и ультразвуковой доплерографии в диагностике воспалительных заболеваний пародонта..... | 22 |
| 1.5 Методы профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта..... | 24 |
| 1.6 Механизм действия и краткая химико–токсикологическая характеристика основных компонентов лекарственных средств, применяющихся при воспалительных заболеваниях пародонта..... | 28 |
| 1.7 Роль лекарственных растений и фитопрепаратов в терапии воспалительных заболеваний пародонта..... | 33 |
| 1.8 Перспективные виды лекарственного растительного сырья для лечения воспалительных заболеваний пародонта..... | 36 |
| 1.8.1 Ламинария сахаристая, общая характеристика | 36 |
| 1.8.2 Барбарис обыкновенный, общая характеристика | 38 |
| ВЫВОДЫ | 41 |

| | | |
|---------|---|----|
| ГЛАВА 2 | МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 43 |
| 2.1 | Экспериментальные исследования « <i>in vitro</i> »..... | 43 |
| 2.1.1 | Фармацевтическая разработка и изучение стоматологических гелей на основе извлечений из исследуемых видов растительного сырья..... | 43 |
| 2.1.1.1 | Определение фармако–технологических свойств разработанных стоматологических гелей..... | 44 |
| 2.1.1.2 | Определение антимикробной и противогрибковой активности разработанных стоматологических гелей..... | 47 |
| 2.1.2 | Экспериментальные исследования « <i>in vivo</i> »..... | 49 |
| 2.1.2.1 | Моделирование экспериментального гингивита у крыс..... | 51 |
| 2.1.2.2 | Формирование групп экспериментальных животных и лечение индуцированного гингивита..... | 52 |
| 2.1.2.3 | Ультразвуковое доплерографическое исследование воспалительного процесса в тканях пародонта крыс..... | 53 |
| 2.1.2.4 | Гистологическое исследование тканей пародонта экспериментальных животных..... | 54 |
| 2.2 | Клиническое исследование..... | 55 |
| 2.2.1 | Комплексное обследование пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью..... | 55 |
| 2.2.2 | Формирование клинических групп..... | 57 |
| 2.2.2.1 | Определение критериев включения и не включения пациентов в исследование | 59 |
| 2.2.3 | Определение пародонтологического статуса ортодонтических пациентов..... | 60 |
| 2.3 | Лабораторные исследования..... | 61 |
| 2.3.1 | Методы иммунологического анализа..... | 61 |
| 2.3.2 | Определение динамики микроциркуляции в тканях пародонта методом лазерной доплеровской флоуметрии..... | 63 |
| 2.3.3 | Методы микробиологического анализа..... | 67 |

| | |
|--|-----|
| 2.3.3.1 Рентгенологические исследования..... | 69 |
| 2.3.4 Фотодокументирование..... | 70 |
| 2.4 Методы статистической обработки результатов исследований..... | 71 |
| ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ..... | 72 |
| 3.1 Результаты экспериментальных исследований « <i>in vitro</i> »..... | 72 |
| 3.1.1 Результаты изучения фармако–технологических свойств исследуемых стоматологических гелей..... | 72 |
| 3.1.2 Результаты определения антимикробной и противогрибковой активности разработанных стоматологических гелей..... | 73 |
| 3.2 Результаты экспериментальных исследований « <i>in vivo</i> »..... | 76 |
| 3.2.1 Моделирование экспериментального гингивита у крыс..... | 76 |
| 3.2.2 Результаты ультразвукового доплерографического исследования воспалительного процесса в тканях пародонта крыс..... | 77 |
| 3.2.3 Результаты гистологического исследования тканей пародонта экспериментальных животных..... | 80 |
| 3.3 Результаты клинического исследования | 81 |
| 3.3.1 Анализ распространенности воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой..... | 81 |
| 3.3.2 Постановка диагноза ортодонтическим пациентам..... | 86 |
| 3.3.3 Результаты определения динамики пародонтального статуса ортодонтических пациентов на фоне применения «Бергисепт–геля»..... | 89 |
| 3.4 Результаты лабораторных исследований..... | 97 |
| 3.4.1 Результаты определения динамики иммунологического статуса у ортодонтических пациентов на фоне применения «Бергисепт–геля»..... | 97 |
| 3.4.2 Результаты определения динамики микроциркуляции в тканях пародонта методом лазерной доплеровской флоуметрии у ортодонтических пациентов..... | 106 |
| 3.4.3 Результаты определения клинико–микробиологических показателей на фоне применения «Бергисепт–геля» ортодонтическими пациентами..... | 112 |

| | | |
|--|--|-----|
| ГЛАВА 4 | Обсуждение полученных результатов и заключение..... | 118 |
| Выводы..... | | 128 |
| Практические рекомендации..... | | 130 |
| Перспективы дальнейшей разработки темы | | 132 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | | 133 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | | 134 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ..... | | 159 |
| Приложение 1 | Информированное согласие..... | 160 |
| Приложение 2 | Информация для пациента..... | 165 |
| Приложение 3 | Декларация о соответствии требованиям технического регламента Евразийского экономического союза (технического регламента Таможенного союза) ЕАЭС N RU Д-RU.НВ42.В.20849/21 на гигиеническое стоматологическое средство «Бергисепт–гель»..... | 169 |
| Приложение 4 | Карта пациента, участвующего в исследовании..... | 170 |
| Приложение 5 | Акт внедрения..... | 172 |
| Приложение 6 | Акт внедрения..... | 173 |
| Приложение 7 | Патент РФ № 2785103..... | 174 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Одними из самых распространенных стоматологических патологий настоящего времени являются воспалительные заболевания пародонта (ВЗП), такие как гингивит и пародонтит (Abstracts of the 106–th FDI World dental congress, 2018).

Хроническими ВЗП страдает 70–98% населения планеты. Частота встречаемости данной патологии в России составляет 89% (Микляев С.В., 2018).

Особую актуальность проблема приобретает у ортодонтических пациентов, находящихся на лечении с использованием несъемной аппаратуры. В настоящее время возрастает количество пациентов молодого возраста (18–35 лет), обращающихся за ортодонтической помощью, причем клинические проявления зубочелюстных деформаций у них более выражены, чем у детей, за счет частичного отсутствия зубов, функциональной перегрузки/недогрузки тканей пародонта, изменения окклюзионной поверхности (Косюга С. Ю., 2015).

Изменения в анатомо-функциональном состоянии челюстно–лицевой области, происходящие во время ортодонтического лечения, тесно связаны с процессами формирования благоприятных условий для размножения пародонтопатогенной микрофлоры (ППМ), что в свою очередь, влечет возникновение или интенсификацию ВЗП (Улитовский С.Б., 2020). Это обуславливает необходимость поиска эффективных способов профилактики и лечения обозначенных осложнений ортодонтического вмешательства (Фастовец Е.А., Самойленко В.А., 2016).

Ведущая роль в формировании воспалительного процесса в тканях пародонта принадлежит анаэробной микрофлоре, а именно, эндотоксинам ППМ (Царев В. Н., Николаева Е. Н., Ипполитов Е. В., 2017). Поэтому в терапии ВЗП в настоящее время широко применяют препараты синтетических, полусинтетических противомикробных средств и антибиотиков (Орехова, Л. Ю., 2020), таких как метронидазол, клиндамицин, амоксициллин и т.д. Не всегда рациональное назначение перечисленных препаратов приводит к появлению

множественно устойчивых штаммов патогенной микрофлоры (Цепов Л.М., 2019). Следовательно, рациональным представляется профилактика и лечение ВЗП в неосложненной стадии с использованием таргетных противомикробных средств на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС), обладающего специфической антимикробной активностью в отношении ППМ (Абдурахманова С. А., 2019).

В отличие от синтетических, фитопрепараты (ФП), обладают постепенно развивающимся стойким терапевтическим эффектом, меньшим количеством противопоказаний, не вызывают привыкания, что делает возможным их продолжительное применение, особенно при лечении хронических заболеваний (Cicero, A. F., 2016). Нежелательные эффекты и случаи непереносимости при приеме ФП встречаются в 5 раз реже, чем при использовании других лекарственных средств. Сравнительно низкая токсичность и достаточно высокая эффективность ФП обеспечивает возможность их использования в терапии детей младшего возраста и женщин в период беременности и грудного вскармливания (Самбукова Т. В., 2017).

Лечение ВЗП требует неоднократных посещений врача–стоматолога и зачастую прерывается из–за низкой комплаентности пациентов (Фирсова И.В., 2018), что обосновывается негативными эмоциональными переживаниями, включая страх, по поводу стоматологического вмешательства. В результате этого обращение населения в стоматологические медицинские организации, в большинстве случаев, происходят лишь во время перехода болезни в активную фазу (Биктимерова О. О., 2016). Поэтому разработка эффективных лекарственных средств, обладающих свойством специфического антибактериального действия на ППМ, возможностью длительного применения и низким порогом проявления нежелательных эффектов для профилактики и амбулаторного лечения ВЗП приобретает особую актуальность для современной стоматологии.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время существуют стоматологические гели, применяемые для профилактики и лечения ВЗП (Соповская А. В., 2015) – удобная для применения в амбулаторных условиях,

продолжительная лекарственная форма. Однако зарегистрированные для медицинского применения в Государственном Реестре лекарственных средств по состоянию на 20 декабря 2021 г. [20] стоматологические гели не обладают специфической активностью в отношении ППМ, в частности, в отношении *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) – основного этиологического агента ВЗП (Mysak, J., 2014). Угнетение резидентной микрофлоры полости рта при использовании препаратов с неспецифической антибактериальной активностью приводит к резкому росту вирулентности условнопатогенных грибов *Candida* (Вейсгейм Л.Д., 2014), значительному снижению иммунитета, как местного, так и общего, дисбактериозам, аллергическим реакциям, а развитие антибиотикорезистентности снижает эффективность их применения (Князькова А.С., 2014).

В связи с этим, создание эффективного стоматологического геля на основе биологически активных веществ (БАВ) природного происхождения специфически подавляющих рост и размножение ППМ представляет собой задачу, требующую решения (Марьин А.А., 2017).

Цель исследования – повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой за счет использования нового стоматологического геля на основе природных биологически активных веществ.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи:**

1. Изучить частоту встречаемости воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с несъемной дуговой ортодонтической аппаратурой на примере Волгоградской области.
2. Разработать рецептуру и изучить основные фармакологические эффекты лечебно-профилактического средства на основе растительного сырья (корень барбариса и слоевища ламинарии сахаристой) в эксперименте.

3. Изучить влияние разработанного лечебно-профилактического средства на динамику клинико-иммунологического, микробиологического статуса и функционального состояния микрогемодинамики тканей пародонта пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой.
4. Оценить эффективность нового лечебно-профилактического средства и разработать рекомендации для его использования в комплексной терапии пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне ортодонтического лечения.

Научная новизна работы.

1. Определена частота встречаемости ВЗП у пациентов Волгоградской области в возрастной категории от 18 до 35 лет с несъемной дуговой ортодонтической аппаратурой.
2. Разработана рецептура и изучены фармако – технологические свойства стоматологического геля на основе экстракта корня барбариса обыкновенного, основным БАВ которого является берберин (Патент на изобретение РФ № 2785103 от 02.12.2022, Приложение 7).
3. Доказана фармакологическая эффективность разработанного стоматологического геля на модели индуцированного гингивита у экспериментальных животных и его антибактериальная активность в отношении микроорганизмов рода *Bacteroides spp.*, *P. gingivalis* и условно–патогенных грибов *C. albicans*.
4. Впервые определено влияние исследуемого стоматологического геля на динамику пародонтологического и иммунологического статуса ортодонтических пациентов.
5. Разработаны показания и методика использования нового стоматологического геля для профилактики и лечения ВЗП у пациентов с несъемной дуговой ортодонтической аппаратурой.

Теоретическая и практическая значимость. Показано, что БАВ экстрактов корня барбариса и ламинарии ингибируют рост грамотрицательных микроорганизмов рода *Bacteroides spp.*, *P. gingivalis* и условно–патогенных грибов

C. albicans. Установлена патогенетическая направленность разработанного стоматологического гидрогеля при воспалительном процессе в тканях пародонта, за счет специфической антимикробной активности в отношении пародонтопатогенной микрофлоры. Результаты проведенного исследования обосновывают перспективность использования мукоадгезивных препаратов на основе экстрактов корня барбариса и ламинарии для лечения и профилактики ВЗП, в том числе, в период ортодонтического лечения, за счет их таргетного и пролонгированного действия.

Методология и методы исследования. Объектом исследования являлись разработанные стоматологические гели: олеогель на основе экстракта ламинарии сахаристой и гидрогеля на основе экстракта корня барбариса обыкновенного.

Предметом исследования являлась динамика ВЗП на фоне применения разработанного стоматологического гидрогеля на основе экстракта корня барбариса у 60 пациентов с НОА.

В основу гипотезы исследования было положено доказанное влияние эндотоксинов ППМ на формирование воспалительного процесса в тканях пародонта. Широкое, но не всегда рациональное применение препаратов синтетических, полусинтетических противомикробных средств и антибиотиков в терапии ВЗП приводит к селекции и распространению множественно устойчивых штаммов микрофлоры и изменению структуры патологии. В связи с этим, рациональным способом профилактики и лечения ВЗП является применение таргетных средств, со специфическим антимикробным действием в отношении ППМ, возможностью длительного использования и низким порогом проявления нежелательных эффектов, что приобретает особую актуальность современной стоматологии, в том числе для ортодонтических пациентов с НОА.

Основой методологии исследования являлось соблюдение системного и комплексного подходов; научные труды отечественных и зарубежных ученых по теме исследования; законодательные и нормативные документы Министерства здравоохранения России.

В работе были использованы критический и логико–семантический анализ, физико–химические, морфологические, микробиологические, фармакологические диагностические и статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту:

- разработанный гидрогель на основе экстракта корня барбариса обладает патогенетической патентностью, за счет специфической антибактериальной активности в отношении основных пародонтопатогенных микроорганизмов и фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida*;
- распространенность ВЗП у ортодонтических пациентов после фиксации НОА достигает 100%, что обусловлено изменением морфофункционального состояния пародонта и потенциально благоприятными условиями для пародонтопатогенной микрофлоры;
- разработанный стоматологический гидрогель является эффективным средством профилактики и купирования воспалительного процесса в пародонте у ортодонтических пациентов с НОА.

Связь темы исследований с проблемным планом НИР. Диссертационная работа выполнена в соответствии с НИОКТР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121082500130-5: Разработка новых и совершенствование существующих лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения; АААА-А17-117102570079-0: Профилактика и лечение патологии твердых тканей зубов, заболеваний эндодонта, пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Результаты и основные положения диссертационной работы доложены на Юбилейной научно–практической конференции, посвященной 55–летию стоматологического факультета ВолгГМУ (Волгоград, 2017 г.); 75–й и 76–й международной научно–практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ (Волгоград, 2017; 2018 гг.); Первом форуме молодых ученых Юга

России «Лидеры перемен» (Волгоград, 2018 г.) XXVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2021 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.7. Стоматология: п. 2 Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта.

Личный вклад автора. Диссертантом изучены современные научные литературные данные по теме исследования, проведен их критический анализ. Автором самостоятельно сформированы группы лабораторных животных, проведены обобщение и статистическая обработка результатов экспериментального исследования; проведено обследование и терапия пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении с использованием НОА. Результаты собственных исследований автором представлены в виде диссертации и автореферата.

Внедрение результатов исследования в практику. По результатам доклинических исследований разработанный гель на основе экстракта корня барбариса зарегистрирован в качестве гигиенического стоматологического средства, на которое получена «Декларация о соответствии требованиям технического регламента Евразийского экономического союза (технического регламента Таможенного союза) ЕАЭС N RU Д-RU.HB42.B.20849/21 (Приложение 3).

Оптимизированный алгоритм пародонтологического лечения пациентов с НОА используется в практике стоматологического клинико-диагностического центра Волгоградского государственного медицинского университета (г. Волгоград), (Приложение 5).

Результаты диссертационного исследования используются в лекционном курсе «Пародонтология» кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России (Приложение 6).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 174 страницах компьютерного текста, содержит 34 рисунка, 8 таблиц; состоит из введения и 4 глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов и заключение, содержит практические рекомендации по применению нового стоматологического гидрогеля на основе экстракта корня барбариса, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и список литературы, состоящий из 222 источников, из них 152 отечественных и 70 зарубежных, и приложения.

По материалам проведенных исследований опубликовано 17 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 статьи – в рецензируемых журналах наукометрической базы данных Scopus, 1 монография, 10 работ – в других изданиях и материалах конференций.

Научная новизна разработанных предложений подтверждена 1 патентом РФ на изобретение.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении

ВЗП чрезвычайно широко распространены во всем мире. Хроническими ВЗП страдает 70–98% населения планеты. Частота встречаемости данной патологии в России составляет 89%. Признаки поражения пародонта могут наблюдаться у подростков уже в 12-летнем возрасте (34%), к 15 годам уровень заболеваемости возрастает до 41%, в наиболее активной возрастной группе 35–44 года достигает 81%, а у лиц старше 65 лет поражения пародонта встречаются в 91% случаев [8, 51, 82, 134, 143].

Согласно принятой в 1983 г классификации заболеваний пародонта в отдельные группы выделяют следующие виды патологии: гингивит, пародонтит, пародонтоз, пародонтолиз и пародонтомы. Среди всех заболеваний пародонта 90–95% приходится на воспалительные – гингивит и пародонтит [84].

Гингивит – патология, представляющая собой воспаление десны, обусловленное неблагоприятным воздействием местных, так и общих факторов, но протекающее без нарушения целостности зубодесневого прикрепления, в отличие от пародонтита, который характеризуется как воспаление тканей пародонта, с прогрессирующей деструкцией периодонта и кости [84].

ВЗП – гингивит и пародонтит являются единым, постепенно развивающимся процессом, при котором наблюдается образование мягкого, неминерализованного налета, отечность и воспалительная инфильтрация десны, повышенная кровоточивость и болезненность при контакте. Общее состояние больных при этом, чаще всего, не нарушено, кроме случаев общей интоксикации [136].

При гингивите любой тяжести отсутствуют такие проявления патологии как пародонтальный карман, подвижность зуба, признаки резорбции костной ткани и альвеолярного отростка. Гингивит квалифицируют как локализованный, в том случае, если десна поражена в области 1–2–3 зубов одной функциональной

группы. Для генерализованного гингивита характерно поражение более трех зубов одной функциональной группы или поражение нескольких зубов разных функциональных групп. В клинике чаще наблюдается хронический гингивит в стадии обострения у людей в возрасте от 18 до 30 лет [136] – встречаемость патологии составляет 87 – 99% [34].

При пародонтите, следующей стадии воспаления десны, в процесс вовлекаются подлежащие ткани пародонта, наблюдается прогресс деструкции периодонта и костных структур межзубных перегородок [64].

Глубокая связь и взаимное переплетение симптомокомплексов двух указанных нозологических форм патологии пародонта (гингивита и пародонтита) обуславливают неопределенность границ, разделяющих эти заболевания [147].

На Всемирном семинаре, проходившем в Чикаго (США) 9–11 ноября 2017 г. была представлена новая классификация ВЗП, где было определено, что основным параметром для установления пороговых значений гингивита является наличие кровоточивости при зондировании десны [153].

Тесное положение зубов — один из факторов риска развития ВЗП, поскольку при скученности зубов затруднено удаление налета из межзубных промежутков и пришеечной области зубов, что приводит к росту и созреванию биопленки [41]. Кроме этого, нарушение положения зубов в зубном ряду сопровождается формированием прямого травматического узла и нарушения микроциркуляции в тканях пародонта. Чем старше возраст, тем более тяжелая степень поражения пародонта выявляется у пациента [115]. Это является причиной того, что у пациентов с зубо–челюстными аномалиями (ЗЧА) при обращении за ортодонтической помощью, диагностируются ВЗП.

Ведущая роль в формировании воспалительного процесса в тканях пародонта принадлежит анаэробной микрофлоре, а именно, эндотоксинам ППМ: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Actinomyces naeslundii*, *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Prevotella nigrescens* (*P. nigrescens*) [162, 163, 177, 199], *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* и *Eikenella corrodens*

[34]. Однако *P. gingivalis* признана основным этиологическим агентом хронического пародонтита [34, 162, 163, 177, 199].

Эдотоксины ППМ проникают через эпителий десны, вызывая ряд патологических изменений в ее соединительной ткани, что способствует выраженному расстройству капиллярного кровотока, обычно начинающегося со снижения его интенсивности и заканчивающееся развитием капиллярного стаза в нутритивном звене микроциркуляторного русла. Нарушения в системе микроциркуляции при хроническом воспалении сначала носят очаговый характер, по мере увеличения степени тяжести воспалительного процесса нарастают, а изменения в микрососудах приобретают генерализованный характер [61, 216].

Таким образом, устранение ППМ представляется эффективным способом профилактики и лечения ВЗП.

1.2 Распространенность и структура воспалительных заболеваний пародонта, возникающих на фоне ортодонтического лечения с использованием несъемной ортодонтической аппаратуры

В настоящее время повышение уровня оказания ортодонтической помощи населению связано с внедрением новых технологий и материалов, а также с ростом профессионализма врачей – ортодонтотв. Увеличилось и количество пациентов, которым проводят лечение с применением НОА. Если ранее на долю съемных аппаратов приходилось до 90%, то в настоящее время они используются лишь в 16% случаев. Тем не менее, достаточно высок и процент осложнений, как со стороны твердых тканей зубов [73], так и со стороны пародонта. Недостаточный уровень гигиены полости рта и НОА пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении обуславливает высокий риск развития ВЗП. Качество профилактических мероприятий в период ортодонтического лечения влияет на структуру и распространенность ВЗП. Осложнения при этом связаны с низкой информированностью пациентов, несоблюдения ими предписаний врача по проведению гигиенических мероприятий, отсутствию мониторинга качества гигиены и ее коррекции в процессе лечения [135]. Способность к адаптации к

определенному дискомфорту, полное согласие с планом лечения также требует высокого уровня комплаентности ортодонтического пациента [109].

Латентное течение воспалительных процессов в тканях пародонта у пациентов с НОА на ранних стадиях затрудняет своевременную диагностику гингивита и пародонтита легкой степени тяжести, что отдалает проведение лечебных мероприятий [183]. Распространенность хронического катарального и хронического гипертрофического гингивита увеличивается уже спустя полгода использования НОА [57].

В период длительного лечения происходит снижение эффективности самоочищения слизистой оболочки, резистентности тканей полости рта, ограничивается доступ ротовой жидкости (РЖ) к вестибулярной поверхности зубов [46, 189]. Наличие в полости рта брекетов, колец, дуг и лигатур увеличивает число ретенционных площадок для накопления мягкого зубного налета, особенно в пришеечных областях и контактных пунктах и усложняет проведение гигиенических процедур [38, 119].

Под воздействием НОА зубы перемещаются, что приводит к физиологической перестройке пародонтальных структур, происходит перегрузка пародонта, сопровождающаяся патологической реакцией, как его костных структур, так и тканей десны, за счет чего развивается воспалительная реакция сопровождающаяся отеком, гиперемией, пролиферативными процессами [7].

Сочетанное влияние зубной бляшки и травматической окклюзии более разрушительно для тканей пародонта, чем каждого из этих факторов в отдельности [102].

Кроме перечисленных причин развития или интенсификации ВЗП у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении с применением НОА, немаловажное значение имеют также и повреждения слизистой оболочки полости рта, начиная с детского возраста. Травматические поражения достоверно зафиксированы у детей с НОА в $43,33 \pm 6,39\%$ случаев. При этом в $30,00\% \pm 5,92\%$ случаев – это травмирование крючками, острыми концами ортодонтических дуг, прикусывание щек в области опорных колец, «в $6,67\% \pm 3,22\%$ на верхней губе и

у $1,67 \pm 1,65\%$ на нижней губе – травмирование крючками на брекетах» [9, 57]. У большинства пациентов, имеющих в полости рта лингвальные брекететы (68,75%) обнаруживаются травматические повреждения боковых поверхностей и кончика языка, у 25% пациентов – эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки щек в области ортодонтических колец [9, 57].

В настоящее время возрастает количество пациентов молодого возраста (18–35 лет), обращающихся за ортодонтической помощью, причем клинические проявления зубочелюстных деформаций у них более выражены, чем у детей, за счет частичного отсутствия зубов, функциональной перегрузки/недогрузки тканей пародонта, изменения окклюзионной поверхности [57, 58]. Распространенность ВЗП у пациентов молодого возраста достигает 24,82% – 25,71% [127]. Изменение микробной обсемененности [148], применение больших сил, травмы слизистой оболочки рта деталями НОА, инвагинация и ущемление десневого сосочка перемещающимися зубами, являются основными факторами развития гингивита или интенсификации ВЗП при лечении с использованием НОА, что может привести к развитию пародонтита [25]. Установлено, что в разных возрастных группах в ходе ортодонтического лечения с использованием НОА распространенность заболеваний пародонта составляет интервал от 77,78% до 91,67% [135].

Таким образом, структура и распространенность ВЗП находится в непосредственной зависимости от информированности пациентов и соблюдения ими предписаний врача по проведению гигиенических мероприятий, мониторинга их качества и коррекции гигиены полости рта в ходе лечения [135].

1.3 Методы индексной оценки тканей пародонта и определение иммунологического статуса полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта

Методы диагностики ВЗП, позволяющие оценить состояние пародонта, базируются на определении клинических индексов, с помощью которых диагностируется заболевание, его стадия, уровень гигиены, эффективность профилактических и терапевтических мероприятий [65].

1.3.1 Методы индексной оценки состояния тканей пародонта

Различают индексы гигиенические, воспаления десны, деструкции костной ткани, комбинированные, обратимые и необратимые: индекс эффективности гигиены (Haley, Podshadley, 1968), модифицированный индекс Пахомова (Пахомов Г. Н., 1974), индекс гигиены (Silness-Loe, 1964; Федоров Ю. А., Володкина В. В., 1971).

К индексам воспаления десны относят папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА, Schour, Massler, 1948), модификацию индекса РМА по Парма (С. Parma, 1960), индекс периферического кровообращения, йодное число Свракова (1962).

Деструкцию костной ткани определяют с помощью индекса обнажения корня (Goldberg et al., 1976), рентгенологического индекса (X-ray index), индекса атрофии десны (Stahl, Morris, 1955) и периодонтального индекса (Цепов Л.М., 2009).

Распространенность и тяжесть ВЗП позволяют оценить комбинированные индексы: гингиво-пародонтальный индекс (Gibson, O'Leary et al., 1963), индекс Кечке (Kotschke, 1969), индекс Рамфьерда (Ramjorde, 1959), индекс Рассела (Russel, 1956), комбинированный пародонтальный индекс (Никитина Т. В., 1982).

Наличие патологических карманов, их глубину, степень подвижности зубов, воспаления и кровоточивости десны определяют с помощью обратимых индексов Грина-Вермиллиона, Федорова–Володкиной, пародонтального индекса Рассела, индекса десневой рецессии, папиллярно-маргинально-альвеолярного (РМА) и рентгенологического индекса [92].

Необратимые индексы позволяют проанализировать степень атрофических изменений десны и кости [24, 33, 52, 127].

Использование НОА в ортодонтическом лечении усложняет индивидуальные гигиенические мероприятия, что является причиной увеличения микробной массы. В настоящее время в полости рта идентифицировано около 700 видов микроорганизмов. Микробиологические исследования свидетельствуют о

том, что при гингивите происходит рост количества актиномицетов, трепонем, а также грамотрицательных палочек и кокков [64] и ППМ, включая *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacteriumnucleatum* и *Treponema denticola* [148].

Таким образом, причиной гингивитов является неспецифическая бактериальная флора зубного налета, а высокой информативностью при различных воспалительных процессах челюстно–лицевой области обладает оценка иммунного статуса [146].

1.3.2 Определение иммунологического статуса при воспалительных заболеваниях пародонта

В ходе изучения состояния гуморального и клеточного иммунитета у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении с использованием НОА, было зафиксировано развитие иммунодефицитного состояния. Важным звеном в защитных процессах ротовой полости является система мукозального иммунитета, представленная иммуноглобулинами (Ig) РЖ [146].

Соотношение иммуноглобулинов в полости рта отличается от такового в сыворотке крови, являются иммуноглобулинами классов IgA и IgM и имеют местное происхождение [14, 60, 146].

Содержание иммуноглобулинов в ротовой жидкости здорового человека составляет г/л: sIgA– $0,9 \pm 0,06$; IgA– $1,20 \pm 0,65$; IgG – $1,30 \pm 0,06$; IgM – $1,08 \pm 0,02$ [74], которое изменяется на фоне местных воспалительных процессов и увеличения проницаемости сосудистой стенки. При ВЗП в ротовой жидкости уменьшается содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [74, 114]. Увеличение содержания IgA, IgG и IgM обусловлено компенсаторной реакцией на снижение активности лизоцима, что повышает уровень антибактериальной защиты [90].

В десневой жидкости здоровых лиц содержатся все Ig, за исключением IgE. При катаральном гингивите происходит значительное увеличение концентрации IgA, IgM и IgG. При пародонтите же содержание IgG и его подклассов, за

исключением IgG4, а также IgA и IgM уменьшается, но в достаточно высокой концентрации регистрируется IgE [120].

Важным диагностическим показателем, демонстрирующим развитие воспаления выделяют цитокины, изменение уровня которых в процессе ортодонтического лечения можно считать отдельной системой регуляции иммунитета [146], а продукция медиаторов воспаления, включая цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) является следствием нарушения гомеостатических механизмов его регуляции [13, 14, 81].

Концентрация провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости здоровых лиц варьирует в зависимости от возраста. Например, содержание ИЛ-1 β значительно увеличивается, и, если в возрастной категории 22–44 года содержание этого интерлейкина составляет $6,9 \pm 2,1$ пг/мл, то в группе обследованных в возрасте 75–90 лет концентрация цитокина составляет $25,9 \pm 2,7$ пг/мл. С возрастом увеличивается в ротовой жидкости и содержание ИЛ-6 и ФНО- α ($8,1 \pm 2,9$ пг/мл – $12,5 \pm 5,1$ пг/мл и $6,4 \pm 1,2$ пг/мл – $29,6 \pm 3,2$ пг/мл), вместе с тем, содержание ИЛ-8 снижается (601 ± 51 пг/мл – 342 ± 31 пг/мл) для тех же возрастных групп соответственно. Так же, как и содержание иммуноглобулинов, содержание цитокинов в слюне не коррелирует с их уровнем в крови, что указывает на местный синтез [63].

О наличии и прогрессировании воспалительного процесса в ротовой жидкости и тканях пародонта свидетельствует увеличение содержания ФНО- α [203]. Количество интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в ротовой жидкости соотносится с тяжестью и клиническими симптомами заболевания [174]. Например, через месяц после фиксации брекет-системы снижается содержание интерлейкина-4 (ИЛ-4), содержание интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерферона- τ и С-реактивного белка увеличивается [146].

Исследование изменений уровня цитокинов как в сыворотке крови, так и в слюне может считаться важным диагностическим показателем, выявляющим развитие воспаления [63].

Таким образом, в диагностике ВЗП необходимой составляющей является определение пародонтальных индексов и иммунологического статуса.

1.4 Методы лазерной доплеровской флоуметрии и ультразвуковой доплерографии в диагностике воспалительных заболеваний пародонта

Нарушение микроциркуляции крови в тканях является одним из ведущих звеньев патогенеза заболеваний пародонта [94].

В подавляющем большинстве случаев при развившемся поражении пародонта резко снижена интенсивность кровоснабжения – наблюдаются значительные сдвиги микроциркуляции вследствие значительных структурных изменений сосудистых стенок, повышения их проницаемости. Наблюдаются вазодилатация и тромбоз в микрососудистом русле [126].

Острая стадия воспалительного процесса в пародонте характеризуется резким снижением скорости кровотока за счет кратковременного спазма артериол – первая реакция сосудов микроциркуляторного русла на воспаление [150].

При хроническом течении патологии приток крови в ткани превышает ее отток, наблюдается дилатация всех сосудов микроциркуляторного русла [99]. За счет их расширения снижается скорость кровотока, плазма крови выходит в ткани, кровь при этом становится более вязкой, образуются микротромбы. Стенки венул сдавливаются воспалительным инфильтратом, скорость оттока крови снижается [100].

Заключительный этап хронического воспаления характеризуется капиллярным стазом, возникающим за счет снижения скорости кровотока. На данном этапе застойные явления компенсируются открытием артериоловенулярных анастомозов [53, 54].

Для диагностики микроциркуляторных нарушений в тканях пародонта в настоящее время чаще всего применяют методы доплерографии: лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) [5, 121, 140] и ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) [22, 28, 43, 122, 217].

Метод ЛДФ широко используется в диагностике ВЗП, позволяет оперативно оценить тканевой кровотока в полости рта и провести его мониторинг на этапах лечения [139].

Метод ЛДФ заключается в оптическом зондировании тканей лазерным лучом. Анализ частотного спектра сигнала, отраженного от движущихся эритроцитов позволят определить динамику потока и объем крови за определенное время на исследуемом участке. Основными параметрами метода являются показатель микроциркуляции (M), колебание потока эритроцитов (σ) и вазомоторная активность сосудов (Kv), которые в сочетании с клиническими данными позволяют получить данные об изменении гемодинамики в микроциркуляторном русле пораженного участка ткани [139].

Преимуществом метода УЗДГ является выявление раннего бессимптомного поражения сосудов [110]. Метод имеет высокую диагностическую значимость за счет возможности осуществления звукового и визуального контроля в точке локации, определения типа сосудов (артериальный или венозный) и направления кровотока [88, 117].

Метод УЗДГ позволяет исследовать количественные параметры кровотока – линейные и объемные скорости. Линейные скорости кровотока (см/сек): V_{as} – максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости, V_{am} – средняя линейная скорость кровотока по кривой средней скорости, V_{ad} – максимальная диастолическая скорость по кривой средней скорости (см/с); V_{akd} – конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости. Объемные скорости кровотока (мл/мин): Q_{as} – систолическая объемная скорость по кривой средней скорости, Q_{am} – средняя объемная скорость по кривой средней скорости [89, 91].

Количественный анализ доплеровских кривых включает расчет индекса пульсации поверхности твердых тканей зуба и из пародонтальных карманов. Одновременно важен подбор гигиенической программы для поддержания необходимого уровня гигиены полости рта и создания условий, при которых

образование зубного налета и его минерализация будут минимальными или невозможными [64, 123, 136, 138].

1.5 Методы профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта

По мнению Л. М. Цепова с соавт. [108] существует три глобальные стратегии борьбы с бактериальной инфекцией: 1) эрадикация патогена или ослабление его вирулентности до такой степени, при которой он утрачивает способность адаптироваться к окружающей среде и может быть уничтожен врожденными защитными механизмами хозяина; 2) значительное уменьшение общего числа микроорганизмов в полости рта и в пародонтальных карманах посредством антибактериального воздействия и создание гомеостатического баланса между оставшимися бактериями и макроорганизмом и 3) механическое разрушение закрытого сообщества микроорганизмов биопленки внутри пародонтального кармана с последующим их уничтожением [123].

Антимикробные препараты, применяемые для местного лечения, должны воздействовать на микрофлору очага воспаления и не оказывать выраженного эффекта на резидентную флору полости рта, не должны вызывать раздражения и аллергических реакций при нанесении на слизистую оболочку или раневую поверхность, хорошо фиксироваться, не препятствуя оттоку экссудата [72].

Для практического здравоохранения представляется перспективным внедрение в практику амбулаторного стоматологического лечения приема комплексных фармацевтических препаратов, обладающих сочетанным антибактериальным, противовоспалительным и местным анестезирующим действием [141].

Используемые медикаментозные методы терапии пациентов с заболеваниями пародонта направлены на предупреждение прогрессирования воспалительно–деструктивных изменений в околозубных тканях и воздействуют на нормализацию состояния, как самого пародонта, так и организма в целом.

Несмотря на то, что современная литература не располагает данными, убедительно доказывающими, что применение антибиотиков адекватно при ВЗП, практикующие врачи регулярно включают их в схему лечения [2]. При этом бессистемное назначение антибиотиков и антимикробных препаратов приводит к избыточному росту оппортунистических патогенов, появлению резистентных штаммов бактерий, иммунодефицитных состояний, аллергизации [50, 64, 108] и к резкому росту вирулентности условнопатогенных грибов *Candida* [15, 118]. К тому же, антибиотики воздействуют не только на таргетные бактерии, но и на нормальную микрофлору организма [4]. Существуют сведения об устойчивости *Pseudomonas aeruginosa*, 6 штаммов *Staphylococcus spp.* и 6 штаммов *Streptococcus spp.* к популярной композиции холина салицилата и цеталкония хлорида, часто используемой в стоматологических препаратах (препараты «Холисал» и «Мундизал») [212].

Биотерапия, в том числе фаготерапия, в последнее время приобретает все большую популярность, в том числе и в стоматологии для применения в качестве как профилактических средств, так и с лечебной целью.

Бактериофаги представляют собой вирусы бактерий которые действуют непосредственно на микроорганизмы, но в отличие от синтетических и полусинтетических противомикробных препаратов, оказывающих влияние и на патогенную микрофлору и на нормофлору полости рта, нарушая микробиоценоз, бактериофаги обладают достаточно высокой специфичностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам способны селективно лизировать только таргетные бактерии.

Предпочтительное использование фаготерапии возможно у стоматологических пациентов с системной патологией и сниженным иммунитетом, а также у пациентов, склонных к аллергическим реакциям [64, 65].

Конкурентными преимуществами фаготерапии являются высокая эффективность, отсутствие противопоказаний, минимальный риск развития нежелательных эффектов [64, 65].

Бактериофаги совместимы с любыми препаратами других фармакологических групп, поэтому могут быть отнесены к средствам этиотропной терапии [3, 65]. Эффективность использования бактериофагов при ВЗП была показана на примере применения препарата «Фагодент» [65]. Однако в настоящее время «Фагодент» отсутствует в Государственном реестре лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению [21].

Существуют также сведения о том, что пробиотические штаммы молочнокислых бактерий создают благоприятные условия для конкурентного преимущества в составе микрофлоры десневого биотопа для факультативных анаэробов, вытесняя облигатных анаэробов и создавая неблагоприятные условия для их жизнедеятельности [6, 34, 65]. Лукичев М. М. [65] в механизме действия пробиотиков выделяет 3 основных процесса: 1) нормализацию микрофлоры полости рта посредством ингибирования адгезии и инвазии патогенных бактерий к слизистой оболочке; 2) изменение среды в ротовой полости за счет снижения pH; 3) модуляцию местного и системного иммунитета [65]. И, поскольку иммунные нарушения при ВЗП являются одним из ключевых патогенетических звеньев развития процесса, они требуют в качестве восстановительной терапии осуществления иммунной коррекции [49].

Несмотря на обширный список средств для полоскания полости рта, успешно применяемых при ВЗП, содержащих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и соединения, оказывающие бактерицидное или бактериостатическое действие, большая часть из них в настоящее время, также не входит в список лекарственных препаратов. К таким средствам можно отнести «Курасепт» (0,12% раствор хлоргексидина, Швейцария) [111], «Лоробен» (хлоргексидина биглюконат 0,12%, бензидамина гидрохлорид 0,15%, Россия) [39], «Тантум Верде» (бензидамин, Италия) [48], «Асепта» (бензидамин, хлоргексидин или метронидазол, хлоргексидин, Россия) [152].

Как примеры зарегистрированных в качестве лекарственных средств, разрешенных для медицинского применения на территории России, можно привести стоматологический раствор для полоскания «ОКИ» (Италия), который

содержит в своем составе НПВС – кетопрофен [56] и «Оралсепт», содержит НПВС – бензидамина гидрохлорид (раствор, спрей, Россия) [83].

Нарушение микроциркуляции при ВЗП потенцировало применение гепариновой мази, которая позволяет за короткий срок получить лечебный эффект, сопровождающийся снижением отечности, повышением стойкости капилляров и улучшением метаболизма тканей пародонта [42].

Для обеспечения эффективности фармакотерапии существенное значение имеет выбор оптимальной лекарственной формы для осуществления лечения в амбулаторных условиях. Одной из таких лекарственных форм являются гели. Гели нашли широкое применение как аппликационные средства и в стоматологической практике. Преимущество использования гелей в терапии ВЗП заключается в легкости их нанесения и распределения по слизистой оболочке; данная лекарственная форма обладает достаточной адгезией, что позволяет обеспечить длительный контакт с тканями пародонта и постепенное равномерное высвобождение фармакологически активного компонента, пролонгируя его действие. В гели могут вводиться вспомогательные вещества потенцирующие биологическую доступность, усиливая терапевтическое действие лекарственного средства [50]. Форма геля позволяет включать в его состав химически несовместимые вещества, так как высокая вязкость дисперсионной среды препятствует взаимодействию между ними [125].

По состоянию на 23 марта 2023 в Государственном реестре лекарственных средств, зарегистрированы и разрешены к применению в России [20] стоматологические гели, использование которых возможно для лечения и профилактики ВЗП, в весьма скудном ассортименте. Среди них можно выделить 6 составов, 4 из которых являются основными: 1) метронидазол + хлоргексидин («Метрогекс», Индия; «Метродент», Латвия; «Дентамет», Россия; «Метрогил Дента», Россия); 2) лидокаин + цетилпиридиния хлорид (под аналогичным названием выпускает ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», Россия; «Лидент Бэби», Россия; «Калгель», Россия); 3) лидокаин + бензалкония хлорид + холина салицилат («Дологель», Индия); 4) холина салицилат + цеталкония хлорид

(«Холисал», Россия; «Мундизал», Германия); 5) диклофенак натрия + хлоргексидина биглюконат («Диклофенак», Индия); 6) ромашки аптечной цветков настойка + лидокаина гидрохлорид («Дентинокс», Германия, «Камистад», Германия) [20], среди которых традиционно назначаемыми являются «Метрогил Дента» [21, 30, 31, 32, 59, 107] и «Холисал» [35, 42, 67, 151].

1.6 Механизм действия и краткая химико–токсикологическая характеристика основных компонентов лекарственных средств, применяющихся при воспалительных заболеваниях пародонта

Существует мнение, что «золотым стандартом» среди анаэробцидных препаратов является метронидазол [64]. Механизм действия препарата обусловлен проникновением через мембрану клетки–мишени путем пассивной диффузии, где нитрогруппа препарата восстанавливается с одновременным генерированием токсичных метаболитов, таких как N–(2-гидроксиэтил)–оксаминовая кислота и ацетамид, которые могут вступать во взаимодействие с ДНК и образовывать аддукты с гуанозином [216]. Другим суждением об антимикробном действии препарата является констатация увеличения фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов десневой жидкости [141].

Метронидазол впервые был применен в 1959 году для лечения инфекции, вызванной *Trichomonas vaginalis*. В настоящее время препарат широко применяют, в том числе, в стоматологических лекарственных формах для лечения заболеваний, вызванных бактероидами, фузобактериями и клостридиями. Обычно метронидазол хорошо переносится с легкими или умеренными побочными эффектами такими, как тошнота, боль в животе и диарея, которые исчезают при его отмене [216]. Препарат нашел широкое применение, тем не менее, его использование ассоциировано с нейротоксичностью [207, 216] и генотоксичностью [216], известны случаи гематурии и появления эритематозной сыпи [218], дисфункции мозжечка, нарушениях зрения, вестибулотоксичности, кохлеотоксичности, появлением атаксической походки, дизартрии и судорог.

Серьезная нейротоксичность, оптическая нейропатия, периферическая невропатия и энцефалопатия были зарегистрированы в редких случаях. Механизм нейротоксичности метронидазола до конца не выяснен. Тем не менее, существуют суждения о возможности повреждения нервов под воздействием свободных радикалов препарата или образованием аналога тиамин, следствием чего является нейропатия. С другой стороны, ученые предположили, что взаимодействие метронидазола и его метаболитов с РНК провоцирует ингибирование синтеза белка и дегенерацию аксонов нервного волокна. Периферическая невропатия редко встречается при кратковременном применении метронидазола (до 4 недель), но риск ее возникновения увеличивается, при длительном использовании препарата [216].

Хлоргексидин применяется в медицинской практике в течение почти 60 лет. Активность лекарственного средства в отношении микробного зубного налета впервые была исследована Шредером в 1969 г. Механизм действия хлоргексидина связывают с положительным зарядом молекулы препарата. Отрицательно заряженная клеточная стенка бактерий включает сульфат- и фосфат- ионы. Положительно заряженная молекула хлоргексидина, обладая сродством к фосфат-ионам, присоединяется к клеточной стенке бактерии и к пелликуле, образуя, так называемый, эффект «подушечной булавки». При этом нарушается целостность мембраны бактериальной клетки, что приводит к потере низкомолекулярных соединений микроорганизма, таких, например, как ионы калия [201]. Нежелательные эффекты хлоргексидина, чаще всего связаны с искажением вкуса, изменением цвета зубов (реакция Майяра), образованием пятен и язв во рту или на губах, отеком слюнных желез, появлением признаков аллергической реакции, которая может включать затруднение дыхания [157] или отек лица, губ, языка и гортани [201].

Цетилпиридиния хлорид, так же, как и хлоргексидин относится группе антисептических и дезинфицирующих средств. Механизм действия цетилпиридиния хлорида немногим отличается от механизма действия хлоргексидина. Отличие заключается лишь в том, что молекула хлоргексидина

несет только положительный заряд. Молекула же цетилпиридиния хлорида имеет как гидрофильные, так и гидрофобные группы. Положительно заряженный гидрофильный участок цетилпиридиния хлорида играет основную роль в антимикробном действии препарата, придавая высокую аффинность связывания с бактериальными клетками, у которых внешняя поверхность несет отрицательный заряд. Сильный положительный заряд гидрофобной части молекулы препарата позволяет взаимодействовать с поверхностью микробных клеток и интегрироваться в их цитоплазматическую мембрану. В результате этого взаимодействия происходит нарушение целостности мембраны, приводящее к утечке цитоплазматических компонентов, ингибированию роста и гибели микробных клеток [205]. Нежелательные эффекты, наблюдающиеся при применении препарата, схожи с таковыми, возникающими при использовании хлоргексидина, но выражены слабее, что, с одной стороны, позволяет более длительное использование лекарственного средства, с другой, длительность терапевтического эффекта, оказываемого цетилпиридиния хлоридом, определяемая по остаточной антибактериальной активности слюны, составляет до 90 минут, в то время, как этот же показатель для хлоргексидина – 7 часов [213].

Лидокаин является одним из наиболее часто используемых местных анестетиков в стоматологии. Местные анестетики устраняют боль, подавляя передачу сигнала нервным окончаниям, прерывают нейронную проводимость, подавляя приток ионов натрия через натриевые каналы внутри нейронных мембран во время их активированного и инактивированного состояний.

Лидокаин это единственный анестетик амидного типа, использование которого возможно как в форме для местного поверхностного применения, так и для инъекций. В стоматологии лидокаин может применяться в виде 2%–5% геля и раствора, 5% мази и 10% и 20% спрея. Адекватный уровень анестезии достигается через три минуты после нанесения на слизистую. Кроме этого, установлено, что лидокаин проявляет антимикробную активность в отношении грамм–положительных и грамм–отрицательных микроорганизмов, и обладает фунгицидным действием в отношении грибов рода *Candida*. Распространенными

побочными эффектами местных анестетиков являются временное изменение вкуса и аллергические реакции. Признаки и симптомы аллергических реакций – зуд, отек, выделения из носа, одышка, головная боль. Показано, что аллергические реакции при применении анестетиков амидного типа встречаются редко. Однако при использовании лидокаина нельзя исключать возможность серьезных осложнений в виде токсических для центральной нервной и сердечно-сосудистой систем реакций, цианоза и метгемоглобинемии [214].

Диклофенак (производное фенилуксусной кислоты), кетопрофен (производное пропионовой кислоты), холина салицилат (производное салициловой кислоты) и бензидамин (производное индазола) относятся к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Механизм действия диклофенака и кетопрофена заключается в угнетении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ-1). Холина салицилат – неселективный ингибитор ЦОГ [72, 141]. Бензидамин, в отличие от других НПВС не ингибирует ЦОГ или липооксигеназу. Препарат тормозит выработку аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), синтез или инактивирует простагландины, гистамин, брадикинины, цитокины, факторы комплемента и другие неспецифические эндогенные повреждающие факторы и других макроергических соединений в процессах окислительного фосфорилирования, стабилизирует лизосомальные мембраны, уменьшает проницаемость капилляров. Диклофенак и кетопрофен снижают болевую чувствительность в очаге воспаления, блокируют взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами. Уменьшение воспаления способствует восстановлению микроциркуляции в тканях и органах [106].

Гель «Холисал» в настоящее время, также, как и «Метрогил Дента», являются наиболее часто назначаемым препаратом при ВЗП. Однако гель «Холисал» в своем составе содержит холина салицилат, одно из производных салициловой кислоты, которые занимают первое место среди медикаментозных аллергенов, провоцирующих приступ удушья и формирование бронхиальной астмы [78]. Теоретически аллергические реакции могут быть вызваны всеми

лекарствами, однако наиболее частыми их причинами являются антибиотики, противосудорожные препараты, НПВС и анестетики [29, 78]. Салицилаты и НПВС способны стать причиной, так называемой, «аспириновой (простагландиновой) астмы» [78], характеризующейся приступом удушья, полипозом слизистой носа и синусита. Непереносимость салицилатов, НПВС и тартразина обозначается как аспириновая триада. Чаще всего простагландиновая астма является следствием измененного метаболизма и псевдоаллергии. В настоящее время достоверно доказано, что эти явления связаны с действием и других салицилатов, нарушающих метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. Накапливаясь в организме, лейкотриены (медиаторы липооксигеназного пути метаболизма), извращают рецепторность гладкомышечной ткани бронха, стимулируют гиперреактивность, вызывают бронхоспазм и другие клинические эквиваленты аллергии [78]. Салицилаты способны спровоцировать такие проявления, как различные дерматиты, крапивница, отек Квинке; возможны головные боли и боли в животе, а также другие симптомы. В тяжелых случаях наблюдаются анафилактические реакции [17].

Лекарственные средства, применяемые при ВЗП «Оралсепт», «Холисал», «ОКИ», «Метрогекс» и «Дологель» в качестве консервантов содержат парабены, которые, как было экспериментально установлено, стимулируют экспрессию онкогена и пролиферацию клеток рака молочной железы [172, 190, 196]. «Лидент бэби», «Калгель», «Мундизал», применяемые в детской стоматологии, и «Оралсепт» содержат спирт, в то время как содержание спирта в детских лекарственных формах крайне нежелательно и исключает из показаний к применению детский возраст младше 5–6 лет [47].

Исходя из вышесказанного, наиболее безопасными для применения в терапии ВЗП представляется использование геля «Метрогил Дента» (для взрослых пациентов и детей старше 6 лет), «Дентинокс» и «Камистад».

1.7 Роль лекарственных растений и фитопаратов в терапии воспалительных заболеваний пародонта

В современной медицине и фармации все большую популярность приобретает применение ФП. В настоящее время в России в качестве лекарственных квалифицированы около 2500 видов растений. Однако практическое применение в медицине получили лишь 250 видов растительного сырья [131]. В последние годы популярность фитотерапии возрастает несмотря на большие успехи в создании синтетических лекарств. В отличие от синтетических и полусинтетических лекарственных средств ФП обладают постепенно развивающимся, но стойким терапевтическим эффектом. Лекарственные средства на основе РС имеют мало противопоказаний, а нежелательные эффекты и случаи непереносимости встречаются при приеме ФП в 5 раз реже, чем при использовании других лекарственных средств. Растительные лекарственные средства обладают высокой эффективностью и сравнительно низкой токсичностью, благодаря чему они могут быть использованы для лечения женщин в период беременности и грудного вскармливания и детей младшего возраста [104, 170]; не вызывают привыкания, что делает возможным их продолжительное применение, особенно при лечении хронических заболеваний [104].

Наряду с этим растительные препараты не обладают статистически подтвержденным аллергизирующим эффектом. В настоящее время накоплен обширный опыт применения ФП для лечения различных видов патологии: известно действие растений и лекарственных средств на их основе на клиническое течение заболевания, их влияние на иммунитет, обмен веществ, микрофлору, на функционирование органов и тканей, в том числе, в терапии ВЗП [19, 85].

Доказано, что лекарственные растения и растительные препараты зачастую способны заменить синтетические средства, при этом в значительной степени снижая вред здоровью человека, что обуславливает перспективность поиска нового ЛРС и разработки на его основе лекарственных препаратов, которые могут

использоваться в лечении заболеваний пародонта [71]. Целевых лекарственных форм, предназначенных для лечения ВЗП заводского изготовления, на мировом и отечественном фармацевтическом рынках, представлено крайне мало. Чаще они классифицируются как биологически активные добавки или изделия медицинского назначения. Ассортимент используемых в настоящее время лекарственных средств растительного происхождения представляется недостаточным [19, 85].

В Государственный реестр лекарственных средств (данные на 23 марта 2023 г.) внесено лишь несколько препаратов, применение которых возможно в терапии ВЗП. Например, «Хлорофиллипт» (Россия, Украина, Сербия), представляет собой спиртовой экстракт листьев эвкалипта; мазь «Календула» (Россия) содержит настойку календулы; «Ротокан» (Россия) – водно-спиртовой экстракт из смеси ЛРС: цветков ромашки, цветков календулы (ноготков) и травы тысячелистника; «Пародонтоцид» (Россия) – смесь эфирных масел: гвоздичного, шалфея мускатного, мяты перечной, душицы [26, 137]; «Сангвиритрин» (Россия) – (спиртовой раствор, содержащий алкалоиды маклеи – сангвинарина гидрохлорид и хелиритрина гидрохлорид; «Сальвин» (Россия) – экстракт шалфея лекарственного; «Мараславин» (Болгария) – отвар сбора, состоящего из травы полыни понтийской, травы чабера, бутонов гвоздичного дерева, плодов черного перца, и корневищ имбиря, с добавлением винного уксуса и «Стоматофит» (Польша) – водно-спиртовой экстракт корневищ аира, травы арники, коры дуба, листьев мяты перечной, цветков ромашки аптечной, травы тимьяна аптечного и листьев шалфея [20].

Изучение антибактериальной активности растительных экстрактов убедительно свидетельствует о специфической ингибирующей активности некоторых растений в отношении ППМ [77]. Было установлено, что 6% спиртовой экстракт листьев эвкалипта проявляет антибактериальную активность в отношении *P. gingivalis* (10 мг/мл) и *P. intermedia*. Экстракт и эфирное масло цветков ромашки также активны против *P. gingivalis*. Чеснок ингибирует рост *A. actinomycetemcomitans* и *Fusobacterium nucleatum* при минимальной концентрации

аллицина 300 мкг/мл, но не проявляет при этом активности в отношении *P. gingivalis*. Экстракт клюквы (*Vaccinium macrocarpon*, Hill., *Ericaceae*) предотвращает образование биопленки, препятствуя выработке провоспалительных цитокинов макрофагами хозяина после стимуляции липополисахаридами *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*. В отношении препарата «Сангвиритрин» складывается сложная ситуация. Лекарственные формы, содержащие сангвинарин, широко использовались во всем мире как профилактические средства ВЗП. Однако в начале 2000 годов в научной литературе появились сведения о возможной связи между применением продуктов, содержащих сангвинарин, и возникновением лейкоплакии, и их использование было в значительной степени прекращено [208]. В России препарат «Сангвиритрин» продолжает применяться, несмотря на то, что одним из компонентов является сангвинарин [20, 116].

Анализ состава ФП, возможных для применения в терапии ВЗП, свидетельствует о содержании спирта во всех российских лекарственных формах, кроме мази «Календула». Это ставит под сомнение их широкое использование в педиатрической и гериатрической практиках. Поэтому в детской стоматологии обычно применяют прием приготовления лекарственного средства *ex tempore* из ЛРС и травяных сборов [19]. Изготовление препаратов *ex tempore*, безусловно, исключает применение этилового спирта и консервантов, весьма нежелательных в детских лекарственных формах [55], однако процесс их приготовления продолжителен по времени и трудоемок, а срок хранения не превышает 3 суток.

Сведения об аллергических реакциях в случаях применения препаратов из ЛРС в научной литературе обрывочны, не носят системного характера и весьма ограничены. Тем не менее, существуют данные о том, что масло чайного дерева (*Melaleuca alternifolia*, L., *Mirtaceae*), касторовое масло из семян клещевины (*Ricinus communis*, L., *Euphorbiaceae*) вызывали контактный дерматит. Возникновение аллергических проявлений упомянуты в отношении эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*, (L.) Moench., *Asteraceae*). Нежелательные

эффекты были отмечены при использовании следующих видов ЛРС: мелиссы лекарственной (*Melissa officinalis*, L., *Lamiaceae*), чеснока (*Allium sativum*, L., *Amaryllidaceae*) [166, 206], ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla*, L., *Asteraceae*), мяты перечной (*Mentae piperitae*, L., *Lamiaceae*), сангвинарии (*Sanguinaria canadensis* L., *Papaveraceae*) и валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L., *Caprofoliaceae*) [206].

Перечисленные проявления трудно классифицировать как истинную аллергическую реакцию, скорее это нежелательные эффекты, которые могут быть спровоцированы не только биологически активными веществами (БАВ) растений, но и химическими соединениями, попадающими в почву, общей экологической ситуацией мест сбора, способом экстрагирования и качеством очистки извлечений [19, 166, 206].

1.8 Перспективные виды лекарственного растительного сырья для лечения воспалительных заболеваний пародонта

1.8.1 Ламинария сахаристая, общая характеристика

Ламинария сахаристая (*Laminaria saccharinum*, *Laminariaceae*, L.) – это одна из наиболее важных макроводорослей рода бурых водорослей (*Phaeophyceae*) [165], которая в химическом составе содержит такие соединения как полисахариды, стерины, белки, витамины, йод, сахара, микро– и макроэлементы [11, 130, 131], пигменты: виолаксантин, антраксантин и зеаксантин, хлорофиллы [131, 176, 195], фукоксантин [195].

Особое внимание исследователи уделяют пигментам ламинарии, что обосновано широким спектром их биологической активности. Например, фукоксантину присущи выраженные противоопухолевое, антиоксидантное, противовоспалительное, гиполлипидимическое, противодиабетическое, антиангиогенное и противомаларийное свойства [195]. Интересным фактом представляется то, что единственное отличие структуры хлорофилла от гемоглобина заключается в центральном атоме молекулы. В гемоглобине это атом

железа, а в хлорофилле порфирин связан с атомом магния. В ламинарии содержатся хлорофиллы *a*, *c*₁ и *c*₂ [96, 176].

Основным из этиопатогенных факторов развития ВЗП считают *P. gingivalis* [200]. Обнаружение остальных ППМ происходит на более поздних стадиях развития патологии. Возникновение и развитие ВЗП определяется вирулентностью *P. gingivalis*. По мнению How, К. У. с соавт. [177] микроорганизм адгезируется на поверхности эпителиальных клеток ротовой полости посредством интернализации через липидные рафты, а затем происходит внедрение бактерии в фагосомы клеток хозяина. При этом в качестве питания *P. gingivalis* использует гемин (продукт распада гемоглобина) воспалительного экссудата (зубодесневая жидкость) [93, 177]. Это обстоятельство позволяет проведение заместительной терапии за счет порфирина хлорофиллов ламинарии.

Кроме этого, ППМ, например, *A. actinomycetemcomitans* также имеют порфирин. Исследования последнего времени свидетельствуют о том, что бактерии, содержащие порфирины, чувствительны к видимому свету. Экзогенный хлорофилл увеличивает количество поглощаемых фотонов, действуя как фотосенсибилизатор эндогенного порфирина ППМ. При этом кислород генерирует реактивные формы в виде гидроксильных радикалов, синглетного кислорода, пероксида водорода и супероксидных анионов, которые агрессивно окисляют клеточные мембраны и органеллы, что приводит к повреждению липидных мембран, белков и клеток бактериальной ДНК, и, в итоге, к гибели микроорганизма [220].

Биологическая активность хлорофиллов включает увеличение функциональной активности лимфоцитов, активацию Т-клеточной защиты, стимулирование гемопоэза что оказывает иммунокорректирующее действие. Хлорофиллы обладают вирусоцидным, бактерицидным и противовоспалительным действием [98], высокой аффинностью к кислороду, стабилизируют цитоплазматические и базальные мембраны, оказывают антиоксидантное действие [131].

Согласно имеющимся исследованиям, хлорофилл, как правило, безопасен и нетоксичен. Нежелательные эффекты могут наблюдаться со стороны желудочно–кишечного тракта или в дерматологических проявлениях в виде фоточувствительной сыпи [158]. Существуют сведения также о положительном терапевтическом эффекте при использовании экстрактов бурых водорослей для лечения воспалительных заболеваний пародонта, в том числе, в виде лечебно–профилактического средства «Фукус» [11].

Таким образом, хлорофиллы ламинарии представляют собой сумму природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности, перспективных для изучения терапевтической активности при ВЗП.

1.8.2 Барбарис обыкновенный, общая характеристика

Барбарис обыкновенный (*Berberis vulgaris*, *Berberidaceae*, *L.*) представляет собой колючий кустарник высотой до трех метров с мощной корневой системой. Химические компоненты корня растения представлены протобербериновыми алкалоидами, основным из которых является берберин [164].

В соответствии с данными экспериментальных и клинических исследований берберин обладает гипогликемической активностью [179, 180, 181, 187, 221], антиоксидантными свойствами [160, 181, 187], оказывает анти–атеросклеротическое действие [161]. Показано антиноцицептивное и противовоспалительное действие алкалоида [159, 160, 210]. Берберин подавляет провоспалительные реакции посредством активации 5–аденозинмонофосфат–активируемой протеинкиназы в макрофагах, значительно снижая экспрессию провоспалительных генов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6, уменьшая плазменные концентрации моноцитарного хемоаттрактантного протеина–1, индуцибельной синтазы оксида азота и ЦОГ-2 [156]. Берберин оказывает иммуномодулирующее действие [164], обладает анксиолитической и седативной активностью [180]. Алкалоиду присущи противоопухолевые свойства [160, 180, 181]. Берберин обладает широким спектром антибактериальной и противогрибковой активности. Так, например, была показана эффективность алкалоида в отношении *Entamoeba*

histolytica, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Leishmania donovani*, грибов рода *Candida* spp.0 [154, 180, 184].

Доказано специфическое подавление берберином роста таких ППМ как *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Actinomyces naeslundii*, *P. intermedia* и *P. nigrescens*. Механизм антибактериального действия алкалоида связывают с ингибированием активности коллагеназ ППМ [162, 163, 177, 178].

Менее активен берберин в отношении микроорганизмов *Lactobacillus* и *Streptococcus* [192].

Наряду с широким спектром фармакологического действия берберин обладает определенной токсичностью. Сравнительная характеристика острой токсичности барбариса и наиболее часто используемых препаратов, входящих в состав лекарственных средств для лечения ВЗП, представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика острой токсичности барбариса и наиболее часто используемых препаратов, входящих в состав лекарственных средств для лечения ВЗП при пероральном применении

| Наименование лекарственного препарата | Вид экспериментальных животных/ LD50, мг/кг | |
|---|---|------------|
| | мыши | крысы |
| Измельченный корень барбариса | 2600 [209] | нет данных |
| Алкалоидная фракция экстракта корня барбариса | 520 [209] | 1280 [204] |
| Берберин | 329 [209] | нет данных |
| Метронидазол | 3000 [202] | 3000 [202] |
| Холина салицилат | 2690 [169] | нет данных |
| Хлоргексидина биглюконат | 1260 [167] | 2270 [168] |
| Лидокаина гидрохлорид | 220/292 [185, 186] | 317 [186] |
| Диклофенак | 95 [173] | 53 [173] |

Таким образом, измельченный корень барбариса по токсичности близок к метронидазолу, а экстракт растения – к токсичности хлоргексидина биглюконата,

и ниже данного показателя для холина салицилата, лидокаина гидрохлорида и диклофенака.

Терапевтическая доза берберина для большинства клинических ситуаций при пероральном применении в среднем составляет 0,3–1,5 г в день [215, 219, 221]. Эффективность алкалоида не имеет строгой зависимости от дозы.

Таким образом, ламинария, содержащая хлорофиллы и экстракт корня барбариса, включающий в качестве основного компонента алкалоид берберин, обладающий специфическим антимикробным действием в отношении ППМ, в том числе *P. gingivalis* – основного этиопатогенного фактора ВЗП и фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida* spp. являются перспективными для разработки новых лекарственных средств для лечения и профилактики ВЗП.

ВЫВОДЫ

1. Основными этиопатогенными факторами развития ВЗП у пациентов, нуждающихся в ортодонтической помощи, являются: тесное положение зубов, затрудняющее удаление микробного налета и накоплению эндотоксинов ППМ, формирование прямого травматического узла и нарушение микроциркуляции в тканях пародонта.
2. Ортодонтическое лечение с применением НОА способствует возникновению или интенсификации ВЗП за счет плохой гигиены полости рта и появления дополнительных ретенционных площадок для накопления зубного налета вокруг ортодонтических конструкций, что обуславливает наличие ВЗП у 75% пациентов.
3. Для диагностики ВЗП наиболее конструктивным является использование комплекса мероприятий, включающего определение пародонтальных индексов, иммунного статуса и контроля системы микроциркуляции в тканях пародонта.
4. В терапии ВЗП применяют антибиотики, зачастую приводящие к появлению резистентных форм ППМ и лекарственные формы, содержащие антибактериальные средства, обладающие рядом нежелательных эффектов и отсутствием специфичности к ППМ. Лекарственные формы, зарегистрированные для медицинского применения, на основе РС, за редким исключением, не специфичны, содержат спирт и многокомпонентны, что увеличивает риск возникновения аллергических реакций.
5. Экстракт корня барбариса в качестве основного БАВ содержит алкалоид берберин с доказанной специфичностью антибактериального действия в отношении основных ППМ и фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida*. Берберин подавляет провоспалительные реакции снижая экспрессию TNF- α , IL-1 β , IL-6, уменьшая плазменные концентрации

моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, индуцибельной синтазы оксида азота и ЦОГ-2 и оказывает иммуномодулирующее действие.

6. Экстракт ламинарии содержит хлорофиллы, которые обладают фотосенсибилирующими эндогенный порфирин ППМ свойствами. Поэтому экстракты ламинарии и корня барбариса являются перспективным сырьем для разработки новых эффективных средств для профилактики и лечения ВЗП.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Экспериментальные исследования «*in vitro*»

2.1.1 Фармацевтическая разработка и изучение стоматологических гелей на основе извлечений из исследуемых видов растительного сырья

Ламинарии сахаристой слоевища являются ЛРС – «Ламинарии слоевища (морская капуста) *Laminariae thalli*» [62].

Корень барбариса зарегистрирован в качестве биологически активной добавки, разрешенной для применения на территории РФ (Регистрационный номер декларации о соответствии – ЕАЭС N RU.Д-НВ25.В.05902/20). В Государственную фармакопею XIV издания введены фармакопейные статьи на настойки гомеопатические матричные *Berberis vulgaris e fructibus Berberis, Fructus* (ФС.2.6.0012.18) [144] и *Berberis vulgaris, Berberis* (ФС.2.6.0013.18) [143].

Гели – лекарственная форма, обладающая высокой степенью адгезии, характеристиками легкого нанесения, распределения и экструзии [45, 50, 84, 87, 211]. Основа стоматологического геля должна обеспечивать максимально полное, постепенное и равномерное высвобождение фармакологически активного вещества [125].

В ходе предварительных исследований было установлено, что оптимальным методом для максимального извлечения суммы хлорофиллов из воздушно-высушенных слоевищ ламинарии является метод холодной мацерации с использованием в качестве растворителя растительного масла [95, 101, 194, 195], поэтому одной из возможных форм для введения полученного масляного извлечения может являться олеогель [37].

Для получения лекарственной формы на основе водного экстракта корня барбариса [103], оптимальным представляется его введение в гидрофильную гелевую основу [87, 132]. Именно гидрофильные гелеобразователи более всего подходят для получения стоматологических гелей [125], поскольку именно

гидрофильные мазевые основы обладают высокой мукоадгезивностью [87]. При этом действие активных компонентов препарата локализуется в определенной зоне ротовой полости, в отличие, например, от стоматологических растворов, пролонгируется фармакотерапевтическое действие лекарственного средства, увеличивая его эффективность.

На основе предварительных исследований была разработана рецептура стоматологических олеогеля на основе ламинарии: масляного экстракта ламинарии – 91% (с концентрацией хлорофиллов 0,123%), аэросила – 9% (олеогель) и гидрогеля на основе экстракта корня барбариса: натрия альгината – 3,0; глицерина – 18,0; экстракта барбариса – 0,25 мл (эквивалентное содержанию суммы протобербериновых алкалоидов 0,005% в пересчете на берберин на 100,0 г геля); воды – до 100 г (гидрогель) [103].

Введение БАВ в изучаемые гелевые композиции в обозначенных количествах обусловлены результатами, полученными в ходе проведенных микробиологических исследований [96, 97, 103, 129], определения токсичности и раздражающего действия [103].

С целью изучения эффективности гидрогеля, и обоснования его применения при ВЗП, в том числе и у ортодонтических пациентов с НОА были проведены экспериментальные и клинические исследования.

Экспериментальная часть включала изучение фармако–технологических характеристик разработанных стоматологических гелей на основе экстрактов РС – олеогеля и гидрогеля, изучение их антибактериальной активности и определение фармакологической активности гидрогеля в эксперименте «*in vivo*» (рис. 1).

2.1.1.1 Определение фармако–технологических свойств разработанных стоматологических гелей

Объектами исследования являлись олеогель на масляного экстракта ламинарии, полученной из г. Архангельск (АО «Архангельский опытный водорослевый комбинат», Россия) и гидрогель на основе водного экстракта корня барбариса (Приморский край, Россия), полученные по разработанной рецептуре.



Рисунок 1 – Структура экспериментальных исследований

Для определения качественных характеристик и тиксотропных свойств разработанных стоматологических гелей проводили исследование:

- реологических характеристик;
- термической стабильности;
- коллоидной стабильности;
- рН.

Реологические характеристики исследуемых гелей определяли на кафедре фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (400087, Волгоградская обл., г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39, НЦИЛС) на ротационном вискозиметре «Brookfield RVDV II+Pro» (США) [18]. Измерение реологических параметров разработанных гелей осуществляли с помощью шпинделей различных номеров (RV02-07), которые вращали в исследуемом образце при 12 последовательно увеличивающихся скоростях сдвига от 5 с^{-1} до 100 с^{-1} .

Разрушение структуры разработанных гелей проводили с использованием лабораторной мешалки МИ-02 (Болгария) при максимальной скорости вращения крыльчатки в течение 10 мин., после чего регистрировали показания вязкости исследуемого образца на каждой из 12 убывающих скоростей вискозиметра.

Для изучения термической стабильности разработанных гелей использовали методику резко меняющихся температур. С этой целью образцы гелей выдерживали при температуре 40° С – 42° С в термостате «Binder ED 53» (Германия) в течение 7 суток, после чего их помещали в холодильник фармацевтический «Бирюса 150К–G» (Россия) с температурой 8° С. В камере холодильника образцы гелей выдерживали в течение 7 дней. На восьмой день эксперимента гели извлекали и хранили при комнатной температуре (23° С) в течение трех суток, после чего анализировали консистенцию исследуемых образцов органолептическим методом.

Определение коллоидной стабильности разработанных гелей проводили с применением лабораторной центрифуги «Армед LC-04А» (Россия). С этой целью навески гелей в количестве 5,0 г вносили в центрифужные пробирки и центрифугировали при 6000 об/мин в течение 5 мин. после чего наблюдали отделение жидкой фазы.

Для определения pH навески исследуемых гелей в количестве 5,0 помещали в конические колбы со шлифом, прибавляли 50 мл воды очищенной (ФС.2.2.0020.15), подогретой до температуры 50 °С – 60 °С, колбу закрывали крышкой и закрепляли на столике перемешивающего устройства «LS-120» («ЛАБ-ПУ-02», Россия). Встряхивание проводили с частотой 100 колебаний в минуту в течение 30 мин. после чего смесь фильтровали через фильтр «синяя лента» (ТУ 03-11-03, Россия). pH водных извлечений определяли с помощью pH-метра «HI98103 Checker» (HANNA, США).

2.1.1.2 Определение антимикробной и противогрибковой активности разработанных стоматологических гелей

Микробиологические исследования проводили на базе кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (163000, Архангельская обл., г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51).

С целью изучения антимикробной активности разработанных стоматологических гелей осуществляли мембранную фильтрацию с помощью капсульных шприц-фильтров, оснащенных двухслойным фильтром с ассиметричной мембраной на основе полиэфирсульфона «Propog HC» (Великобритания) для олеогеля и стандартным однослойным фильтром на основе полиэфирсульфона «Propog SG» (Великобритания) с минимальной сорбцией на мембране – для гидрогеля [202].

Посев бактериальной суспензии готовили по Мак-Фарланду для чего использовали культуру грамотрицательных неспорогенных микроорганизмов рода *Bacteroides*, выращенных при температуре 37 °С в течение 24 часов на скошенном мясо-пептонном агаре. Стандартную бактериальную суспензию готовили на стерильном 0,9% растворе натрия хлорида. Для этого бактериологической петлей вносили исследуемую культуру в стерильный флакон со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида и доводили концентрацию микроорганизмов до значения 0,5 единиц стандарта мутности по Мак-Фарланду.

В ряд пробирок вносили по 0,5 мл бактериальной взвеси, к которым прибавляли исследуемые гели, добавляли по 9 мл среды Шадлера на агаровой основе и перемешивали. Полученные смеси инкубировали при 37 °С в течение 48 часов после чего оценивали наличие или отсутствие роста.

С целью определения антибактериальной активности разработанных стоматологических гелей в отношении *P. gingivalis* из тестовых культур (штамм ATCC 32277, США) готовили инокулюм – бактериальную взвесь на стерильном физиологическом растворе и доводили до мутности 0,5 по Мак-Фарланду ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл), для чего стерильной пипеткой стандартную взвесь микроорганизма в

количестве 0,1 мл переносили в пробирки, содержащие одинаковое количество гелей. Для получения однородных смесей пробирки интенсивно встряхивали в течение 30 с. и инокулировали в чашки Петри на твердую питательную среду – 5% кровяной агар, для чего по 0,1 мл смесей микроорганизма с исследуемыми гелями с помощью микропипетки наносили на поверхность питательной среды и равномерно распределяли стерильным шпателем.

Чашки Петри инкубировали в анаэробных условиях системы BD GasPak™ EZ Container Systems (США), оснащенной стандартными контейнерами для инкубирования GasPak™ EZ (США) и газогенерирующими пакетами GasPak™ EZ (США) в течение 7 суток. Создание анаэробных условий контролировали с помощью сухих полосок индикаторных анаэробных GasPak™(США) и полосок индикаторных CO₂ GasPak™ (США). После инкубации определяли интенсивность роста *P. gingivalis*.

Антимикотические свойства гидрогеля в отношении *C. albicans* проводили методом диффузии и посевом исследуемого штамма на обработанную гидрогелем питательную среду.

С этой целью готовили взвесь культуры дрожжеподобных грибов *C. albicans* (штамм ATCC 10231) в изотоническом растворе натрия хлорида с концентрацией 5·10⁸ КОЕ/мл. В качестве питательной среды использовали агаризованную среду Сабуро [76].

По первому способу на пластину среды Сабуро толщиной 5 мм с помощью шпателя высевали «газоном» *C. albicans*, в центре вырезали лунку цилиндром из нержавеющей стали с внутренним диаметром 8 мм. В лунку загружали 0,2 г исследуемого геля. После инкубирования чашек Петри при температуре 30 °С в течение 48 часов визуально оценивали рост *C. albicans*.

По второму способу – площадь чашки Петри делили на два сектора, один из которых обрабатывали исследуемым гелем, второй – стерильным 0,9% раствором натрия хлорида – контроль. После подсушивания в каждый сектор вносили культуру *C. albicans* и чашки Петри помещали в термостат при температуре 30 °С. Через 48 часов проводили визуальную оценку антимикотического действия.

2.1.2 Экспериментальные исследования «*in vivo*»

Фармакологические исследования проводили на базе лаборатории системы гемостаза кафедры фармакологии и биоинформатики «Научного центра инновационных лекарственных средств» (НЦИЛС) ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (400087, Волгоградская обл., г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39). Определение фармакологической активности стоматологического гидрогеля включало:

- моделирование экспериментального гингивита у крыс;
- формирование групп и лечение экспериментальных животных;
- доплерографическое исследование воспалительного процесса в тканях пародонта крыс;
- сравнительное гистологическое исследование тканей пародонта экспериментальных животных.

Для проведения фармакологических исследований использовали здоровых половозрелых нелинейных крыс – самцов массой 220 – 250 г, полученных из вивария Федерального государственного унитарного предприятия «Научно – исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» Федерального медико – биологического агентства (г. Волгоград).

Содержание экспериментальных животных соответствовало действующим Приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г, «Об утверждении правил лабораторной практики» и «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально–биологических клиник (вивариев)» [86].

Определение фармакологической активности гидрогеля выполняли согласно разработанному плану доклинических исследований. Используемые в эксперименте методики соответствовали с требованиям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [79, 80], статьей 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в редакции Федерального закона от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ (ред. от 13.07.2015 г.) «О внесении изменений в Федеральный закон «Об

обращении лекарственных средств» и Правилами надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 и Приказ МЗ РФ № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» от 1 апреля 2016 года).

В ходе исследований придерживались этических норм, принятых Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986 г.) и в соответствии с Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Дизайн запланированных исследований одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (Регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP)). Справка № 2021/079 от 17.12.2021 г.

До проведения запланированных испытаний все животные помещались на карантин в течение 14 дней в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Животные содержались в стандартных условиях вивария НЦИЛС ВолГМУ на древесном подстиле (ООО «Производственный комплекс «ГлавРезерв») при температурном режиме +18 °С – +22 °С. Экспериментальные животные имели круглосуточный свободный доступ к поилкам с водой (ГОСТ «Вода питьевая» 2874–82 и СанПиН 2.1.4.1074-01), замена которой производилась ежедневно. Кормовая смесь состояла из отрубей, ячменя, пшеницы, жмыха подсолнечного и включала мел кормовой, соль и другие зерно-продукты (ООО «ТПК Альянс», Россия). В качестве сочных кормов животные получали свежие овощи и фрукты (морковь, капусту, яблоки).

Выведение животных из эксперимента осуществляли с помощью хлоралгидратного наркоза, согласно правилам «Руководства по проведению

доклинических исследований лекарственных средств» [79, 80] без причинения им страданий. Эвтаназию осуществляли в отдельно выделенном помещении.

2.1.2.1 Моделирование экспериментального гингивита у крыс

Определение влияния разработанного гидрогеля на динамику воспалительного процесса в пародонте экспериментальных животных изучали на модели индуцированного гингивита у крыс, поскольку анатомия пародонтита у этих животных имеет некоторые сходства с человеческой патологией [182, 198].

Воспалительный процесс в пародонте крыс исследовали на модели индуцированного гингивита наложением лигатуры [198].

Для проведения эксперимента были отобраны 20 крыс. За 24 часа до начала эксперимента, всех животных лишали доступа к корму, с сохранением свободного доступа к воде. Отобранные для эксперимента животные не имели изменений в поведении: были здоровыми, с хорошим аппетитом и сохраненным режимом сна и бодрствования.

Каждому животному присваивалась своя метка, которая наносилась на хвост крыс перманентным маркером и фиксировалась в протоколе.

Для моделирования воспалительного процесса в пародонте проводили иммобилизацию животных с помощью инъекционного наркоза, в качестве которого применяли приготовленный *ex tempore* раствор хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг. Наркоз крысам вводили с помощью инсулинового шприца объемом 1 мл в количестве 0,2 мл на 100 г массы животного.

Во время проведения эксперимента слизистую глаз животных обрабатывали стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.

Экспериментальный гингивит индуцировали наложением лигатуры на резцы нижней челюсти животных [198]. В качестве лигатуры использовали стерильную шелковую нить толщиной 9–0. Лигатуру накладывали с помощью пинцета на нижние резцы животных. Для открытия точки контакта между первым и вторым резцами нижней челюсти применяли стоматологический зонд, при этом язык животного защищали шпателем. Нить пропускали между канавками через

проксимальный контакт, после чего зонд извлекали, обрезали нить и делали два шовных узла на мезиальной стороне. Лигатуру заправляли в десневую борозду апикальными движениями с помощью гладилки – Hollenbeck.

2.1.2.2 Формирование групп экспериментальных животных и лечение индуцированного гингивита

После развития гнойно-воспалительного процесса в пародонте экспериментальных животных отбирали 12 крыс с максимально выраженными признаками воспаления и рандомно распределяли, формируя две группы по шесть животных в каждой, одна из которых являлась экспериментальной, вторая – контрольной. Из животных с интактным пародонтом была сформирована группа сравнения (рис. 2).



Рисунок 2– Схематическое распределение экспериментальных животных по группам

В экспериментальной группе животных проводили лечение, которое заключалось в нанесении разработанного гидрогеля на воспаленный участок десны дважды в сутки в количестве примерно 0,2 г в течение 10 дней. Животных контрольной группы не лечили [44, 103, 155].

2.1.2.3 Ультразвуковое доплерографическое исследование воспалительного процесса в тканях пародонта крыс

Появление воспалительного процесса в пародонте экспериментальных животных и его динамику изучали неинвазивным методом УЗДГ с применением ультразвукового аппарата «Минимакс-Допплер-К» (Минимакс, Россия) под наркозом (п. 2.1.2.1).

Числовые показатели определяли в пяти точках, отступив по 1 мм от десневой борозды каждого зуба латерально, апикально, и на вершухе межзубного сосочка (рис. 3). Время определения показателей в каждой точке составляло 15 с.



Рисунок 3 – Точки измерения скорости кровотока

Допплерографические исследования пародонта животных с индуцированным гингивитом в сравнительном аспекте с животными группы сравнения проводили на 7 день эксперимента, УЗДГ пародонта животных экспериментальной и контрольной групп – на 5-й и 10-день лечения разработанным гидрогелем.

Полученные доплерограммы анализировали по значениям линейной скорости кровотока – максимальной систолической скорости (V_{as}), средней систолической скорости (V_{am}), конечной диастолической скорости (V_{akd}) и значениям объемной скорости кровотока – средней (Q_{am}) и максимальной систолической скорости (Q_{as}), а также значениям индексов сопротивления (Пурсело) и пульсации (Гослинга).

2.1.2.4 Гистологическое исследование тканей пародонта экспериментальных животных

Гистологические исследования проводили на базе кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (400131, Волгоградская обл., г. Волгоград, ул. Рокоссовского, д. 1г), для чего изолированную нижнюю челюсть экспериментальных животных с первыми резцами помещали в 10% нейтральный раствор параформальдегида, забуференный фосфатами.

Декальцинацию проводили в смеси 8% растворов муравьиной и хлористоводородной кислот в соотношении 1:1 в течение трех недель, после чего вырезали образцы и осуществляли их дегидратацию проводкой через спирт изопропиловый 70% – 100%.

Образцы осветляли в ксилоле и заливали в парафиновые блоки, из которых получали срезы толщиной 4 мкм с помощью ротационного микротомы «Leika RM 2125 RTS» (Германия).

Полученные срезы помещали на предметные стекла, окрашивали гематоксилин–эозином, накрывали покровными стеклами и фиксировали.

Сравнительную оценку состояния тканей пародонта экспериментальной и контрольной групп проводили методом описательной гистологии препаратов, которые анализировали с помощью микроскопа бинокулярного «Биомед-3», оснащенного цифровой камерой «sCMOS C310 2» (США).

2.2 Клиническое исследование

Методология и дизайн запланированных исследований соответствовали международному этическому стандарту (Good Clinical Practice; GCP) и «Правилам клинической практики в РФ», утверждёнными Приказом Министерства здравоохранения РФ № 266 от 19.06.2003.

Дизайн исследования – рандомизированное, простое слепое, проспективное соответствовал этическим принципам проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (64-я Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.) и был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (Регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP)). Справка № 2021/079 от 17.12.2021 г.

Клиническое обследование и ортодонтическое лечение пациентов проводили на базе стоматологической клиники «Ольга» (400038, Волгоградская обл., г. Волгоград, ул. Комсомольская, д. 6).

Пародонтологическое лечение ортодонтических пациентов осуществляли на базе кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (400078, Волгоградская обл., г. Волгоград, ул. Герцена, д. 10).

Клиническое исследование состояло из нескольких этапов (рис. 4).

2.2.1 Комплексное обследование пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью

Обследование пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью в течение периода декабрь 2021 г – декабрь 2022 г. на примере практики диссертанта – врача стоматолога–ортодонта стоматологической клиники «Ольга», г. Волгоград проводили на основе Национального руководства (Айвазова Р.А. Пародонтология. 2-е изд., перераб. и доп. / Р. А. Айвазова [и др.] // ООО"ГЭОТАР-Медиа". – М., 2018. – 752 с.)

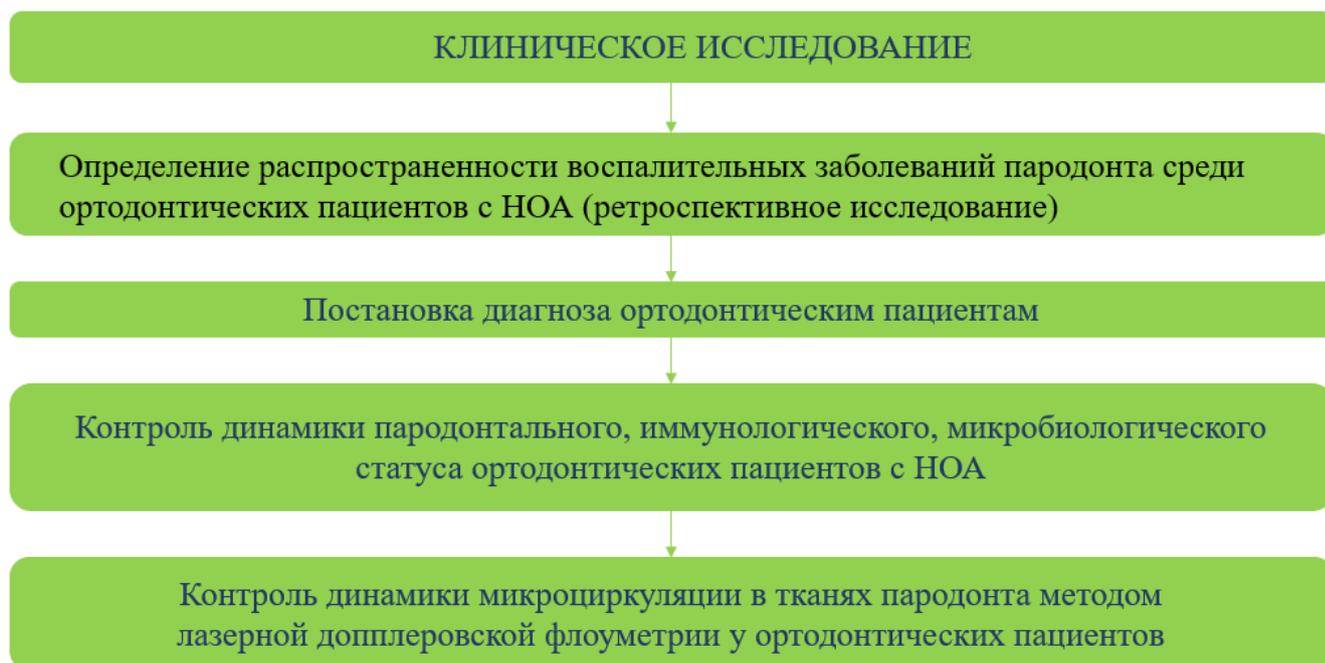


Рисунок 4 – Структура клинического исследования

Комплексное ортодонтическое обследование, включало:

1. получение оттисков альгинатным оттискным материалом Hydrogum с верхней и нижней челюстей;
2. изготовление по полученным оттискам диагностических гипсовых моделей из супергипса 4 класса («Elite Stone» фирмы Zhermack);
3. биометрическое исследование диагностических моделей (по методам Пона, Тона, Болтона, Коркхауза, Нансе, Снагиной);
4. диагностическое фотографирование зубных рядов с использованием внутриротовых зеркал, ретракторов, системы Optra Gate;
5. фотографирование лица анфас и в профиль, без улыбки и с широкой улыбкой;
6. анализ конусно–лучевой компьютерной томограммы (КЛКТ) и полученных из нее псевдосуммационных изображений ортопантограммы (ОПТГ) и телерентгенограммы (ТРГ) в боковой проекции (суммарный анализ по Alexander, Kim, Sato).

2.2.2 Формирование клинических групп

Выделенные пациенты, соответствующие критериям включения в запланированное исследование, были распределены по группам.

Для определения значений лабораторных показателей (иммунологических и микрогемодинамических), принимаемых за норму, для участия в эксперименте были привлечены 20 добровольцев (мужчин и женщин в возрасте 18–35 лет) со здоровым пародонтом, не имеющие ЗЧА, общесоматической патологии и не страдающие инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Схематически распределение участников исследования по группам представлено на рис. 5.

Из ортодонтических пациентов, находящихся в возрастной категории 18 лет – 35 лет были выделены 60 человек, мужчин и женщин, соответствующих критериям включения в исследование и подписавших информированное согласие на участие в эксперименте.

Всем пациентам были проведены профессиональные гигиенические мероприятия, заключающиеся в механическом устранении мягких и твердых зубных отложений. При обнаружении кариозных полостей пациент направлялся на прием к врачу стоматологу–терапевту для устранения кариозного поражения.

После проведения гигиенических мероприятий пациентам устанавливали НОА – самолигирующие брекет-системы Damon Q; Damon Q2; Damon Clear. В ходе ортодонтического лечения у пациентов с НОА применяли следующие основные элементы: дуги – титанмолибденовые прямоугольные (.016x.022, .017x.025 дюймов); нитиноловые круглые (.013, .014, .016 дюймов), нитиноловые прямоугольные (.016x.022, .017x.025 дюймов), нитиноловые квадратные (.016*.016 дюймов), стальные прямоугольные (.016*.022, .017*.025 дюймов) и дополнительные: пружины – Sentalloy, нитиноловые.

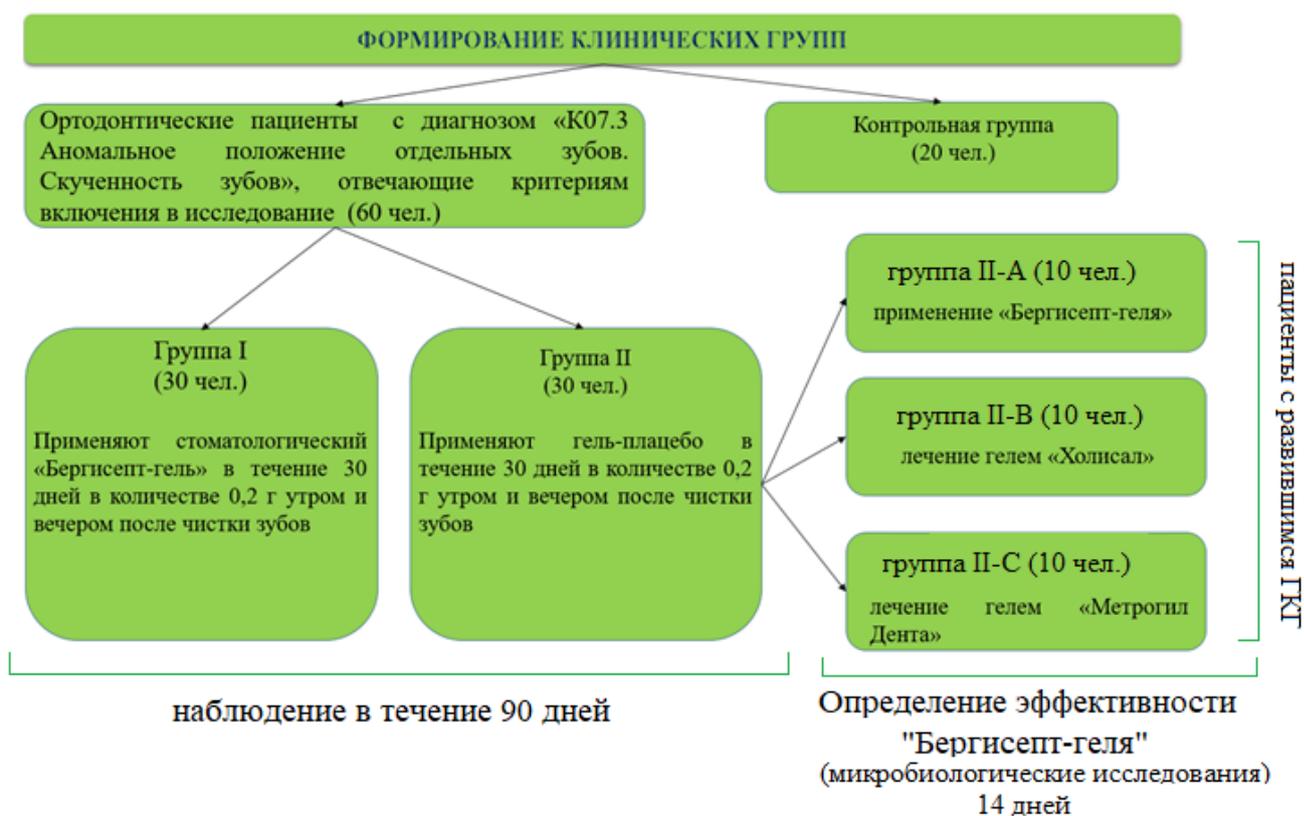


Рисунок 5 – Схематическое распределение участников исследования по группам

С целью определения влияния разработанного стоматологического гидрогеля, зарегистрированного под торговым наименованием «Бергисепт–гель», на воспалительный процесс в тканях пародонта, все пациенты были рандомно распределены по двум группам, для чего применяли метод конвертов. Все конверты и тубы без нанесения маркировки, заполненные «Бергисепт–гелем» и гелем–плацебо были пронумерованы, в конверты были вложены названия исследуемых гелей, конверты запечатаны. При включении пациента в одну из групп, врач–исследователь присваивал пациенту один из конвертов и выдавал тубу с гелем, соответствующим номеру конверта. При этом, пациенты не ставились в известность о том какой из гелей они применяют (простое слепое исследование).

Пациенты группы I дважды в сутки – утром и вечером после проведения гигиенических процедур наносили «Бергисепт–гель» на десну с вестибулярной и

оральной сторон в количестве около 0,2 г (размером с горошину) на ватной палочке, в течение 1 месяца; пациенты группы II наносили на десну гель–плацебо в аналогичных условиях.

Для сравнительной оценки эффективности «Бергисепт–геля» с широко применяющимися стоматологическими средствами – гели «Холисал» [27, 68, 151] и «Метрогил Дента» [12, 134] через 3 месяца после начала эксперимента, пациенты II группы рандомно, также с использованием метода конвертов были распределены по трем группам (А, В и С). Пациенты группы А в течение 14 дней применяли «Бергисепт–гель», группы В – использовали гель «Холисал», группы С – гель «Метрогил Дента». С целью ослепления эксперимента гели из маркированной тары переносили в одинаковые немаркированные тубы, которым присваивались номера, в соответствие с номерами конвертов. От пациентов скрывалась информация о том, какой из гелей они используют (простое слепое исследование).

При присвоении конверта пациенту, номер конверта заносился в карточку пациента, все конверты хранились у врача–исследователя.

2.2.2.1 Определение критериев включения и не включения пациентов в исследование

При разработке критериев включения пациентов в исследование учитывали ортодонтический диагноз, возраст пациента, добровольное информированное согласие на участие в эксперименте [69]. Информированное согласие (Приложение 1) пациент подписывал после ознакомления со всеми деталями проведения эксперимента, безопасностью и возможных рисках, конфиденциальностью, правах и обязанностях, подробно изложенных в разработанном документе: «Информация для пациента на участие в клиническом исследовании «Эффективность местной терапии воспалительных заболеваний пародонта при ортодонтическом лечении пациентов» (Приложение 2).

Критериями для включения пациентов в исследования являлись:

– возраст (18 – 35 лет);

- ортодонтическая патология согласно диагнозу К07.3 «Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов»;
- наличие верифицированного диагноза К.05.1 (гингивит простой маргинальный);
- отсутствие общесоматической патологии (I группа здоровья);
- информированное согласие с планом лечебных мероприятий.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- другая возрастная группа;
- резвившиеся воспалительно-деструктивные поражения пародонта (пародонтит);
- наличие общесоматической патологии;
- беременность;
- отсутствие информированного согласия пациентов с предлагаемыми лечебно–профилактическими мероприятиями;
- прием гормональной и иммуномодулирующей терапии;
- непереносимость компонентов лекарственной композиции;
- курение;
- социально незащищенные категории населения: ветераны; лица, которые потеряли место для проживания, или же оно стало непригодным для жилья по причине аварии, стихийного бедствия, войны и так далее; лица, находящиеся в местах лишения свободы; дети-сироты; многодетные семьи; инвалиды 1-3 групп;
- одновременное участие в другом клиническом исследовании.

2.2.3 Определение пародонтологического статуса ортодонтических пациентов

Определение гигиенического состояния полости рта пациентов обеих выделенных групп проводили с помощью упрощенного индекса гигиены полости

рта (ОHI-S, Green J.C., Vermillion J.R., (1964)). Количество зубного налета, наддесневого и поддесневого зубного камня оценивали в баллах (0–3).

Индекс степени тяжести гингивита определяли с помощью индекса РМА в модификации Parma (1960), окрашиванием десны в области каждого зуба раствором Шиллера – Писарева. Индекс РМА вычисляли в процентах. Оценочными критериями индекса являлись: 30% и менее – легкая степень тяжести; 31 – 60% – средняя степень тяжести; 61% и выше – тяжелая степень гингивита.

Степень кровоточивости десневой борозды определяли по H.R. Muhelmann в модификации I. Cowell (1975). Степень кровоточивости (SBI) проводили «зондовой пробой» и оценивали в баллах: 0 – кровоточивость отсутствует; 1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 с. после зондирования; 2 – кровоточивость возникает сразу после зондирования или в пределах 30 с.; 3 – кровоточивость появляется при приеме пищи или чистке зубов.

Статистический анализ пародонтальных индексов проводили с использованием критерия Манна–Уитни. С этой целью сравнивали числовые значения определяемых индексов до установки НОА, через 7, 14, 21 день, 1 месяц и 3 месяца и 3,5 месяца после установки брекет–системы у пациентов обеих выделенных групп.

2.3. Лабораторные исследования

2.3.1 Методы иммунологического анализа

Иммунологические исследования проводили на базе лаборатории геномных и постгеномных технологий и генетического контроля «Научного центра инновационных лекарственных средств» (НЦИЛС) ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (400087, Волгоградская обл., г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39).

Местный иммунитет полости рта оценивали по содержанию в нестимулированной смешанной слюне (ротовой жидкости, РЖ) ортодонтических

пациентов и добровольцев контрольной группы цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4) и иммуноглобулинов (sIgA, IgM, IgG), которые определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (наборы «Цитокин» С. – Петербург, Россия). При определении ФНО- α использовали набор реактивов « α -ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск), интерлейкинов – набор специальных реактивов «ИЛ-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

Материалом для исследования служила РЖ, которую собирали до начала ортодонтического лечения, через 3, 7, 14, 21 дней и 3 месяца после установки брекет-систем. Для сравнения аналогичные определения проводили в группе контроля (п. 2.2.3). У добровольцев группы контроля образцы РЖ собирали однократно. Забор РЖ проводили следующим образом: пациенты обеих выделенных групп (п. 2.2.3) и добровольцы группы контроля заполняли стерильные пенициллиновые флаконы вместимостью 10 мл до объема 5 мл (до стерилизации на каждом флаконе прочерчивалась метка алмазным сверлом), сплевыванием в течение 10 мин. Полученные образцы РЖ центрифугировали при 3000 об/мин. в течение 10 мин. Надосадочную жидкость переносили в пробирки типа Eppendorff, замораживали и хранили при температуре $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента проведения анализа.

Для замораживания лабораторных проб использовали морозильник медицинский «Бирюса 215К-В» (Россия).

Транспортировку замороженных проб осуществляли в герметичных пластиковых контейнерах, размещенных в термоконтейнере «ТМ-80» (Россия), оснащенный хладо-элементами МХД-2 (Россия), предназначенными для перевозки проб глубокой заморозки в диапазонах (от $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Перед проведением анализа пробы размораживали в термостате при температуре $36\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Средние значения содержания ФНО- α , ИЛ-4, sIgA, IgG и IgM, определенные в пробах группы контроля принимали за норму.

2.3.2 Определение динамики микроциркуляции в тканях пародонта методом лазерной доплеровской флоуметрии

Динамику микроциркуляции в тканях пародонта ортодонтических пациентов изучали безболезненным, неинвазивным методом ЛДФ, основанном на определении изменения частоты отраженного сигнала гелий–неонового лазера от движущихся эритроцитов в микрососудах [121].

Изучение параметров микроциркуляции тканей пародонта осуществляли с помощью «ЛАКК – ОП» (ООО НПП «Лазма», Россия) – анализатора капиллярного кровотока, оснащенного трехканальным световодным кабелем. Допплерограмму обрабатывали с помощью программного обеспечения, позволяющего проводить Вейвлет–анализ ЛДФ–грамм (программа 2.2.0.507, НПП «Лазма», Россия).

ЛДФ–показатели регистрировали в шести точках верхней и нижней челюстей в области маргинальной десны фронтальных и жевательных зубов (16-15, 21, 25-26, 36-35, 41, 45-46) верхней и нижней челюстей ортодонтических пациентов и добровольцев группы контроля (рис. 6). Диагностическое исследование пациентов проводили в положении сидя, в одинаковое время суток, в течении 300 секунд с помощью зонда диаметром 3 мм в красном канале лазерного излучения (длина волны – 0,63 мкм).

Не менее, чем за 1 час до начала исследований пациенты прекращали прием пищи и напитков.

Определяемыми показателями являлись:

- показатель микроциркуляции (ПМ, перф. ед.), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ПМ} = V_{\text{эр}} \cdot H_t \cdot N_k, (1)$$

где $V_{\text{эр}}$ – средняя скорость движения эритроцитов;

H_t – капиллярный гематокрит;

N_k – число функционирующих капилляров.

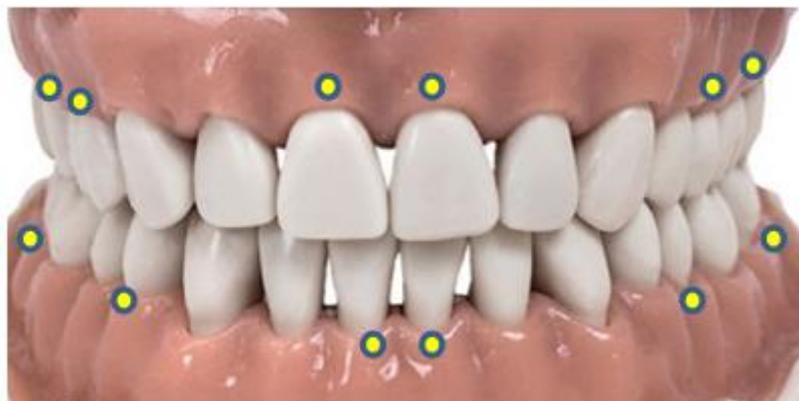


Рисунок 6 – Области регистрации показателей ЛДФ

- среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ – σ (характеризует временную изменчивость микроциркуляции или колебание потока эритроцитов – флукс (flux), (перф. ед.));
- коэффициент вариаций (K_v), характеризующий вазомоторную активность микрососудов и представляющий собой соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости, измеряется в процентах, рассчитывали по формуле:

$$K_v = \frac{\sigma}{\text{ПМ}} \cdot 100, (2)$$

где ПМ – показатель микроциркуляции;

σ – среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ.

Расчетные показатели позволяют проводить общую оценку состояния гемомикроциркуляции [105].

Более детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла проводили путем анализа амплитудно-частотного спектра методом Вейвлет – преобразования [142].

С помощью амплитудно-частотного анализа с вейвлет-преобразованием производили оценку амплитуды колебаний кровотока в следующих диапазонах частот: сокращение эндотелия, связанного с NO-активностью (0,0095-0,02 Гц); нейрогенные колебания (0,02–0,06 Гц); миогенные колебания (0,06–0,2 Гц); дыхательные колебания (0,2 – 0,6 Гц) и сердечные колебания (0,6–1,6 Гц).

С этой целью в ЛДФ-грамме фиксировали значения нормированных волн (вейвлетов) для разных частот: быстрых или высокочастотных волн: A_D – дыхательная волна; A_C – пульсовая или сердечная волна и медленных волн флаксмоций – A_M (миогенные) и A_N (нейрогенные), связанных с функционированием гладкомышечных клеток в прекапиллярном отделе резистивных сосудов. Наиболее значимыми в диагностическом плане являются медленные волны, а основными показателями спектрально-амплитудного анализа амплитуда (A) и частота (F).

На тонус микрососудов пародонта оказывают влияние как миогенные, так и нейрогенные факторы. Нейрогенный тонус (НТ) связан с активностью α -адренорецепторов мембран гладкомышечных клеток, возбуждение которых ведет к вазоконстрикции. Снижение амплитуды флаксмоций на ЛДФ-грамме свидетельствует об увеличении тонуса и уменьшении эластичности сосудистой стенки, а увеличение амплитуды флаксмоций является следствием уменьшения сосудистого тонуса. НТ прекапиллярных резистивных микрососудов рассчитывали по формуле:

$$НТ = \frac{\delta}{A_N}, (3)$$

где σ – среднее квадратическое отклонение ПМ;

A_N — наибольшее значение амплитуды колебаний потока крови в нейрогенном спектре.

Миогенный тонус (МТ) метартериол и прекапиллярных сфинктеров рассчитывали по формуле:

$$MT = \frac{\delta}{A_M}, \quad (4)$$

где σ — среднее квадратичное отклонение ПМ;

A_M — наибольшее значение амплитуды колебаний потока крови в миогенном спектре.

Отличия в регуляции тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров обуславливают значение показателя шунтирования (ПШ), который вычисляли по формуле:

$$ПШ = \frac{MT}{HT} = \frac{A_H}{A_M}, \quad (5)$$

где MT — миогенный тонус;

HT — нейрогенный тонус;

A_H — наибольшее значение амплитуды колебаний потока крови в нейрогенном спектре;

A_M — наибольшее значение амплитуды колебаний потока крови в миогенном спектре.

Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) определяет соотношение активных и пассивных механизмов регуляции кровотока в системе микроциркуляции крови. Снижение ИЭМ указывает на преобладание пассивных механизмов регуляции кровотока. ИЭМ рассчитывали по формуле:

$$ИЭМ = \frac{A_M}{A_C} + A_d, \quad (7) \quad [5]$$

где A_M — наибольшее значение амплитуды колебаний потока крови в миогенном спектре;

Ас — наибольшее значение амплитуды колебаний потока крови в сердечном спектре;

Ад — наибольшее значение амплитуды колебаний потока крови в дыхательном спектре;

2.3.3 Методы микробиологического анализа

Для получения данных о фоновых значениях микробиоты полости рта у ортодонтических пациентов группы II через 3 месяца после фиксации НОА, были взяты образцы десневой кривичулярной жидкости.

Перед забором пробы пациент полоскал полость рта стерильным физиологическим раствором. После изоляции зубов ватным валиком десневую кривичулярную жидкость собирали с помощью пластикового зонда длиной 145 мм, снабженного аппликатором из вискозы, который помещали в десневую борозду на 30 с. и переносили в пробирку 12/155, с жидкой транспортной средой Amies (Китай) с соблюдением правил асептики (рис. 7).

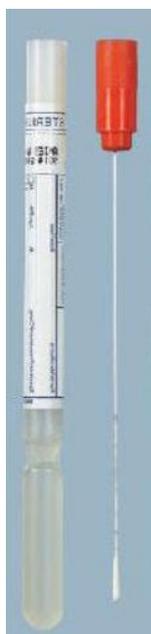


Рисунок 7 – Стерильная герметичная система для транспортировки микробиологических проб

Пробы замораживали и хранили при температуре -18°C – -20°C . Транспортировку замороженных проб осуществляли в герметичных пластиковых контейнерах, размещенных в термоконтейнере «ТМ–80», оснащенном холодо–элементами МХД–2 (Россия), предназначенными для перевозки проб глубокой заморозки, допуская лишь однократное замораживание–оттаивание материала.

Для дифференциальной диагностики микроорганизмов готовили следующие питательные среды: для стафилококков – желточно–солевой агар, стрептококков – стрептококковый бульон, энтеробактерий – среду Эндо, для патогенных и факультативных бактерий – 5% кровяной агар, для выделения грибов – питательную среду Сабуро, для дифференциации грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов – триптиказо–соевый агар. При культивировании анаэробов плотную питательную среду заливали слоем полужидкого агара (0,1%). Чашки Петри с посевами инкубировали в термостате в течение 24–48 часов при температуре 37°C . Предварительную идентификацию выделенных культур осуществляли на основании культуральных свойств теста, и окраске по Граму. Выделение *P.gingivalis* из полученной бактериальной смеси осуществляли высеванием на чашки Петри с триптиказо–соевым агаром с добавлением 10% дефибринированной крови лошади, 5 мкг/мл гемина и 0,4 мкл/мл витамина K_1 [129]. Культивирование в анаэробной среде осуществляли в контейнерах BD GasPak™ при 37°C в течение 7 суток. Отобранные колонии с черной пигментацией подвергали флуоресцентному тесту, что позволило идентифицировать *P. gingivalis* от других пигментированных анаэробных грамотрицательных микроорганизмов. Рост факультативных микроорганизмов учитывали через 24, 48 и 72 ч инкубации (37°C и 30°C) с последующей оценкой по общепринятой методике. Микробное число (результаты количественного исследования) выражали через колониобразующие единицы — КОЕ/мл. Определение видовой принадлежности проводили с использованием диагностических наборов.

Для сравнительной оценки эффективности антибактериального действия «Бергисепт–геля» с широко применяющимися стоматологическими средствами

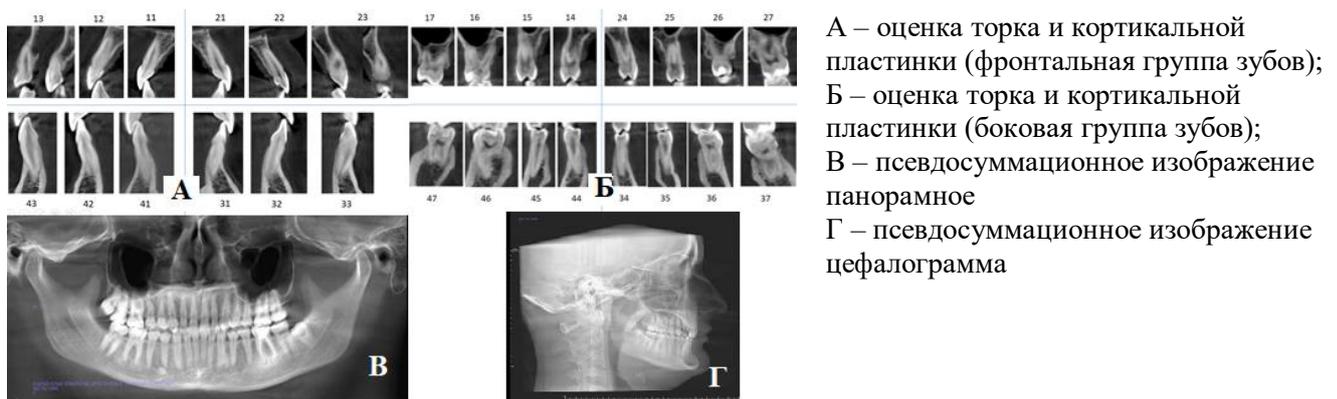
«Холисал гель» [27, 68, 151] и «Метрогил Дента» [12, 133, 134] пациенты группы II были рандомно разделены на 3 группы по 10 человек в каждой (п. 2.2.3). Пациенты группы А применяли «Бергисепт–гель», пациенты группы В – гель «Холисал», пациенты группы С – гель «Метрогил Дента».

Участники всех выделенных групп наносили гели самостоятельно в амбулаторных условиях 2 раза в день после чистки зубов фторсодержащей зубной пастой, в течение 14 дней, после чего были проведены микробиологические исследования проб из зубодесневой борозды у пациентов каждой из групп.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Манна–Уитни, значимые различия между средних проб групп оценивали с помощью критерия Краскелла-Уолисса.

2.3.3.1 Рентгенологические исследования

Рентгенологические исследования проводили с использованием рентген–аппарата Planmeca ProMax 3D Mid (Финляндия), позволяющем осуществлять КЛКТ, включая 3D–визуализацию, 3D–фото, цифровую 2D–панорамную съемку и цефалометрию, получая в дальнейшем псевдосуммационные панорамное изображение и цефалограмму (рис. 8).



А – оценка торка и кортикальной пластинки (фронтальная группа зубов);
 Б – оценка торка и кортикальной пластинки (боковая группа зубов);
 В – псевдосуммационное изображение панорамное
 Г – псевдосуммационное изображение цефалограмма

Рисунок 8 – Постановка клинического диагноза ортодонтического пациента по результатам анализа КЛКТ, псевдосуммационных панорамного изображения и цефалограммы

2.3.4 Фотодокументирование

Фотодокументирование проводили с помощью фотоаппарата «Canon EOS 1200D», оснащенного объективом «Canon Macro lens EF 1:2,8 USM» и вспышкой кольцевой «Nissin Digital MF18 Macro Flash» (рис. 9) после получения добровольного согласия пациентов.



Рисунок 9 – Фотоаппарат «Canon EOS 1200D», оснащенный объективом «Canon Macro lens EF 1:2,8 USM» и вспышкой кольцевой «Nissin Digital MF18 Macro Flash» для фотодокументирования и диагностического фотографирования зубных рядов

Для диагностического фотографирования зубных рядов использовали дополнительное оборудование – внутриротовые зеркала, ретракторы, систему Optra Gate.

2.4 Методы статистической обработки результатов исследований

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программы STATISTICA/w6.0 («StatSoft, Inc.» (США)), ANOVA (Newman–Keuls test), в электронных таблицах Microsoft Excell 2003, и программы BioStat 2008 Professional 5.2.5.0.

Статистические значимые различия между двумя выборками устанавливали с помощью критерия Манна–Уитни. Поскольку дисперсии симметричных распределений при статистическом анализе полученных результатов, не имели различий в несколько раз, проверка нормальности распределений не влияла на целесообразность предпочтения выбора t-критерия для их аналитической оценки. Выбор U- критерия для сравнения двух малых выборок, в этом случае, является предпочтительнее t-критерия, по их количественным характеристикам (6–20). Описательные статистики представлены в виде среднего и его ошибки: $M \pm m$. Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

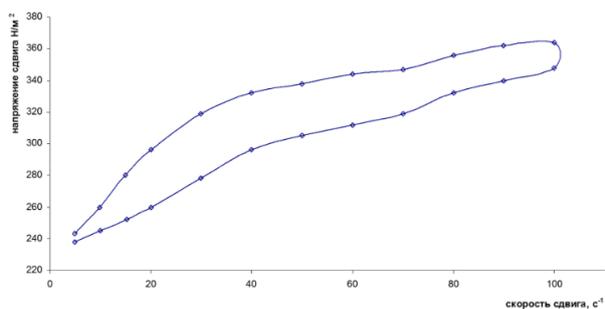
При сравнении трех выборок применяли критерий Краскелла-Уолисса, так как использование H-критерия возможно при сравнении и оценке различий средних значений в трех и более выборках. Приемлемость этого непараметрического метода, представляющего расширение двухвыборочного критерия Вилкоксона, подтверждается возможностью его использования как при нормальном распределении, так и в случае, когда предположение о нормальности не выполняется. При эмперических значениях H-критерия превышающих критические $H_{0,05}$ различия между выборками считали статистически незначимыми.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

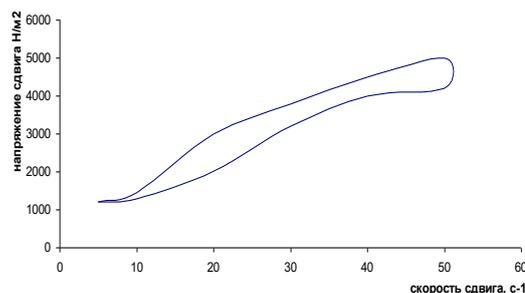
3.1. Результаты экспериментальных исследований «*in vitro*»

3.1.1 Результаты изучения фармако–технологических свойств исследуемых стоматологических гелей

По полученным в ходе изучения реологических параметров данным (п. 2.1.1.1) строили графики зависимости напряжения сдвига (рис. 10) от градиента приложенной скорости, позволяющие судить о типе течения системы и о наличии тиксотропных свойств полученных гелей [45, 103, 128, 145].



реограмма течения олеогеля



реограмма течения гидрогеля

Рисунок 10 – Реограммы течения исследуемых гелей [45, 103]

Полученные зависимости (рис. 10) имели нелинейный характер, а кривые на графике образовывали петлю гистерезиса, что свидетельствует о преобладании в разработанных гелях тиксотропных связей, способных к восстановлению после разрушения системы [45, 103].

Значение рН стоматологических средств может оказать влияние на уровень рН ротовой жидкости, сдвигая значение в щелочную сторону, что может приводить к осаждению солей фосфата кальция или в кислую, следствием чего могут нарушиться процессы минерализации зубной эмали. В ходе определения

pH (п. 2.1.1.1) было установлено, что значения pH разработанных стоматологических гелей находятся в интервале 7,0–7,2.

Поскольку обычно кислотность смешанной слюны человека составляет интервал от 6,8 до 7,4, исследуемые гели не будут оказывать влияния на данный показатель.

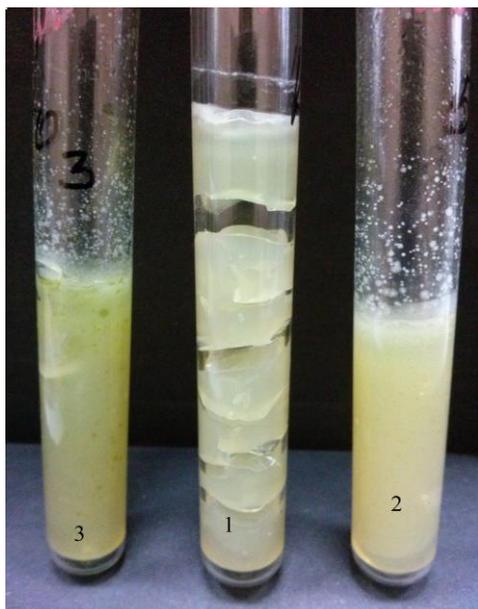
В результате определения коллоидной стабильности (п. 2.1.1.1) было установлено, что оба геля обладают кинетической и агрегативной устойчивостью – при центрифугировали образцов гелей отделение жидкой фазы, не наблюдалось.

Расслоения систем не наблюдалось и при определении термической стабильности разработанных гелей (п. 2.1.1.1).

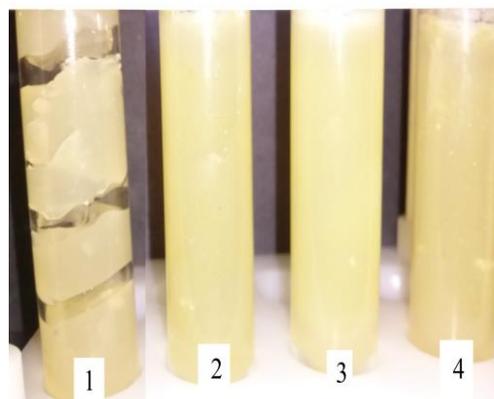
Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, что разработанные гелевые композиции легки в нанесении и распределении по поверхности, то есть, обладают стабильно пластичными свойствами. Полное восстановление структуры после приложенных напряжений, возникающих в ходе технологического процесса изготовления мягких лекарственных форм, обеспечивается тиксотропными свойствами разработанных гелевых композиций. Отсутствие уплотнения, коагуляции, разжижения или расслоения, помутнения при центрифугировании, нагревании и охлаждении свидетельствует об их коллоидной и термической стабильности.

3.1.2 Результаты определения антимикробной и противогрибковой активности разработанных стоматологических гелей

Сравнительную оценку антибактериального действия разработанных стоматологических гелей проводили, изучая динамику роста неспорогенных анаэробных бактерий рода *Bacteroides* (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides sp.*) в соответствии с требованиями ОФС.1.2.4.0002.18 (п. 2.1.1.2) [76]. В результате проведенных исследований было установлено, что оба разработанных геля подавляют рост микроорганизмов рода *Bacteroides* (рис. 11).



Антибактериальная активность олеогеля
1– контроль; 2,3 – разведения



Антибактериальная активность гидрогеля
1– контроль; 2–4 – разведения гидрогеля

Рисунок 11 – Антибактериальная активность исследуемых гелей в отношении неспорогенных анаэробных бактерий рода *Bacteroides*

В ходе определения антимикробной активности исследуемых гелей в отношении *P. gingivalis* было установлено, что гидрогель активно подавляет рост и размножение *P. gingivalis* [129] в отличие от олеогеля на чашках Петри с которым наблюдался интенсивный рост микроорганизма (рис. 12).

Отсутствие антибактериального действия олеогеля, полученного на основе экстракта ламинарии, интерпретировали недоступностью видимого света и невозможностью генерирования эндогенным порфирином ППМ реактивных форм кислорода под воздействием экзогенного фотосенсибилизатора – хлорофилла.

Вследствие отсутствия активности олеогеля в отношении основного этиопатогенного фактора возникновения и развития ВЗП, дальнейшие исследования проводили с гидрогелем.

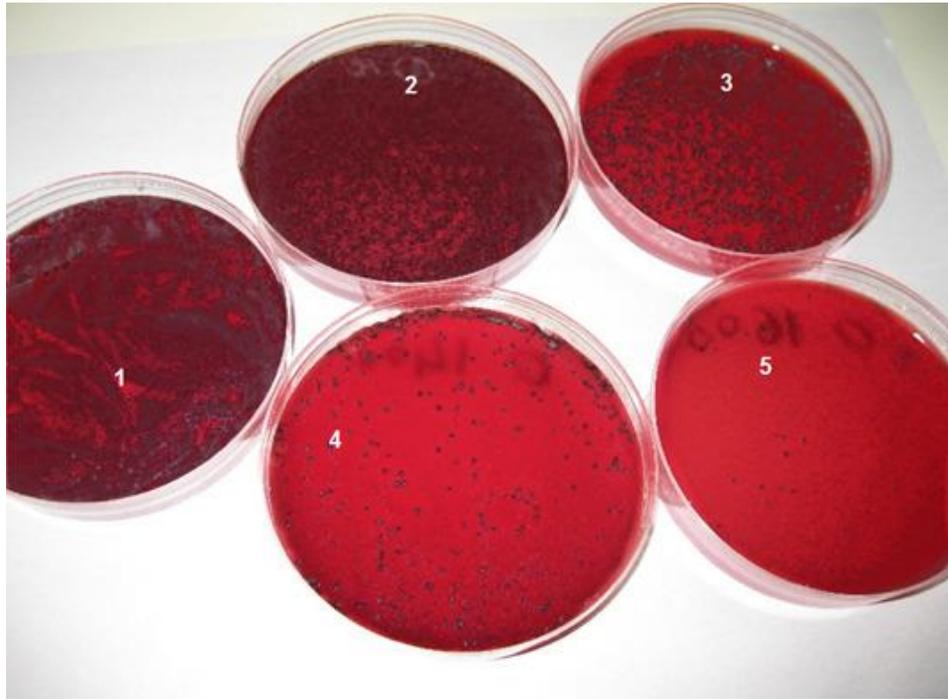


Рисунок 12 – Подавление роста *P. gingivalis* 1, 2, 3 – разведениями олеогеля;
4, 5 – разведениями гидрогеля

Полученные результаты исследования антимикотических свойств гидрогеля (п. 2.1.1.2) свидетельствуют об активном подавлении роста *C. albicans* (рис. 13).

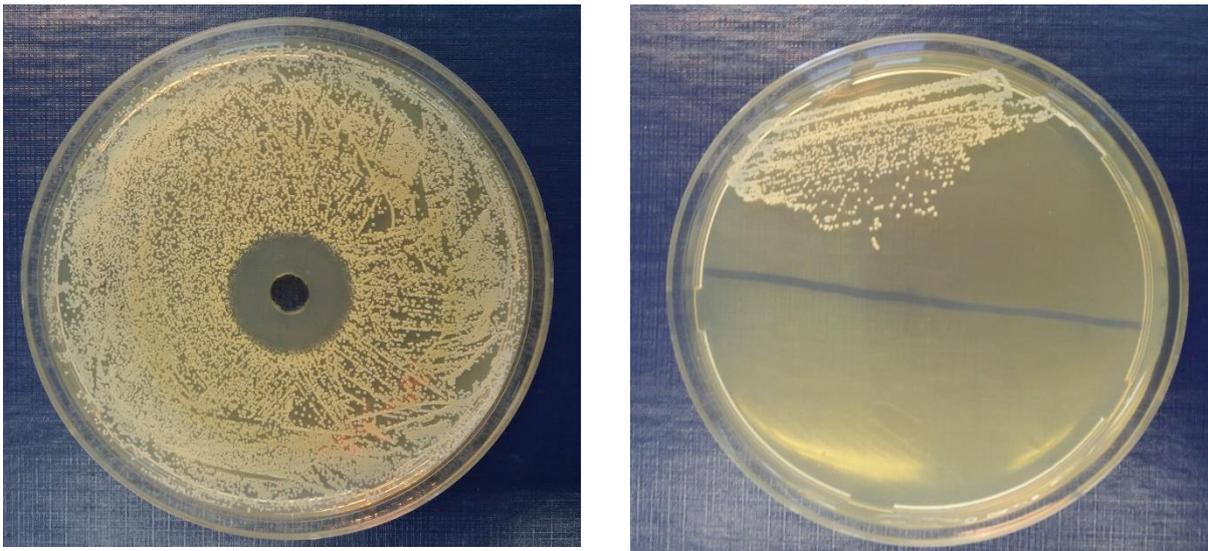


Рисунок 13 – Ингибирующая активность гидрогеля на рост *C. albicans*

Таким образом, оба исследуемых геля ингибируют рост и размножение грамотрицательных анаэробных микроорганизмов рода *Bacteroides*.

Гидрогель активно подавляет рост *P. gingivalis*, ингибирует рост и размножение дрожжеподобных грибов *C. albicans*. Применение разработанного гидрогеля возможно для профилактики и терапии ВЗП.

Отсутствие антибактериального действия олеогеля, полученного на основе экстракта ламинарии было объяснено недоступностью видимого света в полости рта и возможным применением олеогеля для фотодинамической терапии ВЗП.

3.2 Результаты экспериментальных исследований «*in vivo*»

3.2.1 Моделирование экспериментального гингивита у крыс

После наложения лигатуры на нижние резцы экспериментальных животных (п. 2.1.2.1) в течение 7 дней наблюдали развитие воспалительного процесса в тканях пародонта крыс разной степени выраженности (рис. 14).

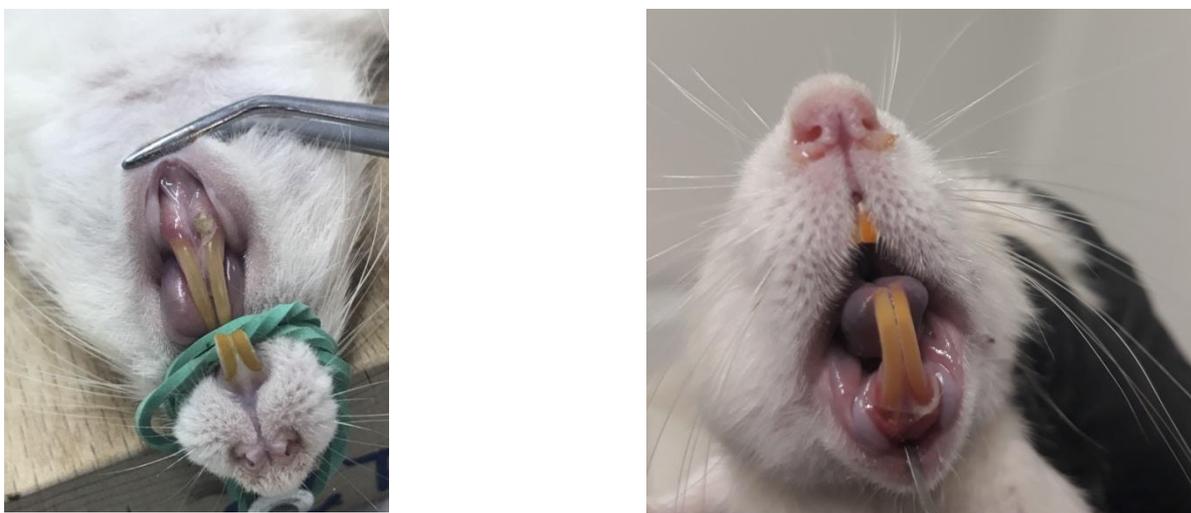


Рисунок 14 – Развитие воспалительного процесса пародонта крыс на модели наложения лигатуры

Первые изменения появлялись на третьи сутки эксперимента – у крыс наблюдалась гиперемия десны, появление зубного налета и отечность.

На седьмой день исследования отмечались увеличение гиперемии и появление гнойного экссудата (рис. 14).

Во время проведения исследования незапланированных летальных случаев животных не наблюдалось.

3.2.2 Результаты ультразвукового доплерографического исследования воспалительного процесса в тканях пародонта крыс

УЗДГ–исследование тканей пародонта крыс с индуцированным гингивитом проводили в сравнительном аспекте с интактными животными (п. 2.1.2.3). В ходе определения гемодинамических параметров было установлено, что максимальная линейная систолическая скорость (V_{as}) в экспериментальной группе животных, была ниже, чем в группе крыс с интактным пародонтом на 41%, при этом среднее значение скорости кровотока уменьшилось на 45% (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты УЗДГ пародонта крыс на модели индуцированного гингивита

| Определяемый показатель | Группа животных с интактным пародонтом (n=6); ($m \pm \Delta m$) | Экспериментальная группа животных (n=6) ($m \pm \Delta m$) |
|-------------------------|--|--|
| V_{as} , см/с | 1,023 \pm 0,049 | 0,603 \pm 0,027 |
| V_{am} , см/с | 0,022 \pm 0,001 | 0,012 \pm 0,0006 |
| V_{akd} , см/с | 0,100 \pm 0,005 | 0,048 \pm 0,002 |
| Q_{as} , мл/мин | 0,473 \pm 0,021 | 0,305 \pm 0,014 |
| Q_{am} , мл/мин | 0,009 \pm 0,0004 | 0,004 \pm 0,0002 |
| PI* | 4,473 \pm 0,169 | 6,663 \pm 0,233 |
| PI** | 0,930 \pm 0,024 | 0,950 \pm 0,025 |

*критический уровень значимости $p \leq 0,01$

** не имеет статистически значимых различий $p \geq 0,05$

Полученные отрицательные значения диастолической скорости кровотока (A_{akd}) свидетельствуют о наличии развившегося отека, приводящего к сдавлению сосудов и повышенном сопротивлении периферического кровяного русла.

Данные линейной скорости соответствуют значениям объемным максимальной (Q_{as}) и средней (Q_{am}) скорости кровотока которые были ниже в экспериментальной группе животных, чем в группе сравнения на 35,5 и 55,5% соответственно.

Значения индекса Пурсело (RI), характеризующие состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения, не имели статистически значимых различий. В то же время, значения индекса Гослинга, отражающего упруго-эластические свойства сосудов и являющегося более чувствительным показателем, поскольку в его расчетах учитывается среднее значение скорости потока, были выше в группе экспериментальных животных на 32,8%. Индекс Гослинга раньше реагирует на изменение просвета сосуда, что свидетельствует о сохранении компенсаторно-приспособительных механизмов за счет шунтирующего кровотока.

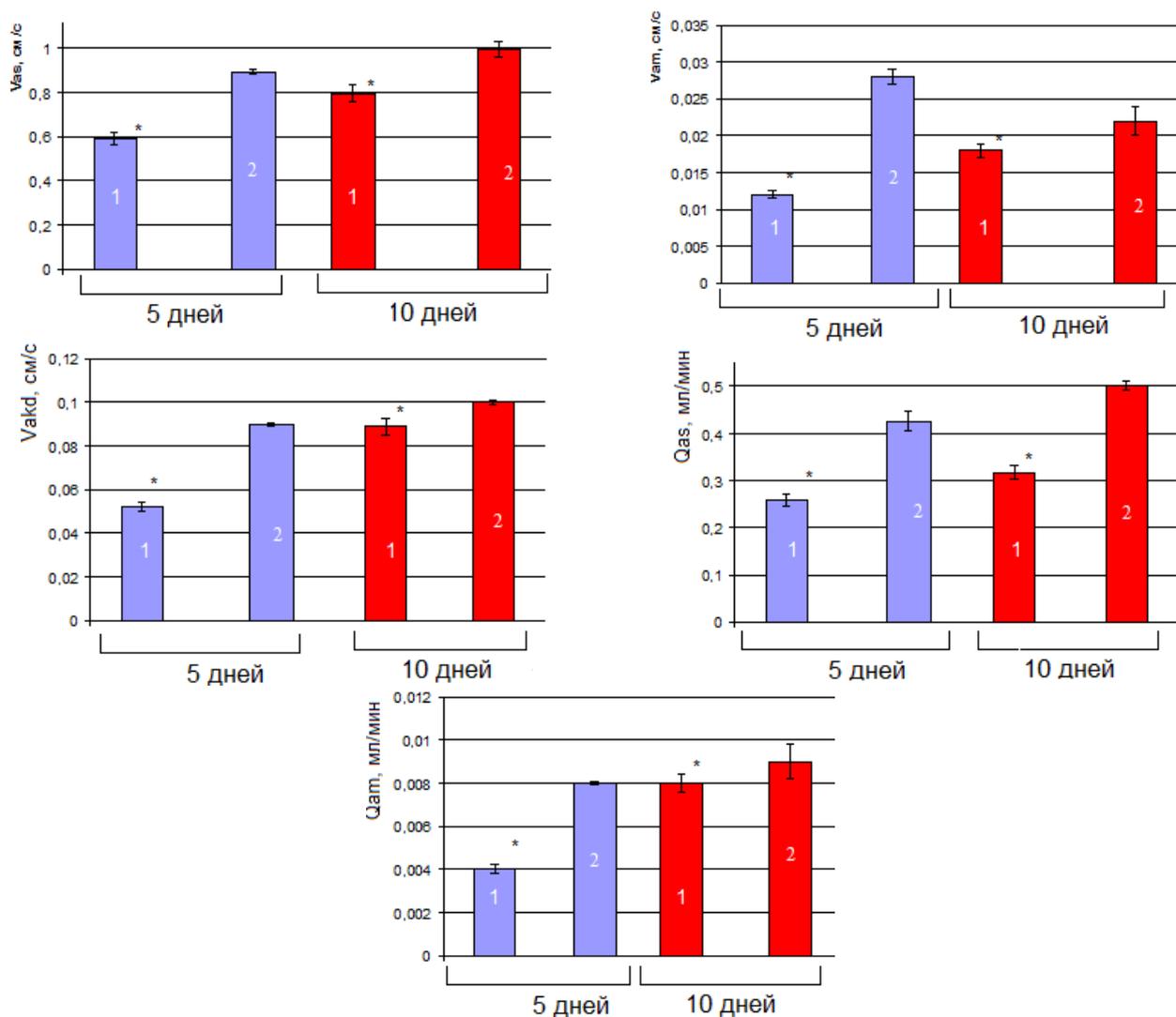
Таким образом, в ходе УЗДГ-исследования пародонта экспериментальных животных по сравнению с животными с интактным пародонтом было статистически достоверно установлено наличие локализованного острого воспалительного процесса, индуцированное наложением лигатуры на нижние резцы, сопровождающееся нарушением микроциркуляции крови на участке воспаления.

Крысы с индуцированным гингивитом были разделены на две группы – экспериментальную и контрольную. В экспериментальной группе проводили лечение разработанным гидрогелем в течение 10 дней. Животных контрольной группы не лечили (п. 2.1.2.2).

На 5-й и 10-й день от начала лечения проводили сравнительное УЗДГ-исследование тканей пародонта крыс экспериментальной и контрольной групп (п. 2.1.2.3). Результаты исследований обрабатывали статистически, сравнивая полученные данные с использованием U-критерия Манна–Уитни (рис. 15).

В результате проведенных исследований было установлено, что существует статистически значимое различие ($p \leq 0,05$) микроциркуляции в пародонтальных тканях животных, получавших стоматологический гидрогель и животных

контрольной группы: через 10 дней эксперимента гемодинамика в тканях пародонта животных экспериментальной группы, полностью восстановилась. В группе животных, не получавших лечения, микроциркуляция в пародонте оставалась нарушенной (рис. 15).



1– контрольная группа; 2– экспериментальная группа

Рисунок 15 – Результаты определения микроциркуляции в тканях пародонта животных экспериментальной и контрольной групп

Таким образом, было установлено, что разработанный стоматологический гидрогель перспективен для лечения и профилактики ВЗП.

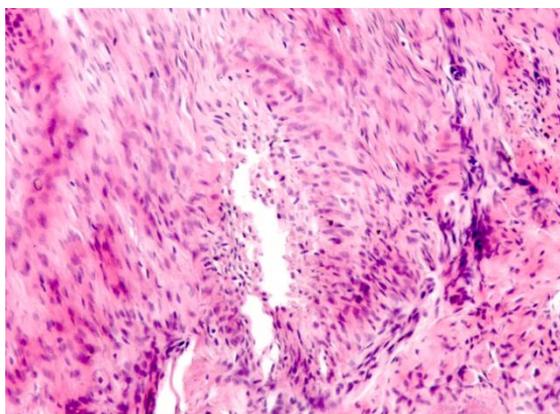
3.2.3 Результаты гистологического исследования тканей пародонта экспериментальных животных

Сравнительную оценку состояния тканей пародонта экспериментальной и контрольной групп проводили методом описательной гистологии (п. 2.1.2.4).

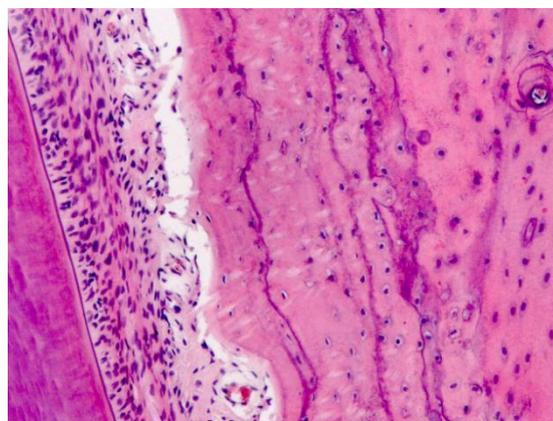
Для гистологических исследований проводили эвтаназию животных экспериментальной и контрольной групп (п. 2.1.2).

Нижнюю челюсть с первыми мандибулярными резцами помещали в 10% нейтральный раствор параформальдегида, забуференный фосфатами. После декальцинации вырезали образцы и осуществляли их дегидратацию проводкой через спирты. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилин–эозином и по Ван Гизону [155].

Различия в морфологии тканей пародонта животных экспериментальной и контрольной групп представлены на рис. 16.



Контрольная группа



Экспериментальная группа

Рисунок 16 – Состояние тканей пародонта животных экспериментальной и контрольной групп

В микропрепаратах животных контрольной группы (рис. 17) была зафиксирована интенсивная воспалительная реакция, распространяющаяся на десневую ткань и пародонтальную связку, сопровождающаяся образованием отека, разволокнением и кровоизлияниями (1), появлением очагового

лейкоцитарного инфильтрата и нарушениями в сосудах микроциркуляторного русла (2) [44, 103, 155].

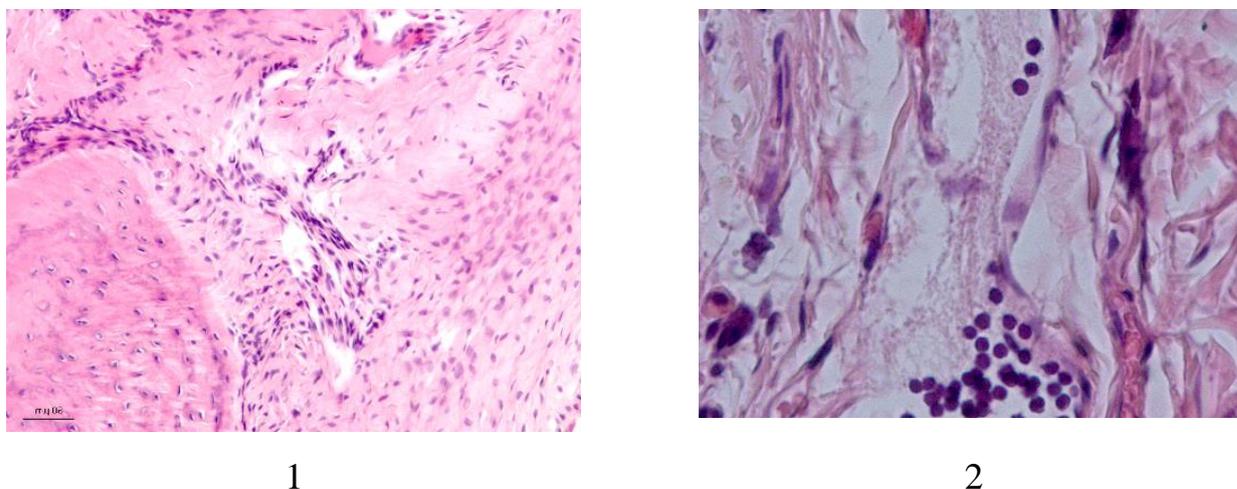


Рисунок 17 – Воспалительная реакция в тканях пародонта крыс контрольной группы

В гистологической картине препаратов животных экспериментальной группы, получавших лечение разработанным стоматологическим гидрогелем, элементы воспаления отсутствовали (рис. 16).

Таким образом, в результате проведенных фармако–технологических, микробиологических и фармакологических исследований была показана эффективность разработанного гидрогеля и перспективность его применения при ВЗП. Гидрогель на основе экстракта корня барбариса был зарегистрирован в качестве гигиенического стоматологического средства под торговым наименованием «Бергисепт–гель» (Декларация соответствия ЕАЭС N RU Д- RU.HB42.B.20849/21 (Приложение 3)).

3.3 Результаты клинического исследования

3.3.1 Анализ распространенности воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой

С целью определения распространенности ВЗП был проведен ретроспективный анализ медицинских карт ортодонтических пациентов стоматологической клиники «Ольга», г. Волгоград за период 2016 – 2018 гг. Выкопировка данных осуществлялась из медицинских карт стоматологических больных, форма 043/У.

В ходе проведенных исследований было установлено, что самой массовой группой пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью в течение обозначенного периода, оказалась группа возрастной категории 18 – 35 лет, которая включала 932 человека, что составило 64,82% от общего количества пациентов. Из них 652 человека (69,96%) были женщины и 280 человек (30,15%) – мужчины (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение ортодонтических пациентов с НОА по половому признаку

| год выборки медицинских карт | Распределение по половому признаку | | | | Общее количество обследованных |
|------------------------------------|------------------------------------|-------|------------|-------|-----------------------------------|
| | Женский | | Мужской | | |
| | количество | % | количество | % | количество |
| 2016 | 215 | 72,15 | 83 | 27,85 | 298 |
| 2017 | 213 | 66,15 | 109 | 33,85 | 322 |
| 2018 | 224 | 71,79 | 88 | 28,21 | 312 |
| Итого: | 652 | 69,9 | 280 | 30,1 | 932 |

Результаты анализа данных, внесенных в карты, свидетельствовали о высокой распространенности ВЗП – гингивита различных форм и различной степени тяжести у ортодонтических пациентов. У 922 (98,9%) пациентов из 932 обследованных еще до начала ортодонтического вмешательства были выявлены признаки воспаления тканей пародонта. Отмечалось наличие гиперемии и отежности десны, ее кровоточивость при зондировании. Из числа всех пациентов, направленных для подготовки пародонта к проведению ортодонтического лечения, 772 (82,8%) пациентам был поставлен диагноз – локализованный катаральный гингивит (ЛКГ). В 16,1% случаев (150 пациента) был диагностирован генерализованный гингивит легкой степени, и только у 10 человек (1,1% случаев) воспалительных реакции в пародонте

пациентов с диагнозом K07.3 «Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов» выявлено не было.

В ходе оценки распространенности и интенсивности ВЗП у ортодонтических пациентов с НОА учитывали данные значений упрощенного индекса гигиены полости рта (ОИ-S, Green J.C., Vermillion J.R., (1964)), индекса степени тяжести гингивита (РМА в модификации Parma (1960)) и степени кровоточивости десны (SBI), внесенные в отобранные для анализа, медицинские карты через 3 месяца после установки аппаратуры (табл. 4).

Таблица 4 – Показатели индексов гигиены у ортодонтических пациентов через 3 месяца после установки НОА

| Год выборки | Средние значения показателей индексов гигиены | | |
|-------------|---|------------|-----------|
| | ОИ-S | РМА | SBI |
| 2016 | 1,56±0,04 | 37,33±1,78 | 2,86±0,08 |
| 2017 | 1,52±0,02 | 35,86±1,53 | 2,74±0,21 |
| 2018 | 1,56±0,02 | 36,65±1,39 | 2,68±0,28 |

У ортодонтических пациентов с НОА были отмечены воспалительные изменения в пародонте – появившиеся или усилившиеся гиперемия и отечность десны, ее кровоточивость при зондировании (индекс Muhlemann = $2,5 \pm 0,35$); в придесневой области коронок зубов обнаруживалось скопление зубного налета, в межзубных промежутках – отложение зубного камня, гипертрофия зубодесневых сосочков.

На основании полученных данных ортодонтическим пациентам с НОА был поставлен пародонтологический диагноз (табл. 5).

Таблица 5 – Распространенность ВЗП у ортодонтических пациентов с НОА

| Год выборки | Здоровый пародонт, чел./(%) | воспалительные заболевания пародонта | | | | | |
|-------------|--|--------------------------------------|-------------|------------------|------|---|------|
| | | хронический гингивит, чел./(%) | | | | хронический пародонтит легкой степени тяжести, чел./(%) | |
| | | катаральный | | гипертрофический | | | |
| | | лок.* | ген.** | лок. | ген. | лок. | ген. |
| 2016 | до начала ортодонтического лечения | | | | | | |
| | 8/(2,68) | 260/(87,25) | 30/(10,07) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | через 3 месяца после начала ортодонтического вмешательства | | | | | | |
| | 0,00 | 18(6,04) | 266/(89,26) | 14(4,70) | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 2017 | до начала ортодонтического лечения | | | | | | |
| | 2/(0,62) | 270/(83,85) | 50(15,53) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | через 3 месяца после начала ортодонтического вмешательства | | | | | | |
| | 0,00 | 11(3,42) | 299(92,86) | 12(3,73) | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 2018 | до начала ортодонтического лечения | | | | | | |
| | 0,00 | 242(77,56) | 70(22,44) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | через 3 месяца после начала ортодонтического вмешательства | | | | | | |
| | 0,00 | 9(2,88) | 281(90,06) | 22(7,05) | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

*лок. – локализованный гингивит

**ген. – генерализованный гингивит

Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, что уже через три месяца после фиксации НОА, в процессе ортодонтического лечения, воспалительные процессы в тканях пародонта были зафиксированы у 100% ортодонтических пациентов. Кроме этого, происходили качественные изменения воспаления. Так, если до начала ортодонтического вмешательства ЛКГ диагностировался в 82,8% случаев, а генерализованный катаральный гингивит был зафиксирован только у 16,1% пациентов, то через 3 месяца после установки НОА наблюдалась обратная ситуация: диагноз ЛКГ был поставлен только 38 пациентам (4,08%), ГКГ – 90,77% ортодонтическим пациентам (846 человек), а у

5,15% пациентов (48 человек) наблюдалась интенсификация воспаления, которое уже квалифицировали как локализованный гипертрофический гингивит. Ортодонтических пациентов без воспалительных реакций в пародонте выявлено не было (рис. 18).



Рисунок 18 – Динамика ВЗП у ортодонтических пациентов с НОА

Данные, полученные в ходе ретроспективного анализа медицинских карт за период 2016 г – 2018 гг свидетельствуют о том, что у ортодонтических пациентов с НОА в ходе лечения происходит интенсификация воспалительных процессов в пародонте, а распространенность ВЗП при лечении с использованием несъемной аппаратуры достигает 100%, что обуславливает необходимость применения таргетных антибактериальных средств местного действия со специфической направленностью для сохранения нормофлоры полости рта и устранения ППМ.

Для клинического исследования были отобраны пациенты, соответствующие требованиям критериев включения в исследование (п. 2.2.2.1)

после определения их стоматологического статуса, поставленного ортодонтического диагноза, ознакомления с «Информацией для пациента» (Приложение 1) и подписания «Информированного согласия» (п. 2.2.2) на участие в испытаниях.

3.3.2 Постановка диагноза ортодонтическим пациентам

В ходе предварительных исследований было установлено, что из 570 пациентов разных возрастных групп, обратившихся за ортодонтической помощью за период декабрь 2021 г – декабрь 2022 г при пятидневной рабочей неделе за 11 месяцев работы диссертанта – врача стоматолога–ортодонта стоматологической клиники «Ольга», г. Волгоград (п. 2.2.1), самой массовой группой пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью, так же, как и при ретроспективном анализе медицинских карт, оказалась группа пациентов возрастной категории 18 – 35 лет, которая включала 376 человек, что составило 65,96% от общего количества пациентов. Из них 224 человека (59,57%) были женщины и 152 человека (40,43%) – мужчины.

При первичном обращении с пациентом проводили беседу, в ходе которой выявляли жалобы, которые касались, в основном, эстетики зубных рядов. Реже пациенты жаловались на трудности при чистке зубов и кровоточивость десен.

При сборе анамнеза обращали внимание на предполагаемые причины возникновения патологии и наличие или отсутствие общесоматических заболеваний (п. 2.2.1).

Затем пациента приглашали для осмотра в стоматологическое кресло и оценивали симметричность и пропорциональность лица, состояние кожного покрова и красной каймы губ.

Осмотр полости рта проводили с помощью стоматологического зеркала и зонда. При этом проверяли длину уздечек губ и языка, оценивали состояние слизистой оболочки полости рта, свободной и прикрепленной десны. Составляли заключение о положении отдельных зубов и типе смыкания. Осуществляли диагностическое фотографирование зубных рядов (п. 2.2.3). Проводили

пальпацию регионарных лимфатических узлов для определения их размера, консистенции и болезненности. После чего уточняли свободу движения височнонижнечелюстного сустава.

После комплексного ортодонтического обследования 209 (55,59%) пациентам был поставлен диагноз «K07.3 Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов» без сочетания патологии (рис. 19).



Рисунок 19 – Выявленные патологии ортодонтических пациентов

У 167 человек (44,41%) была выявлена сочетанная патология (рис. 19):

- K07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Дистальный прикус. K07.3 Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов. – 5,88% (21 пациент);
- K07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Дистальный прикус. Глубокий прикус. K07.3 Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов. – 13,38% (118 пациентов);

- К07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Дистальный прикус. Глубокий прикус. К07.3 Аномалия положения отдельных зубов. Нарушение межзубных промежутков зубов. – 87,50 (7 пациентов);
- К07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Дистальный прикус. К01.0 Ретенированные зубы. – 42,86% (3 пациента);
- К07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Дистальный прикус. К01.1 Импактные зубы. – 75,00% (3 пациента);
- К07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Мезиальный прикус. К07.3 Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов. – 1,40% (5 пациентов);
- К07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Мезиальный прикус. К07.3 Аномалия положения отдельных зубов. Нарушение межзубных промежутков зубов. – 12,50% (1 пациент);
- К07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Мезиальный прикус. К01.0 Ретенированные зубы. – 57,14% (4 пациента);
- К07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Мезиальный прикус. К01.1 Импактные зубы. – 25,00% (1 пациент);
- К07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Смещение зубных дуг от средней линии. К07.3 Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов. – 0,84% (3 пациента);
- К07.2 Аномалия соотношения зубных дуг. Открытый прикус. К07.3 Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов. – 0,28% (1 пациент).

Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, что самой распространенной ЗЧА ортодонтических пациентов является скученное положение зубов, наиболее часто встречающимся диагнозом – диагноз «К07.3 Аномальное положение отдельных зубов. Скученность зубов».

В соответствии с формулировкой Распоряжения Правительства Российской Федерации от 29 ноября 2014 г. N 2403-р данная группа – пациенты молодого возраста [112].

Согласно литературным сведениям, именно в этом возрасте развивается тесное положение фронтальных зубов и ЗЧА диагностируются 89,09% случаев [36]. Если в 1995–1996 годах данная категория больных составляла 23,0%, то уже в 2012 году их стало уже 40,9%, то есть частота возникновения ЗЧА у лиц молодого возраста возросла на 78% [113, 124].

Скученность зубов, значительно затрудняющая гигиену полости рта [66], способствует интенсивности обсемененности микроорганизмами и образованию зубного налета, зубного камня, что, в свою очередь, является причиной возникновения или интенсификации ВЗП [16].

Между степенью скученности зубов и риском развития ВЗП установлена прямая зависимость. Так, Романовой И. Б. с соавт. [115] отмечено, что уже при средней степени (4—5 мм) у 100% обследованных пациентов выявляются ВЗП [115]. Изменения анатомо–функционального состояния челюстно–лицевой области, происходящие во время ортодонтического вмешательства осложняют сложившуюся ситуацию [10, 191]. Например, Блашкова, С. Л. с соавт. [10] резюмируют, что при фиксации НОА происходит формирование потенциально благоприятных условий для пародонтопатогенной микрофлоры [23]. Это способствует возникновению или развитию ВЗП [10, 191].

В соответствии с полученными результатами для проведения дальнейших исследований была выбрана группа пациентов возрастной категории 18 лет – 35 лет с установленным диагнозом «К07.3 Аномальное положение отдельных зубов. Скученность зубов», отвечающих требованиям критериев включения пациентов в исследование (п. 2.2.2.1), согласными с формой и условиями проведения запланированных испытаний (Приложения 1, 2).

3.3.3 Результаты определения динамики пародонтального статуса ортодонтических пациентов на фоне применения «Бергисепт–геля»

При фиксации НОА формирование потенциально благоприятных условий для развития пародонтопатогенной микрофлоры способствуют возникновению или интенсификации ВЗП у ортодонтических пациентов [10, 23, 191].

Из пациентов, отобранных для определения динамики ВЗП на фоне применения «Бергисепт–геля», были сформированы клинические группы (по 30 чел.) и группа добровольцев со здоровым пародонтом, не имеющих ЗЧА и общесоматической патологии, не страдающих инфекционно–воспалительными заболеваниями (20 чел.) (п. 2.2.3).

Пациенты применяли гели: «Бергисепт–гель» (I группа пациентов) и гель–плацебо (II группа пациентов) в течение 1 месяца дважды в сутки после чистки зубов. Сравнимые показатели определяли в течение 3 месяцев ортодонтического лечения. С этой целью была разработана «Карта пациента, участвующего в исследовании», куда вносили данные клинического и лабораторных исследований (Приложение 4).

Дополнительные диагностические обследования перед началом ортодонтического лечения и применения гелей, через 7, 14, 21 день, 1 месяц, 3 месяца после фиксации НОА, включали определение уровня гигиены полости рта, который оценивали по значениям пародонтальных индексов (п. 2.2.3).

В ходе проведенных исследований было установлено, что у пациентов обеих выделенных групп до начала ортодонтического лечения было выявлено наличие мягких и твердых зубных отложений. Болезненности при пальпации десны не было ни в одном случае. Пальпация поднижнечелюстных, шейных и подбородочных лимфоузлов свидетельствовала об отсутствии болезненности и изменении их размеров. При определении цвета, консистенции и формы межзубных сосочков было установлено, что почти у всех пациентов наблюдается воспаление десневых сосочков и маргинальной десны.

Зондирование десневой борозды демонстрировало появление кровотока точек и заполнение межзубного треугольника кровью. Размеры и конфигурация десневого края в целом соответствовали норме (рис. 20).

Таким образом, перед началом ортодонтического лечения при определении пародонтологического статуса было установлено, что у 100% пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью, диагностируется ЛКГ разной степени выраженности.



Рисунок 20 – Пример состояния пародонта пациентов молодого возраста, обратившихся за ортодонтической помощью

Пациентам обеих групп после проведения профессиональных гигиенических мероприятий была установлена НОА в виде брекет-систем (п. 2.2.3), даны рекомендации по уходу за полостью рта, проведена демонстрация чистки зубов при установленной НОА и использования стоматологических гелей в домашних условиях.

Через 7 дней после фиксации брекет-систем, 98,8% жалобы пациентов обеих групп сводились к описанию болезненности, распространившейся на все зубы, трудности при гигиенических процедурах полости рта. Пациенты обращали внимание на появившуюся подвижность перемещаемых зубов и испытывали затруднения при приеме пищи.

У пациентов группы II наблюдались заметно увеличившиеся отек, гиперемия и кровоточивость десны. Слизистая оболочка десневого края на челюсти/челюстях, с установленной НОА, были диффузно отечны. Вершущи межзубных сосочков закруглены, имели утолщенный край, гиперемированы. Патологические зубодесневые карманы отсутствовали.

Через 14 дней и 21 день после установки НОА в I и II группе пациентов сохранялась стабильная клиническая картина.

Через 1 месяц после фиксации брекет–систем жалобы пациентов обеих групп сводились к кратковременным болевым эффектам после ортодонтических манипуляций, определенной болезненности при чистке зубов и кровоточивости десен.

У пациентов группы I, применявших «Бергисепт–гель», состояние пародонта значимо не отличалось от исходного уровня (рис. 21).

В десне были выявлены незначительные признаки воспалительной реакции. В ходе сбора анамнеза пациенты отмечали отсутствие болезненности, и кровоточивости десны при приеме пищи и незначительную кровоточивость при чистке зубов.



I группа (пациент В., 19 лет)



II группа (пациент А., 19 лет)

Рисунок 21 – Пример состояния пародонта у пациентов выделенных групп через 1 месяц после установки брекет–систем

У пациентов группы II объективно были отмечены гиперемия, отечность и кровоточивость десны разной степени выраженности (рис. 21).

Через 3 месяца после установки НОА клиническая картина состояния пародонта у пациентов группы I была максимально приближена к норме. При внутриротовом осмотре патологических изменений слизистой оболочки мягкого и твердого неба обнаружено не было. Утолщения и гиперемии десневых сосочков не выявлено, зубодесневые карманы отсутствовали (рис. 22).



I группа (пациент И., 23 года)

II группа (пациент А., 19 лет)

Рисунок 22 – Пример состояния пародонта у пациентов выделенных групп через 3 месяца после установки брекет–систем

У пациентов группы II наблюдалась стабилизация состояния, по сравнению с клинической картиной, наблюдавшейся через 1 месяц после установки НОА. Были отмечены гиперемия, отечность и кровоточивость десны разной степени выраженности.

При сравнении средних значений индекса ОНІ–S (п. 2.2.3) в двух группах пациентов как до установки, так и через 90 дней после установки НОА статистической разницы не было установлено (рис. 23).

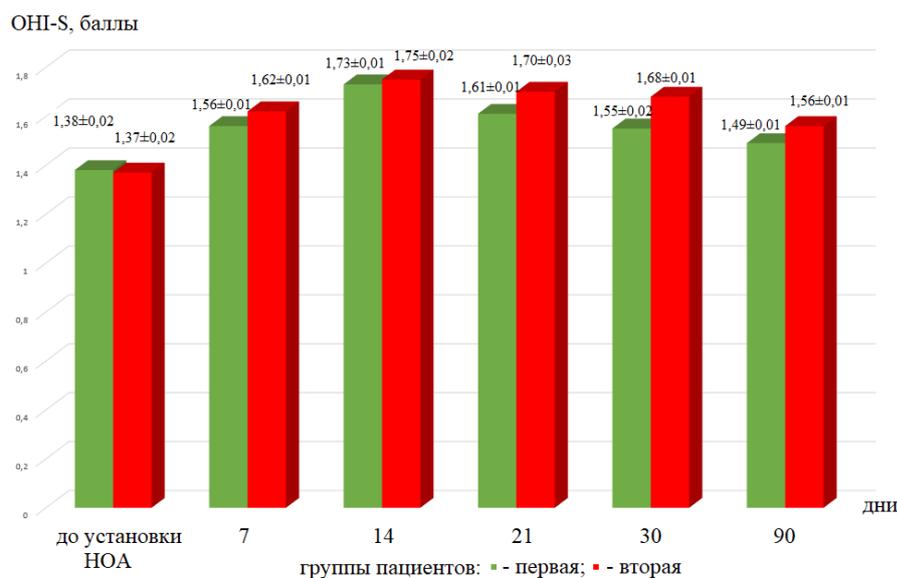
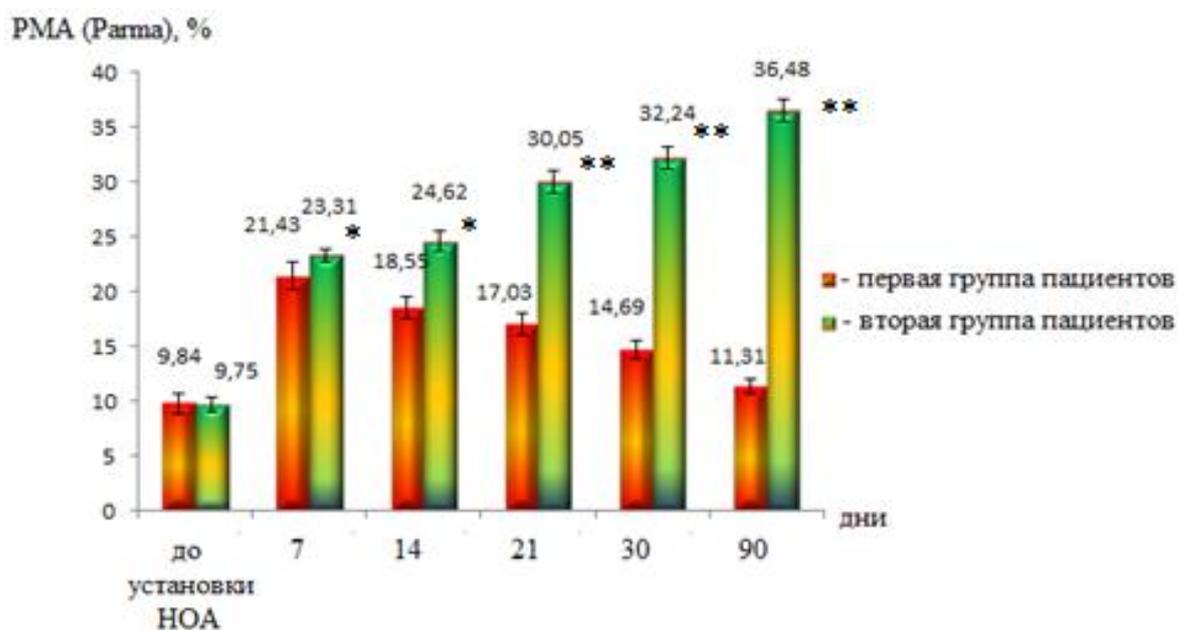


Рисунок 23 – Динамика индекса ОНІ–S в выделенных группах пациентов

В ходе анализа значений РМА (п. 2.2.3) было установлено, что максимальное значение определяемого индекса ($21,43\% \pm 0,30\%$) в группе пациентов I фиксировалось через 7 дней после начала ортодонтического лечения (рис. 24).



* – различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй группой пациентов и контрольной;

** – различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй и первой группами пациентов.

Рисунок 24 – Динамика индекса РМА у пациентов выделенных групп

Затем числовые значения индекса РМА плавно снижались и через 3 месяца после установки НОА ($11,31\% \pm 0,27\%$) приближались к фоновым значениям ($9,84\% \pm 0,38\%$), превышая их лишь на 14,94%.

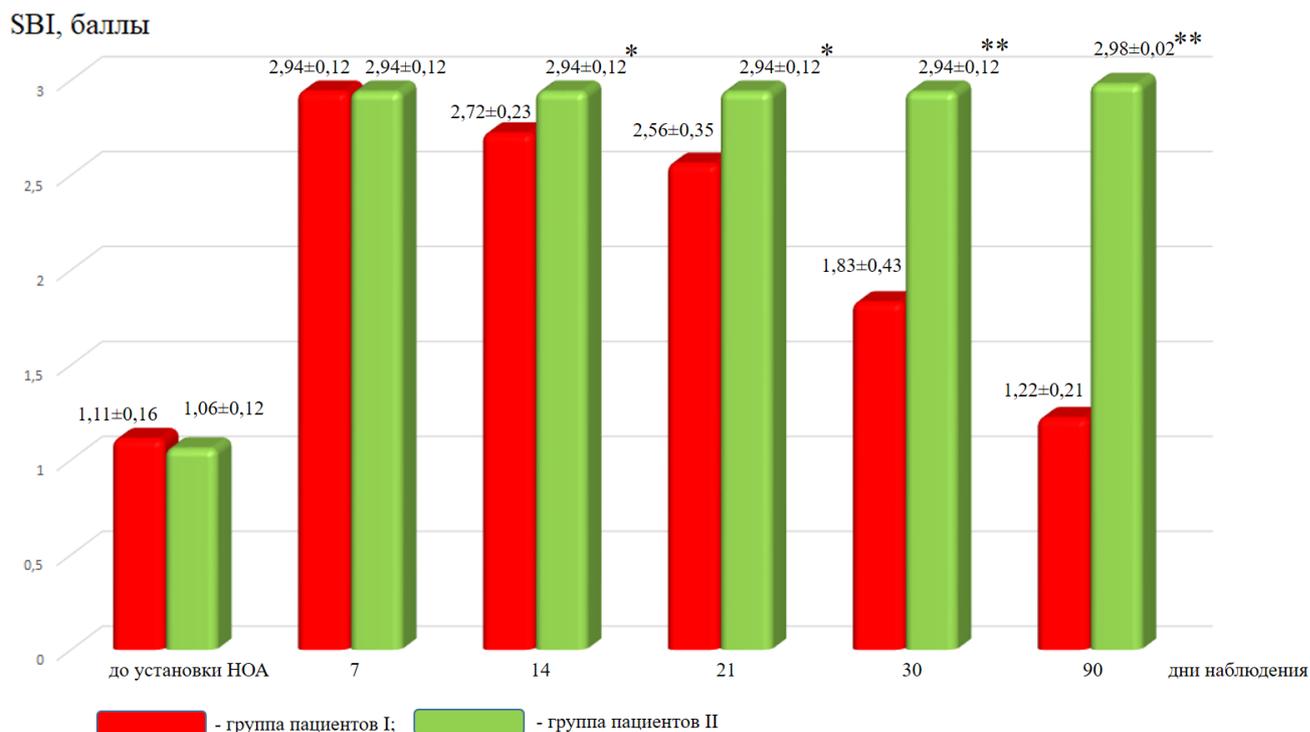
Во группе II пациентов наблюдался резкий скачок значений определяемого индекса на 7 день после установки брекет–систем ($23,31\% \pm 0,18\%$) и затем постоянный рост числовых значений, достигающих к третьему месяцу ортодонтического вмешательства значений ($36,48\% \pm 0,89\%$), превосходящих фоновое ($9,75\% \pm 0,17\%$) более чем в 3,7 раза и значений РМА в группе I более, чем в 3,2 раза.

Различие в значениях индекса РМА между группами пациентов I и II статистически достоверны ($U_{эмп.}=0$, $U_{кр.}=1$ ($p \leq 0,01$) и $U_{кр.}=4$ при $p \leq 0,05$).

Максимальное увеличение средних значений индекса SBI в первой группе пациентов наблюдалось в контрольных точках – 7 день ($2,94 \pm 0,12$ баллов) и 14 день после установки НОА ($2,72 \pm 0,23$ баллов). Начиная с 21 дня ортодонтического вмешательства, в первой группе пациентов фиксировалось постепенное снижение значения показателя кровоточивости десны, которое к третьему месяцу после установки брекет–систем ($1,22 \pm 0,21$) превышало фоновое значение лишь на 12,21%, в отличие от значения SBI во второй группе (рис. 25).

Достигнув максимального значения на седьмой день ортодонтического лечения ($2,94 \pm 0,12$ баллов) индекс SBI у пациентов группы II и превысив начальные значения ($1,06 \pm 0,12$ баллов) в 2,8 раза, оставался на стабильно высоком уровне в течение всего периода наблюдения и через 3 месяца наблюдений составлял $2,98 \pm 0,02$ баллов. Рассчитанное значение U–критерия составляет 2,5, критические значения – $U_{кр.}=1$ ($p \leq 0,01$) и $U_{кр.}=4$ при $p \leq 0,05$.

Разница в результатах, полученная при сравнении значений SBI у пациентов обеих групп, менее выражена, чем при анализе РМА (Parma) индексов, так как при статистической обработке результатов, эмпирическое значение U–критерия находилось в зоне неопределенности. Это можно объяснить тем, что на кровоточивость десны в данном случае, оказывает влияние не столько общее состояние гигиены полости рта, сколько механическое воздействие НОА на ткани пародонта в фазу активного нивелирования положения зубов.



* – различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй группой пациентов и контрольной;

** – различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй и первой группами пациентов.

Рисунок 25 – Динамика индекса SBI в исследуемых группах пациентов

Таким образом, результаты определения пародонтальных индексов, полученных до фиксации НОА, и в контрольных точках, свидетельствуют об ухудшении состояния пародонта в группе пациентов, применявших гель–плацебо. Если до начала ортодонтического лечения состояние пародонта пациентов группы II можно было оценивать, как ЛКГ легкой степени тяжести, то спустя 3 месяца после фиксации НОА диагностировался уже генерализованный катаральный гингивит (ГКГ) средней степени тяжести. У пациентов группы I, применявших «Бергисепт–гель», состояние пародонта значимо не отличалось от исходного уровня, что свидетельствует об эффективности применения геля при ВЗП.

3.4 Результаты лабораторных исследований

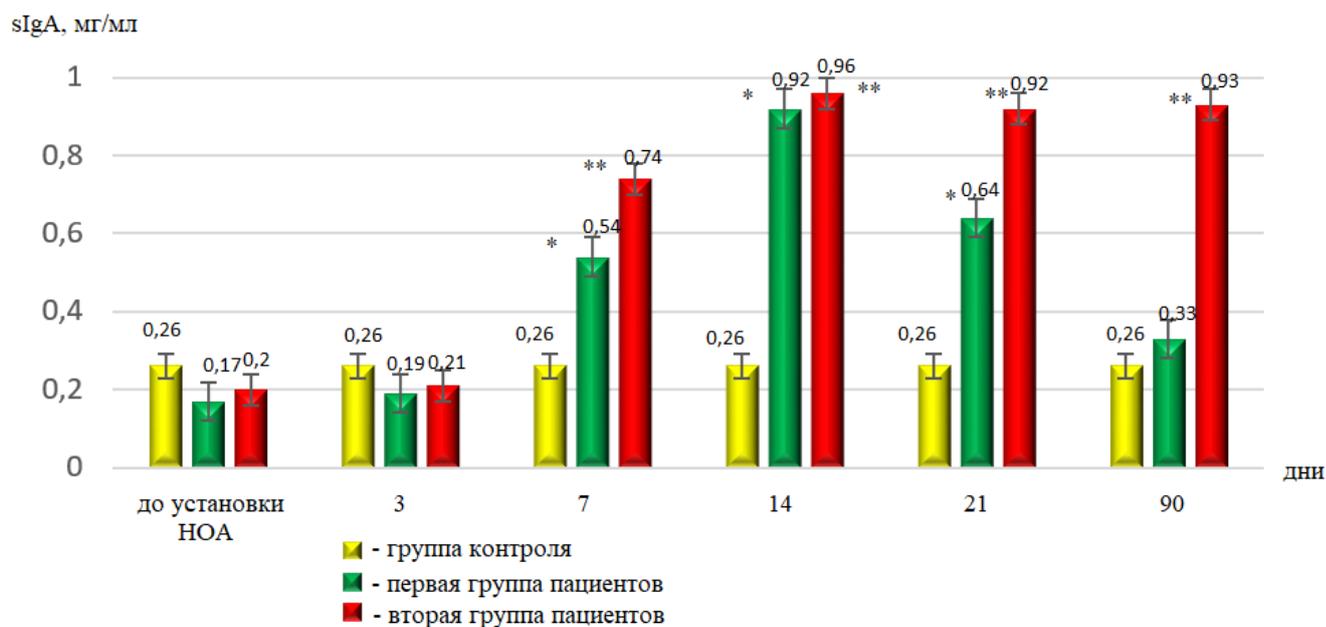
3.4.1 Результаты определения динамики иммунологического статуса у ортодонтических пациентов на фоне применения «Бергисепт-геля»

Для определения динамики иммунологических показателей на фоне применения «Бергисепт-геля», проводили исследование РЖ у пациентов выделенных групп (п. 2.3.1), заключающееся в оценке цитокинового профиля и уровня иммуноглобулинов. Исследования проводили в пробах РЖ группы контроля, пациентов первой и второй клинических групп до установки НОА, на 3, 7, 14, 21 день и через 3 месяца после установки брекет-систем.

Хронические воспалительные процессы в тканях пародонта характеризуются снижением уровня sIgA в РЖ. Дефицит sIgA в секретах обуславливает склонность к часто повторяющимся воспалительным процессам, поэтому определение концентрации sIgA является важным тестом, характеризующим состояние местного иммунитета полости рта [60].

По полученным данным лабораторных исследований в пробах РЖ пациентов обеих выделенных групп до начала ортодонтического лечения, содержание sIgA находилось на одинаковом уровне, и было ниже, чем в контрольной группе (рис. 26).

Низкий уровень sIgA свидетельствовал об ослаблении местной иммунной защиты [40] и наличии хронического воспалительного процесса в полости рта [60], связанного с недостаточной гигиеной, в том числе, из-за скученного положения зубов.



* – различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй группой пациентов и контрольной;

** – различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй и первой группами пациентов

Рисунок 26 – Динамика уровня sIgA в ротовой жидкости у пациентов выделенных групп на фоне применения «Бергисепт-геля»

На третий день исследования содержание иммуноглобулина в РЖ пациентов обеих выделенных групп практически не изменилось по сравнению с начальными значениями. На 7 день исследования уровень определяемого иммуноглобулина начал возрастать и увеличился до значения $0,540 \text{ мг/мл} \pm 0,064 \text{ мг/мл}$ относительно начальных показателей $0,170 \text{ мг/мл} \pm 0,053 \text{ мг/мл}$, превысив его более, чем в 3 раза. Во второй группе пациентов также наблюдался рост содержания sIgA в анализируемых пробах ($0,740 \text{ мг/мл} \pm 0,096 \text{ мг/мл}$), увеличившись в 3,7 раз относительно начального уровня ($0,20 \text{ мг/мл} \pm 0,058 \text{ мг/мл}$). Через 14 дней после установки брекет–систем в пробах РЖ пациентов обеих групп наблюдалось резкое значительное увеличение содержание sIgA ($0,920 \text{ мг/мл} \pm 0,082 \text{ мг/мл}$), как иммунный ответ на обострившийся воспалительный процесс, вызванный ортодонтическим вмешательством. Через 21 день после установки НОА содержание sIgA в пробах пациентов группы I заметно снизилось ($0,640 \text{ мг/мл} \pm 0,079 \text{ мг/мл}$), а через три месяца, полученные значения

содержания определяемого иммуноглобулина в пробах были выше среднего значения sIgA в пробах группы контроля лишь на 26,9% (рис. 26), что можно объяснить необходимыми ортодонтическими манипуляциями, вызывающими механическое травмирование тканей пародонта.

В пробах пациентов группы II уровень sIgA, оставаясь на начальном уровне в течение первых трех дней ортодонтического лечения, на 14 день составлял 0,960 мг/мл \pm 0,75 мг/мл), превышая значения, принятые за норму, более, чем в 3,7 раза. Значения содержания sIgA в пробах РЖ пациентов группы II к 3 месяцу после установки брекет–систем оставалось на высоком уровне и составляли интервал 0,920 мг/мл – 0,960 мг/мл, характеризуя увеличение местного иммунитета в ответ на усилившийся воспалительный процесс в тканях пародонта.

Статистическая обработка полученных результатов свидетельствовала о том, что как критические значения U–критерия, так и эмпирическое равны нулю при $p \leq 0,05$. При этом разница между значениями sIgA в РЖ пациентов групп II и I, группы II и группы контроля и группы II является достоверной.

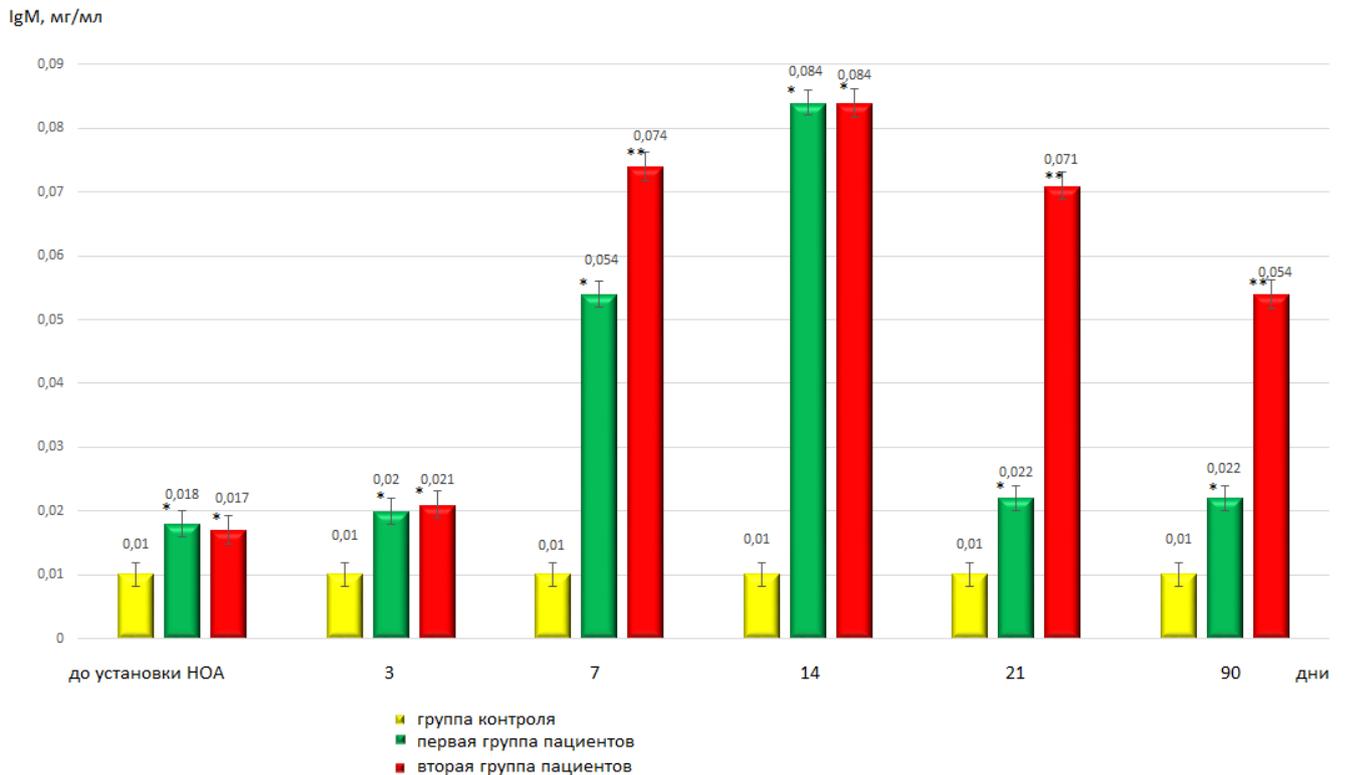
Уровень IgM в пробах обеих выделенных групп пациентов до установки НОА определялся в более высоких концентрациях, чем в пробах группы контроля (рис. 27) и превышал его более чем в 1,5 раза.

В ходе ортодонтического лечения у пациентов группы II содержание IgM продолжало возрастать, что, по–видимому, связано с транссудацией иммуноглобулина из крови за счет увеличивающегося воспаления и повышения проницаемости десен. На 14 день после установки брекет–систем в пробах обеих групп IgM был определен в максимальных количествах, превышающих фоновое значение более чем на 70%.

Через 21 и 90 дней после начала ортодонтического лечения в пробах пациентов группы I содержание IgM резко снизилось, превышая фоновые значения лишь на 10% и в 2 раза содержание иммуноглобулина в норме.

Показатели IgM в РЖ пациентов группы II через 21 день после установки брекет–систем оставались на высоком уровне и превышали фоновые значения и контроль на 75,7% и 85,7% соответственно. Через 90 дней после начала

ортодонтического лечения определяемый иммуноглобулин в пробах РЖ пациентов группы II фиксировался в количествах, превышающих фоновое и контрольное значения на 66% и на 80% соответственно, что свидетельствовало об усилении факторов местного иммунитета в связи с интенсификацией воспалительного процесса у пациентов, использовавших гель–плацебо, за счет накопления микробной биопленки.



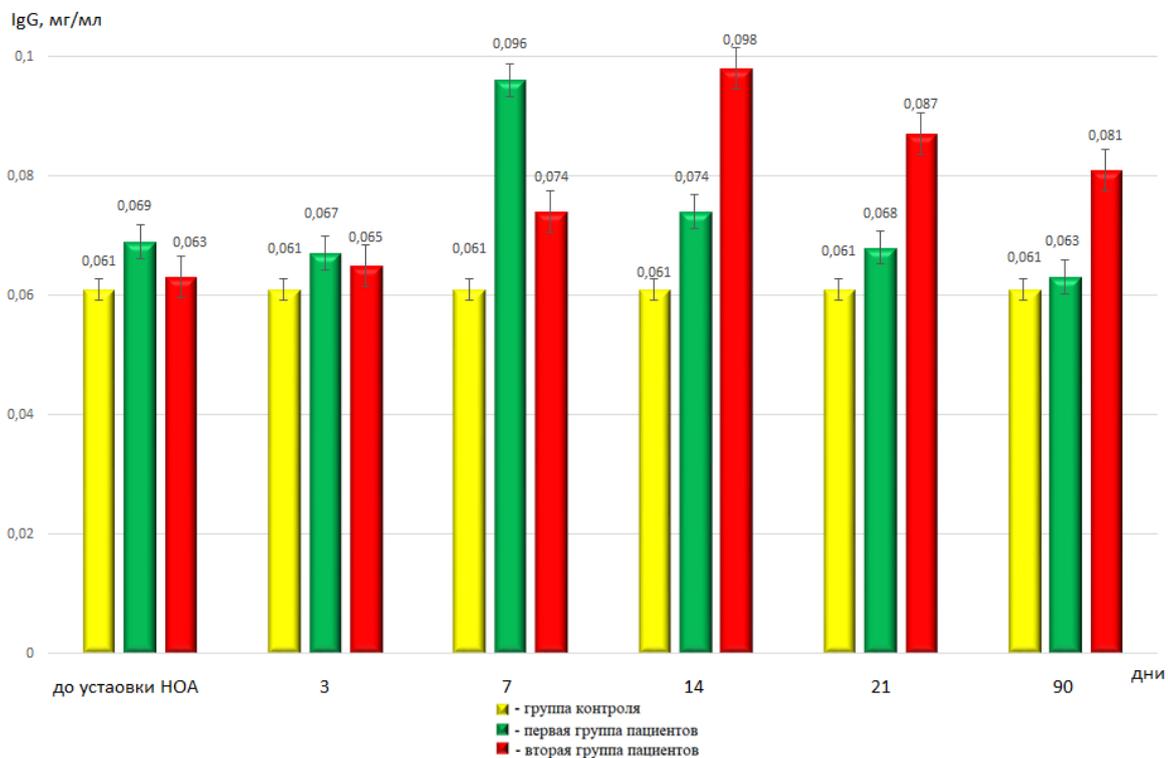
*– различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй группой пациентов и контрольной;

** – различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй и первой группами пациентов

Рисунок 27 – Динамика уровня IgM в ротовой жидкости у пациентов выделенных групп на фоне применения «Бергисепт-геля»

Статистическая обработка полученных результатов свидетельствовала о том, что через 14, 21 дней и 3 месяца разница в содержании IgM в пробах выделенных групп при сравнении с контролем была достоверна (рассчитанный коэффициент U–критерия (Uэмп.=3 при $p \leq 0,05$)).

Аналогичные результаты были получены для пациентов обеих групп при определении в РЖ концентрации иммуноглобулина G. Начальный уровень IgG в пробах РЖ пациентов групп I и II был примерно одинаковым и превышал данный показатель в группе контроля на 3 – 11% (рис. 28). Достоверной статистической разницы между содержанием иммуноглобулина G в пробах контрольной и выделенных групп пациентов зафиксировано не было. На 7 день ортодонтического лечения в пробах пациентов группы I наблюдалось увеличение концентрации IgG ($0,096 \text{ мг/мл} \pm 0,0048 \text{ мг/мл}$), среднее значение которой превышало определяемый показатель в пробах пациентов группы II ($0,074 \text{ мг/мл} \pm 0,011 \text{ мг/мл}$). Однако уже через 14, 21 дней и 3 месяца после установки брекет-систем концентрация IgG в пробах пациентов группы I уже была ниже, чем в пробах РЖ пациентов группы II, а через три месяца значения IgG в пробах пациентов группы I ($0,063 \text{ мг/мл} \pm 0,0096 \text{ мг/мл}$) определялись максимально приближенными к значениям концентрации иммуноглобулина в группе контроля ($0,061 \text{ мг/мл} \pm 0,0073 \text{ мг/мл}$) (рис. 28).



*– различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй группой пациентов и контрольной;

Рисунок 28 – Динамика уровня IgG в ротовой жидкости у пациентов выделенных групп на фоне применения «Бергисепт-геля»

Несмотря на то, что в пробах пациентов группы II концентрация IgG и через 3 месяца ортодонтического вмешательства оставалась на высоком уровне (0,081 мг/мл \pm 0,012 мг/мл), достоверной статистической разницы ($U_{эмп.}=6,5$ при $p \leq 0,05$; $U_{кр.}=1$) между содержанием IgG в пробах РЖ пациентов групп I и II не наблюдалось.

Таким образом, было установлено, что применение «Бергисепт-геля» оказывает значительное влияние на местный иммунитет ротовой полости ортодонтических пациентов, способствуя его нормализации за счет снижения интенсивности воспалительного процесса, связанного, по-видимому, с уменьшением патогенной и условно-патогенной микрофлоры, накопление которой обусловлено особенностью проведения гигиенических мероприятий при ортодонтическом лечении.

Накопление патогенных микроорганизмов в полости рта вызывает каскад иммуно-патофизиологических процессов в тканях пародонта, в том числе, активацию синтеза цитокинов, ключевыми из которых являются провоспалительные, в том числе, ФНО- α , стимулирующие, в свою очередь, синтез противовоспалительных цитокинов, например, интерлейкина ИЛ-4, увеличение концентрации которого в РЖ активирует синтез sIgA [60, 61], поэтому представляло интерес определение взаимосвязи факторов местного гуморального иммунитета при ортодонтическом вмешательстве на фоне применения «Бергисепт-геля».

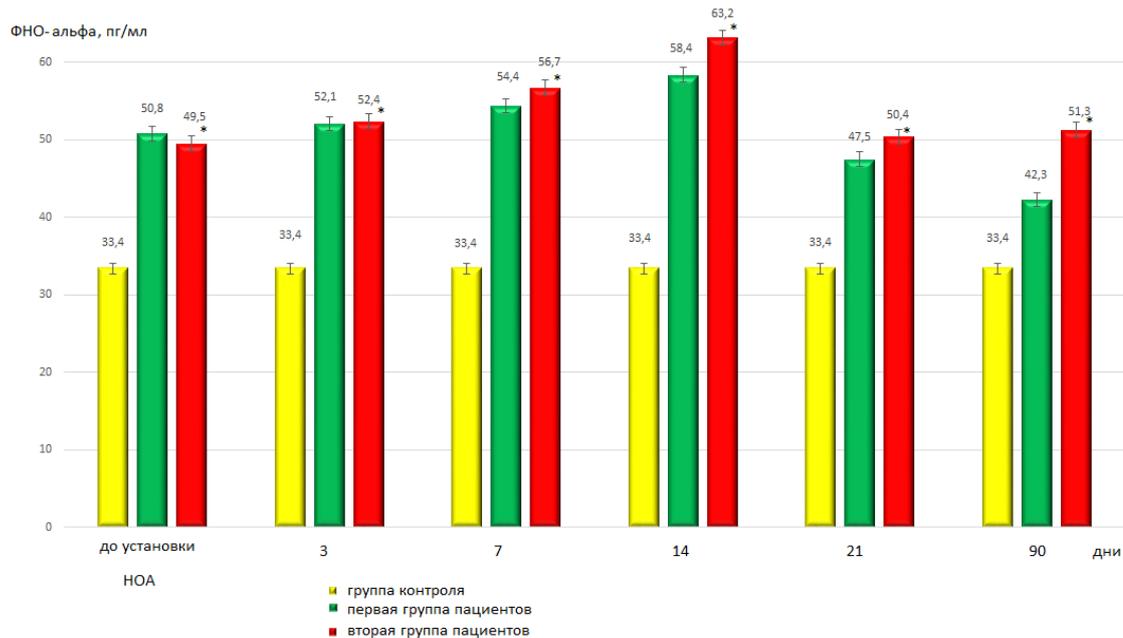
С этой целью в РЖ пациентов выделенных групп определяли содержание провоспалительного (ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов до установки НОА и в контрольных точках – на 3, 7, 14, 21 день и через 3 месяца от начала ортодонтического лечения. В пробах группы контроля содержание цитокинов определяли однократно.

В ходе проведенных исследований было установлена фоновая концентрация ФНО- α в пробах РЖ выделенных групп пациентов (рис. 29), превышающая концентрацию цитокина в пробах РЖ группы контроля примерно в 1,5 раза, что

свидетельствовало о наличии воспаления еще до начала ортодонтического лечения и подтверждало диагноз – катаральный гингивит легкой степени тяжести.

На 7 день от начала ортодонтического вмешательства, в пробах как первой, так второй групп пациентов наблюдалось увеличение концентрации ФНО- α на 62,9% и на 69,8% соответственно, относительно группы контроля, и 7% и 14,5% относительно фоновых значений соответственно. На 14 день после установки НОА в пробах РЖ ортодонтических пациентов обеих групп было определено максимальное содержание ФНО- α (58,4 пг/мл \pm 0,96 пг/мл и 63,2 пг/мл \pm 1,12 пг/мл соответственно) что превышало уровень определяемого показателя в пробах РЖ группы контроля на 74,9% и 89,2% соответственно.

Через 21 день и три месяца от момента установки ортодонтических конструкций в обеих группах наблюдалась тенденция к снижению в пробах РЖ



*– различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй группой пациентов и контрольной;

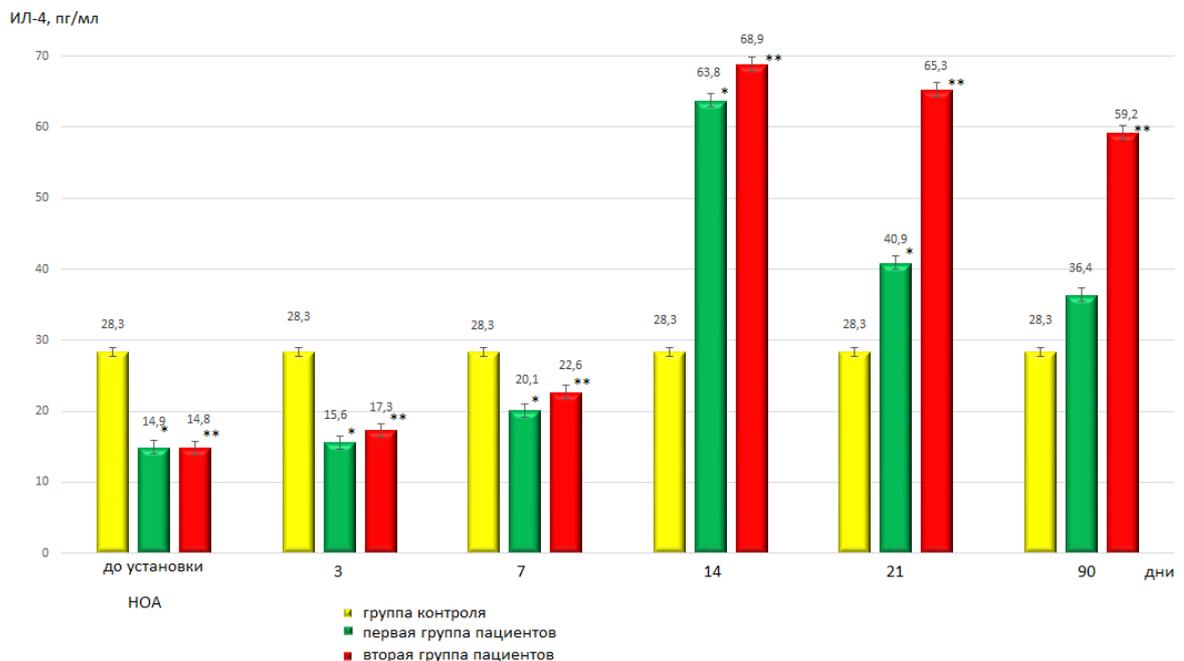
Рисунок 29 – Динамика уровня ФНО- α в ротовой жидкости у пациентов выделенных групп на фоне применения «Бергисепт-геля»

содержания провоспалительного цитокина. Однако если в пробах группы I это снижение имело постепенный, но постоянный характер, то в пробах группы II

после снижения концентрации определяемый показатель на третий месяц от начала ортодонтического лечения снова увеличился на 1,2%, по сравнению с данными, полученными на 21 день. Это может свидетельствовать о сохранении воспаления тканей пародонта на достаточно высоком уровне. Тем не менее, статистическая обработка полученных результатов свидетельствовала о достоверной разнице только между второй группой пациентов и группой контроля. Между I и II группами пациентов достоверной статистической разницы не было установлено.

Разница между группой I и группой контроля при эмперическом значении U-критерия 6,5 ($p \leq 0,05$; $U_{кр} = 1$) находилась вне зоны значимости.

При определении фоновых концентраций ИЛ-4, по сравнению с содержанием ФНО- α наблюдалась противоположное соотношение показателя относительно группы контроля. Если содержание фоновых значений ФНО- α были выше значений цитокина в пробах контрольной группы, то количество ИЛ-4 было ниже таковых примерно в два раза (рис. 30).



* – различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй группой пациентов и контрольной;

** – различия достоверны при $p \leq 0,05$ между второй и первой группами пациентов

Рисунок 30 – Динамика уровня ИЛ-4 в ротовой жидкости у пациентов выделенных групп на фоне применения «Бергисепт-геля»

На 14 день исследования уровень определяемого цитокина в обеих выделенных группах пациентов превышал показатель в пробах группы контроля примерно в 2,5 раза. Через 21 день ортодонтического лечения содержание ИЛ-4 в пробах группы I снизился ($40,9 \text{ пг/мл} \pm 1,23 \text{ пг/мл}$), превышая контрольные значения ($28,3 \text{ пг/мл} \pm 0,94 \text{ пг/мл}$) на 30,8%, а на 90 день исследования ($36,4 \text{ пг/мл} \pm 1,11 \text{ пг/мл}$) – на 22,3%, что свидетельствовало об уменьшении интенсивности воспалительного процесса в тканях пародонта. Поддерживающее воспаление может быть, в данном случае, спровоцировано механическим сдавлением тканей, сопровождающего активную фазу нивелирования положения зубов под воздействием тяги ортодонтических конструкций.

В пробах группы II значения показателя оставались на высоком уровне, варьируя в интервале $68,9 \text{ пг/мл} - 59,2 \text{ пг/мл}$, и, свидетельствовали о наличии значительного процесса воспаления в тканях пародонта. И, если, вначале исследования наблюдалось недостаточное количество цитокина, которое характеризовало локальный хронический процесс воспаления, то через три месяца после установки НОА воспаление распространилось и перешло в острую форму.

Статистический анализ полученных результатов свидетельствовал о достоверной разнице между данными в содержании ИЛ-4 в пробах группы II и группы контроля, а через 1 месяц и 3 месяца после начала ортодонтического лечения – между группами пациентов I и II.

Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, что в течение 3 месяцев ортодонтического лечения у пациентов группы II произошло обострение воспалительного процесса в пародонте, по сравнению с данными, полученными до ортодонтического вмешательства – от ЛКГ до ГКГ.

У пациентов группы I, наблюдалось купирование признаков и симптомов ЛКГ с нормализацией показателей местного иммунитета и цитокинового статуса.

Следовательно, несмотря на проведенные профессиональные гигиенические мероприятия до фиксации НОА, в ходе ортодонтического лечения ЛКГ легкой степени тяжести, диагностируемый практически у 100% ортодонтических пациентов, переходит в фазу обострения.

Менее выраженный воспалительный процесс и его практическое купирование через 3 месяца после начала ортодонтического лечения у пациентов группы I связано с антибактериальными свойствами применяемого «Бергисепт-геля», поскольку все остальные условия исследования для обеих групп были идентичными. Берберин, являясь основным компонентом «Бергисепт-геля», кроме специфического ингибирующего действия на пародонтопатогенную микрофлору, снижал экспрессию провоспалительных агентов, в том числе ФНО- α , уменьшая плазменные концентрации моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, индуцибельной синтазы оксида азота и ЦОГ-2, и оказывал иммуномодулирующее действие [156].

3.4.2 Результаты определения динамики микроциркуляции в тканях пародонта методом лазерной доплеровской флоуметрии у ортодонтических пациентов

Клинико-функциональное изучение микроциркуляции в тканях пародонта у ортодонтических пациентов с НОА применявших «Бергисепт-гель» – группа пациентов I, по сравнению с данными микроциркуляции у пациентов группы II, применявшими гель-плацебо и данными, полученными в группе контроля, проводили методом ЛДФ (п. 2.3.2). Микроциркуляцию в тканях пародонта в клинических группах изучали на 30 день применения гелей. Значения, полученные в группе контроля, принимали за норму.

В ходе проведенных исследований было установлено, что в группе контроля показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий уровень кровотока в среднем составлял $15,42 \pm 1,02$ перф. ед. При этом интенсивность кровотока (σ) была $1,87 \pm 0,12$ перф. ед. Вазомоторная активность микрососудов (Kv) находилась в пределах $12,13 \pm 1,28\%$, что характеризовало нормальное состояние микроциркуляции в тканях пародонта [123] (табл. 6).

У пациентов группы I уровень тканевого кровотока был выше группы контроля на 16,86%, в то же время наблюдалось снижение числовых значений флакса ($1,22 \pm 0,11$) на 6,89%, что свидетельствовало об интенсификации

функционирования механизмов активного контроля микроциркуляции. Значения показателя коэффициента вариаций были ниже, чем значения, полученные в группе контроля на 34,76%, что характеризовало ухудшение состояния микроциркуляции в тканях пародонта.

Таблица 6 – Результаты определения микроциркуляции в тканях пародонта ортодонтических пациентов и группы контроля

| определяемый показатель | группа контроля | группа I | группа II |
|-------------------------|-----------------|-------------|--------------|
| ПМ (перф. ед.) | 15,42±2,25** | 18,02±1,12* | 20,68±1,03** |
| σ (перф. ед.) | 1,87±0,12* | 1,82±0,11* | 1,76±0,64** |
| K _v (%) | 12,13±1,28** | 10,09±0,23* | 8,51±0,83** |

Достоверность различий между контрольной и исследуемыми группами по критерию Краскела–Уоллиса * p<0,05, ** p <0,001

Интенсивный воспалительный процесс в тканях пародонта пациентов группы II характеризовался увеличением ПМ до 20,68±1,03 перф. ед., что превышало значения ПМ в группе в первой группе пациентов на 16,86% и группе контроля на 34,11%. Одновременно у пациентов группы II наблюдалось снижение числовых значений флкса до 1,76±0,64 перф. ед., и показателя вариации до значения 8,51%, что было ниже данных значений в группе пациентов I на 3,3% и 5,9%, и 15,7% и 29,8% соответственно, что свидетельствовало об угнетении вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока.

Разница между перечисленными показателями, полученными у пациентов группы I и участников группы контроля, была менее значительна и составляла 16,86% (увеличение ПМ) и снижение значений флкса и коэффициента вариаций лишь на 2,7% и 16,8% соответственно.

Таким образом, применение «Бергисепт–геля» у пациентов группы I, способствовало уменьшению воспалительного процесса за счет специфического антибактериального действия, обусловленного присутствием в его составе берберина. В то же время, менее выраженный, чем в группе II, но все же воспалительный процесс сохранялся, что можно объяснить механическим

сдавлением тканей под воздействием приложенной тяги НОА. С помощью вейвлет-анализа амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм, определяли механизмы активной и пассивной модуляции кровотока при разной интенсивности воспаления в тканях пародонта в сравнении со значениями, полученными при анализе ЛДФ-грамм участников группы контроля.

В ходе проведенных исследований было установлено, что происходит увеличение значений максимальных амплитуд флаксмоций эндотелиального и нейрогенного спектров в группах ортодонтических пациентов, относительно группы контроля (табл. 7).

Таблица 7 – Результаты амплитудно-частотного вейвлет-анализа ЛДФ-грамм микроциркуляторного русла тканей пародонта ортодонтических пациентов и группы контроля

| Амплитудно-частотный спектр | Диапазон частот колебаний (Гц) | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------|
| | группа | | | | |
| | эндотелиальный (0,0095–0,02) | нейрогенный (0,020–0,046) | миогенный (0,07–0,15) | дыхательный (0,15–0,40) | сердечный (0,8–1,6) |
| группа контроля | | | | | |
| Fmax (Гц) | 0,016±0,006 | 0,035±0,005 | 0,072±0,083 | 0,266±0,08 | 0,812±0,037 |
| Amax (перф. ед.) | 1,38±0,02 | 1,09±0,07 | 1,75±0,08 | 0,23±0,02 | 0,14±0,03 |
| группа пациентов I | | | | | |
| Fmax (Гц) | 0,015±0,002 | 0,022±0,004 | 0,071±0,026 | 0,222±0,06 | 0,808±0,054 |
| Amax (перф. ед.) | 1,68±0,03 | 1,10±0,01 | 1,28±0,02 | 0,25±0,01 | 0,15±0,03 |
| группа пациентов II | | | | | |
| Fmax (Гц) | 0,015±0,003 | 0,021±0,006 | 0,070±0,012 | 0,195±0,09 | 0,807±0,048 |
| Amax (перф. ед.) | 1,75±0,02 | 1,11±0,04 | 1,22±0,05 | 0,26±0,01 | 0,16±0,02 |

Достоверность различий между контрольной и исследуемыми группами по критерию Краскела–Уоллиса: $p < 0,05$

Среди пациентов I и II групп амплитуда эндотелиальных колебаний микрокровотока тканей пародонта оказалась более высокой, чем в группе

контроля (1,38 перф. ед.), составив в первой группе $1,68 \pm 0,03$ перф. ед. и $1,75 \pm 0,02$ перф. ед., что превышало значения, полученные у людей со здоровым пародонтом на 21,73% и 26,8% соответственно.

В норме эндотелий выполняет функции поддержания сосудистого гомеостаза и регуляции сосудистого тонуса. Воспалительный процесс в пародонте сопровождался нарушением равновесия гемостаза, характеризующими дисфункцию эндотелия.

Амплитуды нейрогенных колебаний в клинических группах ортодонтических пациентов также были выше, чем в контрольной группе на 0,92% у пациентов группы I и на 1,83% в группе пациентов II.

Увеличение значений амплитуд эндотелиальных и нейрогенных колебаний свидетельствуют о нарушении сосудистого тонуса в тканях пародонта ортодонтических пациентов, приводящее к длительному расширению сосудов и возможными нейрогенными спазмами.

Максимальные амплитуды миогенного спектра в ЛДФ–граммах пациентов групп I и II относительно данных, полученных в группе контроля, были ниже более чем в 26,9% и 30,6% соответственно. Известно, что интенсивность флуксуций миогенного диапазона отображает активность прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол и регулируют число функционирующих капилляров. Снижение амплитуды миогенных колебаний может свидетельствовать об уменьшении количества функционирующих капилляров [106] и усиливающейся вазоконстрикции по мере усиления воспалительной реакции [149].

Пульсовую или сердечную волну относят к «пассивным» звеньям модуляции. Природа волны обусловлена разницей между диастолическим и систолическим давлением. Значение амплитуды сердечного ритма соответствует объему артериальной крови, поступающей в микроциркуляторное русло и характеризует уровень расширения артериолярных сосудов. Увеличение значений амплитуды пульсовой волны у пациентов групп I и II относительно группы

контроля на 7,14% и 14,29% соответственно, обусловлено венозным давлением и свидетельствует о снижении эластичности сосудистой стенки [149].

В то же время, увеличение амплитуд флуксуций дыхательного (8,69% в группе пациентов I и 13,04% в группе пациентов II) сердечного спектра, по сравнению с показателями группы контроля, свидетельствует о затруднении оттока крови по веноулярному звену и появлении застойных явлений в микроциркуляторном русле.

Данное явление нивелировалось компенсаторным механизмом регуляции кровотока посредством увеличения объема крови, циркулирующей в венозном отделе микроциркуляторного русла, что иллюстрировалось увеличением амплитуд флуксуций в нейрогенном спектре ЛДФ–грамм.

Для определения преобладающего типа модуляции тканевого кровотока в тканях пародонта клинических групп ортодонтических пациентов были рассчитаны значения ПШ и ИЭМ (табл. 8) для чего предварительно вычисляли значения МТ и НТ (п. 2.3.2).

Таблица 8 – Результаты определения параметров базального микрокровотока в тканях пародонта по данным вейвлет–преобразования ЛДФ–грамм ортодонтических пациентов и группы контроля

| Клинические группы | Показатель микрокровотока | | | |
|--------------------|---------------------------|------|------|-------|
| | МТ | НТ | ПШ | ИЭМ |
| группа контроля | 1,07 | 1,72 | 0,62 | 12,73 |
| группа I | 1,42 | 1,65 | 0,86 | 8,78 |
| группа II | 1,44 | 1,59 | 0,91 | 7,89 |

Снижение нейрогенного тонуса (НТ) в группах пациентов I и II на 4,06% и 7,56% и одновременное увеличение миогенного тонуса (МТ) на 32,71% и 34,58% соответственно, по сравнению с интактным пародонтом, свидетельствовало об уменьшении активной и увеличении пассивной модуляции тканевого кровотока. За счет усиления МТ происходит увеличение тонуса прекапиллярных сфинктеров и сокращение объема крови в капиллярном звене. Следствием данного процесса

является увеличение объема шунтирования крови по артериоловеноулярным анастомозам.

В свою очередь, увеличение показателя шунтирования (ПШ) на 38,71% и 46,77%, по сравнению с нормой, отражает снижение интенсивности кровотока по сосудам капиллярного русла и увеличении количества циркулирующей крови по шунтирующим сосудам.

Об уменьшении активной модуляции микроциркуляции в тканях пародонта и увеличении пассивной свидетельствовали также значения ИЭМ, которые были в I и II группах пациентов почти в 1,5 раза ниже контрольных значений.

Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, что в выделенных клинических группах ортодонтических пациентов наблюдалось снижение уровня кровотока и его интенсивности, уменьшение количества капилляров и объема крови, циркулирующей в капиллярном звене, и эффективность микроциркуляции. В то же время увеличивались вазомоторная активность микрососудов и количество шунтирования крови по артериоловеноулярным анастомозам, что свидетельствовало о преобладании пассивной модуляции микроциркуляции в тканях пародонта, более выраженной у ортодонтических пациентов группы II с диагностированным ГКГ. Известно о существовании прямой связи между микроциркуляцией, микрофлорой и воспалительными реакциями пародонта [93], что объясняет менее выраженные микроциркуляторные нарушения у пациентов группы I, применявших «Бергисепт–гель», обладающий специфическими антибактериальными свойствами в отношении пародонтопатогенной микрофлоры (п. 3.1.2). Нарушения в микроциркуляции в группе пациентов I можно объяснить воспалительными процессами, вызываемыми механическим воздействием на ткани пародонта НОА.

Проведенные исследования подтвердили необходимость применения стоматологических средств, оказывающих адекватное антибактериальное действие в ходе ортодонтического лечения.

3.4.3 Результаты определения клинико–микробиологических показателей на фоне применения «Бергисепт–геля» ортодонтическими пациентами

Главным этиологическим фактором в развитии ВЗП являются пародонтопатогенные микроорганизмы, что было доказано в ходе проведенных многочисленных исследований. При этом установлено, что из более чем 700 видов микроорганизмов, обнаруженных в слюне, десневой жидкости, поддесневой зубной бляшке, пародонтальных карманах и биопленке, к ведущим пародонтопатогенам относят факультативные (*Aggregobacter actinomycetemcomitans*) и облигатные (группа *Bacteroides*: роды *Prevotella*, *Porphyromonas*) анаэробы. По мере развития ВЗП возрастает содержание *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* и *Tannerella forsythensis* (*Bacteroides forsythus*) [41, 64].

Наличие в ротовой полости НОА и скученное положение зубов значительно затрудняет гигиену полости рта, способствуя увеличению уровня обсемененности микроорганизмами и образованию зубных отложений у ортодонтического пациента в ходе лечения.

Триггерным механизмом в системе запуска каскада воспалительных реакций при заболеваниях пародонта и является микрофлора бактериального налета. Бактерии из налета инвазивно проникают в десну и инфицируют весь пародонтальный комплекс. Большая часть пародонтопатогенных бактерий представлена анаэробами, *P. gingivalis*, *A. Actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticula*, которые образуют так называемый «красный комплекс», и отличаются специфичностью воздействия на пародонт, высокой адгезивностью, инвазивностью и токсичностью. Клиническое проявление «красного комплекса» заключается в выраженном воспалении пародонта и кровоточивости при зондировании [64].

«Оранжевый комплекс» образуют *Campylobacter spp.*, *F. nucleatum*, *P. intermedia/nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *E. nodatum*, *S. constellatus*. Клиническое проявление данного комплекса заключается в интенсификации и

дальнейшем развитии ВЗП. Таким образом между «красным» и «оранжевым» комплексами существует тесная взаимосвязь [70, 148].

Для анализа состава микрофлоры у пациентов группы II был осуществлен забор десневой кривичулярной жидкости (п. 2.3.2), в которой были идентифицированы микроорганизмы, средние значения содержания, выраженные в процентах к общему количеству представлены на рис. 31. Микробиологическое исследование подтвердило у пациентов группы II в пробах десневой кривичулярной жидкости наличие пародонтопатогенной микрофлоры [171, 197].

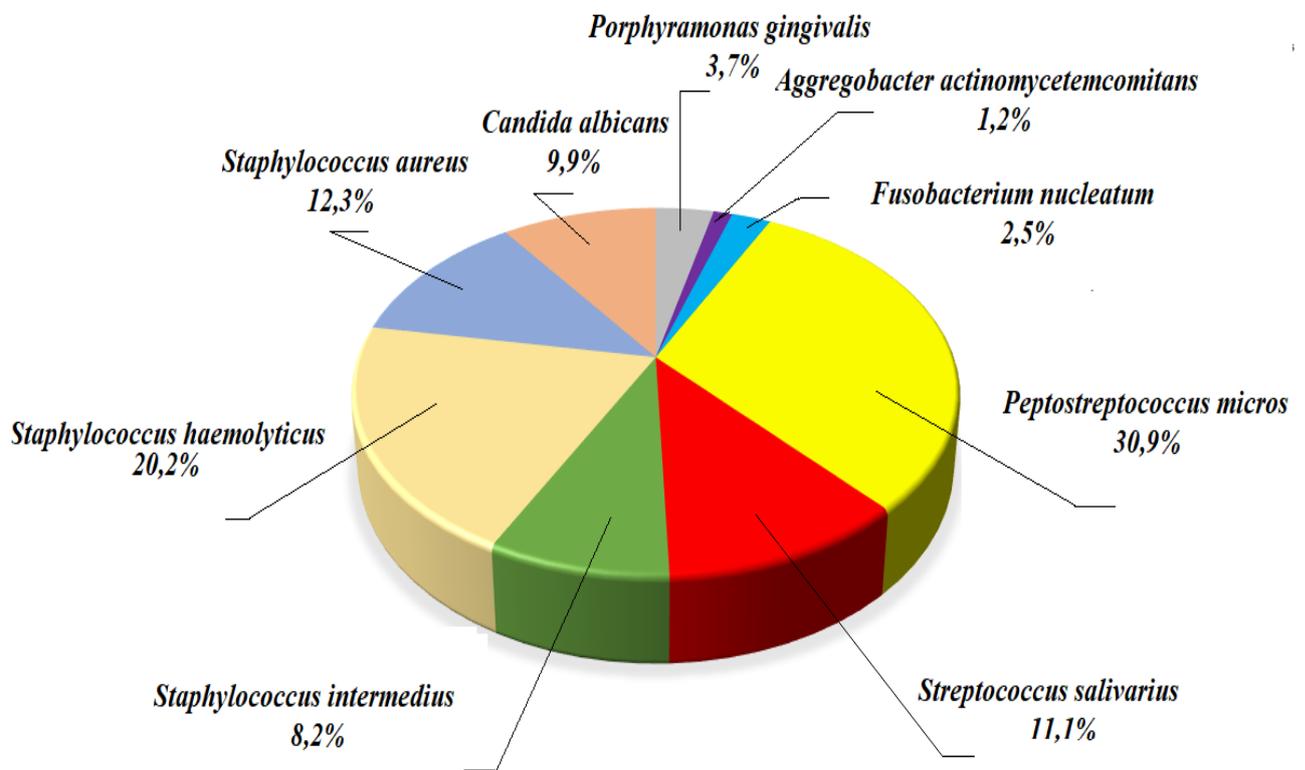


Рисунок 31 – Структура микробиоты зубодесневой борозды у ортодонтических пациентов с диагнозом ГКГ

При этом количество факультативной микрофлоры составляло 95,1% пародонтопатогенной – 4,9% (рис. 32). Большая часть выделенных микроорганизмов представляла собой анаэробные формы (55,6%), факультативные

анаэробы были представлены в количестве 33,3%, аэробная форма – *Candida albicans* (рис. 31, 32).

С целью определения эффективности «Бергисепт-геля» проводили сравнительную оценку его антибактериального действия с широко применяемым для лечения ВЗП стоматологическими средствами – гелями «Холисал» и «Метрогил-Дента» (п.п. 2.2.3 и 2.3.2).

Через 14 дней применения «Бергисепт-геля» (группа II–А), геля «Холисал» (группа II–В) и геля «Метрогил Дента» (группа II–С) (п. 2.2.3) в ходе микробиологических исследований было установлено отсутствие пародонтопатогенной микрофлоры в пробах групп А и С. В группе пациентов, проводивших лечение гелем «Холисал» содержание *P. gingivalis* уменьшилось

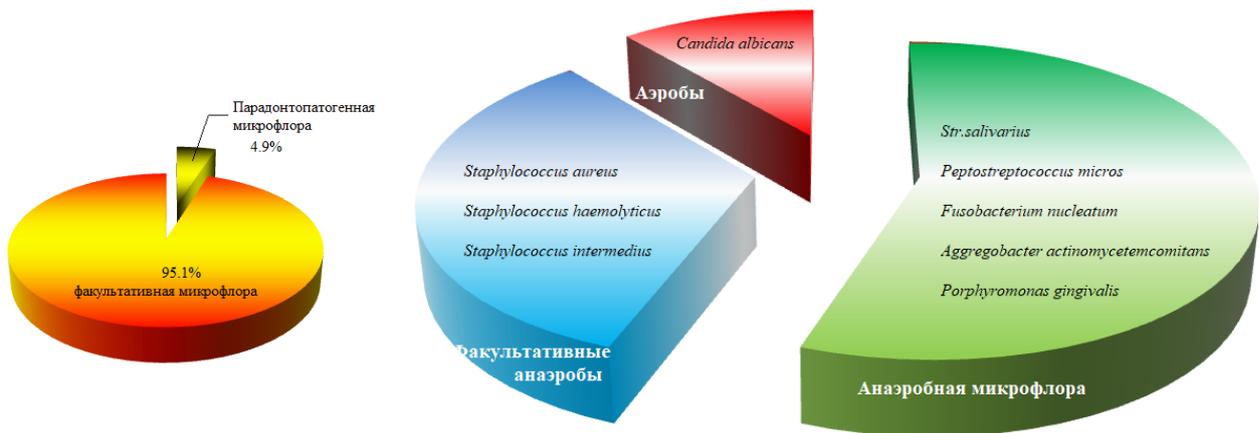


Рисунок 32 – Соотношение микроорганизмов в пробах кривичулярной жидкости зубодесневой борозды у пациентов с НОА

более чем на 33%, *A. actinomycetemcomitans* – на 42,9% по сравнению с фоновыми значениями (рис. 33).

В пробах кривичулярной жидкости зубодесневой борозды пациентов всех трех групп через 14 дней применения гелей, отсутствовали *S. haemolyticus*, *S. intermedius* и *Fusobacterim nucleatum* (рис. 33), фоновые значения которых

составляли $(3,9 \pm 0,4) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл; $(2,8 \pm 0,2) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл и $(1,5 \pm 0,09) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл, соответственно.

В пробах трех групп уменьшилось количество *Str. salivarius*: группе II–А – на 18,5% $(5,3 \pm 0,2) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл; II–В – на 78,5% $(1,4 \pm 0,2) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл; II–С – на 81,5% $(2,2 \pm 0,3) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл по сравнению с фоновыми значениями $(1,2 \pm 0,1) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл.

В норме *Str. salivarius* присутствует в полости рта в количестве 10^7 [120]. Фоновое значение содержания микроорганизма в пробах кривичулярной жидкости было снижено в 10^3 раз. *Str. salivarius* в пародонтальных тканях подавляет продукцию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 фибробластами десен при активации пародонтальными патогенами и их влияние на микробиом слюны [188], ускоряет реэпитализацию десневых тканей [175]. Установлено также, что введение

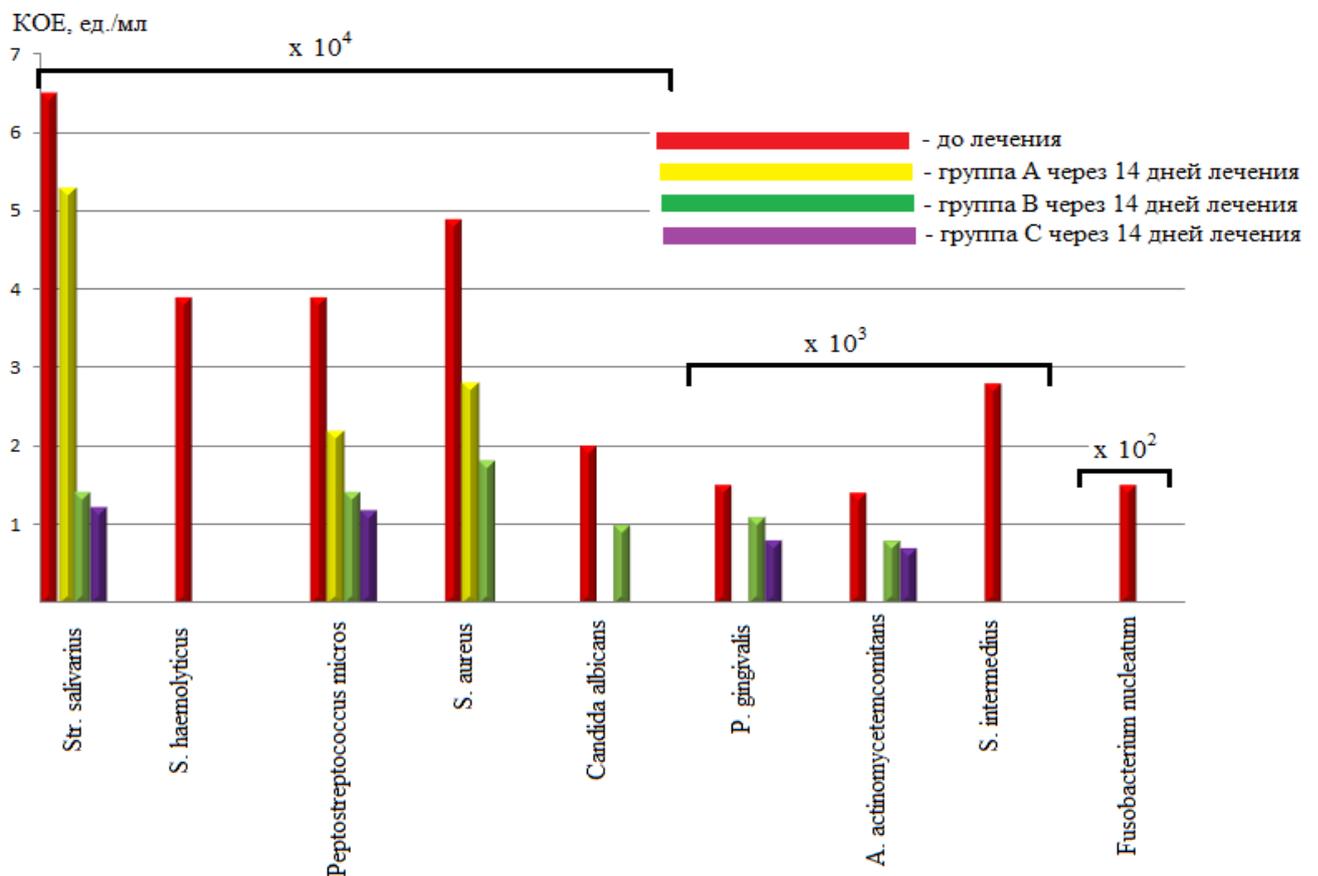


Рисунок 33 – Результаты применения исследуемых гелей на микробиоту в пробах зубодесневой борозды у пациентов выделенных групп

Str. salivarius заметно уменьшает накопление анаэробных бактерий, увеличивает относительную численность видов грамположительных бактерий в полости рта, в то время как количество грамотрицательных бактерий уменьшается [222]. Применение гелей «Холисал» и «Метрогил Дента» значительно снизили содержание *Str. salivarius* в сравнении с фоновыми значениями. Так, например, после применения геля «Холисал» в кривичулярной жидкости пациентов группы II–В концентрация микроорганизма была определена в количестве $(1,4 \pm 0,3) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл, после применения в течение 14 дней геля «Метрогил Дента» (группа II–С) – $(1,2 \pm 0,1) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл. Применение «Бергисепт–геля» снизило содержание *Str. salivarius* в пробах ортодонтических пациентов группы II–А лишь на 18,5% $(5,3 \pm 0,5) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл, относительно фонового значения $(6,5 \pm 0,5) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл.

S. aureus через 14 дней применения исследуемых гелей, не обнаруживался в пробах пациентов группы II–С. В пробах группы II–А его содержание было снижено на 42,8% $(2,8 \pm 0,3) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл, относительно фонового значения $(4,9 \pm 0,2) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл, в пробах группы II–В – на 63,3% и составляло $(1,8 \pm 0,2) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл.

C. albicans была обнаружена только в пробах пациентов группы II–В, применявших гель «Холисал», но в количествах на 50% ниже фоновых значений $(2,0 \pm 0,2) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл.

Peptostreptococcus micros был обнаружен в пробах всех выделенных групп пациентов в количествах, ниже фонового значения $(3,9 \pm 0,5) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл.: группа II–А – на 43,6% $(2,2 \pm 0,2) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл; группа II–В – на 64,1% $(1,4 \pm 0,2) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл; группа II–С – на 70% $(1,17 \pm 0,08) \cdot 10^4$ КОЕ, ед./мл.

Статистическая обработка полученных результатов с использованием критерия Манна–Уитни, свидетельствует о том, что существует достоверная разница между средними значениями концентрации микроорганизмов в пробах до лечения и через 14 дней применения всех трех гелей ($n_{\text{фон.}}=30$, $p \leq 0,05$; $n_A=10$,

$p \leq 0,05$; $n_B = 10$, $p \leq 0,05$; $n_C = 10$, $p \leq 0,05$), рассчитанное значение U-критерия ($U_{эмп.}$) для всех трех групп равно 1.

При сравнении результатов, полученных от применения гелей, между группами с использованием Критерий Краскела–Уоллиса (H-критерий), было установлено, что различия между результатами групп статистически значимы при $p \leq 0,05$ ($h_{эмп.} = 7,83934$; $p = 0,01985$).

Наиболее эффективными оказались «Метрогил Дента» и «Бергисепт–гель», который имел также некоторые преимущества – специфическое подавление роста пародонтопатогенных микроорганизмов (*P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans*) и практически отсутствующее антимикробное действие в отношении *Str. salivarius*.

Таким образом, при тесном положении зубов, полного устранения зубной бляшки трудно достичь применением только основных средств индивидуальной гигиены, особенно в усложненной ситуации присутствия в полости рта несъемных ортодонтических конструкций. Применение дополнительных средств, обеспечивающих адекватное антимикробное воздействие и предотвращающих или уменьшающих возможность образования микробной биопленки представляется необходимым фактором, в том числе у ортодонтических пациентов. Преимущественное значение в данном случае приобретают стоматологические гели, обладающие пролонгированным действием, по сравнению с полосканиями, легкими в применении в амбулаторных условиях, оказывающие только местное воздействие на микрофлору, в отличие от антибиотиков. В то же время, стоматологические гели, применяемые в качестве антибактериальных, противовоспалительных средств, должны обладать высокой эффективностью в отношении пародонтопатогенной микрофлоры и безопасностью при длительном применении. Всем перечисленным требованиям отвечает «Бергисепт–гель», который специфически подавляет рост и размножение пародонтопатогенных микроорганизмов и может применяться при ВЗП.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из основных причин развития ВЗП является тесное положение зубов, затрудняющее удаление микробного налета и накоплению эндотоксинов ППМ. Ортодонтическое лечение с применением НОА способствует интенсификации ВЗП за счет формирования прямого травматического узла, нарушения микроциркуляции в тканях пародонта, плохой гигиены полости рта и появления дополнительных ретенционных площадок для накопления зубного налета вокруг ортодонтических конструкций.

В терапии ВЗП применяют антибиотики, зачастую приводящие к появлению резистентных форм ППМ и лекарственные формы, содержащие антибактериальные средства, обладающие рядом нежелательных эффектов и отсутствием специфичности к ППМ. Лекарственные формы, зарегистрированные для медицинского применения, на основе РС, за редким исключением, не специфичны в отношении ППМ, содержат спирт и многокомпонентны, что увеличивает риск возникновения аллергических реакций.

Экстракт корня барбариса в качестве основных БАВ содержит протобербериновые алкалоиды, основным из которых является берберин, с доказанной специфичностью антибактериального действия в отношении основных ППМ и фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida* [178]. Берберин также подавляет провоспалительные реакции снижая экспрессию TNF- α , IL-1 β , IL-6, уменьшая плазменные концентрации моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, индуцибельной синтазы оксида азота и ЦОГ-2 и оказывает иммуномодулирующее действие.

Хлорофиллы ламинарии обладают фотосенсибилирующими эндогенный порфирин ППМ свойствами [193]. Поэтому экстракты ламинарии и корня барбариса являются перспективным сырьем для разработки новых эффективных средств для профилактики и лечения ВЗП.

В ходе предварительных исследований были разработаны методики выделения БАВ из РС – корня барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris*,

Berberidaceae L.) и слоевищ ламинарии сахаристой (*Laminaria saccharina*, *Laminariaceae* L.), разработаны методики определения подлинности и количественного содержания основных БАВ в извлечениях из РС. Подобраны оптимальные условия экстрагирования и изучены антимикробные и антимикотические свойства полученных растительных экстрактов, изучены их острая токсичность и местнораздражающее действие [103].

На основании проведенных исследований была разработана рецептура стоматологических гелей с учетом МИК основных БАВ растительных извлечений: олеогеля – на основе экстракта ламинарии и гидрогеля – на основе экстракта корня барбариса.

Проведенные фармако-технологические исследования разработанных стоматологических гелей показали, что полученные гели легко наносятся, распределяются по поверхности слизистой ротовой полости, обладают стабильно пластичными свойствами и тиксотропными свойствами. Отсутствие таких явлений как помутнение, уплотнение или разжижение, расслоение и коагуляция при нагревании, охлаждении и центрифугировании свидетельствуют об коллоидной и термической стабильности исследуемых гелевых композиций.

Изучение антимикробной и противогрибковой активности полученных гелей показало, что оба исследуемых геля ингибируют рост и размножение грамотрицательных анаэробных микроорганизмов рода *Bacteroides*. Гидрогель также активно подавляет рост *P. gingivalis* – основного этиопатогенного фактора ВЗП, ингибирует рост и размножение дрожжеподобных грибов *C. albicans*.

Отсутствие антибактериального действия олеогеля в отношении *P. gingivalis*, было интерпретировано недоступностью видимого света в полости рта и возможного применения олеогеля для фотодинамической терапии (ФДТ) ВЗП.

Фармакологическую активность гидрогеля изучали на модели индуцированного гингивита у экспериментальных животных. Развитие ВЗП подтверждали методом УЗДГ. Животных с развившимся воспалением пародонта делили на 2 группы – экспериментальную и контрольную. В экспериментальной группе применяли гидрогель, в контрольной – лечение не проводили.

На 5-й и 10-й день от начала применения гидрогеля проводили сравнительное УЗДГ–исследование тканей пародонта крыс экспериментальной и контрольной групп. В результате проведенных исследований было установлено, что существует статистически значимое различие ($p \leq 0,05$) микроциркуляции в пародонтальных тканях животных, получавших стоматологический гидрогель и животных контрольной группы. Так, через 10 дней эксперимента гемодинамика в тканях пародонта животных экспериментальной группы полностью восстановилась. В группе животных, не получавших лечения, микроциркуляция в пародонте оставалась нарушенной.

Полученные данные были подтверждены гистологическими исследованиями тканей пародонта: в микропрепаратах животных контрольной группы была зафиксирована интенсивная воспалительная реакция, распространяющаяся на десневую ткань и пародонтальную связку, сопровождающаяся образованием отека, разволокнением и кровоизлияниями, появлением очагового лейкоцитарного инфильтрата. В гистологической картине препаратов животных экспериментальной группы, получавших лечение разработанным стоматологическим гидрогелем, элементы воспаления отсутствовали.

Таким образом, в результате проведенных фармако–технологических, микробиологических и фармакологических исследований была показана эффективность разработанного гидрогеля и перспективность его применения при ВЗП. На основании полученных экспериментальных данных гидрогель на основе экстракта корня барбариса (Патент РФ № 2785103 от 02.12.2022 г.) был зарегистрирован в качестве гигиенического стоматологического средства под торговым наименованием «Бергисепт–гель» (Декларация соответствия ЕАЭС N RU Д-RU.HB42.B.20849/21).

С целью определения распространенности ВЗП был проведен ретроспективный анализ медицинских карт ортодонтических пациентов стоматологической клиники «Ольга», г. Волгоград за период 2016 – 2018 гг., в результате которого было установлено, что самой массовой группой пациентов,

обратившихся за ортодонтической помощью в обозначенный период, оказалась группа возрастной категории 18 – 35 лет, у которых в 82,89% случаев был диагностирован ЛКГ до начала ортодонтического вмешательства. Через 3 месяца после установки НОА у ортодонтических пациентов диагностировался уже ГКГ в 90,77% случаев, что обуславливает необходимость применения таргетных антибактериальных средств местного действия со специфической направленностью для сохранения нормофлоры полости рта и устранения ППМ.

Для клинической апробации «Бергисепт-геля» были определены распространенность ЗЧА у ортодонтических пациентов, выделена возрастная категория лиц, наиболее часто обращающихся за ортодонтической помощью. С этой целью диссертантом – врачом стоматологом-ортодонтом за период декабрь 2021 г – декабрь 2022 г было обследовано 570 пациентов разных возрастных групп, которым был поставлен ортодонтический диагноз на основании комплексного ортодонтического обследования.

В ходе проведенных исследований было установлено, что самой распространенной ЗЧА ортодонтических пациентов является скученное положение зубов, наиболее часто встречающимся диагнозом – диагноз «K07.3 Аномальное положение отдельных зубов. Скученность зубов», а самой распространенной возрастной категорией пациентов, обращающихся за ортодонтической помощью – возрастная категория 18–35 лет.

Согласно полученным результатам для проведения дальнейших исследований была выбрана группа пациентов возрастной категории 18 лет – 35 лет с установленным диагнозом «K07.3 Аномальное положение отдельных зубов. Скученность зубов».

В соответствии с планом клинических исследований «Бергисепт-геля» были составлены: «Информация для пациентов», «Информационное согласие» и разработаны критерии включения ортодонтических пациентов в эксперимент и критерии исключения ортодонтических пациентов из исследования. В соответствии с критериями отбора, после ознакомления пациентов с условиями проведения запланированных испытания и подписания ими «Информированного

согласия», в исследование были включены 60 ортодонтических пациентов возрастной категории 18–35 лет и рандомно, с использованием метода конвертов, распределены на 2 группы по 30 человек в каждой. Из добровольцев со здоровым пародонтом, не имеющих ЗЧА, общесоматической патологии и не страдающих инфекционно–воспалительными заболеваниями была сформирована группа контроля (20 человек).

Пациенты I клинической группы применяли «Бергисепт–гель», пациенты группы II – гель–плацебо в течение 1 месяца дважды в сутки после чистки зубов. Применение гелей ортодонтические пациенты начинали после профессиональных гигиенических мероприятий, устранения кариозных полостей и фиксации НОА.

Дополнительные диагностические обследования перед началом ортодонтического лечения и применения «Бергисепт-геля» (I группа пациентов) и геля–плацебо (II группа пациентов), через 7, 14, 21 день, 1 месяц и 3 месяца после фиксации НОА, включали определение уровня гигиены полости рта, который оценивали по значениям пародонтальных индексов.

В ходе проведенных исследований было установлено, что у пациентов обеих выделенных групп до начала ортодонтического лечения было выявлено наличие мягких и твердых зубных отложений. Болезненности при пальпации десны не было ни в одном случае. При определении цвета, консистенции и формы межзубных сосочков было установлено, что почти у всех пациентов наблюдается воспаление десневых сосочков и маргинальной десны. В некоторых клинических случаях было отмечено умеренное воспаление прикрепленной десны. Зондирование десневой борозды демонстрировало появление кровотока точек и заполнение межзубного треугольника кровью. Размеры и конфигурация десневого края в целом соответствовали норме.

Перед началом ортодонтического лечения при определении пародонтологического статуса было установлено, что у 100% пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью, диагностируется ЛКГ разной степени выраженности.

При сравнении средних значений индекса ОНI–S в двух группах пациентов как до установки, так и через 90 дней после установки НОА статистической разницы не было установлено

Через 7 дней после фиксации брекет–систем у пациентов группы II наблюдались, заметно увеличившиеся отек, гиперемия и кровоточивость десны. При внутриротовом осмотре патологических изменений слизистой оболочки мягкого и твердого неба обнаружено не было. В то же время, слизистая оболочка десневого края на челюсти/челюстях с установленной НОА, были диффузно отечны. Верхушки межзубных сосочков закруглены, имели утолщенный край, гиперемированы. Патологические зубодесневые карманы отсутствовали.

Через 14 дней после установки НОА у пациентов группы данной группы гиперемия, отек и кровоточивость десны увеличились. Через 21 день клиническая картина сохранялась.

Через 1 месяц после фиксации НОА у пациентов группы II объективно были отмечены гиперемия, отечность и кровоточивость десны разной степени выраженности.

Через 3 месяца после начала ортодонтического лечения у пациентов группы II наблюдалась стабилизация состояния, по сравнению с клинической картиной, наблюдавшейся через 1 месяц после установки НОА. Были отмечены гиперемия, отечность и кровоточивость десны разной степени выраженности.

У пациентов I клинической группы применявших в течение 30 дней «Бергисепт–гель» за все время наблюдения сохранялась стабильная клиническая картина. В десне были выявлены незначительные признаки воспалительной реакции. В ходе сбора анамнеза пациенты отмечали отсутствие болезненности, и кровоточивости десны при приеме пищи и незначительную кровоточивость при чистке зубов. Через 3 месяца после установки НОА клиническая картина состояния пародонта у пациентов группы I была максимально приближена к норме. При внутриротовом осмотре патологических изменений слизистой оболочки мягкого и твердого неба обнаружено не было. Утолщения и гиперемии десневых сосочков не выявлено, зубодесневые карманы отсутствовали.

Клиническую картину подтверждали данные пародонтальных индексов. Если при сравнении средних значений индекса ОНІ-S в двух группах пациентов как до установки, так и через 3 месяца после фиксации НОА статистической разницы не было выявлено, то в ходе анализа значений РМА (Parma) было установлено, что максимальное значение определяемого индекса в группе пациентов I фиксировалось через 7 дней после начала ортодонтического лечения (21,47%). Затем числовые значения индекса РМА плавно снижались и через 3 месяца после установки НОА приближались к фоновым значениям, превышая их лишь на 13%.

Во группе II пациентов наблюдался резкий скачок значений определяемого индекса на 7 день после установки брекет-систем и затем постоянный рост числовых значений, достигающих к третьему месяцу ортодонтического вмешательства значений, превосходящих фоновое более чем на 70% и значений РМА в группе I более, чем в 3 раза.

Максимальное увеличение средних значений индекса SBI в первой группе пациентов наблюдалось в контрольных точках – 7 день и 14 день после установки НОА. Начиная с 21 дня ортодонтического вмешательства, в первой группе пациентов фиксировалось постепенное снижение значения показателя кровоточивости десны, которое к третьему месяцу после установки брекет-систем превышало фоновое значение лишь на 25%, в отличие от значения SBI во второй группе.

Достигнув максимального значения на седьмой день ортодонтического лечения индекс SBI у пациентов группы II оставался на стабильно высоком уровне в течение всего периода наблюдения. Рассчитанное значение U-критерия составляет 2,5, критические значения – $U_{кр.}=1$ ($p \leq 0,01$) и $U_{кр.}=4$ при $p \leq 0,05$.

Таким образом, результаты определения пародонтальных индексов, полученных до фиксации НОА, и в контрольных точках, свидетельствуют об ухудшении состояния пародонта в группе пациентов, применявших гель-плацебо. Если до начала ортодонтического лечения состояние пародонта пациентов группы II можно было оценивать, как ЛКГ легкой степени тяжести, то спустя 3 месяца

после фиксации НОА диагностировался уже ГКГ средней степени тяжести. У пациентов группы I, применявших «Бергисепт–гель», состояние пародонта значимо не отличалось от исходного уровня, что свидетельствует об эффективности применения геля при ВЗП.

При определении динамики иммунологических показателей на фоне применения «Бергисепт–геля», было установлено, что его применение оказывает значительное влияние на гуморальный иммунитет ротовой полости ортодонтических пациентов, способствуя его нормализации за счет снижения интенсивности воспалительного процесса, связанного, с уменьшением патогенной и условно-патогенной микрофлоры, накопление которой обусловлено особенностью проведения гигиенических мероприятий при ортодонтическом лечении. Накопление патогенных микроорганизмов в полости рта вызывает каскад иммуно–патофизиологических процессов в тканях пародонта, в том числе, активацию синтеза цитокинов, ключевыми из которых являются провоспалительные, в том числе, ФНО– α , стимулирующие, в свою очередь, синтез противовоспалительных цитокинов, например, интерлейкина ИЛ–4, увеличение концентрации которого в РЖ активирует синтез sIgA.

В течение 3 месяцев ортодонтического лечения у пациентов группы II произошло обострение воспалительного процесса в пародонте, по сравнению с данными, полученными до ортодонтического.

Менее выраженный воспалительный процесс и его практическое купирование через 3 месяца после начала ортодонтического лечения у пациентов группы I связано с антибактериальными свойствами применяемого «Бергисепт–геля», поскольку все остальные условия исследования для обеих групп были идентичными. Берберин, являясь основным компонентом «Бергисепт–геля», кроме специфического ингибирующего действия на пародонтопатогенную микрофлору, снижает экспрессию провоспалительных агентов, в том числе ФНО– α , уменьшая плазменные концентрации моноцитарного хемоаттрактантного протеина–1, индуцибельной синтазы оксида азота и ЦОГ–2, и оказывает иммуномодулирующее действие.

Клинико-функциональное изучение микроциркуляции в тканях пародонта у ортодонтических пациентов с НОА применявших «Бергисепт–гель», по сравнению с данными микроциркуляции у пациентов группы II, применявшими гель–плацебо методом ЛДФ было установлено, что при гингивите средней степени тяжести (пациенты группы I) уровень тканевого кровотока и интенсивность кровотока уменьшались на 15,79% и 11,33%, соответственно, по сравнению с данными, полученными в группе контроля, что свидетельствовало о снижении перфузии в тканях пародонта. В то же время числовой показатель коэффициента вариаций увеличился на 5,02%, что характеризовало усиление вазомоторной активности микрососудов.

Интенсивный воспалительный процесс в тканях пародонта пациентов группы II, с диагностированным ГКГ, характеризовался еще более значительным снижением значений показателей микроциркуляции. Так, по сравнению с группой контроля, уровень тканевого кровотока был меньше на 23,9% и на 9,6% ниже, чем в группе пациентов I. В то же время, наблюдалось усиление вазомоторной активности микрососудов, о чем свидетельствовало увеличение значения K_v , которое было выше данного показателя в группе контроля и I группе пациентов на 8,6% и 3,8% соответственно.

В результате вейвлет преобразования данных ЛДФ–грамм было установлено преобладание пассивной модуляции микроциркуляции в тканях пародонта, более выраженной у ортодонтических пациентов группы II с диагностированным ГКГ.

С целью определения эффективности «Бергисепт–геля» проводили сравнительную оценку его антибактериального действия с широко применяемым для лечения ВЗП стоматологическими средствами – гелем «Холисал» и гелем «Метрогил–Дента». С этой целью были проанализированы образцы десневой кривичулярной жидкости у пациентов группы II с ГКГ. В пробах была обнаружена как факультативная, так пародонтопатогенная микрофлора. При этом количество факультативной микрофлоры составляло 95,1% пародонтопатогенной – 4,9%. Большая часть выделенных микроорганизмов представляла собой

анаэробные формы (55,6%), факультативные анаэробы были представлены в количестве 33,3%, аэробная форма – *Candida albicans*.

После применения сравниваемых гелей в течение 14 дней было установлено, что наиболее эффективными оказались «Метрогил Дента» и «Бергисепт–гель», который имел также некоторые преимущества – специфическое подавление роста пародонтопатогенных микроорганизмов (*P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans*) и практически отсутствующее антимикробное действие в отношении *Str. salivarius*. Менее выраженное антибактериальное действие было установлено для геля «Холисал».

Таким образом, полного устранения зубной бляшки при тесном положении зубов трудно достичь при использовании только основных средств индивидуальной гигиены, особенно в усложненной ситуации присутствия в полости рта несъемных ортодонтических конструкций.

Применение дополнительных средств, обеспечивающих адекватное антимикробное воздействие и предотвращающих или уменьшающих возможность образования микробной биопленки представляется необходимым фактором, в том числе у ортодонтических пациентов. Преимущественное значение в данном случае приобретают стоматологические гели, обладающие пролонгированным действием, по сравнению с полосканиями, легкими для применения в амбулаторных условиях, оказывающие только местное воздействие на микрофлору, в отличие от антибиотиков.

В то же время, стоматологические гели, применяемые в качестве антибактериальных, противовоспалительных средств, должны обладать высокой эффективностью в отношении пародонтопатогенной микрофлоры и безопасностью при длительном применении. Всем перечисленным требованиям отвечает «Бергисепт–гель», который специфически подавляет рост и размножение пародонтопатогенных микроорганизмов и может применяться при ВЗП.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов молодого возраста (от 18 до 35 лет), находящихся на ортодонтическом лечении с использованием несъемной ортодонтической аппаратуры, на примере стоматологической клиники «Ольга» (г. Волгоград), выявлена высокая распространенность ВЗП. Установлено, что через 3 месяца после фиксации НОА в 90,77% случаев диагностировался генерализованный катаральный гингивит. Локализованный катаральный гингивит выявлен у 4,08% лиц, а у 5,15% пациентов – локализованный гипертрофический гингивит.
2. Разработана рецептура стоматологических олеогеля на основе экстракта ламинарии и гидрогеля на основе экстракта корня барбариса. Доказана их антибактериальная активность в отношении анаэробных микроорганизмов рода *Bacteroides spp.* и специфическая антибактериальная активность гидрогеля в отношении *P. gingivalis*. Антимикотическая активность гидрогеля установлена в отношении *C. albicans*. Разработанный стоматологический гидрогель зарегистрирован в качестве гигиенического стоматологического средства под торговым наименованием «Бергисепт–гель».
3. Применение «Бергисепт–геля» у пациентов с НОА способствует достоверному регрессу воспалительного процесса в пародонте с 7 дня лечения по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,05$), о чем свидетельствует положительная динамика пародонтальных индексов, а также цитокинового статуса РЖ. Спустя 3 месяца после установки НОА показатели РМА ($11,31\% \pm 0,27\%$) и SBI ($1,22 \pm 0,21$ баллов) у пациентов, использовавших «Бергисепт–гель», были сопоставимы со значениями до установки НОА ($9,84\% \pm 0,38\%$ и $1,22 \pm 0,21$ баллов), тогда как у пациентов, использовавших гель плацебо, индексные показатели ухудшились: РМА ($9,75\% \pm 0,17\%$ и $36,48\% \pm 0,89\%$ соответственно), SBI ($1,06 \pm 0,12$ баллов и $2,98 \pm 0,02$ баллов соответственно). Достоверное снижение уровней

иммуноглобулинов sIgA, IgM и IgG у пациентов, использовавших «Бергисепт–гель», по сравнению с показателями II группы (плацебо) и контролем наблюдается с 7 дня после фиксации НОА ($p \leq 0,05$); уровень ИЛ–4 в пробах I группы пациентов снизился, превышая контрольные значения к 3 месяцу - на 22,3%. Во II группе, исследуемый показатель превышал контрольные значения на 51,8%, что свидетельствует о более медленном темпе снижения воспалительного процесса в тканях пародонта. Микробиологическое исследование кривичулярной жидкости ортодонтических пациентов с НОА, использовавших «Бергисепт-гель», доказало отсутствие в пробах пародонтопатогенной микрофлоры: *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *C. albicans*, а снижение микробной нагрузки и купирование воспаления в пародонте способствуют менее выраженным микроциркуляторным нарушениям у пациентов, применявших «Бергисепт–гель».

4. На основании экспериментальных и клинических исследований доказана эффективность «Бергисепт–геля» и разработаны практические рекомендации для использования нового стоматологического средства в комплексной терапии ВЗП у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении с использованием НОА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для снижения распространенности и интенсивности ВЗП и улучшения уровня гигиены полости рта у стоматологических пациентов, необходимо применение дополнительных средств, одним из которых является «Бергисепт–гель». Обладая специфической антибактериальной активностью в отношении пародонтопатогенной микрофлоры, гель улучшает микроциркуляцию в тканях пародонта, способствует нормализации клинического и иммунологического статуса полости рта.

«Бергисепт–гель» следует рекомендовать врачам – стоматологам для лечения и профилактики ВЗП, в том числе у ортодонтических пациентов с НОА.

Профилактика и устранение проявлений ВЗП ортодонтических пациентов, проходящих лечение с использованием НОА должна включать ряд последовательных стадий:

1. профессиональная гигиена полости рта с использованием пьезо-системы;
2. устранение кариозных полостей;
3. фиксация НОА;
4. обучение индивидуальной гигиене полости рта и особенностям ее выполнения при наличии НОА;
5. рекомендации использования дополнительных средств гигиены, а именно: ортодонтической щетки, монопучковой щетки, ортодонтических ершиков, суперфлосса (флосса), ирригатора и зубных паст с содержанием фтора не менее 1500 ppm;
6. назначение нанесения «Бергисепт–геля» размером с горошину на десну с установленной НОА и распределения с вестибулярной и оральной стороны утром и вечером после чистки зубов;
7. назначение профилактического осмотра (рис. 34).

Разработанная методика была апробирована в исследовании с участием ортодонтических пациентов молодого возраста, проходящих лечение с использованием НОА.

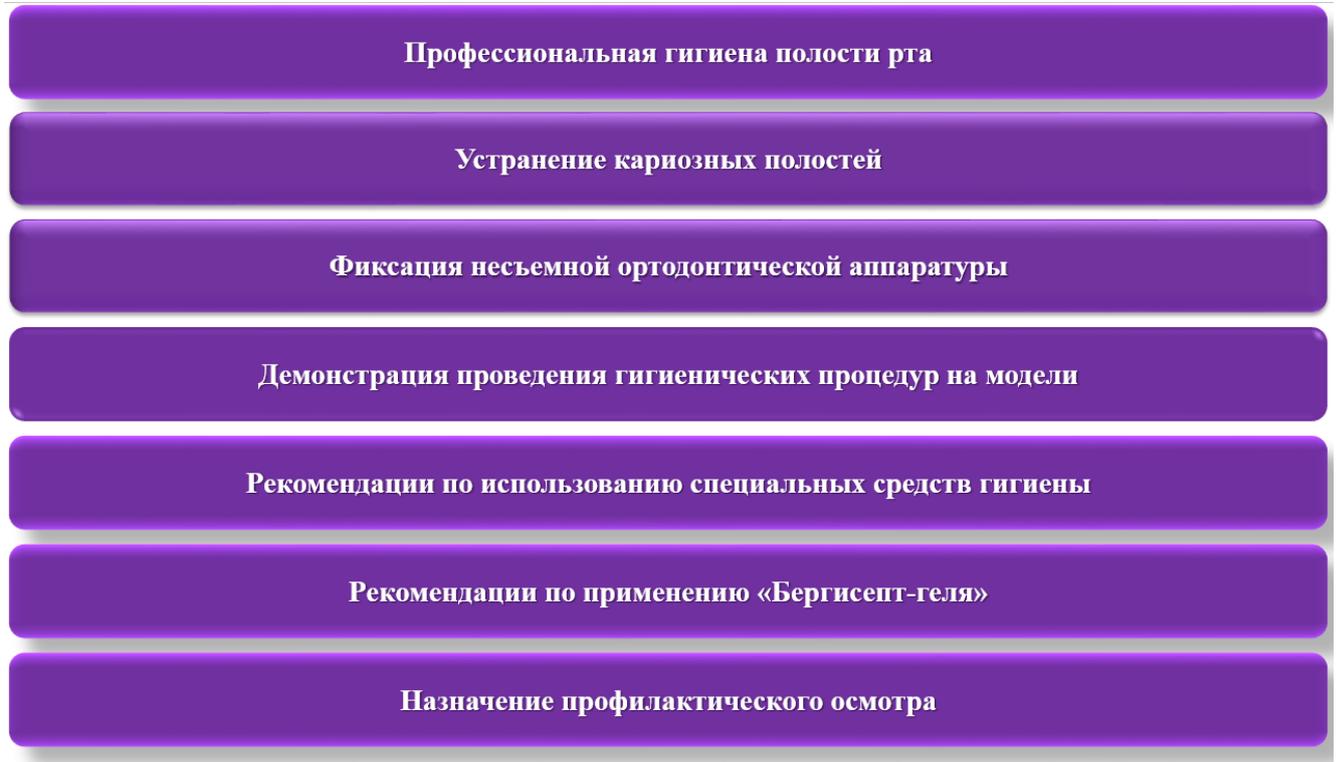


Рисунок 34 – Схема профилактики и устранения проявлений ВЗП у ортодонтических пациентов с НОА

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

ФДТ – метод, основанный на воздействии света определенной длины волны на орган или ткань, обработанную фотосенсибилизатором, в результате которого происходит каскад фотохимических реакций, приводящий к гибели клеток, в том числе, микробных [220].

Эффективность ФДТ в стоматологии доказана при лечении острого и хронического гингивита, альвеолита, периимплантита. Метод показан для лечения вирусных и грибковых заболеваний слизистой оболочки полости рта, антибактериальной обработки пародонтальных карманов, отпрепарированных кариозных полостей и при дезинфекции корневых каналов зубов [61].

Известно, что хлорофиллы ламинарии обладают фотосенсибилирующими эндогенный порфирин ППМ свойствами [193], поэтому при обработке слизистой оболочки средством, содержащим хлорофилл, будут образовываться реактивные формы синглетного кислорода в виде гидроксильных радикалов, пероксида водорода и супероксидных анионов, агрессивно окисляющих клеточные мембраны и органеллы ППМ, что приведет к повреждению липидных мембран, белков и клеток бактериальной ДНК, и к гибели микроорганизма [220].

Таким образом, перспективным представляется проведение дальнейших исследований в области определения оптимальных условий ФДТ с использованием разработанного стоматологического олеогеля на основе хлорофиллов ламинарии, для лечения ВЗП.

Целесообразность применения хлорофиллов в терапии ВЗП методом ФДТ обусловлена кроме фотосенсибилизирующего действия и высокой афинности к кислороду, их нетоксичностью, способностью увеличивать функциональную активность лимфоцитов и Т-клеточной защиты, вирусоцидным, бактерицидным, противовоспалительным [98], и иммунокорректирующим действием [131].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------------|--|
| АТФ | аденозинтрифосфорная кислота |
| БАВ | биологически активное вещество |
| барбарис | барбарис обыкновенный, <i>Berberis vulgaris</i> , <i>Berberidaceae</i> , <i>L.</i> |
| ВЗП | воспалительное заболевание пародонта |
| ГКГ | генерализованный катаральный гингивит |
| ЗЧА | зубочелюстные аномалии |
| ИЛ | интерлейкин |
| индекс РМА | папиллярно–маргинально–альвеолярный индекс |
| ИЭМ | индекс эффективности микроциркуляции |
| КЛКТ | конусно–лучевая компьютерная томограмма |
| ламинария | ламинария сахаристая, <i>Laminaria saccharina</i> , <i>Laminariaceae</i> , <i>L.</i> |
| ЛДФ | лазерная доплеровская флоуметрия |
| ЛКГ | локализованный катаральный гингивит |
| ЛРС | лекарственное растительное сырье |
| НОА | несъемная ортодонтическая аппаратура |
| НПВС | нестероидные противовоспалительные средства |
| ОПТГ | ортопантомограмма |
| ППМ | пародонтопатогенные пикроорганизмы |
| ПШ | показатель шунтирования |
| РЖ | ротовая жидкость |
| РС | растительное сырье |
| ТРГ | телерентгенограмма |
| УЗДГ | ультразвуковая доплерография |
| ФНО | фактор некроза опухоли |
| ФП | фитопрепараты |
| ФДТ | фотодинамическая терапия |
| ЦОГ | циклооксигеназа |
| Ig | иммуноглобулин |
| sIgA | секреторный иммуноглобулин А |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазова, Р.А. Пародонтология. 2-е изд., перераб. и доп. / Р. А. Айвазова [и др.]. – М.: ООО «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – 752 с.
2. Актуальная антибиотикотерапия в пародонтологии / Л. Ю. Орехова [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, №3. – С. 217–223.
3. Алимова, С.Х. Применение препаратов с бактериофагами при лечении воспалительных заболеваний пародонта / С. Х. Алимова, Ж. Ш. Патхиддинов, К. З. Адилов // Стоматология – наука и практика, перспективы развития : материалы конф.– Волгоград, 2018. – С. 33–34.
4. Антибиотики при лечении хронических пародонтитов / Д. А. Трунин [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии : сб. науч. тр., посвященный 50-летию стоматологического образования в СамГМУ. – Самара, 2016. – С. 515–520.
5. Бархатов, И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, №11. – С. 21–27.
6. Башев, С.С. Влияние пробиотиков на динамику микробного пейзажа зубного налета при гингивите у лиц молодого возраста // Смоленский мед. альманах. – 2018. – №1. – С. 21–22.
7. Беньковский, В.В. Клиническая оценка гигиены полости рта пациентов, пользующихся ортодонтическими аппаратами: Автореф. дис. канд. мед. Наук. – СПб., 2011. – 22 с.
8. Биктимерова, О.О. Необходимость взрослого населения в лечении пародонтита и приверженность к его проведению // Казанский мед. ж. – 2016. – Т. 97, №5. – С. 723–726.
9. Биофармацевтические исследования по выбору основы для стоматологического геля с экстрактом барбариса / З. Д. Хаджиева [и др.] // Биофармацевтич. журн. – 2020. – Т.12, №2. – С. 38–42.
10. Блашкова, С.Л. Роль эндогенных антимикробных пептидов в развитии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на

- ортодонтическом лечении / С. Л. Блашкова, И. Г. Мустафин, Г. Р. Халиуллина // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №4. – С. 461–465.
11. Бокова, Е. М. Перспективы применения продуктов переработки водорослей для лечения заболеваний пародонта / Е. М. Бокова, А. Г. Струсовская, Л. Н. Горбатова // *Бюлл. Северного гос. мед. ун-та*. – 2013. – №2. – С.11–12.
 12. Большаков, И.Н. Сравнительный анализ эффективности лечения хронического катарального гингивита гелевыми композициями, содержащими метронидазол // И. Н. Большаков, А.С. Солнцев, А. А. Майгуров // *Современные наукоемкие технологии*. – 2004. – № 3 – С. 41–43.
 13. Булкина, Н. В. Роль цитокинов в регуляции процессов воспаления у больных быстро прогрессирующим пародонтитом / Н. В. Булкина, А. П. Ведяева // *Dental Forum*. – 2012. – № 5. – С. 32.
 14. Бутюгин, И. А. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / И. А. Бутюгин, И. И. Долгушин, Г. И. Ронь // *Уральский медицинский журнал*. – 2014. – № 5. – С. 34–38.
 15. Вейсгейм, Л. Д. Комплексное лечение кандидоза полости рта / Л. Д. Вейсгейм, С. М. Дубачева, Л. М. Гаврикова // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2014. – № 2 – С. 48–51.
 16. Влияние скученного положения зубов на микрофлору полости рта / А. С. Сафонова [и др.] // *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины*. – 2015. – С. 278–279.
 17. Вознесенский, Н. Салицилаты вездесущие: чего остерегаться при аспириновой астме / Н. Вознесенский // *Астма и аллергия*. – 2009. – №1. – С. 1–4.
 18. Вязкость. ОФС. 1.2.1.0015.15. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т.1. М., 2018. С. 595 – 601.

19. Гонтарев, С. Н. Использование фитопрепаратов в стоматологии детского возраста / С. Н. Гонтарев, И. С. Гонтарева, А. В. Никишаева // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2016. – Т.2, №8. – С. 17–21.
20. Государственный реестр лекарственных средств от 23 марта 2023 г. [Электронный ресурс]. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>
21. Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения – ретроспективный анализ, актуальное состояние и совершенствование требований (аналитический обзор законодательства) / А. Н. Миронов, [и др.] // Фармакоэкономика. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 13–17.
22. Грудянов, А. И. Метод компьютерной капилляроскопии в оценке состояния микрогемодикуляции в тканях пародонта у пациентов с ранними признаками атеросклероза / А. И. Грудянов, Е. К. Кречина, Ф. Н. Мустафина // Стоматология. – 2014. – № 4. – С. 24–26.
23. Грудянов, А. И. Состав микрофлоры полости рта у пациентов с начальными формами воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, О. А. Фролова, К. Е. Исаджанян // Стоматология. – 2015. –Т. 94, № 6. – С. 67.
24. Гударьян, А. А. Комплексное лечение генерализованного катарального гингивита с предвестниками раннего формирования деструктивных явлений в костных структурах пародонта / А. А. Гударьян, В. И. Струк, Н. В. Ватаманюк //Медичні перспективи. – 2017. – Т. 22, №2. – С. 111–118.
25. Гуляева, О. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в комплексном лечении и профилактике гингивита у пациентов с несъемными ортодонтическими конструкциями / О. Гуляева, Д. Тухватуллина, В. Солодкий // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, №2. – С. 29-34.
26. Дзех, О. Ю. Иммунные нарушения и их фармакологическая коррекция при хроническом гингивите у подростков / О. Ю. Дзех, А. И. Лазарев, В. П. Гаврилюк // Человек и его здоровье. – 2018. – №4 – С. 50 – 55.
27. Динамика изменения цитологических показателей состояния пародонта в процессе лечения хронического генерализованного пародонтита / Л. Е. Леонова [и др.] // Стоматология Большого Урала. – 2015. – С. 27-27.

28. Доменюк, Д. А. Использование метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке состояния гемодинамики тканей пародонта у пациентов с аномалиями положения зубов // Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина, А. С. Кочконян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. Т.3, №4. – С. 608-613.
29. Елисеева, Т. И. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор) / Т. И. Елисеева, И. И. Балаболкин // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, №1. – С. 159–172.
30. Еремин, А. О. Сравнительная характеристика лечения гингивита препаратами "Метрогил-Дента" и гелем "Холисал" // Бюллетень медицинской интернет-конференции – 2014. – Т. 4, №5. – С. 752.
31. Еркян, И. М. Применение геля для десен на основе метрогила при лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта / И. М. Еркян, О. П. Дашкова, В. М. Гринин // Dental Forum. – 2014. – №1. – С. 40–42.
32. Ефанов, О. И. «Метрогил» – электрофорез в комплексном лечении пародонтита / О. И. Ефанов, Е. М. Войнова // Dental Forum. – 2013. – №1. – С. 14–18.
33. Жулев, Е. Н. Клиническая оценка состояния тканей пародонта после применения несъемных протезов / Е. Н. Жулев, Е. П. Архангельская, А. А. Мхитарян // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 16-18.
34. Задорина, И. И. Эффективность применения пробиотиков при гингивите у лиц молодого возраста / И. И. Задорина, А. П. Годовалов, С. С. Башев. // Онкология – XXI : материалы конф.– Подгорица, Черногория, 2018. – С. 51–54.
35. Зеленская, А. В. Результаты лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием препарата «Холисал» // Актуальные вопросы клинической стоматологии. – 2014. – С. 144–146.

36. Зенькевич, Ю. В. Частота встречаемости зубочелюстных аномалий у лиц молодого возраста в связи с прорезыванием третьих моляров / Ю. В. Зенькевич, Т. Н. Терехова /Оригинальные научные публикации. – 2015. – С. 68–71.
37. Иванкова, Ю. О. Исследования по выбору основы для наружной лекарственной формы коллагеназы / Ю. О. Иванкова, В. В. Верниковский, Э.Ф. Степанова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2. – С. 478.
38. Изучение эффективности применения средства на основе бактериофагов в комплексном лечении гингивита у пациентов с несъемными ортодонтическими конструкциями / В. В. Никитин [и др.] // Пародонтология. – 2014. –Т.19, №3. – С. 36–43.
39. Иманов, Э. А. Применение препарата лоробен при лечении воспалительных заболеваний пародонта у детей // Світ медицини та біології. – 2015. – Т.11, №4. – С. 32–35.
40. Иммуные нарушения и их фармакологическая коррекция при хроническом гингивите у подростков / О. Ю. Дзех [и др.] // Курский науч.–практ. вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – № 4. – С. 50–55.
41. Ипполитов, В. Е. Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандидо-ассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии / В. Е. Ипполитов, Л. Е. Диденко, В. Н. Царев // Клиническая лабораторная диагностика. –2015. – Т. 60, №12. – С. 59–64.
42. Исакова, М. К. Сравнительная оценка лечения воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / М. К. Исакова, Н. М. Муродова // Вестник КазНМУ. – 2016. – №4 – С. 149–155.
43. Использование метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке состояния гемодинамики тканей пародонта у пациентов с анатомо-

- функциональными нарушениями мукогингивального комплекса / Е. А. Кириенкова [и др.] // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, №4. – С. 44–50.
44. Исследование влияния стоматологического геля с экстрактом корня барбариса (*Berberis vulgaris L., Berberidaceae*) на динамику воспалительного процесса в пародонте крыс на модели индуцированного гингивита / А. Г. Струсовская [и др.] // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов : материалы конф. – Екатеринбург, 2019. — С. 130-130.
45. Исследование реологических свойств стоматологического геля на основе суммы хлорофиллов из ламинарии сахаристой (*Laminaria saccharina, Laminariaceae L.*) / О. Г. Струсовская [и др.] // Волгоградский научно–медицинский журнал. – 2016. – №4. – С. 25–28.
46. Картон, Е.А. Анализ образования зубного налета и реакции пародонта при использовании различных ортодонтических элементов, фиксируемых на моляры / Е. А. Картон, Ж. А. Ленденгольц, А. В. Селезнев // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – Т. 51, №4. – С. 38–40.
47. Ким, М. Е. Сиропы: состав, технология, современное состояние исследований (обзор литературы) / М. Е. Ким, Э. Ф. Степанова, С. Б. Евсеева // Фармация и фармакология – 2014. – №3. – С. 7–14.
48. Клинико–морфологическая характеристика лечения гингивита у детей с применением нестероидного противовоспалительного препарата / Л. П. Кисельникова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. – Т.1, № 3. – С. 31–36.
49. Клиническая оценка результатов комплексного применения сульфидных минеральных вод, «Мелаксена» и Фитококтейля «FK-RS» для иммунной коррекции хронических гингивитов / З. К. Козырева [и др.] // Институт стоматологии. – 2017. – Т.74, № 1. – С. 67–69.
50. Князькова, А. С. Разработка состава и технологии изготовления дентального геля комбинированного действия / А. С. Князькова, О. А. Семкина , Т. В. Фатеева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 9. – С. 110–113.

51. Коваль, Ю. Актуальная проблема современности: гингивит у детей, подростков, молодых людей / Ю. Коваль, Л. Цевух // Modern Scienties – Moderni Veda. – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 128 – 139.
52. Кожокеева, В. А. Воспалительные заболевания пародонта. Пародонтологическое лечение с позиций доказательной медицины: монографи. – Бишкек, 2011.– 118 с.
53. Козлов, В. И. Расстройства тканевого кровотока, их патогенез и классификация / В. И. Козлов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – № 1. – С. 75–76.
54. Козлов, В. И. Развитие системы микроциркуляции. – М.: Российский университет дружбы народов, 2012. – 314 с.
55. Колосова, Л. В. К вопросу об антимикробных консервантах лекарственных препаратов для детей / Л. В. Колосова, О. В. Гунар // Вестник Российского университета дружбы народов.– 2016. – №1. – С. 123–128.
56. Косырева, Т. Ф. Лечение хронического катарального гингивита у ортодонтических пациентов / Т. Ф. Косырева, И. В. Багдасарова, В. В. Сафрошкина // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2009. – №4. – С. 430–435.
57. Косюга, С. Ю. Проявления катарального и гипертрофического гингивита у пациентов с несъемными ортодонтическими конструкциями / С. Ю. Косюга, Д. И. Ботова // Евразийский Союз Ученых. – 2015. – Т.21, №12. – С. 87–88.
58. Косюга, С. Ю. Состояние полости рта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении / С. Ю. Косюга, Д. И. Ботова //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. – С. 215–215.
59. Кривчикова, А. С. Сравнительный анализ антимикробных препаратов для лечения хронического генерализованного пародонтита // А. С. Кривчикова, Е. Е. Садкова // Бюллетень медицинских интернет-конференций – 2015. – Т.5, №10. – С. 1215–1216.
60. Кузнецова, О.А. Диагностические критерии иммунологической реактивности полости рта у больных при обострении хронического генерализованного

- пародонтита / О. А. Кузнецова, Е. И. Губанова // Психосоматические и интегративные исследования. – 2015. – С. 4–9.
61. Кузнецова, Г. И. Клинико-функциональная оценка эффективности лечения хронического катарального гингивита у детей с применением фотодинамической терапии : авторф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Кузнецова Галина Игоревна; – М., 2017. – 24 с.
62. Ламинарии слоевища (морская капуста) *Laminariae thalli*. ФС. 2.5.0080.18. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. IV. М., 2018. – С. 6181 – 6187.
63. Лобейко, В. В. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей / В. В. Лобейко, А. К. Иорданишвили, М. Е. Малышев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – №1. – С.74– 79.
64. Лукичев, М. М. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта / М. М. Лукичев, Л. А. Ермолаева //Институт стоматологии. – 2018. – №1. – С. 92–94.
65. Лукичев, М. М. Использование бактериофагов и пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / М. М. Лукичев, Л. А. Ермолаева // Институт стоматологии. – 2018. – Т.78, № 1. – С. 84–87.
66. Макеева, И. М. Особенности состояния тканей пародонта у взрослых пациентов со скученностью зубов / И. М. Макеева, И. Б. Романова // Фарматека. – 2015. – Т.2. – С. 21-23.
67. Максимова, О. П. Роль препарата «Холисал» в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта // Клиническая стоматология. – 2018. – Т.86, №2. – С. 46 – 49.
68. Маланьин, И. В. Оценка эффективности препарата холисал в комплексном лечении заболеваний пародонта / И. В. Маланьин, И. К. Попова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №6. – С. 71–72.

69. Малышева, Е. А. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств / Е. А. Малышева, О. И. Мохов //Качественная клиническая практика. – 2008. – №1. – С. 6–13.
70. Мамедов, Р. М. О. Оптимизация методов профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта / Р.М.О. Мамедов, Н. Н. К.Садыгова, Л. К. К. Ибрагимова //Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, №. 2. – С. 114–121.
71. Марьин, А. А. Лекарственные растения и биологически активные вещества противогрибкового действия / А. А. Марьин, Н. Э. Коломиец //Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 45 – 55.
72. Местная медикаментозная терапия у больных пародонтитом с использованием препарата «Холисал» / Л. Е. Леонова [и др.] // Пародонтология. – 2006. – Т.39, №2. – С. 70 –76.
73. Методология снижения риска патологии твердых тканей зубов при ортодонтическом лечении несъемной аппаратурой / Н. О. Гордеева [и др.] // Саратовский научно – медицинский журнал. – 2011. – Т.7, №1. – С. 230–233.
74. Микаелян, Н. П. Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии / Н. П. Микаелян [и др.]; М.: Изд–во ИКАР, 2017. – 64 с.
75. Микляев, С. В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта / С. В. Микляев, О. М. Леонова, А. В. Сущенко //Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №2. – С. 15 – 22.
76. Микробиологическая чистота. ОФС.1.2.4.0002.18. Государственная фармакопея Российской федерации XIV изд. Т. I. М., 2018. – С. 1128–1183.
77. Микробиологическое обоснование применения фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Абдурахманова, С. А. [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, №3. – С. 196–202.

78. Минаева, Е.С. Бронхиальная астма у детей: особенности лечения и реабилитации: монография. / Е. С. Минаева, В. И. Новикова. – Витебск, 2017. – 275 с.
79. Миронов, П. И. Этическая экспертиза клинических исследований: Хельсинкская Декларация–2008 // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 6.–С. 82–86.
80. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов [и др.]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
81. Михальченко, В. Ф. Роль сочетанного определения цитокинового профиля и активности ферментов десневой жидкости в диагностике пародонтита легкой степени тяжести / В. Ф. Михальченко, М. С. Патрушева, А. Т. Яковлев // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, №3. – С. 124–125.
82. Модина, Т. Н. Гипертрофический гингивит у подростков / Т. Н. Модина, Е. В. Мамаева, Д. А. Цинеккер // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2010. – Т. 9, №1. – С. 14–19.
83. Натарева, М. Какие аптечные средства справятся с гингивитом и стоматитом // Новая аптека. – 2018. – № 8. – С. 86–93.
84. Нейман, П. Л. Получение и стандартизация стоматологических гелей и жидких лекарственных средств на основе корневища и корней хрена обыкновенного и бутонов гвоздичного дерева : дисс. ... канд. фарм. наук : 14.04.02 / Нейман Полина Леонидовна. – М., 2011. – 140 с.
85. Новый взгляд на проблему профилактики и лечения заболеваний пародонта / О. О. Новиков [и др.] // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 64–69.
86. Об утверждении правил лабораторной практики : Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://zakon.law7.ru/base91/part1/d91ru1084.htm>.
87. Обоснование выбора основы для стоматологического геля с антибактериальными свойствами / А. Г. Струсовская [и др.] // Актуальные

- проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 76-й международной научно–практической конференции молодых ученых и студентов. – Волгоград, 2018. – С. 410 – 411.
88. Орехова, Л. Ю. Значение ультразвуковой доплерографии в динамике лечения воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, Я. Нино // Евразийский союз ученых. – 2016. – №30. – С. 89–94.
89. Орехова, Л. Ю. Состояния ротовой полости у беременных при различных типах сахарного диабета: клиническая и цитологическая характеристика / Л. Ю. Орехова [и др.] //Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, №6. – С. 45–51.
90. Орехова, Л. Ю. Местный иммунитет и особенности клинического течения хронического генерализованного катарального гингивита (ХГКГ), ассоциированного с нейроциркуляторной астенией (НЦА) у юношей призывного возраста / Л. Ю. Орехова, М. Г. Пачкория, Н. А. Яманидзе // Проблемы стоматологии. – 2017. – № 3. – С. 36-41.
91. Орехова, Л. Ю. Изучение функционального состояния системы микроциркуляторного русла в тканях пародонта у лиц различных возрастных групп / Л. Ю. Орехова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, №2. – С. 88–94.
92. Орлова, Е. С. Характеристика основных стоматологических индексов у пациентов с хроническим пародонтитом //Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, №1. – С. 62–65.
93. Особенности патогенеза заболеваний пародонта, вызванных *Porphyromonas gingivalis* / А. Г. Губаидулин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 5. – С. 108–110.
94. Оценка микрогемодинамики в тканях пародонта при проведении ФДТ воспалительных заболеваний пародонта / Е. К. Кречина [и др.] // Стоматология. –2016. – Т.95, №6. – С. 92–93.
95. Пампуха, А. Г. Сравнение мацерирующей способности растительных масел на примере воздушно-сухого сырья ламинарии сахаристой (*Laminaria*

- saccharina*, L., *Laminariaceae*) // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – №7. – С. 78–80.
96. Пампуха, А. Г. Исследование антимикробной активности мацерата воздушно–сухого сырья ламинарии сахаристой (*Laminaria saccharina* L., *Laminariaceae*) / А. Г. Пампуха, Л. П. Лисишникова // Евразийский Союз Ученых. – 2015. – №. 7-7.– С. 100–102.
97. Пампуха, А. Г., Обоснование состава стоматологического геля с хлорофиллом / А. Г. Пампуха, С. В. Поройский, И. В. Фирсова // Стоматология - наука и практика, перспективы развития : материалы конф.– Волгоград, 2017. – С. 249–252.
98. Пампуха, А. Г. Изучение противовоспалительной активности стоматологического геля с хлорофиллом в сравнительном аспекте / А. Г. Пампуха, И. В. Фирсова, С. В. Поройский // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы конф. – Волгоград, 2017. – С. 243
99. Пародонтология : национальное руководство / Под ред. Л. А. Дмитриевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 704 с.
100. Парфенова, С.В. Показатели функциональной активности тромбоцитов как диагностический критерий воспалительных заболеваний пародонта / С. В. Парфенова [и др.] // Фундаментальные исследования. – Саратов. – 2012. – № 5. – С. 330–333.
101. Патент РФ 2011119158/15. Способ получения концентрата хлорофиллов из ламинарии сахаристой, обладающего антимикробным и ранозаживляющим действием // Патент России 2500413/12.05.2011. Бюл. №34 / Струсовская О. Г. [и др.].
102. Патент РФ №2016144024/08.11.2016. Способ профилактики воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с несъемной ортодонтической техникой с применением инъекционной формы аутологичной тромбоцитарной плазмы // Патент России 2626825/02.08.2017. Бюл. №22 / Гуляева О. А.

103. Перспективы и возможности применения берберина и его производных в медицине и фармации (стоматология) : монография / А. Г. Скубицкая [и др.]. — М.: РУСАЙНС, 2020. — 118 с.
104. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т. В. Самбукова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 56–63.
105. Попова, Е. С., Варламова С. С. Диагностические особенности значений ритмов колебаний кровотока в тканях пародонта у детей с зубочелюстными аномалиями г. Читы //Вестник Северо-восточного федерального университета им. МК Аммосова. – 2013. – Т.10. – №4. – С. 128–132.
106. Применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в детской стоматологии / И. Г. Романенко [и др.] // Таврический мед. –биол. Вестник. – 2012. – Т.15, №4. – С. 320–323.
107. Применение современных противомикробных препаратов в лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта / В. Т. Караханян [и др.] // Dental Forum. – 2011. – № 2. – С. 27–29.
108. Применять ли антибиотики в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта? (обзор литературы) / Л. М. Цепов [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2. – С. 93–98.
109. Причины некомплаентного поведения пациентов, проходящих ортодонтическое лечение / И. В. Фирсова [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 30–32.
110. Рабинович, И. М. Изучение системы микроциркуляции при хейлите методом компьютерной капилляроскопии / И.М. Рабинович [и др.] // Клиническая стоматология. – 2015. - №1. - С.27-29.
111. Ракова, Т. В. «Курасепт» – современное средство для лечения воспалительных заболеваний полости рта / Т. В. Ракова // Innova. – 2015. – № 4. – С. 17–20.
112. Распоряжение П. Р. Ф. от 29 ноября 2014 г. N 2403-р «Основы государственной молодежной политики Российской Федерации на период

- до 2025 года»[Электронный ресурс] //Консультант Плюс. – Режим доступа : URL: <http://www.consultant.ru>
113. Распространенность, интенсивность, структура, тенденции развития малых включенных дефектов зубных рядов у лиц молодого возраста и их осложнений / В. А. Лабунец [и др.] // Вестник стоматологии. – 2013. – Т. 1, № 82. – С. 93-100.
 114. Романенко, Е. Г. Показатели местного иммунитета полости рта у детей с хроническим катаральным гингивитом в динамике лечения / Е. Г. Романенко //Современная стоматология. – 2013. – №1 (56). – С. 89–91.
 115. Романова, И. Б. Скученность зубов как фактор риска развития воспалительных заболеваний пародонта / И. Б. Романова, Ф. Ю. Даурова // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 110–112.
 116. Рублева, О. Самые сильные в мире противомикробные алкалоиды в составе антисептика сангвиритрин® (0,2% спиртовой раствор) / О. Рублева // Врач. – 2018. – Т. 29, № 9. – С. 79–84.
 117. Рябцева, А. А. Применение высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке гемодинамических нарушений у пациентов с зубочелюстной патологией / А. А. Рябцева, Н. Л. Пиванова // Стоматология славянских государств. – 2017. – С. 316–322.
 118. Сахарук, Н. А. Микробная флора полости рта в норме и патологии. Морфология грибов рода *Candida* //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2008. – Т. 7, №2.– С. 1 – 10.
 119. Свириденкова, Е. С. Гигиеническое состояние ортодонтических лигатур: клиничко-лабораторное исследование // Смоленский медицинский альманах. – 2016. - №1. - С. 209–213.
 120. Свойства десневой жидкости при остром гингивите и хроническом пародонтите / Н. Н. Цыбиков [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2012.– №1. – С. 40–42.
 121. Скорикова, Л. А. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке показателей микроциркуляции у пациентов, нуждающихся в реконструкции

- альвеолярного отростка верхней челюсти / Л. А. Скорикова, Н. П. Бычкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3–4. – С. 676–679.
122. Смирнова, Т. Н. Критерии оценки микрогемодинамических нарушений в тканях пародонта // Стоматология. – 2016. – №3 – С.73–74.
123. Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Л. М. Цепов [и др.] // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 2 (75). – С. 3–9.
124. Солдатова, Л. Н. Встречаемость зубочелюстных аномалий у юношей, проживающих в мегаполисе и его регионах / Л. Н. Солдатова, А. К. Иорданишвили // Курский научно–практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – №2. – С. 45–49.
125. Соповская, А. В., Актуальные вопросы номенклатуры, состава и технологии стоматологических гелей / А. В. Соповская, А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова // Современ. проблемы науки и образования. – 2015. – №. 1. – С. 1858–1858.
126. Сравнительный анализ эффективности комплексного лечения пациентов с хроническим катаральным гингивитом на основании индексной оценки и показателей гемодинамики пародонта / В. В. Мирошниченко [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 10-13.
127. Структурно-функциональные состояния зубочелюстной системы при комплексном лечении патологии полости рта / П. А. Железный [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2012. – №2. – С. 62.
128. Струсовская, А. Г. Исследование реологических свойств стоматологического геля на основе суммы хлорофиллов из ламинарии сахаристой (*Laminaria saccharina*, *Laminariaceae* L.). / А. Г. Струсовская, Л. П. Лисишникова // Современные концепции научных исследований. – 2015. – № 7. – С. 100–102.
129. Струсовская, А. Г. Определение антибактериальной активности экстракта корня барбариса в форме стоматологического геля / А. Г. Струсовская, С.

- В. Поройский, О. Г. Струсовская // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 59 – 61.
130. Струсовская, А. Г. Получение альгиновой кислоты из ламинарии сахаристой для разработки стоматологического геля / А. Г. Струсовская, И. С. Сиверская // Бюллетень северного государственного медицинского университета. – 2014. – №1. – С. 88–89.
131. Струсовская, О. Г. Ресурсоведческие и фитохимические исследования перспективных видов сырья дикорастущих растений островов Соловецкого архипелага : дис. ... докт. фарм. наук : 15.03.02 / О. Г. Струсовская. – Пятигорск, 2014. – 413 с.
132. Струсовская, О. Г. Химические транскутанные энхансеры. Транскутол / О. Г. Струсовская, С. В. Поройский, А. Г. Струсовская // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 11. – С. 3 – 8.
133. Токмакова, С. И., Сравнительная оценка клинической эффективности гелей на основе метронидазола и хлоргексидина / С. И. Токмакова, Л. В. Чудова, Ю. В. Луницына // International medical scientific journal. – 2015. – С. 105–107.
134. Улитовский, С. Б. Проблемы пародонтологии и современные пути их решения / С. Б. Улитовский, Е. С. Алексеева, А. А. Васянина // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 3(76). – С. 33–36.
135. Улитовский, С. Б. Изучение распространенности заболеваний пародонта у ортодонтических пациентов / С. Б. Улитовский, А. В. Шевцов // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 37-41.
136. Усова, Н. Ф. Воспалительные заболевания пародонта: патогенез, принципы комплексного лечения / Н. Ф. Усова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 141–144.
137. Усова, Н. Ф. Сравнительная характеристика двух новых подходов к лечению воспалительных заболеваний пародонта / Н. Ф. Усова // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 128, № 5. – С. 111–112.

138. Фастовец, Е. А. Результаты клинической апробации комплексного лечения гингивита, возникшего у ортодонтических больных при использовании брекет-систем / Е. А. Фастовец, В. А. Самойленко // Медицинские новости. – 2016. – № 9 (264). – С. 70-73.
139. Фирсова, И. В. Диагностика микроциркуляции при воспалительных заболеваниях полости рта / И.В. Фирсова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 2. – № 58. – С. 115-118.
140. Фирсова, И. В. Сравнительный анализ биоритмологических составляющих ЛДФ-граммы на фоне местного медикаментозного лечения больных красным плоским лишаем слизистой полости рта / И. В. Фирсова, А. В. Поройская, Ю. А. Македонова, Е. Б. Марымова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2017. – №2. – С. 34-39.
141. Фисюнов, А. Д. Сравнительная клинико–микробиологическая оценка эффективности дентальных гелей при лечении заболеваний пародонта / А. Д. Фисюнов, Ю. П. Чернявский // Современная стоматология. – 2012. – № 2. – С. 96–99.
142. Фяткулин, Р. Р. Гингивит у детей и подростков / Р. Р. Фяткулин, С. А. Дмитриев, Н. Д. Керимов // Бюллетень медицинских интернет–конференций – 2014. – Т. 4, № 12. – С. 1382–1383.
143. *Berberis vulgaris, Berberis*. ФС.2.6.0013.18.
144. *Berberis vulgaris e fructibus Berberis, Fructus*. ФС.2.6.0012.18.
145. Хаджиева, З. Д. Изучение биодоступности гелей фексофенадина в опытах *in vitro* / З. Д. Хаджиева, В. А. Чумакова, Л. Б. Губанова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – С. 236.
146. Халиуллина, Г. Р. Клинико-иммунологические исследования воспалительных осложнений в тканях пародонта при ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники / Г. Р. Халиуллина, С. Л. Блашкова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1.– С.80–82.

147. Хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит: общие истоки, последовательный переход? (Дискуссия) / Л. М. Цепов [и др.] // Вестник Смоленской гос. мед. академии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 198 – 205.
148. Царев, В. Н. Пародонтопатогенные бактерии-основной фактор возникновения и развития пародонтита / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, Е. В. Ипполитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 5. – С. 101–112.
149. Чаплыгин, А. А. Микроциркуляторные эффекты курсового применения ударно-волновой терапии у пациентов с хроническим пародонтитом / А. А. Чаплыгин, С. Н. Нагорнев, К. В. Рыгина // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – №3. – С. 60–64.
150. Шевелева, Н.А. Оценка состояния тканей пародонта у больных с метаболическим синдромом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Н. А. Шевелева. – Санкт-Петербург, 2014. – 123 с.
151. Шукурова, Н. Т. Оценка эффективности препарата «Холисал» гель при местном консервативном лечении воспаления пародонта / Н. Т. Шукурова, С. К. Муратова, Ф. Ф. Шукурова // Комплексный подход к лечению патологии зубо–челюстной системы : материалы конф.– М.– 2018. – С. 128.
152. Эффективность применения комплексной терапии в лечении заболеваний пародонта / Д. А. Немерюк [и др.] // Пародонтология. – 2014. – Т. 19, № 3 (72). – С. 54–56.
153. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification / J. G. Caton [et al.] // J. Clin. Periodont. – 2018. – Vol. S20. – P. 1–8.
154. A review on pharmacological potential of berberine; an active component of himalayan *Berberis aristata* / V. Chander [et al.] // J. Phytopharm. – 2017. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 53–58.
155. A study of the influence of Barbaris root (*Berberis vulgaris* L., Berberidaceae) extract dental gel on the dynamics of the inflammatory process in periodontal

- tissues of rats on the model of induced gingivitis / A. Strusovskaya [et al.] // AIP conference proceedings. – AIP publishing LLC, 2020. – T. 2280. – №. 1. – P. 040049.
156. Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on anti-inflammatory and anti-tumor effects in the digestive system / K. Zou [et al.] // *Acta Pharmacol. Sinica*. – 2017. – Vol. 38. – P. 157–167.
157. Adverse events associated with chlorhexidine use: results from the Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study / L. C. McCoy [et al.] // *J. Amer. Dent. Ass.* – 2008. – Vol. – 139, Iss. 2. – P. 178 –183.
158. An evidence-based systematic review of chlorophyll by the Natural Standard Research Collaboration / C. Ulbricht [et al.] // *J. Diet. Suppl.* – 2014. – Vol. 11(2). – P. 198-239.
159. Antinociceptive & anti-inflammatory effects of *Berberis vulgaris* L. root's hydroalcoholic extract and determination of it's possible antinociceptive mechanism in male mice / S. Mohebbali [et al.] // *J. Paramed. Sci.* – 2011. – Vol. 2, No4. – P. 12–18.
160. Antioxidant and anti-inflammatory activities of Berberine in the treatment of diabetes mellitus / Z. Li [et al.] // *Evid. Based Compl. Alternat. Med.* – 2014. – Vol. 2014.
161. Berberine derivatives with different pharmacological activities via structural modifications / D. Xia [et al.] // *Mini-Rev. in Med. Chem.* – 2017. – Vol. 17. – P. 1 – 18.
162. Berberine gel in periodontal inflammation: clinical and histological effects / A. Moeintaghavi [et al.] // *J. Periodont. Implant Dentis.* – 2012. – Vol. 4, Iss. 1. – Pp. 7–11.
163. Berberine promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells with therapeutic potential in periodontal regeneration / R. Zhang [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 15, Iss. 851. – P. 144-150.

164. Berberine: botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders / M. A. Neag, [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1–30.
165. Brijesh, K. Seaweed sustainability / K. Brijesh, Tiwari, Declan J. Troy // *Food and nonfood applications.* – 2015. – P. 1–6.
166. Buggapati, L. Herbs in dentistry / L. Buggapati // *Int. J. Pharm. Sci. Inv.* – 2016. – Vol. 5, Iss. 6. – P. 7–12.
167. Chlohexidine gluconate solution / Safety data sheet // *Spec. lab. prod. inc. 14422 s., San Pedro street Gardena.* – 2011. – 6 p.
168. Chlohexidine gluconate solution / Safety data sheet. // *USP.* – 2018. – Vol. 77, No 58. – 6 p.
169. Choline salicylate / Safety data sheet // *Federal Register.* – 2015. – Vol. 26.– No 6. – 8 p.
170. Cicero, A. F. Berberine and its role in chronic disease / A. F. Cicero, A. Baggioni // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 928. – P. 27–45.
171. Dahlen, G. Importance of virulence factors for the persistence of oral bacteria in the inflamed gingival crevice and in the pathogenesis of periodontal disease // G. Dahlen, A. Basic, J. Bylund // *Journal of clinical medicine.* – 2019. – T. 8, No 9. – C. 1339.
172. Darbre, P. D. Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: a review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status / P. D. Darbre, P. W. Harvey // *J. Appl. Toxicol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 925 – 938.
173. Diclofenac sodium assay Standard / Safety data sheet // *Brit. Pharm.* – 2013. – 7p.
174. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1- β in patients with different periodontal diseases / U. Toyman [et al.] // *J. Periodontal. Res.* – 2015. – Vol.51, No1. – P. 44–51.
175. Fernandez-Gutierrez, M. M. *Streptococcus salivarius* MS-oral-D6 promotes gingival re-epithelialization in vitro through a secreted serine protease / M. M.

- Fernandez-Gutierrez, P. P. Roosjen, E. Ultee, M. Agelink [et al.] // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 1–15.
176. Hallerud, C. B. Pigment composition of macroalgae from Norwegian kelp forest // *Marin. Cost. Dev.* – 2014. – 73 p.
177. How, K. Y. *Porphyramonas gingivalis*: an overview of periodontopathic pathogen below the gum line / K. Y. How, K. P. Song and K. G. Chan // *Front. Microbiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1 – 14.
178. Hu, J. P. Coptidis rhizoma inhibits growth and proteases of oral bacteria / J. P. Hu, N. Takahashi, T. Yamada // *Oral Diseases.* – 2000. – Vol. 6. – P. 297–302.
179. Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet- and streptozotocin-induced diabetic rats / Y. Wang [et al.] // *Metabol.* – 2011. – Vol. 60, Iss. 2. – P. 298–305.
180. Imanshahidi, M. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent / M. Imanshahidi, H. Hosseinzadeh // *Phytotherapy Res.* – 2008. – Vol. 22, No 8. – P. 999–1012.
181. In vitro biological assessment of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine: antioxidants, anti-acetylcholinesterase, anti-diabetic and anticancer effects / A. E. A. El-Wahab [et al.] // *BMC Complement. Alt. Med.* – 2013. – P. 1–12.
182. Jacob, S. P. Rat gingival model for testing drugs influencing inflammation / S. P. Jacob, S. Nath // *IeJSME.* – 2013. – Vol. 7, No 2. – P. 8–16.
183. Khaliullina, G. R. Clinical and immunological studies of periodontal inflammatory complications at orthodontic treatment using fixed appliances / G. R. Khaliullina, S. L. Blashkova // *Kazan medical journal.* – 2014. – T. 95, No 1. – P. 80–82.
184. Kocić, B. D. In Vitro Anti- helicobacter pylori activity of berberine and Barberry extracts: a preliminary report / B. D. Kocić, M. V. Dimitrijević, L. C. Miladinović // *Nat. Prod. Com.* – 2019. – Vol.14, No 6. – P. 1934578X19857905.
185. Lidocaine hydrochloride injection / Safety data sheet // *Brit. Pharm.* – 2013. – 7 p.

186. Lidocaine hydrochloride injection. Hospira, Inc. / Safety data sheet. – 2017. – 11p.
187. Luo, A. Antioxidant activities of berberine hydrochloride / A. Luo and Y. Fan // J. Med. Plants Res. – 2011. – Vol. 5, Iss. 16. – P. 3702–3707.
188. MacDonald, K. W. Streptococcus salivarius inhibits immune activation by periodontal disease pathogens / K. W. MacDonald, R. M. Chanyi, J. M. Macklaim // BMC Oral Health. – 2021. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 1–16.
189. Mei, L. Factors affecting dental biofilm in patients wearing fixed orthodontic appliances / L. Mei, J. Chieng, C. Wong // Prog. Orthod. – 2017. – Vol. 18, No 1. – P. 1–6.
190. Methylparaben stimulates tumor initiating cells in ER+ breast cancer models / M. A. Lillo [et al.] // J. Appl. Toxicol. – 2017. – Vol. 37. – P. 417 – 425.
191. Oral microbiota carriage in patients with multibracket appliance in relation to the quality of oral hygiene / K. Klaus [et al.] // Head Face Med. – 2016. - Vol. 12(1), No 28. – P. 28.
192. Palombo, E. A. Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: potential application in the prevention and treatment of oral diseases // Evid.-Bas. Compl. Alt. Med. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–15.
193. Pampukha, A. G. Comparative characteristics of antimicrobial effect of row material extracts from some medicinal plants // Медицина будущего Арктике: материалы конф. – Архангельск, 2015. – № 1. – С. 313–315.
194. Pampukha, A. G. The comparison of vegetable oils maceration of *Laminaria saccharina* (*Laminariaceae* L.) // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 7-5 (38). – С 78–80.
195. Pampukha, A. The determination of the optimal parameters for the sum of chlorophylls from the *Laminaria saccharina* (*Laminariaceae* L.) complete extraction using maceration // Национальная ассоциация ученых. Фармацевтические науки. – 2015. – Vol. 10, № 5–6. – P. 71–73.

196. Parabens and human epidermal growth factor receptor ligand cross-talk in breast cancer cells / S. Pan [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2016. – Vol. 124, Iss. 5. – P. 563–569.
197. Passariello C. Evaluation of microbiota associated with Herpesviruses in active sites of generalized aggressive periodontitis / C. Passariello, P. Gigola, L. Testarelli // Annali di stomatologia. – 2017. – Vol. 8, Iss. 2. – P. 59.
198. Periodontal disease. Diagnosis, management options and clinical features, by Edit. Wallace E. Chapter 2. The Ligature-Induced Periodontitis Model: Literature Overview and Description of the Technique. Nova Science Publishers, Inc., New York, 2016. P. 23–47.
199. *Porphyromonas gingivalis*: its virulence and vaccine / N. Pandit [et al.] // J. Int. Clin. Dental Res. Org. – 2015. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 51–58.
200. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview / J. Mysak [et al.] // J. Immunol. Res. – 2014. – T. 2014.
201. Prasanna, S. V. Characteristics, uses and side effect of chlorhexidine: a review / S. V. Prasanna, R. Lakshamanan // J. Dent. Med. Sci. – 2016. – Vol. 15, Iss.6. – P. 57–59.
202. Product monograph. Nidagel. Qubec, Canada, 2017. – 19 p.
203. Pro inflammatory, Th1, Th2, Th17 Cytokines and Dendritic Cells: A Cross-sectional Study in Chronic Periodontitis / G. Souto [et al.] // P. LoS One. – 2014. – Vol. 9, No 3. – P. e91636.
204. Rad, S. Z. Toxicology effects of *Berberis vulgaris* (barberry) and its active constituent, berberine: a review / S. Z. Rad, K. M. Rameshrad, and H. Hosseinzadeh // Iran. J. Basic Med. Sci. – 2017. – Vol. 20, No 5. – P. 516 – 529.
205. Rizwana, N. The role of cetylpyridinium chloride mouthwash in the treatment of periodontitis // Int. J. Pharm. Sci. Invent. – 2013. – Vol. 2. – P. 36–37.
206. Salman, B. N. Use of herbs and medicinal plants in dentistry: A Review / B. N. Salman, S. Vahabi, M. M. Rad // J. Dent. School. – 2017. – Vol. 35, Iss. 2. – P. 133–149.

207. Sarma, G. R. K. Acute painful peripheral neuropathy due to metronidazole / G. R. K. Sarma, V. Kamath // *Neurol. India.* – 2005. – Vol. 53, Iss. 3. – P. 1–2.
208. Shah, R. Application of herbal products in management of periodontal diseases: a mini review / R. Shah, G. V. Gayathri, and D. S. Mehta // *Int. J. Oral Health Sci.* – 2015. – Vol. 5, Iss. – P. 38.
209. Singh, N. Toxicological effects of berberine and sanguinarine / N. Singh, and B. Sharma // *Front. Mol. Biosci.* – 2018. – Vol. 5. – 7 p.
210. Singh, V. Anti-inflammatory activity of alcoholic and aqueous heartwood extracts of *Berberis aristata DC* / V. Singh, Gunjan, D. Katiyar // *Asian J. Pharmac. Clin. Res.* – 2014. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 210–212.
211. Strusovskaya, O. G. Chemical Enhancers or Transcutaneous Conductors: Transcutol / O. G. Strusovskaya, S. V. Poroiskii, A. G. Strusovskaya // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2019. – Vol. 52(11). – P. 879–884.
212. The effect of a combined choline salicylate and cetalkonium chloride gel on particular strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.* and *Streptococcus spp.* // S. Amangeldykyzy [et al.] // *Cur. Iss. Pharm. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 28, Iss. 2. – P. 77–80.
213. The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review / S. Haps [et al.] // *Int. J. Dent. Hygiene.* – 2008. – Vol. 6, Iss. 4. – P. 290–303.
214. The efficiency of topical anesthetics as antimicrobial agents: A review of use in dentistry / T. Kaewjiaranai [et al.] // *J. Dent. Anesthesia Pain Med.* – 2018. – Vol. 18, Iss. 4. – P. 223–233.
215. The therapeutic effect of berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis / X. Wei [et al.] // *Evid. Bas. Compl. Alt. Med.* – 2016. – Vol. 2016. – 2016.
216. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update / A. H. Ceruelos [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2019. – Vol. 23, Iss. 1. – P. 397–401.

217. Turchyn, R.S. Features of compensatory angiogenesis of periodontal tissues in elderly patients with generalised periodontitis influenced tunnel revaskularization and quercetin / R.S. Turchyn [et al.] // *Хірургічна стоматологія*. – 2014. – №2. – P. 57–61.
218. Venkategowda, P. M. Rare side effects of metronidazole / P. M. Venkategowda, and S. M. Rao // *S.A.J. Case Rep.* – 2017. – Vol. 1. – P. 1–3.
219. Wang, Y. Update on the benefits and mechanisms of action of the bioactive vegetal alkaloid berberine on lipid metabolism and homeostasis // Y. Wang, and J. A. Zidichouski // *Cholesterol*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–17.
220. Wibawa, I. G. B. Y. Aggregatibacter actinomycetemcomitans sensitivity towards chlorophyll of Moringa leaf after activated by diode laser / I. G. B. Y. Wibawa, S. D. Astuti, and E. M. Setiawati // *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*. – 2016. – Vol. 49(4). – P. 195–200.
221. Yin, J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes / J. Yin, X. Huili and Y. Jianping // *Metabolism* – 2008. – Vol. 57, Iss. 5. – P. 712–717.
222. Zhu,
223. 0 L. Effects of Streptococcus salivarius K12 on experimental periodontitis and oral microbiota in mice / L. Zhu, H. Li, X. Yang, L. Xue // *J. Biosci. and Med.* – 2019. – Vol. 7, No 12. – P. 95–111.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

на участие в клиническом исследовании

«Эффективность местной терапии воспалительных заболеваний пародонта при ортодонтическом лечении пациентов»

Я, _____,

Ф.И.О. пациента

зарегистрированный (ая) по адресу:

_____ документ, удостоверяющий личность:

_____ вид документа № документа, когда и кем выдан

даю согласие на участие в клиническом исследовании «Эффективность местной терапии воспалительных заболеваний пародонта при ортодонтическом лечении пациентов», проводимом врачом–стоматологом ортодонтом Скубицкой Анастасией Геннадьевной.

Я получил(а) от врача всю интересующую меня информацию.

Скубицкая А.Г. разъяснила мне, что данное научное исследование будет проведено в соответствии с международными стандартами и направлено на повышение эффективности местной терапии воспалительных заболеваний пародонта при ортодонтическом лечении.

Ортодонтическое лечение будет проводиться на базе стоматологической клиники «Ольга», г. Волгоград. Пародонтологическое лечение будет осуществляться на базе кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

В исследовании примут участие 60 пациентов в возрасте 18–35 лет с диагнозом: «Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов».

Я проинформирован(а) о том, что во время участия в данном исследовании запрещается принимать участие в других клинических исследованиях.

Врач Скубицкая А.Г. объяснила, что всем пациентам, участвующим в исследовании, будут проведены: стандартный стоматологический осмотр, необходимые диагностические обследования, включающие определение уровня гигиены полости рта, получение конусно–лучевой компьютерной томограммы, профессиональная гигиена полости рта. Затем будет проведена фиксация брекет-системы, разъяснение и демонстрация необходимых приемов, при проведении гигиены полости рта. После этого пациенты будут разделены на группы. Одна группа получит стоматологический гель с фармакологически активным компонентом, а вторая гель-плацебо. Пациенты не будут информированы о том, какой из гелей они применяют.

Врачом Скубицкой А.Г. будут даны пояснения о количестве наносимого геля и правилах его распределения.

Врач Скубицкая А.Г. проинформировала, что пациентам в ходе исследования будет необходимо участвовать в диагностических процедурах по строго установленной схеме, в связи с чем, до начала обследования будут даны все необходимые разъяснения. На всем протяжении исследования врач Скубицкая А.Г. будет контролировать самочувствие каждого пациента, все пациенты будут получать терапию в полном объеме, предусмотренном планом ортодонтического лечения.

Я проинформирован(а), что риск и возможные неудобства в процессе лечения минимальны и могут быть связаны с индивидуальными особенностями организма. В случае если я почувствую боль, раздражение, страх или иные признаки дискомфорта, я прекращу проводимые мероприятия и обращусь за помощью к врачу Скубицкой А.Г.

В ходе проведения эксперимента будет производиться документирование посредством заполнения электронного индивидуального файла, а также с

использованием фотографирования, после получения от меня отдельного письменного разрешения.

Более подробную информацию я могу узнать у врача А.Г. Скубицкой и задать все интересующие меня вопросы, касающиеся данного исследования.

Безопасность исследования и возможные риски

Все манипуляции, проводимые в рамках данного исследования, являются неинвазивными и неопасными для моего здоровья.

Компенсация материальных и моральных затрат

Компенсации материальных и моральных затрат за счет исследователя или страховых компаний в рамках проводимого исследования не предусмотрено.

Конфиденциальность

Вся информация, которая будет собрана во время исследования, будет храниться в полной конфиденциальности в виде индивидуальной карты, которой будет присвоен уникальный код, у врача А.Г. Скубицкой. При необходимости данная информация может быть предоставлена только по официальному запросу в государственные регуляторные органы здравоохранения.

Результаты исследования могут быть опубликованы в открытой печати, но содержать только инициалы и возраст ортодонтического пациента или код индивидуальной карты и возраст участника исследования.

Моя фамилия не будет упомянута ни в одном отчете о результатах исследования и ни в одной публикации.

Обязательным условием является запрет на размещение фотографий или отдельных его деталей в интернет-пространстве или открытой печати без предварительного оформленного моего согласия.

Врач А. Г. Скубицкая разъяснила, что все диагностические мероприятия будут проводиться бесплатно, а услуги, связанные с ортодонтическим лечением, будут мною оплачены по тарифам стоматологической клиники «Ольга» в соответствии с составленным планом лечения.

В случае согласия на участие в исследовании мне необходимо будет подписать данную Форму Информированного Согласия.

Право отказаться от продолжения участия в исследовании

Врач А.Г. Скубицкая разъяснила, что я могу отказаться от участия в данном исследовании, если не пожелаю делать этого на любом из его этапов без объяснения причины. Отказ от участия в исследовании не повлияет на качество дальнейшего ортодонтического лечения, и не будет иметь каких-либо отрицательных для меня последствий.

Критерии включения в исследование:

- возраст (18 – 35 лет);
- ортодонтическая патология согласно диагнозу К07.3 «Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов»;
- наличие верифицированного диагноза К.05.1 (гингивит простой маргинальный);
- отсутствие общесоматической патологии (I группа здоровья);
- информированное согласие с планом лечебных мероприятий;

Критерии исключения пациентов из исследования:

- другая возрастная группа;
- резвившиеся воспалительно-деструктивные поражения пародонта (пародонтит);
- наличие общесоматической патологии; еб
- беременность;
- отсутствие информированного согласия пациентов с предлагаемыми лечебно–профилактическими мероприятиями;
- прием гормональной и иммуномодулирующей терапии;
- непереносимость компонентов лекарственной композиции;
- курение;
- социально незащищенная категория населения:
 - ветераны,

- лица, которые потеряли место для проживания, или же оно стало непригодным для жилья по причине аварии, стихийного бедствия, войны и так далее,
 - лица, находящиеся в местах лишения свободы,
 - дети-сироты,
 - многодетные семьи,
 - инвалиды 1-3 групп;
- одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Я прочитал(а) и понял(а) все вышеизложенное. Я выяснил(а) все вопросы и получил(а) все необходимые объяснения по сути данного исследования, и даю свое согласие на участие в нем.

Если в любое время в течение данного исследования у меня появятся какие-либо вопросы, я смогу задать их врачу Скубицкой А.Г. связавшись с ней по телефону, записавшись на прием или по телефону стоматологической клиники «Ольга» в любой день недели.

Ф.И.О. пациента

Дата

Подпись

Исследователь:

врач стоматолог–ортодонт

Дата

Подпись

Телефон +7(969)654–14–23

Информация для пациента
на участие в клиническом исследовании
**«Эффективность местной терапии воспалительных заболеваний
пародонта при ортодонтическом лечении пациентов»**

Научное исследование будет проведено в соответствии с международными стандартами и направлено на повышение эффективности местной терапии воспалительных заболеваний пародонта при ортодонтическом лечении.

Ортодонтическое лечение будет проводиться на базе стоматологической клиники «Ольга», г. Волгоград. Пародонтологическое лечение будет осуществляться на базе кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

В исследовании примут участие 60 пациентов в возрасте 18–35 лет с диагнозом: «Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов».

Во время участия в данном исследовании запрещается принимать участие в других клинических исследованиях.

Всем пациентам, участвующим в исследовании, будут проведены: стандартный стоматологический осмотр, необходимые диагностические обследования, включающие определение уровня гигиены полости рта, получение конусно–лучевой компьютерной томограммы, профессиональная гигиена полости рта. Затем будет проведена фиксация брекет-системы, разъяснение и демонстрация необходимых приемов, при проведении гигиены полости рта. После этого пациенты будут разделены на группы. Одна группа получит стоматологический гель с фармакологически активным компонентом, а вторая гель-плацебо. Пациенты не будут информированы о том, какой из гелей они применяют.

Врачом-исследователем будут даны пояснения о количестве наносимого геля и правилах его распределения.

Пациентам в ходе исследования будет необходимо участвовать в диагностических процедурах по строго установленной схеме, в связи с чем, до начала обследования будут даны все необходимые разъяснения. Врач-исследователь будет контролировать самочувствие каждого пациента, все пациенты будут получать терапию в полном объеме, предусмотренном планом ортодонтического лечения.

Риск и возможные неудобства в процессе лечения минимальны и могут быть связаны с индивидуальными особенностями организма. В случае если пациент почувствует боль, раздражение, страх или иные признаки дискомфорта, следует прекратить проводимые мероприятия и обратиться за помощью к врачу-исследователю.

В ходе проведения эксперимента будет производиться документирование посредством заполнения электронного индивидуального файла, а также с использованием фотографирования, после получения от пациента отдельного письменного разрешения.

Безопасность исследования и возможные риски

Все манипуляции, проводимые в рамках данного исследования, являются неинвазивными и неопасными для моего здоровья.

Компенсация материальных и моральных затрат

Компенсации материальных и моральных затрат за счет исследователя или страховых компаний в рамках проводимого исследования не предусмотрено.

Конфиденциальность

Вся информация, которая будет собрана во время исследования, будет храниться в полной конфиденциальности в виде индивидуальной карты, которой будет присвоен уникальный код, у Вашего врача. При необходимости данная информация может быть предоставлена только по официальному запросу в государственные регуляторные органы здравоохранения.

Результаты исследования могут быть опубликованы в открытой печати, но содержать только инициалы и возраст ортодонтического пациента или код индивидуальной карты и возраст участника исследования.

Фамилия пациента не будет упомянута ни в одном отчете о результатах исследования и ни в одной публикации.

Обязательным условием является запрет на размещение фотографий или отдельных его деталей в интернет-пространстве или открытой печати без предварительного оформленного моего согласия.

Пациенту разъяснено, что все диагностические мероприятия будут проводиться бесплатно, а услуги, связанные с ортодонтическим лечением, будут оплачены по тарифам стоматологической клиники «Ольга» в соответствии с составленным планом лечения.

В случае согласия на участие в исследовании необходимо будет подписать форму Добровольного информированного согласия.

Право отказаться от продолжения участия в исследовании

Пациент может отказаться от участия в данном исследовании на любом из его этапов без объяснения причины. Отказ от участия в исследовании не повлияет на качество дальнейшего ортодонтического лечения, и не будет иметь каких-либо отрицательных для последствий для пациента.

Критерии включения в исследование:

- возраст (18 – 35 лет);
- ортодонтическая патология согласно диагнозу К07.3 «Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов»;
- наличие верифицированного диагноза К.05.1 (гингивит простой маргинальный);
- отсутствие общесоматической патологии (I группа здоровья);
- информированное согласие с планом лечебных мероприятий;

Критерии исключения пациентов из исследования:

- другая возрастная группа;
- резвившиеся воспалительно-деструктивные поражения пародонта (пародонтит);
- наличие общесоматической патологии;

- беременность;
- отсутствие информированного согласия пациентов с предлагаемыми лечебно–профилактическими мероприятиями;
- прием гормональной и иммуномодулирующей терапии;
- непереносимость компонентов лекарственной композиции;
- курение;
- социально незащищенная категория населения
 - ветераны,
 - лица, которые потеряли место для проживания, или же оно стало непригодным для жилья по причине аварии, стихийного бедствия, войны и так далее,
 - лица, находящиеся в местах лишения свободы,
 - дети-сироты,
 - многодетные семьи,
 - инвалиды 1-3 групп;
- одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Если в любое время в течение данного исследования у пациентов появятся какие-либо вопросы, они могут задать их сейчас или позже, для чего необходимо связаться с врачом-исследователем.

Исследователь:

врач стоматолог–ортодонт Скубицкая А.Г.

Дата

Подпись

Телефон +7(969)654–14–23

**ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ
ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ**



Заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма «Медбиофарм-2020»

Место нахождения: Российская Федерация, Волгоградская область, 400001, город Волгоград, улица Пугачевская, дом 3, адрес места осуществления деятельности: Российская Федерация, Волгоградская область, 404130, город Волжский, улица Автодорога №6, дом 18а, основной государственный регистрационный номер: 1133443011646, номер телефона: +78443410502, адрес электронной почты: medbiofarm2020@yandex.ru

в лице Директора Алексеенко Натальи Викторовны

заявляет, что Гигиеническое стоматологическое средство «Бергисепт-гель»

изготовитель Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма «Медбиофарм-2020». Место нахождения: Российская Федерация, Волгоградская область, 400001, город Волгоград, улица Пугачевская, дом 3, адрес места осуществления деятельности по изготовлению продукции: Российская Федерация, Волгоградская область, 404130, город Волжский, улица Автодорога №6, дом 18а.

Продукция изготовлена в соответствии с ТУ 204218-003-14746980-2021.

Код ТН ВЭД ЕАЭС 3306900000. Серийный выпуск

соответствует требованиям

ТР ТС 009/2011 "О безопасности парфюмерно-косметической продукции", утвержден Решением Комиссии Таможенного союза от 23 сентября 2011 года № 799

Декларация о соответствии принята на основании

Протокола испытаний № 1591-К от 25.01.2021 года, выданного Испытательным центром Товарищества с ограниченной ответственностью "Гылыми-Зерттеу Орталыгы "Алматы-Стандарт", аттестат аккредитации КЗ.И.02.0102.

Схема декларирования 3д

Дополнительная информация

Условия хранения и срок службы продукции указаны в сопроводительной документации.

Декларация о соответствии действительна с даты регистрации по 24.01.2026 включительно


(подпись)



М. П. Алексеенко Наталья Викторовна

(Ф.И.О. заявителя)

Регистрационный номер декларации о соответствии: ЕАЭС N RU Д-RU.HB42.B.20849/21

Дата регистрации декларации о соответствии: 25.01.2021

КАРТА ПАЦИЕНТА, УЧАСТВУЮЩЕГО В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ФИО _____
_____, дата рождения _____

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Номер конверта _____

Группа _____

Дата фиксации НОА _____

| ДАТА | До установки НОА | 3 день лечения | 7 день лечения | 14 день лечения | 21 день лечения | 30 день лечения | 90 день лечения |
|------------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ | | | | | | | |
| ОНИ-S, баллы | | | | | | | |
| PMA, % | | | | | | | |
| SBI, баллы | | | | | | | |
| ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ | | | | | | | |
| ФНО-α, пг/мл | | | | | | | |
| ИЛ-4, пг/мл | | | | | | | |
| sIgA, мг/мл | | | | | | | |
| IgM, мг/мл | | | | | | | |
| IgG, мг/мл | | | | | | | |

| | |
|---|--|
| ЛАЗЕРНАЯ ДОПЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ | |
| 30 день лечения | |
| Определение микроциркуляции в тканях пародонта | |
| ПМ (перф. ед.) | |
| σ (перф. ед.) | |
| K _v (%) | |

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач
 Стоматологического клинко-
 диагностического центра
 ВолгГМУ, к.м.н., доцент
 А.В. Михальченко
 «25» 2022г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Предмет внедрения: использование средства Бергисепт-гель для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у ортодонтических пациентов с НОА.

Кем предложен: заведующим кафедрой терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета, д.м.н., профессором Фирсовой Ириной Валерьевной, доцентом кафедры терапевтической стоматологии, к.м.н., Крайновым Сергеем Валерьевичем, врачом-ортодонтом Лестевой Анастасией Геннадьевной.

Источник информации: рекомендации, разработанные на кафедре терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета, при участии заведующего кафедрой, д.м.н., профессора Фирсовой И. В., доцента кафедры терапевтической стоматологии к.м.н., Крайнова С.В., врача-ортодонта Лестевой А.Г.

Где и кем внедрено: Стоматологический клинко-диагностический центр ВолгГМУ

Цель внедрения: оптимизация пародонтологического лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с НОА, путем использования средства Бергисепт-гель, на основе экстракта корня барбариса.

Ответственные за внедрение: заведующая терапевтическим отделением Стоматологического клинко-диагностического центра ВолгГМУ

Результаты внедрения: материалы, предоставленные кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ, оптимизировали алгоритм профилактических и лечебных мероприятий воспалительных процессов в пародонте у пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой. Фитопрепарат Бергисепт-гель рекомендуется в качестве препарата выбора для пациентов с патологией пародонта.

Заведующая терапевтическим
 отделением стоматологического
 клинко-диагностического центра ВолгГМУ



Коробова Е. Е.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе

ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России, д.м.н., доцент

С.В. Поройский

« 5 » 2022 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ
в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Использование материала научно-исследовательской работы для теоретической и практической подготовки студентов, клинических ординаторов и аспирантов

1. **НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ:**
 «Эффективность местной терапии воспалительных заболеваний пародонта при ортодонтическом лечении пациентов», выполненной в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, на кафедре терапевтической стоматологии.
 Исполнитель: соискатель кафедры терапевтической стоматологии ВолгГМУ А.Г. Лестева.
2. **НАИМЕНОВАНИЕ ОБЪЕКТА И ДАТА ВНЕДРЕНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:**
 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, октябрь 2022 г.
3. **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ:**
 теоретические и практические аспекты работы, а именно данные о распространенности воспалительных заболеваний пародонта у пациентов ортодонтического профиля с НОА, а также эффективные методы их профилактики и лечения с помощью фитопрепаратов на основе экстракта корня барбариса обыкновенного, содержащего берберин, обладающего таргетными свойствами в отношении пародонтопатогенной микрофлоры используются в учебном процессе кафедры терапевтической стоматологии для студентов 4-5 курсов стоматологического факультета.
4. **ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ВНЕДРЕНИЕ:** заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ВолгГМУ, д.м.н., профессор И.В. Фирсова, доцент кафедры терапевтической стоматологии ВолгГМУ С.В. Крайнов, соискатель кафедры терапевтической стоматологии А.Г. Лестева.

Заведующий кафедрой терапевтической
 стоматологии ВолгГМУ, д.м.н., профессор

И.В. Фирсова

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2785103

**Стоматологический гель для профилактики и лечения
воспалительных заболеваний пародонта**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение высшего образования "Волгоградский
государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Скубицкая Анастасия Геннадьевна (RU), Фирсова
Ирина Валерьевна (RU), Струсовская Ольга Геннадьевна (RU)*

Заявка № 2022108010
Приоритет изобретения 05 апреля 2022 г.
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 02 декабря 2022 г.
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 05 апреля 2042 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью
Сертификат 68b803077b14c3901a24e6bd24145d5c7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 01.01.2022 по 26.05.2103.

Ю.С. Зубов

