

*На правах рукописи*

*ЛЕСТЕВА АНАСТАСИЯ ГЕННАДЬЕВНА*

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

3.1.7. Стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Воронеж 2024 г

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

**Научный руководитель:**

**Фирсова Ирина Валерьевна**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Токмакова Светлана Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, заведующая кафедрой

**Островская Лариса Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра стоматологии терапевтической, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита состоится «17» мая 2024 г. в 10.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.074.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета [www.vrnngmu.ru](http://www.vrnngmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета



Лещева Елена Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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, пролонгирующая лекарственная форма. Однако зарегистрированные для медицинского применения в Государственном Реестре лекарственных средств по

состоянию на 20 декабря 2021 г. стоматологические гели не обладают специфической активностью в отношении ППМ, в частности, в отношении *Porphyramonas 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).
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.НВ42.В.20849/21.

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

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

**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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Дизайн исследования включал экспериментальную и клиническую части.

Для проведения экспериментальных исследований были разработаны рецептуры стоматологических гидрогеля на основе экстракта корня барбариса и олеогеля на основе экстракта ламинарии. С целью определения качественных характеристик и тиксотропных свойств изучали реологические характеристики, определяли значения pH, термическую и коллоидную стабильность разработанных стоматологических гелей. Антибактериальную активность исследуемых гелей исследовали в отношении *Bacteroides spp.*, *P. gingivalis*; и антимикотическое действие – в отношении *C. albicans*.

Фармакологическую активность гидрогеля на основе экстракта корня барбариса изучали на модели индуцированного гингивита у крыс с наложением лигатуры на резцы нижней челюсти животных.

В ходе проведенных доклинических исследований олеогель оказался перспективным для проведения фотодинамической терапии (ФДТ) ВЗП, гидрогель на основе экстракта корня барбариса был зарегистрирован в качестве гигиенического стоматологического средства под торговым названием «Бергисепт–гель».

Клиническое исследование выполнено в дизайне ретроспективного и рандомизированного, простого слепого, проспективного.

Для определения распространенности ВЗП среди пациентов с НОА проводили ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов стоматологической клиники «Ольга» (г. Волгоград за период 2016 – 2018 гг.).

Критериями для включения пациентов в исследование являлись: возраст (18 – 35 лет); наличие верифицированного диагноза К.05.1 Гингивит простой маргинальный и К07.3 «Аномалия положения отдельных зубов. Скученность зубов»; отсутствие общесоматической патологии (I группа здоровья); информированное согласие с планом лечебных мероприятий.

В соответствии с критериями включения пациентов рандомно (методом конвертов) распределяли по 2 группам, включающим по 30 человек. Пациенты группы I дважды в сутки после проведения гигиенических процедур наносили на десну «Бергисепт–гель» 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 – гелями «Холисал» и «Метрогил Дента» через 3 месяца после начала исследования, пациенты II группы рандомно были распределены по трем группам (II-A, II-B и II-C). Пациенты группы II-A в течение 14 дней применяли «Бергисепт–гель», группы II-B – использовали гель «Холисал», группы II-C – гель «Метрогил Дента». Динамику пародонтологического статуса оценивали с помощью общепринятых методик, согласно рекомендациям Национального руководства (2018): индекс ОНI-S (Green J.C., Vermillion J.R., (1964)), индекс РМА в модификации Parma (1960), степень кровоточивости десневой борозды (SBI) определяли по Н.Р. Muhelmann в модификации I. Cowell (1975). Пародонтальные индексы определяли перед началом ортодонтического лечения и применения «Бергисепт-геля» (I группа пациентов) и геля–плацебо (II группа пациентов), и в контрольных точках – через 7, 14, 21 день, 1 месяц и 3 месяца после фиксации НОА.

Местный иммунитет полости рта оценивали по содержанию в ротовой жидкости (РЖ) ортодонтических пациентов цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4) и иммуноглобулинов (sIgA, IgM, IgG), которые определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (наборы «Цитокин» С. – Петербург, Россия).

Определение динамики микроциркуляции в тканях пародонта ортодонтических пациентов проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК – ОП» (ООО НПП «Лазма», Россия). С помощью амплитудно-частотного анализа с вейвлет-преобразованием фиксировали значения вейвлетов для разных частот: быстрых или высокочастотных волн дыхательной, пульсовой или сердечной и медленных миогенной и нейрогенной.

Для определения значений лабораторных показателей (иммунологических и микрогемодинамических), принимаемых за норму, в эксперимент были привлечены 20 добровольцев (мужчин и женщин в возрасте 18–35 лет) со здоровым пародонтом.

Определение микробиоты полости рта у ортодонтических пациентов групп II-A, II-B и II-C проводили микробиологическим методом, изучая образцы десневой (кривичулярной) жидкости.

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, при сравнении трех выборок применяли критерий Краскелла-Уолисса.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

В ходе изучения фармако–технологических свойств разработанных стоматологических гелей было установлено, что и олеогель, и гидрогель обладают выраженными тиксотропными свойствами, легки в нанесении и распределении по слизистой, значения рН гелей находится в интервале, соответствующем рН смешанной слюны человека. Гели обладают коллоидной и термической стабильностью.

В результате определения антимикробных свойств было установлено, что оба геля проявляют антибактериальную активность в отношении неспорогенных анаэробных бактерий рода *Bacteroides* (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides sp.*), гидрогель активно подавляет рост и размножение

*P. gingivalis* и проявляет антимикотические свойства в отношении *C. albicans*. Установлено отсутствие антибактериального действия олеогеля в отношении *P. gingivalis*, что интерпретировали недоступностью видимого света и невозможностью генерирования эндогенным порфирином ППМ реактивных форм кислорода под воздействием экзогенного фотосенсибилизатора – хлорофилла. Поэтому, дальнейшие исследования проводили с применением гидрогеля на основе экстракта барбариса.

Для определения фармакологической активности разработанного гидрогеля у экспериментальных животных индуцировали гингивит и распределяли на две группы – экспериментальную и контрольную. В экспериментальной группе проводили лечение разработанным гидрогелем в течение 10 дней. Животных контрольной группы не лечили. На 5-й и 10-й дни эксперимента проводили УЗДГ–исследование, в результате которого было установлено, что существует статистически значимое различие ( $p \leq 0,05$ ) микроциркуляции в пародонтальных тканях животных, получавших 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. Полученные данные были подтверждены гистологическими исследованиями.

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».

В ходе ретроспективного анализа амбулаторных карт ортодонтических пациентов было установлено, что самой массовой является группа возрастной категории 18 – 35 лет, распространенность ВЗП среди которых при лечении с использованием НОА достигает 100%. Данное обстоятельство обуславливает необходимость применения таргетных антибактериальных средств местного

действия со специфической направленностью для сохранения нормофлоры полости рта и устранения ППМ.

С целью изучения эффективности «Бергисепт–геля» и обоснования его применения при ВЗП, в том числе и у ортодонтических пациентов с НОА, были проведены клинические исследования (рисунок 1).

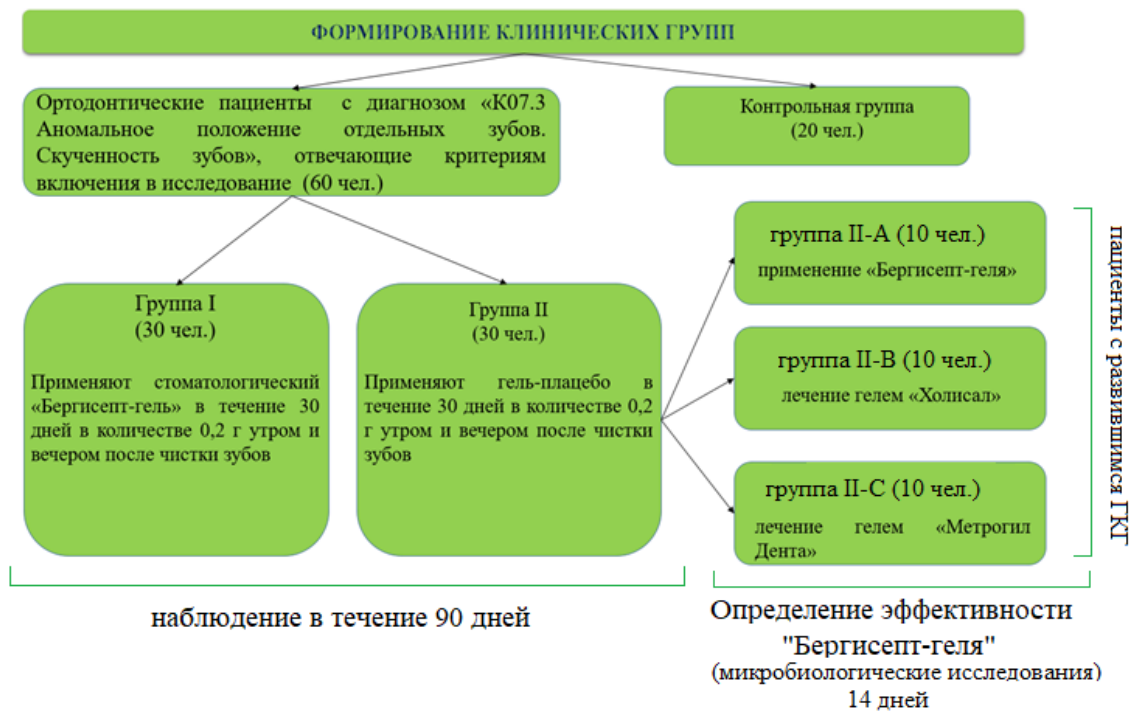
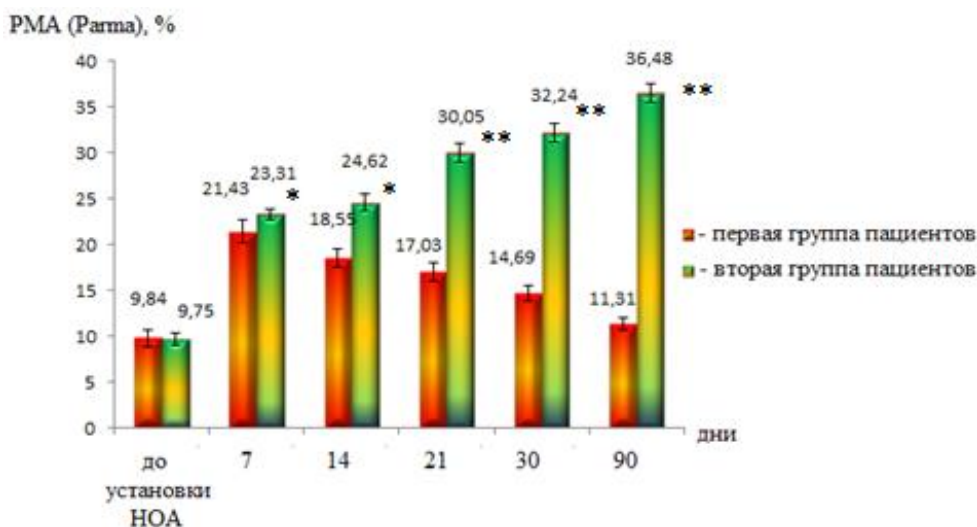


Рисунок 1 – Схематическое распределение участников исследования по группам

В ходе обследования 570 ортодонтических пациентов разных возрастных групп, было установлено, что самой массовой группой пациентов является группа возрастной категории 18 – 35 лет, что подтверждало данные ретроспективного анализа амбулаторных карт ортодонтических пациентов.

При сравнении средних значений индекса ОНI–S в I группе пациентов, применявших «Бергисепт–гель» и в группе II, использовавших гель-плацебо, как до установки, так и через 90 дней после установки НОА в течение 30 дней статистической разницы выявлено не было. Максимальное значение индекса РМА ( $21,43 \pm 0,30$ ) в группе пациентов I фиксировалось через 7 дней после начала ортодонтического лечения, однако к 3 месяцу после установки НОА приблизились к фоновым значениям ( $11,31 \pm 0,10$ ). Во II группе пациентов наблюдался резкий скачок значений индекса РМА также на 7 день после установки брекет–систем

( $23,31 \pm 0,37$ ), а к третьему месяцу его значение превышало показатели I группы более, чем в 3 раза ( $36,48 \pm 0,63$ ) (рисунок 2).

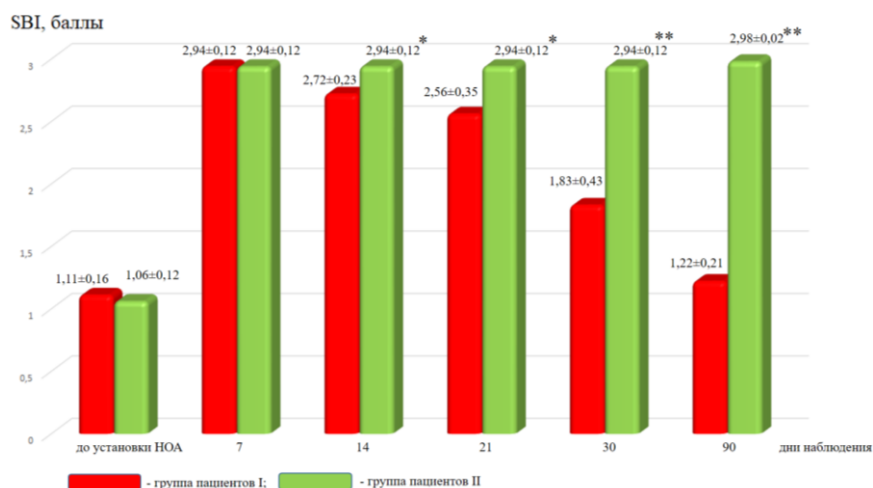


\* – различия достоверны при  $p \leq 0,05$  между второй группой пациентов и контрольной;

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

Рисунок 2 – Динамика индекса РМА у пациентов выделенных групп

Максимальные показатели индекса SBI в первой группе пациентов наблюдалось в течение 7 дней после установки НОА ( $2,94 \pm 0,12$  баллов), в дальнейшем регистрировалось снижение значений и к третьему месяцу превышало фоновое значение лишь на 9,9% (рисунок 3).



\* – 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 3 – Динамика индекса SBI в исследуемых группах пациентов

У пациентов группы II, достигнув максимального значения на седьмой день ортодонтического лечения ( $2,94 \pm 0,12$  баллов), индекс SBI оставался на стабильно высоком уровне в течение всего периода наблюдения.

Результаты мониторинга пародонтальных индексов, полученные до фиксации НОА, и в контрольных точках, свидетельствовали об ухудшении состояния пародонта в группе пациентов, применявших гель–плацебо. У пациентов группы I, применявших «Бергисепт–гель», состояние пародонта значимо не отличалось от исходного уровня, что подтвердило эффективность применения геля при ВЗП.

В ходе иммунологического исследования было установлено, что в пробах РЖ пациентов I и II групп до начала ортодонтического лечения, содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) находилось на одинаковом уровне ( $0,170 \pm 0,053$  мг/мл и  $0,20 \pm 0,058$  мг/мл, соответственно) и было ниже, чем в контрольной группе ( $0,26 \pm 0,032$  мг/мл), что свидетельствовало об ослаблении местной иммунной защиты и наличии хронического воспалительного процесса в полости рта.

Через 14 дней после установки брекет–систем в пробах РЖ пациентов обеих групп наблюдалось значительное увеличение содержания sIgA как иммунный ответ на обострившийся воспалительный процесс ( $0,920 \pm 0,082$  мг/мл и  $0,96 \pm 0,075$  мг/мл), вызванный ортодонтическим вмешательством. Через 21 день после установки НОА содержание sIgA в пробах пациентов группы I заметно снизилось ( $0,64 \pm 0,079$  мг/мл), а через три месяца были выше среднего значения в пробах группы контроля лишь на 26,9%. Значение sIgA в пробах пациентов группы II к третьему месяцу после установки брекет–систем оставалось на высоком уровне ( $0,920 - 0,960$  мг/мл), характеризуя увеличение местного иммунитета в ответ на усилившийся воспалительный процесс в тканях пародонта.

Уровень IgM в пробах обеих выделенных групп пациентов до установки НОА определялся в более высоких концентрациях, чем в пробах группы контроля и превышал его более чем в 1,5 раза. Через 21 день после начала ортодонтического лечения в пробах пациентов группы I содержание IgM резко снизилось, превышая лишь в 2 раза содержание иммуноглобулина в норме. Показатели IgM пациентов группы II фиксировались на высоком уровне, что свидетельствовало об усилении факторов местного иммунитета.

При определении в РЖ IgG в пробах пациентов группы I концентрация иммуноглобулина была ниже, чем в пробах пациентов группы II и максимально



приближалась к значениям группы контроля. В ходе определения фоновых концентраций противовоспалительного ИЛ-4, и провоспалительного (ФНО- $\alpha$ ) цитокинов наблюдалось противоположное соотношение исследуемых показателей в клинических группах относительно группы контроля. Если значения ФНО- $\alpha$  были выше в пробах контрольной группы, то количество ИЛ-4 было ниже таковых примерно в два раза. На фоне применения «Бергисепт-геля» в пробах пациентов группы I наблюдалось постоянное снижение концентрации ФНО- $\alpha$ , в пробах группы II после снижения концентрации определяемый показатель на третий месяц от начала ортодонтического лечения снова увеличился, что свидетельствовало о сохранении воспаления тканей пародонта на достаточно высоком уровне. Завышенное содержание ИЛ-4 в пробах РЖ пациентов группы I по сравнению с пробами группы контроля свидетельствовало о поддерживающемся воспалении, спровоцированным механическим сдавлением тканей под воздействием тяги ортодонтических конструкций. В пробах группы II значения показателя ИЛ-4 оставались на высоком уровне и свидетельствовали о наличии значительного процесса воспаления в тканях пародонта. Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, что в течение 3 месяцев ортодонтического лечения у пациентов группы II ухудшилось состояние пародонта, по сравнению с данными, полученными до ортодонтического вмешательства. У пациентов группы I наблюдалось купирование признаков и симптомов локального гингивита с нормализацией показателей местного иммунитета и цитокинового статуса.

При определении микроциркуляции методом ЛДФ было установлено, что интенсивный воспалительный процесс в тканях пародонта пациентов группы II характеризовался увеличением ПМ до  $20,68 \pm 1,03$  п. ед., что превышало значения ПМ в группе в первой группе пациентов ( $18,02 \pm 1,12$  п.ед.) на 16,86% и группе контроля ( $15,42 \pm 2,25$  п.ед.) на 34,11%. Одновременно у пациентов группы II наблюдалось снижение числовых значений флакса до  $1,76 \pm 0,64$  п. ед. и показателя вариации до значения 8,51%, что было ниже данных значений в группе пациентов I на 3,3% и 5,9%; 15,7% и 29,8% соответственно, и свидетельствовало об угнетении вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока (таблица 1).

Таблица 1 – 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 <sub>v</sub> (%)	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

С помощью вейвлет-анализа амплитудно-частотного спектра полученных ЛДФ-грамм, было установлено, что у пациентов, как первой, так и второй клинических групп происходит увеличение значений максимальных амплитуд флаксмоций эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного спектров, относительно группы контроля, что свидетельствуют о нарушении сосудистого тонуса в тканях пародонта ортодонтических пациентов, уменьшении количества функционирующих капилляров и усиливающейся вазоконстрикцией. Таким образом, в ходе проведенных исследований методом ЛДФ, было установлено преобладание пассивной модуляции микроциркуляции в тканях пародонта ортодонтических пациентов с НОА обеих клинических групп, но более выраженной у пациентов группы II с диагностированным ГКГ.

Для определения эффективности «Бергисепт–геля» проводили сравнительную оценку его антибактериального действия с широко применяемым для лечения ВЗП стоматологическими средствами – гелем «Холисал» и гелем «Метрогил–Дента» через 3 месяца после начала ортодонтического лечения, для чего пациенты II группы были рандомно распределены по трем группам (II–А, II–В и II–С) по 10 человек в каждой. Пациенты группы II–А в течение 14 дней применяли «Бергисепт–гель», группы II–В – использовали гель «Холисал», группы II–С – гель «Метрогил Дента».

Через 14 дней, в результате микробиологического анализа было установлено, что наиболее эффективными оказались «Метрогил Дента» и «Бергисепт–гель», которые подавляли рост пародонтопатогенных микроорганизмов (*P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans*) и практически не действовали в отношении *Str. salivarius*.

Менее выраженное антибактериальное действие было установлено для геля «Холисал» (рисунок 4).

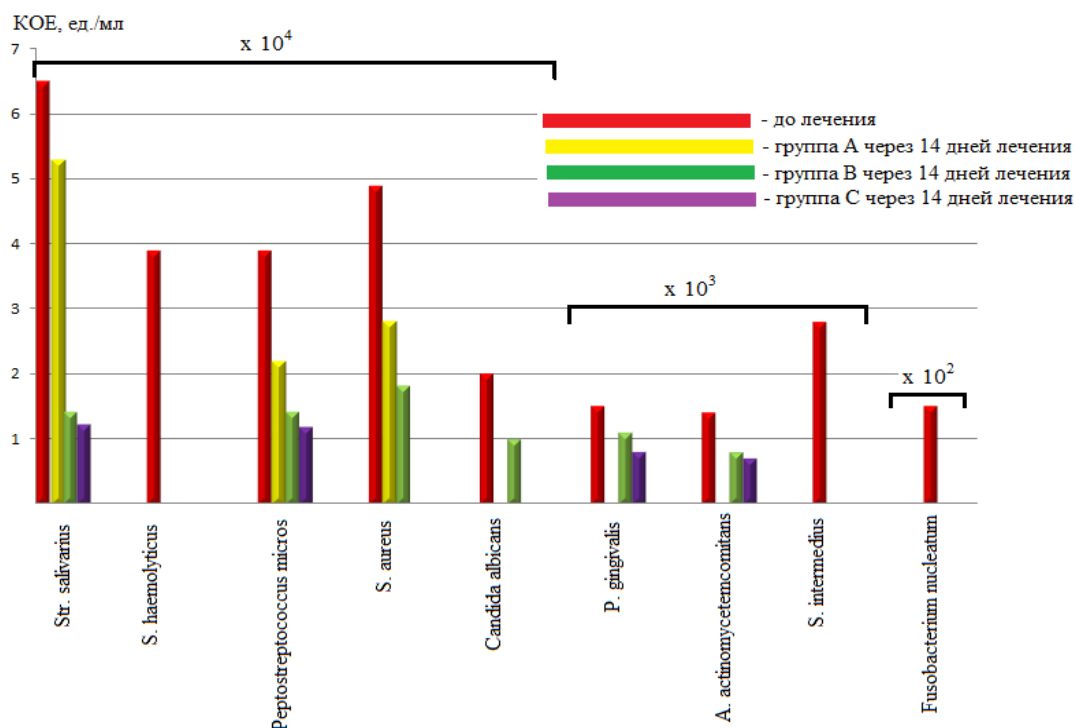


Рисунок 4 – Результаты применения исследуемых гелей на микробиоту в пробах зубодесневой борозды у пациентов выделенных групп

Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, индуцированное НОА сдавление тканей пародонта и воспаление, спровоцированное накоплением ППМ, являются причиной нарушения микроциркуляции в пародонте ортодонтических пациентов. Применение «Бергисепт-геля», обладающего антибактериальными и противовоспалительными свойствами, снижает риск развития или интенсификации ВЗП в ходе ортодонтического лечения с использованием НОА.

## 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.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Изучение возможности применения, разработанного стоматологического олеогеля на основе хлорофиллов ламинарии для лечения ВЗП методом ФДТ, обусловленной их нетоксичностью, фотосенсибилизирующим бактерицидным, противовоспалительным и иммунокорректирующим действием.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Исследование реологических свойств стоматологического геля на основе суммы хлорофиллов из ламинарии сахаристой (*Laminaria saccharina*, *Laminariaceae* L.) / О.Г. Струсовская, С.В. Поройский, И.В. Фирсова, **А.Г. Пампуха** // Волгоградский научно – медицинский журнал – 2016. – № 4. – С. 25-28.
2. Обоснование состава стоматологического геля с хлорофиллом / **А.Г.Пампуха**, С.В. Поройский, И.В. Фирсова // Стоматология – наука и практика,

- перспективы развития. – Материалы науч. – практ. конф. – Волгоград : ВолгГМУ, 2017. – С. 249-252.
3. Обоснование выбора основы для стоматологического геля с антибактериальными свойствами / **А.Г. Струсовская** // Материалы 76-й открытой науч.- практ. конф. молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. – Волгоград : ВолгГМУ, 2018. – С. 410-411.
  4. Химические транскутанные энхансеры. Транскутол / О.Г. Струсовская, С.В. Поройский, **А.Г. Струсовская** // Химико-фармацевтический журнал – 2018. – Т. 52, № 11. – С. 3-8.
  5. Причины некомплаентного поведения пациентов, проходящих ортодонтическое лечение / И.В. Фирсова, М.В. Вологина, В.В. Бавлакова, **А.Г. Струсовская**, А.М. Половой, // Волгоградский научно – медицинский журнал – 2018. – №1 (57). – С. 30-32.
  6. Chemical Enhancers or Transcutaneous Conductors: Transcutol / O.G. Strusovskaya, S.V. Poroiskii, **A.G. Strusovskaya** // Pharmaceutical Chemical Journal – 2019. – Vol. 52, No. 11. – P. 879-884.
  7. 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.
  8. 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**, С.В. Поройский, А.В. Смирнов, И.В. Фирсова, В.С. Сиротенко, Л.Н. Кириченко, О.Г. Струсовская // Материалы III международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2019). – Екатеринбург : УрФУ, 2019. – С. 130-130.
  9. Биофармацевтические исследования по выбору основы для стоматологического геля с экстрактом барбариса / З.Д. Хаджиева, С.В. Поройский, И.В. Фирсова,

- А.Г. Струсовская, В.В. Бавлакова, О.Г. Струсовская // Биофармацевтический журнал – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 50-54.*
10. 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, S. Poroysky, A. Smirnov, I. Firsova, V. Sirotenko, L. Kirichenko, O. Strusovskaya // AIP conference proceedings. – AIP publishing LLC, 2020. – Vol. 2280, No. 1. – p. 040049.*
  11. Перспективы и возможности применения берберина и его производных в медицине и фармации (стоматология) / *А.Г. Скубицкая, С.В. Поройский, И.В. Фирсова, О.Г. Струсовская // Монография. – М. : РУСАЙНС, 2020. – 118 с.*
  12. Клиническая апробация стоматологического геля на основе экстракта барбариса после фиксации брекет-систем у ортодонтических больных с диагностированным катаральным гингивитом / *А.Г. Струсовская, С.В. Поройский, И.В. Фирсова, О.Г. Струсовская // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – М.: Видокс, 2020. – С. 72.*
  13. **Эффективность применения стоматологического геля на основе экстракта барбариса при лечении катарального гингивита у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники / А.Г. Скубицкая, И.В. Фирсова, С.В. Поройский, О.Г. Струсовская // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2021. – Т. 77, № 1. – С. 51-56.**
  14. Сравнительная оценка антибактериального действия «Метрогил Дента» и «Бергисепт» гелей в отношении *Porphyramonas gingivalis* / *И.В. Фирсова, А.Г. Скубицкая, О.Г. Струсовская // Материалы VI международной научно–практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины»: Астрахань, 2022. – С. 56-60.*
  15. **Исследование распространенности зубочелюстных аномалий среди ортодонтических пациентов разных возрастных групп / А.Г. Скубицкая, О.Г. Струсовская // Стоматология для всех. – 2022. – Т. 99, № 2. – С. 26-29.**

16. Анализ распространенности воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой (ретроспективное исследование) / *А.Г. Лестева, И.В. Фирсова, Н.М. Корнеева, О.Г. Струсовская* / Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 43-48.
17. Изучение клинико–микробиологических показателей у пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой на фоне применения стоматологических гелей в сравнительном аспекте / *А.Г. Лестева, И.В. Фирсова, О.Г. Струсовская* // Прикладные информационные аспекты медицины. Науч.-практ. ж. – 2023. – Т. 26, № 2 – С. 40-45.

#### **ПАТЕНТЫ**

Пат. 2785103 Российская Федерация, МПК А61Р1/02, А61К6/60, А61К47/36, А61К47/36, А61К47/36. Стоматологический гель для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта: / *А.Г. Скубицкая, И.В. Фирсова, О.Г. Струсовская*; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. – Заявка № 2022108010; заявл. 05. 04. 2022; опубл. 02.12.2022 Бюл. № 34. – С. 1-2.