

ПЛУТАХИНА АЛЁНА АЛЕКСЕЕВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
СИНБИОТИКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКИМ КАТАРАЛЬНЫМ ГИНГИВИТОМ**

3.1.7. Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Воронеж - 2022

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

Научный руководитель: Чиркова Наталия Владимировна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Разумова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, заведующая кафедрой

Соколович Наталия Александровна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра стоматологии факультета стоматологии и медицинских технологий, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» октября 2022 г. в 12.00 на заседании объединённого 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 и на сайте университета <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета



Лещева Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В современной стоматологии заболевания пародонта встречаются во всех возрастных группах населения до 90% в популяции (Орехова Л.Ю. 2020; Улитовский С.Б., 2020). У лиц в возрасте 19-25 лет установлен высокий уровень заболеваемости воспалительными и деструктивными заболеваниями пародонта – 39,3%. Установлено более частое поражение тканей пародонта у мужчин, чем у женщин (в 2,78 раза). В структуре заболеваний пародонта преобладают хронический генерализованный катаральный гингивит (31,36%), хронический локализованный катаральный гингивит (26,63%). Недостаточно регулярные профилактические мероприятия и обращения к врачу - пародонтологу с целью лечения заболеваний тканей пародонта отягощают течение заболевания, которое при отсутствии лечения прогрессирует (Казарина Л.Н., 2020; Кузьмина Э.М., 2020). В связи с этим, больным рекомендуется неоднократно проходить курсы лечения у врача-пародонтолога и выполнять все назначения и предписания по профилактике заболеваний пародонта в домашних условиях. Выявлено, что приверженность к лечению больных молодого возраста с заболеваниями пародонта достаточно низкая (Соколович Н.А. 2021). Анализ низкой обращаемости к врачу-пародонтологу характеризуется наиболее выраженной стоматофобией (Разумова С.Н., 2020, Борисова Э.Г., 2020).

Доказано, что заболевания тканей пародонта развиваются в результате нарушения баланса между микробной флорой ротовой полости и иммунной защитой организма. На состав микрофлоры ротовой полости оказывает непосредственное влияние местный иммунитет ротовой полости, гигиена полости рта и особенности питания пациента. В результате уменьшения количества нормальной микрофлоры, которая непосредственно влияет на метаболизм и противомикробную защиту организма пациента, происходит активация условно-патогенной флоры, появление патогенной микрофлоры и воспалительных изменений в тканях пародонта (Макеева И.М., 2020; Yan, F., 2017). Изменение иммунных показателей при гингивите происходит, как следствие нарушения взаимосвязи факторов неспецифической резистентности организма. При этом, происходит изменение значений местного иммунитета в сторону подавления, также изменяется клеточный и гуморальный иммунитет (Кунин А.А., 2018; Олейник О.И. 2020). В связи с этим, для устранения воспалительных явлений в тканях пародонта

используют иммуномодуляторы и противовоспалительные средства антибактериального действия (Успенская О.А., 2020, Tomita, S., 2019). В последние годы были выявлены формы заболеваний тканей пародонта, обусловленные результатом действия нетипичных инфекционных агентов: вирусов, грибов, резистентных к проведению терапии антибактериальными средствами (Ипполитов Ю.А., 2020; Грудянов А.И., 2019). Данная ситуация обозначила необходимость совершенствования лечения заболеваний тканей пародонта. В настоящее время в современной терапевтической стоматологии в процессе лечения пациентов с хроническим катаральным гингивитом используются препараты антибактериального действия, которые негативно влияют на микробную флору полости рта и, как следствие, еще больше снижают местные факторы антибактериальной защиты.

Степень разработанности темы исследования. При заболеваниях тканей пародонта, вместо применения антибактериальных препаратов возможно использование методик биотерапевтического действия, которые предполагают использование местного и системного действия синбиотиков, пробиотиков, фаговых и других препаратов. Однако, в настоящее время, эффективность и целесообразность включения этих препаратов в состав лечения хронического катарального гингивита малочисленны и недостаточно изучены, как и исследования, проводимые с целью увеличения степени приверженности пациентов к рекомендациям врача.

Цель исследования: улучшение качества комплексного лечения пациентов молодого возраста с хроническим генерализованным катаральным гингивитом путем применения синбиотика, геля для дёсен, модифицированного пробиотиком, разработанных профилактических мероприятий и повышение комплаентности к ним.

Задачи исследования:

1. Разработать рецептуру геля, модифицированного пробиотиком и провести контроль его качества по фармацевтико-технологическим испытаниям.
2. Дать токсикологическую оценку применения синбиотика и геля для дёсен, модифицированного пробиотиком в эксперименте на животных.
3. Изучить количественные характеристики клинических проявлений у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом в динамике комплексного лечения с применением синбиотика, геля для дёсен, модифицированного пробиотиком, разработанных профилактических мероприятий и повышение комплаентности к ним.

4. Провести сравнительную оценку показателей общего иммунитета и местного иммунитета в полости рта, а также результатов бактериологического исследования слизистой оболочки десны у больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом в динамике комплексного лечения и разработанных профилактических мероприятий и повышение комплаентности к ним.

5. Проанализировать приверженность исследуемых пациентов молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом к проведению гигиены ротовой полости и лечению у врача - пародонтолога.

Новизна исследования

Впервые разработана рецептура геля, модифицированного пробиотиком и проведен контроль его качества по фармацевтико-технологическим испытаниям («Гель стоматологический с пробиотиком для лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта и дисбиоза полости рта» - патент на изобретение 2760275 С1, 23.11.2021).

Получены результаты токсикологического исследования применения суспензии синбиотика и геля для десен, модифицированного пробиотиком на животных (белых крысах).

В результате анализа комплексных данных научно обоснована методика лечения хронического генерализованного катарального гингивита. Доказано, что включение в комплекс терапии пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом приема синбиотика, применения геля для десен, модифицированного пробиотиком и профилактических мероприятий, согласно разработанным рекомендациям, позволило улучшить индексную оценку состояния тканей ротовой полости, повысить показатели общего и местного иммунитета ротовой полости, а также уменьшить количество патогенной и условно-патогенной микрофлоры в биотопе десны.

Выявлен низкий уровень комплаентности исследуемых пациентов молодого возраста с хроническим генерализованным катаральным гингивитом к лечению у врача-пародонтолога и его рекомендациям, а также соблюдению гигиены полости рта.

Доказано, что для повышения комплаентности больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом к проведению лечения необходимо использовать комплексный подход, который включает информированность по применению индифферентных для организма пациента препаратов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Сформирован научно-обоснованный подход к подбору эффективной комплексной методики лечения пациентов молодого возраста с хроническим генерализованным катаральным гингивитом, заключающийся в использовании синбиотика, геля для дёсен, модифицированного пробиотиком и профилактических мероприятий, согласно разработанным рекомендациям. Разработанная и апробированная в клинических и лабораторных условиях комплексная методика профилактических мероприятий и лечения хронического генерализованного катарального гингивита позволяет улучшить индексную оценку состояния тканей ротовой полости, скорректировать показатели общего иммунитета, повысить иммунитет полости рта и отметить положительную динамику изменения состава микрофлоры полости рта пациентов, и как следствие, позволяет повысить качество жизни пациентов. Результаты проведенных клинических исследований применения разработанного комплексного лечения позволили рекомендовать его использование для повышения качества стоматологической реабилитации больных молодого возраста с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Впервые разработаны рекомендации по использованию синбиотика, геля для дёсен, модифицированного пробиотиком и разработанных профилактических мероприятий для повышения качества стоматологической реабилитации пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом.

Методология и методы диссертационного исследования

В исследование включены экспериментальные, клинические, лабораторные и статистические методы исследования.

Объект исследования: экспериментальные животные - лабораторные половозрелые белые крысы линии Wistar, весом 200 ± 5 гр. - 40 особей; 60 пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом; 15 человек – здоровые люди (группа контроля).

Предмет исследования: первый этап - разработка рецептуры геля, модифицированного пробиотиком и проведение контроля его качества по фармацевтико-технологическим испытаниям; разработка и оценка эффективности методики комплексного лечения хронического генерализованного катарального гингивита; второй этап - проведение токсикологического эксперимента на белых крысах для оценки применения пробиотических препаратов; третий этап - проведение анализа клинических исследований у больных с хроническим генерализованным катаральным

гингивитом в процессе применения разработанного комплексного лечения и профилактических мероприятий; четвертый этап - проведение сравнительной оценки показателей общего иммунитета и местного иммунитета в полости рта, а также бактериального исследования слизистой оболочки десны у пациентов с хроническим катаральным гингивитом в динамике предложенного комплексного лечения и разработанных профилактических мероприятий; пятый этап - определение степени информированности и приверженности больных молодого возраста с заболеваниями пародонта к проведению гигиены ротовой полости, лечению у врача – пародонтолога и следованию его рекомендациям.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанный гель, модифицированный пробиотиком соответствует качеству по фармацевтико-технологическим испытаниям.

2. Результаты проведенных токсикологических исследований на экспериментальных животных свидетельствуют о биосовместимости использования предложенных препаратов в составе комплексного лечения заболевания пародонта. Наиболее быстро процессы заживления раны у крыс на слизистой оболочке нижней губы, согласно данным морфологического анализа, протекают в группе животных, где применяется разработанное лечение.

3. Использование предложенной методики комплексного лечения с применением синбиотика, геля для дёсен, модифицированного пробиотиком, разработанных профилактических мероприятий и повышение уровня комплаентности к ним приводит к улучшению индексных показателей полости рта, к достоверной коррекции показателей общего иммунитета и местного иммунитета в полости рта, к изменению качественного состава микрофлоры слизистой оболочки десны, что позволяет улучшить качество жизни пациентов молодого возраста с хроническим генерализованным катаральным гингивитом.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов проведенного диссертационного исследования обоснована на основании применения достаточного объема актуальных методов исследований и методик доказательной медицины. Члены комиссии, проверяющие достоверность материалов первичной документации, вынесли решение о

том, что весь предоставленный материал диссертационного исследования получен лично автором и является достоверным.

Основные положения диссертационного исследования обсуждены и доложены на конференциях: International Scientific Conference Global Science: Development and novelty (Madrid, 28 февраля 2018 г.); VIII международной научно-практической конференции (Екатеринбург, 10 апреля 2018 г.); International Scientific Conference Global science: Development and novelty (Berne, 25 декабря 2020 г.); Международной научно-практической конференции (Белгород, 10 апреля 2020 г.); Межвузовском международном конгрессе (Москва, 07 января 2021 г.).

Внедрение результатов исследования

Теоретические и практические рекомендации проведенного исследования используются в практической работе врачей стоматологической клиники им. Н.Н. Бурденко, ООО Стоматология «Успех» г. Воронежа, ООО Стоматология «Факел» г. Воронежа, в учебном процессе кафедры пропедевтической стоматологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Публикации результатов исследования в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, из них 1 в Web of Science, 4 - в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора в исследование

На всех этапах проведения исследования автор принимал непосредственное участие. Автором лично было проанализировано 200 литературных источников, включающих 146 отечественных и 54 зарубежных авторов, сформирована база данных и проанализирована медицинская документация. Автор принимал участие в подготовке и проведении лабораторных исследований (токсикологических, иммунологических и бактериологическом). Лично автором была проведена клиническая часть исследования. Автор активно участвовал в статистическом анализе полученных данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы и списка литературы.

Представлена на 148 страницах компьютерного текста, содержит 29 рисунков и графиков, 37 таблиц. Список литературы включает 200 литературных источников, из них 146 отечественных и 54 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленными задачами выполнены последовательные этапы данного исследования:

1. Разработка и контроль качества геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» по фармацевтико-технологическим испытаниям было проведено согласно общей фармакопейной статье 1.4.1.0008.18 (ГФ XIV издания) в течение 1 месяца хранения в условиях бытового холодильника на кафедре фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

2. Выполнение токсикологического исследования проводили в НИИ ЭБМ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Были использованы лабораторные половозрелые белые крысы линии Wistar, весом 200 ± 5 гр. - $n=40$, разделенные на 3 группы: 1-я - 15 шт., им наносили резаную рану на слизистой оболочке внутренней части нижней губы длиной 0,5 см., рану не обрабатывали; 2-я – 10 шт., им наносили на рану гель «Асепта с прополисом», 3-я – 15 шт., им наносили на рану модифицированный гель и ежедневно внутрижелудочно вводили суспензию синбиотика «Бифистим». Изучали массу тела животных, ректальную температуру, параметры весовых коэффициентов внутренних органов, значения периферической крови; проводили оценку течения раневого процесса на слизистой оболочке нижней губы и гистологическое исследование внутренних органов после внутрижелудочного введения суспензии синбиотика «Бифистим» и нанесения модифицированного геля, в сравнительном аспекте с контрольной группой. Для проведения морфологических исследований применяли: изучение динамики заживления раны слизистой оболочки нижней губы с помощью обзорной микроскопии; использовали окрашивание гематоксилином и эозином, метод Пикро Маллори, комбинированный метод импрегнации серебром с толуидиновым синим; для прицельного изучения морфофункционального состояния внутренних органов, помимо рутинных окрашиваний использовали ГОФП (гематоксилин - основной фуксин - пикриновая кислота) для оценки ишемических изменений миокарда; комбинированную

методику ШИК-реакция и альциановый синий (рН 2,5) для изучения морфофункциональных особенностей тонкой кишки.

3. Выполнение клинических методов обследования: изучение индекса гигиены РНР (Podshadley, Haley, 1968), анализ воспаления тканей пародонта на основании папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, изучение индекса кровоточивости десневой борозды (Muhlleman H., Son S., 1971). Тематические пациенты: 60 пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом, разделенные на 3 группы по 20 человек: 1-я - назначали аппликации бутадионовой мази 1 раз в день, в течение 14 дней; 2-я - назначали аппликации геля «Асепта с прополисом» ежедневно, в течение 14 дней; 3-я - назначали аппликации геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз» ежедневно в капле на 30-40 минут, в течение 14 дней; синбиотик «Бифистим» по 1-й таблетке в день для рассасывания, в течение 20 дней; антибактериальный ополаскиватель для полости рта «Здоровье десен» (СПЛАТ, г. Москва), который использовали для очищения поверхностей зубов и массажа десен с помощью ирригатора 2 раза в день в течение 20 дней; проводили обучение и контроль чистки зубов, а также беседу с исследуемыми с целью повышения комплаентности к лечению и соблюдению гигиены полости рта. Контрольная группа - 15 пациентов (здоровые).

4. Лабораторные исследования проведены в БУЗ ВОКБ №1: иммунологические (изучение лейкограммы и общего иммунитета: изучение фагоцитарного звена – определение количества фагоцитирующих нейтрофилов и фагоцитарного числа, подсчет субпопуляции лимфоцитов – CD3+, CD+4, CD+8, CD+19; изучение показателей местного иммунитета в слюне и смыве из полости рта (изучение IgA, IgG, s-IgA и уровня лизоцима)) и бактериологическое.

5. Анализ приверженности исследуемых пациентов молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом к проведению гигиены ротовой полости и лечению у врача - пародонтолога.

6. Анализ проведения статистического исследования полученных результатов.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Контроль качества геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» по фармацевтико-технологическим испытаниям, проведенный в течение 1 месяца хранения в условиях бытового

холодильника показал сохранение внешнего вида, определение однородности геля (размер частиц), что подтверждало доброкачественность и пригодность к его использованию. Определяли подлинность лекарственных веществ, входящих в состав модифицированного геля для исключения получения ошибок и фальсификаций при его изготовлении. Отмечено, что спектр поглощения лизоцима в ультрафиолетовом диапазоне имел максимум при длине волны 280 нм, что свидетельствовало о наличии ароматических фрагментов в аминокислотных остатках; подлинность *Bifidobacterium bifidum* подтверждали микроскопическим методом (окраска мазков по Грамму), культурально-морфологическим методом (описание вида изучаемых колоний, выросших на питательных средах). рН изучаемого геля отмечалось в значениях от 5,3 до 5,5, что свидетельствовало о слабокислотном диапазоне, стабильности и активности лизоцима. Значения перекисного и кислотного чисел изменялись не значительно: от 1,21 до 1,35 ммоль/кг и от 1,98 до 2,27 соответственно. Доказано, что в геле «Асепта с прополисом», модифицированном пробиотиком «Бифилиз» в течение 4 недель не отмечено изменение содержания бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum* и лизоцима, как определяющих критериев качества препарата и его функциональной направленности.

Анализ гистологических препаратов белых крыс показал, что значения препаратов печени, почек, легкого, селезенки, сердца и тонкого кишечника находились в пределах «нормы»; видоизменений, подтверждающих интоксикацию организма не отмечали. Не были отмечены изменения веса тела, ректальной температуры, весовых коэффициентов внутренних органов и значений периферической крови животных в разные промежутки эксперимента по отношению к контрольной группе, что констатировало биосовместимость препарата. Во всех исследованных группах крыс после нанесения раны на внутреннюю поверхность слизистой оболочки нижней губы на 7 сутки эксперимента наблюдали участок глубокого раневого дефекта, некроз ткани, отек, полнокровие и выраженную воспалительную инфильтрацию с примесью нейтрофилов. На 14 сутки после начала эксперимента во всех группах наблюдали регенераторные процессы. Зоны раневого дефекта эпителизировались, отмечалась слабая выраженность воспалительных изменений. Однако, степень описанных изменений в группах исследованных животных была вариабельна. Наиболее быстро процессы заживления раны, согласно данным морфологического анализа, протекали в 3-

й группе, где применяли лечение раны слизистой оболочки нижней губы с помощью модифицированного геля и ежедневного внутриведочного введения объемом 500 мг/кг суспензии синбиотика «Бифистим», что подтверждало правильность разработанного лечения.

Авторский метод восстановительного лечения
хронического катарального генерализованного гингивита

- 1) Пациентам проводили санацию полости рта, обучали стандартному методу чистки зубов, проводили контролируемую чистку зубов и беседу с исследуемыми с целью повышения комплаентности к лечению и соблюдению гигиены полости рта.
- 2) Изготавливали зубодесневые каппы для верхней и нижней челюстей из силиконового материала «Одонтосил 60» с резервуарами для геля (рисунок 1).
- 3) Для приготовления модифицированного геля, на электронных весах отвешивали 0,5 г лиофилизированного порошка «Бифилиз», помещали в ступку и растирали; добавляли 0,5 г геля «Асепта с прополисом» и растирали до однородности.



Рисунок 1 - Зубодесневые каппы на верхнюю и нижнюю челюсть из силиконового материала «Одонтосил 60» с резервуарами для модифицированного геля.

Далее вносили в ступку 2,0 г геля и растирали до получения гомогенного однородного геля светло-желтого цвета. Проводили аппликации геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» ежедневно в каппе, в течение 14 дней по 40 минут («Гель стоматологический с пробиотиком для лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта и дисбиоза полости рта» - патент на изобретение 2760275 С1, 23.11.2021) (рисунок 2).



Рисунок 2. – а) Аппликация геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» в зубодесневых капках; б) Патент на изобретение 2760275 С1, 23.11.2021

4) Назначали применение синбиотика «Бифистим» по 1 таблетке для рассасывания в полости рта 1 раз в день в течение 20 дней.

5) Назначали применение антибактериального ополаскивателя для полости рта «Здоровье десен» («SPLAT», г. Москва) для очищения поверхностей зубов и массажа десен с помощью ирригатора 2 раза в день в течение 20 дней.

Результаты клинических исследований

Индекс РНР после проведенного лечения уменьшился во всех 3-х группах и составил в 1-й группе 0,35 (0,20; 0,50)*, во 2-й группе 0,40 (0,20; 0,50)*, а в 3-й группе 0,25 (0,20; 0,30)* (p <0,017). Полученные данные изучаемого индекса РНР дают основание сделать вывод о качестве профессиональной чистки зубов и соблюдения гигиены полости рта пациентами. Спустя 6 месяцев после начала проведенного исследования индекс РНР в 1-й группе составил 0,60 (0,55; 0,75)**#, во 2-й группе 0,60 (0,50; 0,70)**# (p <0,017). Однако, в 3-й группе изучаемый показатель показал достоверное улучшение гигиенического состояния полости рта и составил 0,30 (0,25; 0,35)**# (p <0,017), что позволяет сделать вывод о приверженности пациентов к проведению гигиены полости рта и лечению, то есть высоком комплаенсе (таблица 1).

Таблица 1 - Анализ показателей РНР внутри групп пациентов до, после лечения и через 6 месяцев, Me (Iq; uq)

№ группы	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев
1	1,50 (0,90; 1,50)	0,35 (0,20; 0,50)*	0,60 (0,55; 0,75)**#
2	1,40 (0,80; 1,50)	0,40 (0,20; 0,50)*	0,60 (0,50; 0,70)**#
3	1,35 (0,80; 1,50)	0,25 (0,20; 0,30)*	0,30 (0,25; 0,35)**#

Примечание * - различия статистически значимы при сравнении данных до и после терапии при p <0,017; ** - различия статистически значимы при сравнении данных до и через 6 месяцев после терапии при p <0,017; ### - различия статистически значимы при сравнении данных после лечения и через 6 месяцев при p <0,017.

После проведенного лечения динамика уменьшения воспалительного процесса десны более выражена была в 3-й группе, пациенты которой принимали синбиотик «Бифистим» и использовали гель для десен, модифицированный пробиотиком «Бифилиз» (таблица 2).

Таблица 2 – Анализ изучаемых значений индекса РМА внутри исследуемых групп до лечения, после и через 6 месяцев, Me (Iq; uq)

№ группы	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев
1	31,50 (29,8; 33,7)	7,50 (7,0; 8,15)*	22,9 (21,35; 25,3)**#
2	31,55 (29,7; 33,35)	4,50 (4,20; 5,20)*	15,15 (13,95; 16,35)**#
3	32,00 (29,7; 33,35)	1,25 (1,10; 1,55)*	4,95 (4,20; 5,35)**#

Примечание * - различия статистически значимы при сравнении данных до и после лечения при $p < 0,017$; ** - различия статистически значимы при сравнении данных до и через 6 месяцев при $p < 0,017$; ### - различия статистически значимы при сравнении данных после лечения и через 6 месяцев при $p < 0,017$.

Через 6 месяцев отмечалось наименьшее значение воспаления десны у пациентов 3-й группы, подтверждая отдаленные положительные результаты и целесообразность применяемой комплексной терапии.

Результаты проведенного исследования индекса кровоточивости свидетельствуют о том, что у пациентов 1-й группы после стандартного лечения индекс снизился в 2,14 раза ($p < 0,017$); у пациентов 2-й группы в 4,7 раза ($p < 0,017$); у пациентов 3-й группы - в 19,4 раза ($p < 0,017$). Представленная динамика значений индекса кровоточивости через 6 месяцев свидетельствовала о снижении проницаемости сосудистой стенки у пациентов 3-й группы, которые принимали синбиотик «Бифистим» и использовали гель для десен, модифицированный пробиотиком «Бифилиз» (таблица 3).

Таблица 3 - Анализ значений кровоточивости десневой борозды, Me (Iq;uq)

№ группы	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев
1	2,50 (2,05; 2,65)	0,88 (0,80; 0,90)*	1,40 (1,35; 1,50)**#
2	2,44 (2,09; 2,60)	0,49 (0,46; 0,51)*	1,12 (1,09; 1,25)**#
3	2,36 (2,04; 2,58)	0,15 (0,14; 0,17)*	0,18 (0,16; 0,19)**#

Примечание * - различия статистически значимы при сравнении данных до и после лечения при $p < 0,017$; ** - различия статистически значимы при сравнении данных до и через 6 месяцев при $p < 0,017$; ### - различия статистически значимы при сравнении данных после лечения и через 6 месяцев при $p < 0,017$.

Полученные значения показателей общего состояния иммунитета у больных до начала терапии в сравнительном аспекте со здоровыми лицами, свидетельствовали о проявлении незначительных изменений в количественном содержании иммуноглобулинов G, M, A, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК),

лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов. Хотелось бы отметить, что изменения в популяционном составе клеток иммунной системы и существенный уровень эндогенной интоксикации, характерны для ремиссии хронического заболевания, которое было отмечено у всех обследованных больных. При изучении системного иммунитета после лечения у исследуемых 3-й группы было отмечено изменение в количественном содержании иммуноглобулинов G, M, A, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов в сыворотке крови (таблица 4).

Таблица 4 - Анализ показателей общего иммунитета у больных 3-й группы

Показатели общего иммунитета	До терапии	Через 7 дней после терапии	Через 21 день после терапии	Через 3 мес после терапии
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,5±0,05	4,6±0,02	4,6±0,04	4,4±0,01
Лимфоциты, %	34,1±7,9	32±2,12	31,2±2,72	31,1±1,9
Лимфоциты абсол. 10 ⁹ /л	1,51±0,03	1,52±0,03*	1,52±0,02	1,51±0,01
T-лимфоциты CD3+, %	67,2±8,12	67,1±9,2	67±10,08	66,3±9,1
T-лимфоц. CD3+abs., 10 ⁹ /л	0,8±0,02	0,91±0,03	0,92±0,01	0,91±0,01
B-лимфоциты CD19+, %	11,8±5,9	11,6±6,2	11,7±6,5	11,8±6,5
B-лимф. CD19+ abs. 10 ⁹ /л	0,18±0,01	0,16±0,04	0,18±0,01	0,17±0,01
T-хелп. CD4+CD3+, %	37,1±4,8	37,6±3,1	37,5±2,4	37,1±2,9
T-хел. CD4+CD3+abs., 10 ⁹ /л	0,54±0,05	0,58±0,01*	0,57±0,01*	0,55±0,02
T-цитокс. CD8+CD3+, %	20,6±6,9	20,9±6,1	20,7±7,1	20,5±6,2
T-цитокс. CD8+CD3+ abs.	0,29±0,04	0,33±0,01*	0,32±0,04	0,30±0,04
Индекс иммун. CD4+CD8+, %	1,79±1,06	1,83±1,05	1,82±1,01	1,80±1,02
Фагоцит. нейтрофилы, %	61,2±2,15	63,9±2,07	67,9±2,02	68,8±2,03
Фагоцит. число Райта, усл. ед	5,4±1,03	5,8±0,92	6,3±0,87	6,6±0,48
НСТ-тест спонтанный, %	8,01±1,58	7,8±1,27	7,9±1,25	7,8±0,97
Цитохимическое число	1,06±0,12	1,02±0,07	1,03±0,06	1,03±0,05
НСТ-тест активир., %	19,68±9,04	20,6±5,9	20,5±6,1	21,0±6,37
ИАН в НСТ – тесте	2,7±0,42	2,8±0,45	2,9±0,61	2,9±0,55
Имуноглобулин G, г/л	18,2±1,23	12,61±0,21	11,09±0,43	10,21±0,19
Имуноглобулин M, г/л	1,23±0,2	1,25±0,21	1,24±0,32	1,28±0,15
Имуноглобулин A, г/л	6,92±0,4	5,7±0,1	3,12±0,1	2,53±0,12
Имуноглобулин E, г/л	70,2±37,6	62,5±18,6	59,5±17,1	59,1±16,5
Цирк. иммунные комплексы (ЦИК)	17,4±10,7	17,9±9,9	19,5±10,2	19,9±9,7

Примечание: *- различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения

Известно, что хронические заболевания ЖКТ, дисбиоз, стресс приводят к снижению местного иммунитета полости рта. Важным защитным фактором считают секретлируемую бокаловидными клетками и эпителиоцитами слизь; в ее состав включены обладающие антибактериальной активностью лизоцим, секретлирующий IgA и

др. Уровень s-IgA изменяется от возраста пациента, факторов внешней среды и заболеваний. Снижение s-IgA указывает на недостаточную функцию местного иммунитета, а его увеличение - на дисбаланс в иммунной системе.

Анализ значений гуморального звена местного иммунитета проводили на 7, 21 день после терапевтического лечения, а также через 3 месяца. Анализ показателей местного звена иммунитета у исследуемых во всех 3-х группах до лечения свидетельствовал об отклонениях в количественных и качественных значениях, в сравнительном аспекте с контрольной группой здоровых лиц. Было отмечено уменьшение количества s-Ig, IgA, IgG, снижение активности лизоцима в слюне и показателя функциональной активности нейтрофилов, что проявлялось снижением фагоцитоза (таблица 5).

Таблица 5 - Изучение значений показателей местного иммунитета у обследованных пациентов до начала лечения в сравнительном аспекте

Значения местного иммунитета	Норма	Исследуемые больные	Клинически здоровые лица
Фагоцитарные нейтрофилы, %	60-80	55±5,7	65±4,13
Фагоцитарное число Райта у.е.	6-12	5±0,03	8±0,03
IgG, мг/л	76-101	68±5,23	85±13,01
s-IgA, мг/л	370-670	192±11,63	480±24,11
IgA, мг/л	200-1000	267±20,02	418±20,2
Лизоцим, мкг/мл	225,6-238	184±11,61	232,4±12,9

Примечание: * - полученные различия статистически значимы при $p < 0,05$

Через 7 суток после лечения у больных 1-й группы в смывах из ротовой полости было отмечено уменьшение уровня s-IgA, IgA и незначительное снижение значений IgG. Было зафиксировано сниженное количество в слюне уровня лизоцима, адгезивной и фагоцитарной активности нейтрофилов. Спустя 21 день и через 3 месяца после начала терапии значения местного иммунитета соответствовали начальным показателям (таблица 6).

Таблица 6 - Изучение показателей местного иммунитета у пациентов 1-й группы

Показатели местного иммунитета	Норма	До лечения	Через 7 дней	Через 21 день	Через 3 месяца
Фагоц. нейтроф. %	60-80	(50; 60,5)	(51; 59,5)	(49; 61)	(51; 60,5)
Фагоцит. число	6-12	(5; 6)	(5; 6)	(5; 6)	(6; 7)
IgG, мг/л	76-101	(68; 74)	(66; 73)	(68; 73,3)	(68; 75)
s-IgA, мг/л	370-670	(180; 201)	(177; 197)	(181; 199,5)	(180; 200)
IgA, мг/л	200-1000	(257; 268)	(254; 266)	(257; 266,5)	(260; 265)
Лизоцим, мкг/мл	225,6-238	(182; 186)	(180; 185)	(182; 185)	(179; 186)

Примечание: различия статистически значимые при $p < 0,05$ по сравнению с данными до проведенного лечения

Через 7 дней после начала лечения у больных во 2-й группе в смывах из ротовой полости было отмечено снижение уровня s-IgA, IgA и IgG, в сравнительном аспекте с значениями до лечения; отмечали снижение уровня лизоцима, но показатели фагоцитоза (фагоцитарные нейтрофилы % и фагоцитарное число Райта у.е.) практически не менялись. Подавление местного иммунитета не наблюдали. У пациентов 2-й группы через 3 месяца исходные значения соответствовали значениям, полученным во время всего исследования, что и отражено в таблице 7.

Таблица 7 – Изучение показателей местного иммунитета у пациентов 2-й группы

Показатели местного иммунитета	Норма	До лечения	Через 7 дней	Через 21 дней	Через 3 месяца
Фагоц. нейтрофилы, %	60-80	(50,5; 60)	(51,6; 59)	(49,5; 61)	(50,5; 60,5)
Фагоц. число Райта у.е.	6-12	(5; 6)	(5; 6)	(5; 6)	(6; 7)
IgG, мг/л	76-101	(67,5; 72)	(68; 71)	(68; 70,5)	(67; 72,5)
s-IgA, мг/л	370-670	(179; 201)	(177; 197)	(180; 199)	(180; 199)
IgA, мг/л	200-1000	(257; 269)	(255; 265)	(258; 267)	(259; 265)
Лизоцим, мкг/мл	225,6-238	(182; 185)	(180; 186)	(182; 185)	(180; 187)

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения

Изучение полученных значений местного иммунитета у больных 3-й группы через 7 дней после начала лечения показало увеличение уровня s-IgA, IgA и IgG, нормализацию активности лизоцима и увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов, что отражено в таблице 8.

Таблица 8 - Изучение показателей местного иммунитета у пациентов 3-й группы

Показатели местного иммунитета	Норма	До лечения	Через 7 дней	Через 21 дней	Через 3 месяца
Фагоц. нейтрофилы, %	60-80	(50,5; 60)	(60; 62)	(65; 72)	(63; 66)
Фагоц. число Райта у.е.	6-12	(5; 5)	(7; 8)	(8; 9)	(8; 9)
IgG, мг/л	76-101	(68; 70)	(78; 80)	(85; 87)	(85; 88)
s-Ig, А мг/л	370-670	(179; 201)	(345; 375)	(476; 480)	(468; 480)
IgA, мг/л	200-1000	(257; 269)	(315; 341)	(415; 420)	(417; 422)
Лизоцим, мкг/мл	225,6-238	(182; 185)	(200; 215)	(230; 236)	(234; 237)

Примечание: указаны различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения

Спустя 21 день отметили высокое содержание лизоцима, увеличение функциональной активности нейтрофилов. Использование пробиотика и синбиотика способствовало тому, что снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток ротовой полости не отмечали, при этом повышалась их активность, что приводило к увеличению содержания s-IgA по сравнению с иммунологическими показателями перед лечением. Длительный эффект действия данной терапии сохранялся

до 3 месяцев. Полученный положительный эффект оказывал непосредственное влияние на самочувствие больных, отмечая целесообразность применения синбиотика и пробиотика.

Информированность исследуемых о важности проведения гигиены полости рта оказалась высокая. 90% опрошенных лиц, которые участвовали в исследовании отмечали хорошие знания о правилах проведения чистки зубов, но приверженность к ее проведению не была выше 42,8%. Комплаентность больных с воспалительными заболеваниями пародонта к лечению не превышала 20%. 50% опрошенных больных не выполняли рекомендации своего врача, объясняя это «не достаточным» временем или «забывчивостью». Уровень комплаентности к проведению профилактических мероприятий и лечению у всех пациентов до проведения лечения оценивали в среднем в $9,0 \pm 0,37\%$, что соответствовало среднему уровню приверженности. При этом, низкий уровень приверженности отмечали у $34,0 \pm 7,3\%$ больных, средний у $36,0 \pm 6,2\%$, а высокий у $21,0 \pm 6,4\%$. Отмечали не выполнение рекомендаций врача-пародонтолога у 50,1% больных. Причинами отказа называли: дороговизну назначенных препаратов - 29,6%, недостаток времени для выполнения процедур - 27,6%, забывчивость - 24,8%, неприятные ощущения при лечении - 14,2%. Через 6 месяцев после проведенного лечения уровень приверженности у пациентов 1-й и во 2-й группах увеличился и составил $11,6 \pm 0,32\%$ и $11,5 \pm 0,31\%$ соответственно ($p < 0,001$), но остался на уровне средней степени комплаентности. При этом, количество пациентов с низким баллом составило $7,5 \pm 4,2\%$ и $6,9 \pm 5,1\%$ ($p < 0,001$), со средним уровнем - $62,5 \pm 7,7\%$ и $60,3 \pm 4,8\%$ соответственно ($p > 0,001$), с высоким уровнем - $30,0 \pm 7,2\%$ и $32,0 \pm 4,5\%$, соответственно ($p < 0,001$). Отмечали выполнение рекомендаций врача-пародонтолога в 1-й и 2-й группах у 91,5% и 93% пациентов соответственно. Через 6 месяцев после проведенного лечения уровень приверженности в 3-й группе вырос и составил $58,0 \pm 0,35\%$ ($p < 0,001$), что соответствовало высокому уровню комплаентности. При этом, количество больных с низким баллом приверженности не наблюдали, со средним уровнем отмечали у $42,0 \pm 7,7\%$ ($p > 0,001$) больных. Рекомендации врача-пародонтолога выполняли в 100% случаях. Жалоб на неприятные ощущения при лечении пациенты не предъявляли.

Спустя 1 месяц после проведенной терапии у пациентов 1 и 2 групп наблюдалось наличие представителей *Escherichia coli* и *Streptococcus pyogenes*. В составе основной микробной флоры присутствовали *Enterococcus faecalis*, что свидетельствовало о

дисбиозе десневой области у больных, а *Lactobacillus* spp. наблюдали в составе добавочной микрофлоры. На основании изучения динамики наблюдения в 3-й группе больных, лечение которых включало в себя применение пробиотиков и синбиотиков было отмечено присутствие патогенной микрофлоры в составе только добавочной и случайной. Спустя 5 и 10 суток после терапии у больных наблюдали отсутствие патогенной микрофлоры в составе основной микробной флоры. Во время всего исследования у больных в составе основной микробной флоры встречались *Lactobacillus* spp., а такие виды как *Fusobacterium* spp., *Corinobacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Eikenella corrodens* не обнаруживали.

Таким образом, полученные данные после проведения микробиологического исследования показали, что у больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом назначение синбиотика «Бифистим» и геля для десен «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз» способствовало подавлению роста патогенной микрофлоры. Включение в схему комплексной терапии больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом синбиотика и пробиотика и вопроса приверженности к проведению профилактических мероприятий и лечению позволило улучшить гигиеническое состояние ротовой полости, уменьшить воспалительный процесс в пародонте, увеличить уровень местного иммунитета, восстановить микробный гомеостаз ротовой полости и повысить комплаентность к гигиеническим процедурам и лечению у пародонтолога, в течение 6 месяцев после проведенного комплексного лечения.

ВЫВОДЫ:

1. Контроль качества геля для десен с прополисом, модифицированного пробиотиком, проведенный согласно общей фармакопейной статье, в течение 1 месяца показал, что он является доброкачественным, пригодным к использованию; с отсутствием изменений содержания бифидобактерий и лизоцима, как определяющих критериев качества препарата и его функциональной направленности.

2. Изучение динамики заживления раны слизистой оболочки нижней губы белых крыс, проведенное с помощью обзорной микроскопии показало, что наиболее быстро процессы ее заживления протекали в группе, где после нанесения резаной раны на слизистой оболочке внутренней поверхности нижней губы длиной 0,5 см наносили на рану гель, модифицированный пробиотиком и внутривенно вводили суспензию

синбиотика «Бифистим». Вес, температура тела, значения весовых коэффициентов внутренних органов и показателей периферической крови экспериментальных животных не отличались от значений в группе контрольных животных в разные промежутки эксперимента.

3. Полученные данные изучаемого индекса РНР дают основание сделать вывод о качестве профессиональной чистки зубов и соблюдения гигиены полости рта пациентами. Через 6 месяцев после начала исследования индекс РНР у пациентов со стандартным лечением составил 0,60 (0,55; 0,75), в группе, где проводили аппликации геля для дёсен с прополисом - 0,60 (0,50; 0,70). Однако, в группе пациентов, которые принимали синбиотик, использовали гель для дёсен с прополисом, модифицированный пробиотиком и применяли разработанные профилактические мероприятия, изучаемый показатель отражал достоверное улучшение гигиенического состояния полости рта и составил 0,30 (0,25; 0,35) ($p < 0,017$), что позволяет сделать вывод о приверженности пациентов к проведению гигиены полости рта и лечению, то есть высоком комплаенсе. Полученные результаты исследования РМА свидетельствуют о том, что после проведенного лечения динамика уменьшения воспалительного процесса десны была более выражена в группе пациентов, которые принимали синбиотик, использовали гель для дёсен с прополисом, модифицированный пробиотиком и применяли разработанные профилактические мероприятия. У пациентов после стандартного лечения индекс кровоточивости снизился в 2,14 раза ($p < 0,017$); у пациентов, которые использовали аппликации геля для дёсен с прополисом в 4,7 раза ($p < 0,017$); у пациентов, которые принимали синбиотик, использовали гель для дёсен с прополисом, модифицированного пробиотиком и применяли разработанные профилактические мероприятия - в 19,4 раза ($p < 0,017$).

4. Результат проведенного исследования дает основание сделать вывод, что после применения авторской методики лечения хронического генерализованного катарального гингивита у пациентов, которые принимали синбиотик, использовали гель для дёсен с прополисом, модифицированный пробиотиком и применяли разработанные профилактические мероприятия происходила коррекция показателей общего иммунитета и местного иммунитета полости рта, что проявлялось в изменении количественного содержания иммуноглобулинов G, M, A, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов

в сыворотке крови, а также увеличением содержания s-Ig, IgA, IgG в слюне, нормализацией уровня лизоцима и ростом функциональной активности нейтрофилов. В свою очередь, данный положительный эффект оказывал влияние на самочувствие пациентов, тем самым подтверждая целесообразность применения разработанного комплексного лечения. На основании анализа проведённого микробиологического исследования можно сделать вывод, что у всех пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом применение терапии привело к подавлению роста патогенной микробной флоры.

5. Разработанное комплексное лечение пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом, позволило улучшить гигиеническое состояние ротовой полости, уменьшить воспалительный процесс в деснах, скорректировать показатели общего иммунитета и местного иммунитета в полости рта, восстановить микробный баланс ротовой полости и повысить приверженность к профилактическим мероприятиям и лечению у врача-пародонтолога.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Предложено лицам молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом использовать комплексную методику лечения путем приема синбиотика, применения геля для дёсен, модифицированного пробиотиком и профилактических мероприятий, согласно разработанным рекомендациям. Пациентам необходимо проводить санацию полости рта, обучение стандартному методу чистки зубов, проведение контролируемой чистки зубов, беседы с целью повышения комплаентности к лечению и соблюдению гигиены полости рта.

Для приготовления модифицированного геля, 0,5 г лиофилизированного порошка «Бифилиз» необходимо смешать с 0,5 г геля «Асепта с прополисом». Далее добавить 2,0 г геля и растереть до получения гомогенной однородного геля светло-желтого цвета.

Проведение аппликаций геля для дёсен, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» рекомендовано проводить лицам молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом ежедневно в силиконовой капле из «Одонтосил 60» с резервуарами для геля, в течение 14 дней по 40 минут. Назначать применение синбиотика «Бифистим» по 1 таблетке для рассасывания в полости рта 1 раз в день в течение 20 дней и антибактериального ополаскивателя для полости рта «Здоровье

десен» («SPLAT», г. Москва) для очищения поверхностей зубов и массажа дёсен с помощью ирригатора 2 раза в день в течение 20 дней.

Разработанная и апробированная в клинических и лабораторных условиях комплексная методика профилактических мероприятий и лечения хронического катарального гингивита рекомендована для корректирования показателей общего иммунитета, повышения иммунитета полости рта, получения положительной динамики изменения состава микрофлоры полости рта пациентов молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом, повышения приверженности к гигиеническим процедурам и лечению у врача-пародонтолога.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение возможности применения комплексной методики лечения хронического катарального гингивита путем приема синбиотика, геля для дёсен, модифицированного пробиотиком и профилактических мероприятий, согласно разработанным рекомендациям у пациентов с хроническим катаральным гингивитом тяжелой степени и пародонтитом разной степени тяжести; для профилактики дисбиоза полости рта, возникающего при использовании съемных пластиночных протезов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ:

1. Анализ современных методов диагностики воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Плутахина, Н. В. Чиркова, Ж. В. Вечеркина, Е. И. Зяблова, А. М. Мамонтова // Международная Объединенная академия наук. – 2018. – № 3. – С. 61-64.
2. **Compliance In Students Of The Department And Its Correlation With Periodontal Diseases / N. V. Chirkova, E. A. Lescheva, A. N. Morozov, O. I. Oleinik, A. A. Plutahina // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical. – 2018. – № 2129. – С. 2129-2131.**
3. **Оценка эффективности комплексного лечения и комплаентности пациентов с заболеваниями тканей пародонта / Н. В. Чиркова, А. А. Плутахина, А. Э. Петросян, Е. А. Андреева, М. Н. Бобешко // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Том 19, № 4. – С. 78-89.**
4. **Этиопатогенез и современные способы лечения воспалительных заболеваний пародонта / А. Э. Петросян, Н. В. Чиркова, А. Б. Антонян, А. А. Плутахина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Том 19, № 2. – С. 34-37.**
5. **Изучение клинических проявлений у пациентов с хроническим катаральным гингивитом в динамике комплексного лечения с применением синбиотика и геля для десен, модифицированного пробиотиком / Н. В. Чиркова, Ж. В. Вечеркина, Т. А. Попова, А. А. Плутахина, К. Е. Чиркова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2022. – Том 21, № 1. – С. 57-61.**
6. **Токсикологическое экспериментальное исследование использования суспензии синбиотика и геля для десен, модифицированного пробиотиком на белых крысах /**

Н. В. Чиркова, Ж. В. Вечеркина, Е. А. Андреева, А. А. Плутахина // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – № 1. – С. 107-113.

7. Чиркова, Н. В. Исследование показателей местного иммунитета у пациентов с хроническим катаральным гингивитом при применении пробиотиков / Н. В. Чиркова, А. А. Плутахина, Е. А. Андреева / Материалы XXVIII международной научно-практической конференции «Академическая наука – проблемы и достижения». – North Charleston, USA, 2022. – С. 11- 14.

8. Патент № 2760275 С1 Российская Федерация. Гель стоматологический с пробиотиком для лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта и дисбиоза полости рта : № 2021109467 : заявл. 06.04.2021 : опубл. 23.11.202. / Вечеркина Ж. В., Чиркова Н. В., Морозов А. Н., Шалимова Н. А., Плутахина А. А., Бобешко М. Н.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

РНР - индексная оценка гигиены полости рта

РМА - папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

ИФА - метод иммуноферментного анализа

ГОФП - гематоксилин-основной фуксин-пикриновая кислота

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

К - весовой коэффициент внутренних органов опытных животных