

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ПЛУТАХИНА АЛЁНА АЛЕКСЕЕВНА**

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

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., доцент

Чиркова Наталия Владимировна

Воронеж 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	7
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе хронического катарального гингивита.....	15
1.2 COMPLAINTность пациентов к профилактическим мероприятиям и лечению.....	18
1.3 Основные терапевтические мероприятия, направленные на лечение хронического катарального гингивита .....	20
1.4 Механизм действия и применение препаратов, в составе которых содержится нормальная микрофлора, в комплексном лечении заболеваний пародонта.....	25
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1 Дизайн диссертационного исследования.....	37
2.2 Материалы, используемые в исследовании.....	38
2.3 Технология получения геля для десен, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» и разработка методики его применения.....	45
2.4 Проведение контроля качества изготовленного геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз» по фармацевтико-технологическим испытаниям.....	45
2.5 Методика проведения экспозиции геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз».....	49
2.6 Клиническая характеристика больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом.....	50
2.7 Методика проведения токсикологического экспериментального исследования синбиотика «Бифистим» и геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» на животных.....	52
2.7.1 Методика проведения анализа весовых коэффициентов внутренних органов белых-крыс.....	55

2.7.2 Методика общего анализа крови у белых крыс.....	55
2.8 Методы клинического обследования.....	55
2.8.1 Методики проведения индексной оценки состояния тканей ротовой полости.....	56
2.8.1.1 Методика изучения индексной оценки гигиены полости рта (PHP) (Podshadley, Haley, 1968).....	57
2.8.1.2 Методика изучения состояния тканей пародонта с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса.....	58
2.8.1.3 Индекс кровоточивости десневой борозды (Muhlleman H., Son S., 1971).....	59
2.9 Иммунологические методы исследования пациентов.....	60
2.9.1 Методика изучения лейкограммы и клеточного иммунитета.....	60
2.9.1.1 Исследование лейкограммы.....	60
2.9.1.2 Методика определения фагоцитарной активности лейкоцитов в сыворотке крови.....	62
2.9.1.3 Определение субпопуляций лимфоцитов – CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ с использованием методики проточной цитометрии.....	63
2.9.1.4 Количественное определение содержания иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).....	64
2.9.2 Изучение показателей местного иммунитета в слюне и смыве из полости рта.....	65
2.9.2.1 Изучение иммуноглобулинов в полости рта.....	66
2.9.2.2 Методика изучения содержания лизоцима в слюне.....	66
2.10 Бактериологические методы исследования.....	67
2.11 Методика проведения информированности и приверженности исследуемых пациентов с заболеваниями пародонта к лечению.....	69
2.12 Проведение статистической обработки полученных данных в результате исследования.....	71

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

3.1 Оценка контроля качества геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз».....	73
3.2 Анализ токсикологического экспериментального исследования суспензии синбиотика «Бифистим» и геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз» на белых крысах.....	76
3.2.1 Морфологическое исследование гистологических микропрепаратов экспериментальных животных.....	76
3.2.2 Результаты гистологического исследования биоматериала раны на слизистой губе у крыс.....	81
3.2.3 Результаты изучения показателей веса тела и температуры у экспериментальных животных и их обсуждение.....	87
3.2.4 Результаты изучения весовых коэффициентов внутренних органов экспериментальных животных (белых крыс).....	88
3.2.5 Результаты и обсуждение значений показателей периферической крови экспериментальных белых крыс .....	89
3.3 Анализ полученных результатов клинических исследований индексных оценок.....	91
3.3.1 Анализ изучения индекса гигиены полости рта (PHP) (Podshadley, Haley, 1968).....	91
3.3.2 Анализ изучения состояния тканей пародонта на основании изучения папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса.....	93
3.3.3 Анализ изучения индекса кровоточивости десневой борозды (Muhlleman H., Son S., 1971).....	95
3.4 Анализ полученных результатов иммунологических исследований пациентов.....	96
3.4.1 Результаты иммунологического обследования пациентов 1-й группы после стандартного лечения и их обсуждение.....	98
3.4.2 Результаты иммунологического обследования пациентов 2-й группы	

после терапевтического лечения с аппликациями с гелем «Асепта с прополисом» и их обсуждение.....	101
3.4.3 Результаты иммунологического обследования пациентов 3-й группы после проведения авторской комплексной методики и их обсуждение.....	103
3.5 Анализ приверженности пациентов к проведению профилактических мероприятий и лечению.....	105
3.6 Результаты проведённых бактериологических исследований и их обсуждение.....	106
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>111</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>120</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>122</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>123</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>124</b>

## **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

## ВВЕДЕНИЕ

**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 противoinфекционную 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 десен, 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 десен, 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 десен, 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 десен, 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 десен, 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  $200 \pm 5$  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 десен, 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 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, 1 в Web of Science. 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе хронического катарального гингивита

Заболевания тканей пародонта – это одна из наиболее значимых проблем современной стоматологии, так как отмечается увеличение поражаемости лиц молодого возраста [13]. Несомненно, что существует определенная связь между количеством зубного налета и зубного камня, индивидуальной гигиеной ротовой полости и состоянием тканей пародонта. Хронические патологии внутренних органов и систем организма человека, включающие в себя заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и сахарный диабет отрицательно влияют на ткани пародонта [23, 67, 102]. Известно, что высокая распространенность заболеваний тканей пародонта среди пациентов, чья профессиональная деятельность связана с производством цветных и редких металлов, производством из них порошков, производством абразивов, химических источников тока несомненно негативно влияют на ткани пародонта и здоровье в целом [18, 87, 122].

В последнее время отечественные и зарубежные исследователи уделяют огромную роль в этиологии и патогенезе заболеваний тканей пародонта локальным причинам. Гингивит - это патология, которая непосредственно связана с дисбалансом между бактериальным симбиозом и тканями полости рта. В основе этиологических факторов заболеваний тканей пародонта огромное внимание уделяется зубной бляшке, зубному налету; микроорганизмам и продуктам их жизнедеятельности; регуляции обмена веществ в тканях полости рта [24, 51, 112].

На основании обзора данных изученной литературы было отмечено, что исследователи выделяют неминерализованные и минерализованные зубные отложения. Неминерализованные зубные отложения - это мягкий

зубной налет и зубная бляшка. Минеральные компоненты, такие как кальций, фосфор, карбонаты, магний и микроэлементы, которые находятся в ротовой жидкости влияют на образование твердых зубных отложений, поверхность которых контактирует с ротовой жидкостью и сверху закрыта налетом, содержащим бактерии и микроорганизмы [14, 62, 115]. Проведенные учеными экспериментальные и клинические наблюдения позволили свидетельствовать о том, что причиной воспалительных процессов в ротовой полости являются аэробы и анаэробы. Численность аэробных микроорганизмов составляет от 91,7% до 94,8%. При хроническом катаральном гингивите наиболее часто встречаются *St. albus*, *St. aureus*, *Candida albicans*, анаэробы; большую часть составляет *Escherichia coli* – кишечная палочка. Аэробные микроорганизмы, потребляя кислород из тканей образуют вещества с высокими восстановительными свойствами, стимулируя рост [17, 59, 63, 104].

Большую роль в патогенезе инфекционного процесса в полости рта клиницисты отводят симбиозу аэробных микроорганизмов, как между собой, так и с анаэробными микроорганизмами [57, 88, 121]. Имеются данные клинических исследований о том, что механизм такого симбиоза основан на четырех составляющих: исчезновение свободного кислорода, который поглощается аэробными микроорганизмами; выделение аэробными микроорганизмами супероксиддисмутазы и каталазы, что оказывает влияние на выживаемость анаэробов; секреция аэробными микроорганизмами биологически активных веществ, которые стимулируют рост анаэробов; обеспечение аэробными микроорганизмами защитных и ротовых факторов, которые усиливают процесс анаэробнозиса [27, 116, 132, 141].

Важным аспектом в развитии заболеваний тканей пародонта являются такие факторы, как: фактор адгезии микробов к эпителиальным клеткам хозяина; адаптационный фактор; проникающий фактор, то есть способность микроорганизмов проникать в клетку (инвазия); способность оказывать негативное повреждающее воздействие на клетки – мишени; способность



снижать иммунные силы макроорганизма; способность стимулировать цитокины; токсические вещества, которые производятся микроорганизмами специфического характера; ферменты и продукты жизнедеятельности; продукты неспецифического характера, которые образуются при распаде микроорганизмов [31, 44, 117, 152]. Было доказано, что сопротивляемость организма пациента к патологическому процессу инфекционного генеза обусловлена особенностями его органов и тканей, кровеносной системой, лимфатической системой, способностью к регенерирующим свойствам [64, 136, 151, 159].

Известно, что для грамположительных микроорганизмов характерен механизм адгезии или связывания с белковой структурой организма пациента, в следствии чего происходит выработка внеклеточного гликокаликса, который создает защиту от антибиотиков и биологически активных веществ специфического характера [168]. В результате связывания белков организма пациента с микроорганизмами, оказывается влияние на рецепторы, которые расположены на поверхности нейтрофилов и, в результате, происходит их активация. Микроорганизмы *St. aureus* и *St. albus* оказывают неблагоприятное воздействие на организм тем, что вырабатывают специфические ферменты такие, как гиалорунидаза, коагулаза и фибринолизин, а также такие токсины, как лейкотоксин и дерманекротоксин [58, 75, 135, 184].

Этиологическим фактором возникновения хронического катарального генерализованного гингивита могут быть стрептококки, негативное воздействие которых связывается с огромным количеством неблагоприятно воздействующих факторов. После соединения полисахаридов, грамотрицательных микроорганизмов с протеинами организма пациента образуется липид-А-связанный комплекс, который является медиатором активации лейкоцитов и макрофагов. Эндотоксины увеличивают выделение интерлейкинов, гамма-интерферона, активируют тромбоциты, способствуют высвобождению нейтрофилов из клеток костного мозга [66, 119, 133, 169].

Анализируя обзор литературных источников выяснено, что значительным этиологическим фактором возникновения хронического катарального гингивита является дисбаланс между защитными силами организма пациента и патогенными бактериями, которые поступают из полости рта [73, 106, 153].

## **1.2 Комплаентность пациентов к профилактическим мероприятиям и лечению**

«Комплаентность» - термин (англ.) обозначает «приверженность пациента режиму и схеме лечения, прописанных врачом». Комплаентность включает в себя несколько составляющих, таких как поведение пациента, степени его приверженности и целеустремленности, соответствие поведения пациента предписаниям врача и, чем хуже данный показатель, тем ниже качество проводимого лечения [15, 56, 129]. Проблема комплаентности в стоматологии недостаточно разработана. Важным фактором является возраст, уровень жизни, а также степень мотивации и уровень информирования людей о проведении индивидуальной и профессиональной гигиены ротовой полости [28, 83, 168]. Многие исследования клиницистов посвящены именно вопросам гигиены полости рта и комплаентности к ней. Отмечается довольно низкая к ней приверженность среди населения. Есть данные, что 96,8% опрошенных людей утверждают, что знают о правилах гигиены за ротовой полостью, около 85,1% респондентов хотели бы получить дополнительную информацию о гигиене полости рта, 26,8% занимаются гигиеной полости рта один раз в день, 14,7% чистят зубы после приема пищи [34, 97, 142]. Учеными проведено исследование и выяснено, что около 92,6% сотрудников железнодорожного транспорта считают, что проводят правильно процедуру гигиены полости рта, но 45,7% из них проводят чистку зубов два раза в день, 67,6% не знают последовательности гигиенических мероприятий за полостью рта, 7,6% используют

дополнительные средства гигиены. При этом 91,2% отметили, что хотели бы обучиться правилам и подбору средств индивидуальной гигиены ротовой полости [11, 89]. Клиницистами было выяснено, что существует низкая комплаентность к мероприятиям, направленных на профилактику основных стоматологических заболеваний. Уровень мотивации у мужчин почти в 2 раза ниже, нежели у женщин; лишь 28% опрошенных знают о методах профилактики [45, 82, 144]. Опрос беременных позволил выяснить, что 38,2% женщин пользуются дополнительными средствами индивидуальной гигиены для ротовой полости; 44% женщин не имеют представления о том, что здоровье ротовой полости матери влияет на здоровье будущего ребенка, 58,4% беременных женщин желали бы быть проинформированными о проводимой стоматологической программе профилактики [74].

Была проанализирована осведомленность военнослужащих о знаниях индивидуальной гигиены полости рта. Был сделан вывод, что лишь 42,3% военнослужащих владеют элементарными знаниями гигиены ротовой полости [111]. Проводился опрос родителей в средних школах, который показал достаточно высокие знания родителей о профилактике заболеваний полости рта. Так, около 94% имеют представление, что микроорганизмы в зубном налете играют большое значение в развитии заболеваний полости рта. Около 85% родителей знают, что гигиену полости рта необходимо проводить 2 раза в день. Примерно 82,4% информированы о том, что посещать стоматолога нужно два раза в год [98]. Имеются данные, свидетельствующие об обращаемости населения за стоматологической помощью с хроническим генерализованным пародонтитом, связанных с присутствием значительных жалоб и недостаточными знаниями пациентов о серьезности протекания заболеваний пародонта [113, 185].

Выяснено, что в молодом возрасте основными факторами низкой комплаентности у пациентов стоматологического профиля отмечается ограниченность времени, высокая стоимость проводимых стоматологических процедур, страх и недоверие к врачу [177].

По данным ученых, основными причинами визита к стоматологу - ортопеду является острая зубная боль под несъемной конструкцией или проблема со съемными зубными протезами, которые были изготовлены ранее. Считается, что посещение врача-стоматолога больные откладывают в основном из-за недостаточной мотивации на проведение стоматологического лечения [122, 186]. Анализ исследований, которые были проведены учеными показал, что несвоевременное обращение пациентов с заболеванием пародонта за стоматологическим лечением происходит в основном из-за страха перед проведением процедур (57,9%), большой стоимости услуг (33,5%) и недостаточным количеством времени (7,2%) [33, 95, 127].

Для увеличения приверженности пациентов к стоматологическому лечению, нужно их мотивировать, более подробно информировать о методах и средствах лечения, правильно подбирать определенные лекарственные препараты, а выполнение предписаний врача связывать с привычным режимным графиком. Необходимым является также факт обоснованности назначения той или иной процедуры или лекарственного препарата [55, 80, 146, 190].

Таким образом, интерес пациентов к проводимому стоматологическому лечению и выполнение назначений лечащего врача усиливает качество лечения, в то время, как отсутствие или недостаточная мотивация и информированность, низкая комплаентность ухудшает эти результаты и влияет на увеличение распространенности заболеваний тканей пародонта, которое приводит к потере зубов и ухудшению качества жизни пациента.

### **1.3. Основные терапевтические мероприятия, направленные на лечение хронического катарального гингивита**

Терапевтическое лечение пациентов с диагнозом - хронический катаральный гингивит основывается на устранении процесса воспаления в

пародонтальных тканях, профилактики деструктивных изменений в костных тканях, назначении профессиональных гигиенических мероприятий и повышении комплаентности пациентов к лечению [11, 54, 145]. Так как, клиническая картина заболеваний тканей пародонта характеризуется не только многообразными клиническими проявлениями патологического процесса, но и реактивностью организма, поэтому алгоритм терапии должен быть тщательно продуман индивидуально для каждого пациента [4, 69, 166].

Принципы лечения больных с диагнозом хронический катаральный гингивит направлены на удаление причины воспалительного процесса: приостановление воспаления и купирование возможности возникновения осложнения в тканях пародонта; восстановление и, затем сохранение восстановленных функций зубо-челюстной системы; предупреждение патогенеза осложнений, как местных, так и общих; предупреждение неблагоприятного воздействия на общее состояние пациента и качество его жизни [3, 106].

Комплексная терапия хронического катарального гингивита начинается с профессиональной гигиены полости рта, необходимой коррекции имеющихся дефектов пломб и несъемных протезов [43, 200]. Необходимо провести санацию зубов и мотивировать пациента на проведение рациональной индивидуальной гигиены полости рта. Затем проводят противовоспалительную и антибактериальную терапию с назначением использования десневых повязок, средств для снижения образования зубного налета. Необходимо также применение средств, повышающих защитные силы организма, таких как витаминные комплексы и иммуномодулирующие препараты [37, 137]. Однако, необходимо заметить, что генерализованные формы катарального гингивита недостаточно хорошо поддаются терапии [93, 147].

Известно, что состав микрофлоры ротовой полости, как количественный, так и качественный у всех пациентов неодинаковый. На его состав оказывают непосредственное влияние местный иммунитет ротовой полости, гигиена полости рта и особенности питания пациента [18, 178].

Доказано, что налет на поверхности зубов действует, как биопленка и процесс его формирования и созревания состоит из нескольких этапов [6, 22, 143]. Известно, что преимущество имеют грамм-положительные хемоорганотрофные факультативно-анаэробные и аэробные бактерии из семейства Streptococaceae – это Streptococcus, Enterococcus, Neisseria. Затем, их вытесняют Peptostreptococcus, Veillonella, Actinomycetales. В результате уменьшения количества нормальной микрофлоры, которая непосредственно влияет на метаболизм и противомикробную защиту организма пациента, происходит активация условно-патогенной флоры. Далее, отмечается появление патогенной микрофлоры и воспалительных изменений в тканях пародонта, дисбактериоз [26, 165].

У микроорганизмов, которые находятся в биопленке или зубной бляшке, выявляется увеличенная резистентность к антибактериальным препаратам [7, 90, 174]. Выяснено, что в зубной бляшке микроорганизмы все время размножаются, а после окончания курса лечебных процедур переселяются в другие участки ротовой полости, участвуя в развитии хронических процессов и обострении заболевания [29, 76, 167].

В последнее время появились данные, которые указывают на то, что в биотопах полости рта увеличивается количество агрессивной микрофлоры, которая отличается стабильностью к ряду лекарственных препаратов. При этом увеличивается число пациентов с быстрым распространением патологического процесса в тканях пародонта [30, 154, 162]. Клиницистами отмечается, что при угнетении системы антиоксидантной защиты в биопленке происходит повреждение ДНК, возникают процессы мутации и антибиотикорезистентность [49, 107, 150].

Анализ литературных данных позволил сделать вывод, что в полимикробных биопленках у St. aureus, Enterococcus faecium и Enterococcus faecalis возникает различная комбинация генов резистентности к антибактериальным препаратам, таким как макролиды, тетрациклины, аминогликозиды, передающиеся между видами [32, 71, 134]. Известно, что

*Pseudomonas aeruginosa* способна выделять  $\beta$ -лактамазу, которая инактивирует бета-лактамы антибактериальные средства. Данные микроорганизмы способствуют выведению антибактериального препарата из клетки со скоростью, которая превышает скорость внедрения его внутрь клетки [39, 52, 81].

В последнее время, комплексная терапия заболеваний тканей пародонта состоит из антибактериальных средств, антисептических препаратов и фитопрепаратов, которые оказывают антибактериальное действие. После использования перечисленных средств возможно получение достаточно хорошего клинического эффекта. Но, возможно также и оказание неблагоприятного воздействия на микробную флору ротовой полости и пародонт, что приводит к негативным последствиям [100, 125, 195].

Известно, что применение антисептических препаратов оказывает влияние на уменьшение механизмов защиты тканей пародонта. После проведения многочисленных клинических и лабораторных исследований установили, что использование противовоспалительного лечения 0,2% раствором хлоргексидина биглюконата влияет на выявление анаэробной флоры через 28-30 дней у 62% пациентов, при этом нормальная флора присутствует у 37% исследуемых пациентов [77, 96].

Было выяснено, что антибактериальные средства при длительном применении способны вызывать появление у больных аллергической реакции, дисбиоза, а также приводить к снижению общего иммунитета и местного иммунитета ротовой полости. Все это приводит к активации возбудителя, возникновению рецидива болезни и реинфекции другими агентами [52, 99, 114, 196].

Выяснено, что есть заболевания тканей пародонта воспалительного характера, обусловленные влиянием кандидозной и вирусной инфекции, приводящие к значительному снижению общего иммунитета пациента при хроническом течении заболеваний тканей пародонта [99, 193]. При хроническом течении заболеваний тканей пародонта с иммунной системой

организма пациента происходят изменения, такие как изменение факторов неспецифической резистентности, гуморального и клеточного иммунитета, а также значительное подавление местного иммунитета ротовой полости [8, 77, 101].

В ротовой полости при заболеваниях тканей пародонта отмечается уменьшение объема ротовой жидкости. Происходит уменьшение количества в ней лизоцима и s-IgA, увеличивается число полиморфноядерных лейкоцитов, иммуноглобулина G; уменьшается численное количество Т-лимфоцитов и увеличение количества В-лимфоцитов в периферической крови десны. Отмечается и уменьшение на 45% функциональной активности фагоцитов, а также снижение количества противовоспалительных цитокинов. Более того, наблюдается угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, процентного содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов и натуральных киллеров, увеличение числа циркулирующих иммунных комплексов и показателей общей интоксикации организма [2, 36, 194].

Известно, что для восстановления иммунитета пациентов и функционального состояния тканей пародонта нужно в комплексное лечение хронических заболеваний тканей пародонта вводить иммунокорректоры [48, 94, 172]. Имеются сведения о том, что применение «Линимента циклоферона» приводит к уменьшению количества противовоспалительных цитокинов и количество обострений заболеваний тканей пародонта [5, 92]. Ученые доказали, что «Интерферон» и «Миелопид» оказывает быстрое влияние на ремиссию хронических заболеваний пародонта на основании коррекции механизмов местного иммунитета. Выяснено, что происходит нормализация поглотительной активности фагоцитов, увеличение количества секреторного иммуноглобулина А, снижения количественного состава иммуноглобулинов G и количества в ротовой жидкости противовоспалительных цитокинов. При этом происходит увеличение количества лимфоцитов CD8+ и CD19+ с цитотоксической активностью [9, 146]. Учеными выяснено, что использование для лечения заболеваний



пародонта лекарственного средства «Вилон» привело к улучшению значений клеточного и гуморального иммунитета, значений фагоцитоза, снижению концентрации IL-1 и увеличению уровня IL-4 в слюне пациентов [95].

Из литературных источников выяснено, что использование иммуномодулятора «Гепон» в комплексном лечении заболеваний тканей пародонта привело к тому, что восстанавливался баланс цитокинового профиля. В тоже время применение препарата «Полиоксидония» и «Гепона» привело к уменьшению времени предоперационной подготовки, послеоперационной реабилитации и установлению стабильной ремиссии через 6 месяца после начала проводимой терапии [131]. Ученые среди иммуномодуляторов выделяют также бактериальные препараты, которые стимулируют процессы иммунологической реактивности организма и повышают его резистентность.

#### **1.4 Механизм действия и применение препаратов, в составе которых содержится нормальная микрофлора в комплексном лечении заболеваний пародонта**

В последние годы, применяются в стоматологических клиниках препараты, в составе которых содержится нормальная микрофлора. В основном, речь идет о пробиотиках или эубиотиках, которые различаются по происхождению, назначению и составу [47, 161]. Состав компонентов, входящих в их состав предопределяет разделение их на следующие группы:

- пробиотики – представляют собой препараты, в состав которых входят живые и лиофильно высушенные культуры нормальной микрофлоры; это такие препараты, как «Бифидумбактерин», «Ацилакт», «Лактобактерин» и другие; согласно проведенным исследованиям, они оказывают действие на выработку витаминов группы В; играют роль в разрушении токсинов, выделяющихся в результате жизнедеятельности патогенных бактерий; влияют на создание слизистого защитного слоя в кишечнике; укрепление

иммунной системы, выделяя антитела к вирусам, например: «Бактисубтил», «Биоспорин» и другие [118, 164]:

- пребиотики - это препараты, которые не перевариваются в кишечнике пациента, но они активируют увеличение количества нормальных микроорганизмов; к ним относятся моносахариды, олигосахариды (лактозула), полисахариды (пектины, инулин), пептиды, аминокислоты, витамины А, С, Е, ненасыщенные жирные кислоты и органические кислоты (пропионовая, уксусная и лимонная) [148];

- синбиотики - это современные лекарственные препараты IV и V поколения, включающие в себя большое количество полезных микроорганизмов - пробиотиков, а также в их состав входит питательная среда для нормальной жизнедеятельности пробиотиков – пребиотики [149].

Литературные источники свидетельствуют о том, что пробиотические препараты разделяют на: монопробиотические средства или пробиотики, состоящие из одного компонента: бифидосодержащие, лактосодержащие, колисодержащие, спорообразующие [60]; полипробиотические средства или пробиотики, состоящие из нескольких компонентов, такие как «Линекс», «Ацилакт», «Бифинорм», «Бификол», «Окарин», «Ацилакт», «Бифидин» [42, 79]; генно-инженерные или рекомбинантные средства, например, препарат «Субалин» [61].

Пробиотические препараты разделяют на группы: пробиотики, в состав которых входят бифидобактерии, такие как «Бифидумбактерин», «Бифидумбактерин-форте» и др.; пробиотики, в состав которых входят лакто-бактерии, такие как «Лактобактерин», «Аципол» и др.; пробиоткики, в состав которых входят коли-бактерии, такие как «Колибактерин», «Бификол»; пробиотики, содержащие бациллы, сахаромицеты или энтерококки («Бактисубтил», «Споробактерин», «Биоспорин», «Энтерол» и др.) [25, 140].

Клиницисты выделяют поколения пробиотиков: первое поколение пробиотиков, представленное однокомпонентными препаратами,

содержащие один штамм бактерий: «Бифидумбактерин», «Лактобактерин», «Колибактерин»; второе, которое представлено само-выводящимися антагонистами: это «Бактисубтил», «Биоспорин», «Споробактерин» и др.; третье, которое представлено комбинированными многокомпонентными средствами или препаратами: «Аципол», «Ацилакт», «Линекс», «Бифилиз», «Бифиформ»; четвертое, которое представлено иммобилизованными на сорбенте живыми микроорганизмами, например, сорбированные пробиотики, содержащие бифидобактерии («Бифидумбактерин форте», «Пробиформ») [35, 158].

Есть сведения, что само-элиминирующие бациллярные препараты («Бактисубтил», «Биоспорин» и др.) и сахаромицетосодержащие препараты, такие как «Энтерол» не относятся к пробиотикам. В них входят бактерии, обладающие способностью к адгезии на слизистой оболочке и созданию колоний в кишечнике [65]. Встречаются данные о модифицированных пробиотиках, содержащие бактерии с измененными молекулами на рецепторах для транспортировки их по всему желудочно - кишечному тракту, а также к тканям пародонта. Но, малочисленные сведения о влиянии их на микрофлору кишечника и на ткани пародонта влекут за собой ограничение их использования [46, 127]. Известно, что лактобактерии в составе пробиотиков соединяются с биопленкой ротовой полости и ограничивают адгезию патогенных микроорганизмов к гликопротеинам слюны. Они способны уменьшать количество патогенных бактерий, что связано с выработкой молочной кислоты, а также оказывать действие на увеличение pH среды [84, 191]. Лактобактерии, такие как *Lactobacillus reutri*, входящие в состав пробиотиков, способны к выделению белка бактериоцина, который оказывает влияние на снижение количества патогенных микроорганизмов и обладает противовоспалительным действием [105, 182]. Анализ литературных источников позволил утверждать, что лактобактерии выделяют пептиды, оказывающие стимулирующее воздействие на остеобласты, которые влияют на активацию остеогенеза. При этом конечные

продукты обмена пробиотиков оказывают влияние на такие процессы, как апоптоз и эндогенный синтез витаминов В, РР, К, С; влияют на процесс синтеза аминокислот, способствуя тем самым уменьшению синтеза гистамина, стимулируют иммунитет, влияя на фагоцитоз, образование иммуноглобулинов и лизоцима [160]. Для лечения заболеваний пародонта применяются пробиотики и синбиотики, которые используют для внутреннего и местного применения [126].

Исследования ученых свидетельствуют о том, что пробиотики, которые были приготовлены высушиванием - лиофилизированные культуры микроорганизмов используют в качестве мелкодисперсного порошка. Имеется форма выпуска пробиотических препаратов в виде таблеток и капсул для приготовления суспензии. Такие препараты характеризуются продолжительным сроком годности, они не требовательны к температурным изменениям при хранении. Их основным отрицательным свойством является то, что лиофилизация микроорганизмов переводит их в неактивное состояние - анабиоз. Для того, чтобы активировать бактерии необходимо около восьми часов, однако за это время некоторое количество микроорганизмов выводится из организма пациента. Также, процесс лиофилизации влияет на то, что бактериальные клетки утрачивают специфические рецепторы, помогающие процессу закрепления на поверхности эпителия. В результате, количество времени нахождения их в кишечнике уменьшается, а время активного воздействия в пародонтальных карманах увеличивается. Есть сведения о применении препарата на основе ацидофильных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*), который в 1 дозе содержит  $1 \cdot 10^7$  КОЕ [120, 189].

Клиницисты изучали действие пробиотиков на ротовую полость при заболевании пародонтита. Изучалось влияние таких препаратов, как «Ацилакт», «Бифидумбактерин» и «Лактобактерин». Пробиотики в форме таблеток назначали на четыре недели по одной дозе три раза в день. Проведенное исследование помогло сделать вывод, что у пациентов, принимающих лактосодержащие препараты, восстановление лактофлоры

происходило быстрее, чем у тех, кто принимал бифидумбактерин [155, 198].

Доказано, что при пародонтите тяжелой степени не отмечалось увеличение концентрации кокковой микрофлоры под влиянием приема данных препаратов [192]. Доказано, что при лечении заболеваний пародонта легкой и средней степени тяжести применение препарата в форме таблеток было менее эффективно. Спустя 30 дней после применения препаратов у больных наблюдалось восстановление чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам. Анализ совместного применения препаратов «Ацилакт» и «Бифидумбактерин» способствовал уменьшению индекса кровоточивости с 1,12 баллов до 0,28 баллов и оказывал влияние на более длительное его удержание на полученном уровне. Бактериологические и клинические исследования показали положительные изменения в тканях пародонта после их использования [130, 163].

Доказано, что «Лактобактерин», в состав которого входит *Lactobacillus casei*, влияет на повышение неспецифической и специфической защиты ротовой полости, повышение количества лизоцима и содержания секреторного IgA в смешанной слюне. Также, происходила нормализация работы желудочно-кишечного тракта, улучшении состава микрофлоры кишечника и увеличение количества лактофлоры в ротовой полости. Известно, что использование препарата, в состав которого входят бактерии *Lactobacillus salivaris* в форме таблеток пять раз в сутки, на протяжении двух месяцев влияет на уменьшение кровоточивости десны и уменьшения количественных значений *Porphyromonas gingivalis* в полости рта [156, 183].

Данные литературы показали, что есть сведения о лечении заболеваний тканей пародонта с помощью приема пробиотика «Споробактерин», в состав которого входят бактерии *Bacillus subtilis*. Применение данного препарата местно входило в симптоматическую терапию. В общее лечение входило прием антибактериальных, гипосенсибилизирующих препаратов, витаминов и пероральный прием пробиотика «Споробактерин». Пробиотик было рекомендовано применять

больным 3 раза в сутки за 20-25 минут до еды по 2 мл в течении 14 дней [20, 173]. Есть данные о применении препарата, в основе которого находятся микроорганизмы *Bacillus subtilis*, местным и пероральным способом. Был сделан вывод, что наблюдалась ускоренная эпителизация, более быстрое уменьшение болей, уменьшение значений изучаемых индексов, оценивающих состояние пародонта [175, 187].

Клиницисты включили в схему терапии хронического генерализованного пародонтита препарата «Консорциум», который содержит *S. Durans* и *L. Mesenteroides* штамм. Рекомендовали применять данный препарат три раза в сутки по одной капсуле перорально или по одной таблетке для рассасывания. Лечение назначали на 1 месяц. В результате лечения было отмечено уменьшение показателей изучаемых стоматологических индексов. Исследователи оценили клинический эффект лечения хронического пародонтита легкой степени, наступающий после применения пробиотика, в состав которого входил *Lactobacilli reuteri* Protectis. Препарат использовали в форме таблеток внутрь один раз в день в течение одного месяца. Отмечалось снижения кровоточивости десен, времени образования налета на поверхности зубов и уменьшение глубины пародонтальных карманов [16, 188].

Изучен авторский способ создания временного искусственного микробиоценоза с использованием микроорганизмов *Lactobacillus acidophilus*. Данные, которые были получены учеными, позволили утверждать, что использование средства «Наринэ», в состав которого входит интерферон на фоне применения антибактериальных препаратов, оказывало более эффективное лечение, чем традиционная терапия. Было отмечено увеличение иммунитета, реверсирование состава микроорганизмов (количественного и качественного), исключая уменьшение нормальной сапрофитной бактериальной флоры и числа лактобацилл. Зафиксировано уменьшение сроков проведения терапии у пациентов с заболеваниями пародонта [170, 188]. Есть данные литературы, которые свидетельствуют о

том, что проводилось лечение больных с заболеваниями тканей пародонта с использованием средства, в состав которого входит *Bifidobacterium bifidum*. Препарат рекомендовали применять по 20 доз в сутки в течение 14 дней. Проведенная терапия позволила утверждать то, что применение пробиотика в лечении хронического пародонтита средней степени тяжести оказалась результативной. В результате этого, ученые предлагали применять его, как альтернативный вариант антибактериальной терапии [199].

Исследователями был проанализирован способ применения бактериального препарата, в состав которого включены штаммы лактобактерий (*Lactobacillus casei subsp. Rhamnosus*) и бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*) в количестве  $10^8$ - $10^9$  КОЭ/мл. Препарат был рекомендован к использованию в виде аппликаций и молочнокислых продуктов, в состав которых входили лакто-бактерии. Данное использование приводило к уменьшению количественного состава стафилококков, кишечной палочки и увеличению концентрации лакто-бактериальной флоры в ротовой полости [21, 67]. Исследователями было проведено лечение кандидо - ассоциированного пародонтита, которое включало в себя использование антибактериального препарата «Натамицин» перорально и местно, вместе с пробиотиком «Риофлора Баланс-Нео». Приведенные данные исследований свидетельствовали об увеличении срока ремиссии пародонтита у пациентов до шести месяцев [72]. Есть данные о применении в общем лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести препарата «Бифиформ» независимо от приема пищи по две капсулы, в течение одного месяца. Анализ проведенного лечения позволил сделать вывод о снижении изучаемых индексов воспаления пародонта [12, 85].

Получены данные о применении пробиотиков «Эуфлорин-L» и «Эуфлорин-B» при терапии фурункулеза и карбункулеза челюстно-лицевой области. Данные средства были использованы для промывания раневой поверхности, аппликации мази, модифицированной пробиотиком на очаг

воспаления на ватно-марлевом тампоне под наложенную повязку. При данном лечении наблюдали уменьшение сроков заживления раневой поверхности [109].

Изучено оказываемое влияние сухих препаратов «Бифидобактерин» и «Лактобактерин форте», которые разводили в физрастворе, на патогенную микрофлору, высеянную из гнойной раны. Данное исследование позволило сделать вывод о том, что эубиотики влияют на уменьшение количества патогенной микрофлоры, за счет существующего между ними антагонизма и увеличивают чувствительность к антибактериальным препаратам [41, 176]. Есть данные о применении пробиотика «Ацилакт» у детей первого года жизни перед проведением операции по хирургическому устранению расщелины неба. Использовали препарат местно и перорально. Было зафиксировано заживление раны первичным натяжением и отсутствие у пациентов кандидозного стоматита, при этом до использования пробиотика он встречался у 30% больных [139, 180]. Клиницистами изучены пробиотические средства, которые были введены в состав жевательной резинки. Ее использовали для терапии хронического гингивита средней степени тяжести. Больные в течение 14 дней утром и вечером употребляли жевательную резинку, в состав которой входили *L. reuteri* в концентрации  $1 \cdot 10^8$  КОЕ. Через 14 дней у пациентов, которые жевали жевательную резинку с пробиотиком было отмечено улучшение изучаемых индексных значений [103].

Проведено исследование по использованию жевательной резинки, содержащей два штамма *Lactobacillus reuteri* у больных с воспалением десны. Исследуемых пациентов распределили на три группы: первой группе рекомендовали жевать 1 плацебо и 1 жевательную резинку, содержащую бактерии, второй группе рекомендовали жевать обе резинки, содержащие бактерии, а третьей группе было рекомендовано жевать жвачки плацебо. Пациентам рекомендовали провести курс применения жевательных резинок



сроком на 14 дней, в течение 5 минут в сутки. Было отмечено улучшение изучаемых клинических индексов и уменьшения содержания противовоспалительных цитокинов в первой и второй группах [123, 157].

Было изучено влияние бактерий *Lactobacillus brevis* на увеличение активности медиаторов воспалительной реакции. Пациентам рекомендовали проводить рассасывание пастилок, содержащих пробиотик 4 раза в сутки в течение 7 дней. Исследования показали улучшение клинической картины, исчезновение симптомов гингивита, уменьшение уровня противовоспалительных цитокинов в десневой жидкости [159].

Проведено исследование способа лечения заболеваний пародонта средствами, в состав которых входили ацидофильные лактобактерии (*L. plantarum* и *L. Fermentum*). Состав 1-й ампулы смешивали с 1 мл воды (дистиллированной), смачивали этим раствором ватные турунды и фиксировали их в пародонтальных карманах на тридцать минут. Такая терапия проводилась 1 месяц. Исследование показало, что применение средств, содержащих ацидофильные лактобактерии привело к нормализации состава микрофлоры. При легкой степени пародонтита возможно применение таблетированной формы. Препарат в ампулах оказался наиболее результативным при лечении пародонтита средней степени тяжести [38]. Есть сведения о проведении исследования использования суспензии, модифицированной молочнокислыми бактериями, которую вводили на ватных турундах в патологические карманы. В результате проведенного лечения отмечалось уменьшение выделения гнойного характера из пародонтальных карманов, а также снижение кровоточивости и зуда в слизистой оболочке в области десневого края [159].

Ряд ученых проводили разработку по применению состава специального геля, в который был введен интерферон лейкоцитарный и пробиотический препарат «Бактисубтил», в одну капсулу которого входили 35 мг порошка высушенных бактерий штамма *Bacillus*, 25 мг карбоната кальция и 100 мг каолина. Данное исследование свидетельствовало об

уменьшении энтеропатогенных штаммов *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus* и увеличению содержания s-IgA. Последующая обращаемость больных, пролеченных по разработанному индивидуальному протоколу лечения, в клинику в течение следующих 12 месяцев составила около 3 %, а в группе сравнения 21 % [35, 138].

Имеются данные о применении пробиотического препарата «Ацилакт» совместно со стандартной терапией хронического генерализованного пародонтита. Содержимое одной ампулы разбавляли 1мл H<sub>2</sub>O (дистиллированной). Раствор помещали на турундах из ваты в пародонтальный карман на 20 минут. Полученные данные показали увеличение количества лизоцима, s-IgA в смешанной слюне, уменьшение количества патогенных бактерий в пародонтальных карманах. Проведенные исследования клиницистов свидетельствовали о нормализации состава микробной флоры в ротовой полости, эффект сохранялся до шести месяцев. В группе сравнения у пациентов через три месяца после терапии отмечали повышение количественных значений патогенных микроорганизмов. У 26 % больных было отмечена нормализация деятельности желудочно-кишечного тракта, как положительный эффект проведенной терапии [46]. Клиницистами применен, защищенный патентом способ лечения тканей пародонта путем введения *Lactobacillus* в коллаген. Лечение больных данным методом приводило к ремиссии заболевания от 6 до 9 месяцев [85].

Имеются сведения о применении повязки с лактобактериями для лечения заболеваний тканей пародонта. Использование данного метода лечения уменьшало численность последующих рецидивов, способствовало снижению количества выделяемого из пародонтальных карманов, а именно патологических микроорганизмов и дрожжеподобных грибов. В тоже время отмечалось увеличение s-IgA в смешанной слюне ротовой полости у больных без соматической патологии и у больных с сахарным диабетом 2 типа [67].

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что при лечении заболеваний тканей пародонта используются сухие формы

бактериальных препаратов (пробиотиков, синбиотиков), которые назначали в таблетированной форме внутрь и в виде аппликаций. Жидкие формы синбиотиков представлены растворами и суспензиями, которые не подвергаются процессам лиофилизации, то есть сушке, и содержащие питательную среду (витамины, микроэлементы, макроэлементы, аминокислоты, а также продукты метаболизма, вырабатываемые микроорганизмами в процессе их жизнедеятельности). Это молочная кислота и низкомолекулярные жирные кислоты, которые улетучиваются при сушке – лиофилизации. Известно, что эти формы имеют антагонистическую активность для условно - патогенной и патогенной микрофлоры, большей скоростью роста с меньшей способностью к транслокации из желудочно-кишечного тракта. Доказано, что их высокая кислотоустойчивость и адгезия на слизистых оболочках основана на наличии протеолитических ферментов, которые оказывают влияние на расщепление лактозы и белка коровьего молока, на основании наличия в составе аминокислот. Они содержат молодые клетки микроорганизмов, которые способны к процессам размножения. Известно, что использование жидких средств при дисбиозах наиболее эффективно по сравнению с применением сухих форм. Лечебная эффективность терапии жидкими бифидобактериальными средствами отмечается уже через 30 дней, в то время как использование сухих бифидобактериальных препаратов улучшало клиническую и лабораторную симптоматику через 3 или 4 месяца [61].

Есть сведения о лечении хронического пародонтита средней степени тяжести с применением жидкого синбиотика, который рекомендовали использовать после проведения противомикробной терапии со 2-й недели терапии. Препарат вводили в пародонтальные карманы в дозе 0,2 мл по 5 процедур ежедневно; в дальнейшем, назначали аппликации на слизистую десны на 10 минут ежедневно, в течении 5 дней. Лечение проводили в течение одного месяца. Было доказано, что происходило восстановление микробной флоры пародонтальных карманов, наблюдалось снижение

значений стоматологических индексов, уменьшение размера пародонтальных карманов при зондировании, а также укрепление зубодесневого прикрепления. В более ранние сроки отмечалось восстановление оптимальной концентрации лактобактерий, снижение количества пародонтопатогенных видов бактерий, уменьшалось количество обострений, срок лечения уменьшался на 1/2, а поэтому повышалось качество жизни пациентов [60].

Таким образом, литературный анализ позволил сделать вывод о том, что несмотря на наличие разнообразных подходов к лечению и включение в комплекс терапии больных с хроническими заболеваниями тканей пародонта разнообразных лекарственных средств, проблема все же остается, а распространение изучаемой патологии, к сожалению, не уменьшается. Решение данной проблемы должно основываться на приложении усилий специалистов, а также и самого больного. Большое значение имеет уровень комплаентности пациента. Пути ее повышения разнообразны: информированность пациентов и правильный подбор безопасных препаратов, а также применение методик терапии, эффективность которых требует детального исследования для получения необходимых подтверждений правильности выбранного лечения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн диссертационного исследования

Решение поставленных в диссертации задач осуществляли с помощью экспериментальных, клинических, лабораторных и статистических методов диссертационного исследования.

В соответствии с поставленными задачами выполнены последовательные этапы данного исследования:

1. Разработка и контроль качества геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» по фармацевтико-технологическим испытаниям.
2. Обозначение исследуемых объектов изучения:
  - 1) экспериментальные животные: лабораторные половозрелые белые крысы линии Wistar, весом 200 гр. - n=40, разделенные на 3 группы;
  - 2) тематические пациенты: 60 пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом, разделенных на 3 группы по 20 человек; контрольная группа - 15 пациентов (здоровые).
3. Выполнение токсикологического экспериментального исследования на белых крысах: изучение анализа массы тела, ректальной температуры, параметров весовых коэффициентов внутренних органов, значений периферической крови и гистологического исследования внутренних органов, оценка течения раневого процесса у животных после нанесения резаной раны на слизистую оболочку внутренней поверхности нижней губы длиной 0,5 см, нанесение на рану геля, модифицированного пробиотиком и внутрижелудочного введения суспензии синбиотика «Бифистим» в сравнительном аспекте с контрольной группой.
4. 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).

5. Проведение анкетирования - изучение информированности и приверженности исследуемых пациентов с заболеваниями пародонта к лечению.

6. Лабораторные исследования:

1) морфологические:

- изучение динамики заживления раны слизистой оболочки нижней губы оценивали с помощью обзорной микроскопии: 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; комбинированная методика ШИК-реакция и альциановый синий (рН 2,5) для изучения морфофункциональных особенностей тонкой кишки.

2) иммунологические:

- изучение лейкограммы и общего иммунитета: изучение фагоцитарного звена – определение количества фагоцитирующих нейтрофилов и фагоцитарного числа, подсчет субпопуляции лимфоцитов – CD3+, CD4, CD+8, CD+19;

- изучение показателей местного иммунитета в слюне и смыве из полости рта (изучение IgA, IgG, s-IgA и уровня лизоцима);

3) бактериологические.

7. Анализ проведения статистического исследования полученных результатов.

## **2.2. Материалы, используемые в исследовании**

В качестве контрольного материала был выбран гель для дёсен «Асепта с прополисом» (ТУ 9158-008-52164484-06), который имеет следующий состав: основное вещество экстракт прополиса - 10 % и вспомогательные

вещества (вода, пропиленгликоль, карбомер, гидрогенизированное касторовое масло, триэтаноламин, динатрия эдетат, натрия сахаринат, метилпарабен) (рисунок 1).



Рисунок 2.1 - Гель для десен «Асепта с прополисом»

Препарат обладает противовоспалительным действием, уменьшает кровоточивость, снимает болевые ощущения и оказывает регенирирующее действие, обладает противомикробной активностью в отношении широчайшего спектра микроорганизмов, в том числе грамположительных бактерий. Также снимает или уменьшает зуд, болевые симптомы, которые нередко сопровождают воспалительные заболевания, стимулирует метаболизм, ускоряет восстановительные процессы в тканях, что способствует скорейшему выздоровлению и регенерации пораженных тканей. Компоненты препарата не оказывают системного воздействия на организм при местном применении средства. Противопоказан людям с аллергией на продукты пчеловодства, а также индивидуальной непереносимостью к отдельным компонентам геля. Данный материал был модифицирован путём добавления к нему пробиотика «Бифилиз».

«Бифилиз» - биопрепарат, содержащий лиофилизированную микробную массу живых, антагонистически активных бифидобактерий штамма *Bifidobacterium bifidum* №1 и лизоцим, предназначенный для приготовления суспензии для приема внутрь, предназначенный для нормализации микрофлоры ротовой полости и желудочно-кишечного тракта (рисунок 2).



Рисунок 2.2 - «Бифилиз» - биопрепарат, содержащий лиофилизированную микробную массу живых, антагонистически активных бифидобактерий штамма *Bifidobacterium bifidum* №1 и лизоцим

В состав входят два высокоэффективных вещества: живые бифидобактерии, которые обладают высокой активной антагонистической способностью для большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, что в свою очередь влияет на определение корректирующего действия на микробиоценоз кишечника, ротовой полости и других слизистых оболочек, благоприятствующие улучшению обменных процессов; лизоцим – фермент природного происхождения, который в высокой концентрации содержится в слюне и играет огромную роль в создании начального барьера на пути болезнетворных микроорганизмов, проникающих в организм. Лизоцим способен разрушать полисахариды, оболочки условно-патогенных микробов, что приводит к лизису бактерий. В медицине лизоцим применяется, как антисептическое, противовоспалительное и иммуномодулирующее средство.

Сочетание таких двух уникальных компонентов, как бифидобактерии и лизоцим, обеспечивает улучшение биологических свойств живой культуры бифидобактерий и фермента. Выпускается в флаконах по 5 доз. В 1 дозе содержится: *Bifidobacterium bifidum* 10 млн. КОЕ, лизоцим 10 мг. «Бифилиз» не рекомендовали применять при непереносимости к какому-либо из ингредиентов препарата.



«Бифистим» - это биопрепарат, который содержит компоненты: пробиотические бифидобактерии и лактобактерии, суммарное количество которых составляет  $5 \times 10^9$  КОЕ в одной дозе; пребиотический комплекс, включающий олиго-фруктозу, инулин и яблочный пектин, который способствует быстрой колонизации микрофлоры в кишечнике; витаминный комплекс (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Синбиотик «Бифистим». Форма выпуска: жевательные таблетки массой 2.0 г. Произведено с использованием уникальной запатентованной (Европейский патент № EP 1 514 553) биологической технологии LAB2PRO™. Рег. №: RU.77.99.11.003.E.006539.05.15 от 21.05.15 – действующее.

*Бифидобактерии* оказывают ограничивают развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике, являясь защищающим фактором организма человека от проявления инфекционных процессов в кишечнике. Также, играют роль в выработке и всасывании витаминов группы В, витаминов К и D, никотиновой кислоты, а также фолиевой кислоты – водорастворимого витамина, необходимого для развития иммунной и кровеносной систем. Бифидобактерии благоприятно влияют на производство незаменимых аминокислот, оказывают влияние на переваривание пищи. Они активируют лимфоидный аппарат человека, синтезируют иммуноглобулины, участвуют в активном образовании В и Т лимфоцитов и макрофагов, необходимые для обеспечения устойчивости иммунной системы к инфекционным заболеваниям.

*Лактобактерии* принимают участие в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых и желчных кислот. Также они принимают участие в активации обменных процессов, оказывают влияние на усиление синтеза витаминов и гормонов; увеличивают процессы неспецифической резистентности организма, оказывая стимулирующее действие на механизмы защиты организма пациента, в том числе ускорение регенерации слизистой оболочки; активирование процесса фагоцитоза, синтеза лизоцима, интерферонов и цитокинов.

*Пектин яблочный* – это пребиотик, то есть природный сорбент, благодаря которому происходит связывание и выведение токсинов, ионов тяжелых металлов из организма человека, который также действует на уменьшение уровня холестерина. Пектин яблочный вырабатывается в результате процесса ферментирования бифидобактериями и воздействует на стимуляцию их размножения, смещает рН в кишечнике человека в кислую сторону. В результате, увеличивается эффект уменьшения количества патогенных микроорганизмов.

*Инулин и олигофруктоза* – это пребиотики, натуральные полисахариды, которые оказывают положительное действие на работу желудочно-кишечного тракта. Они обеспечивают рост собственной микробной флоры кишечника, способствуют увеличению общего иммунитета, улучшают усвоение кальция организмом и уменьшают количество холестерина в крови.

*Мультивитаминный комплекс*, который входит в состав препарата, направлен на поддержание достаточной потребности в витаминах:

- *аскорбиновая кислота или витамин С* необходим для поддержания стойкости капилляров и кровеносных сосудов, стимулирования защитных сил организма и укреплении иммунной системы организма;

- *витамин РР, ниацин, никотиновая кислота (витамин В<sub>3</sub>)* – характерен тем, что участвует в окислительных реакциях организмов, оказывает влияние на процессы обмена холестерина в кровеносной системе, микроциркуляции и оказывает дезинтоксикационное действие;

- *пантотенат кальция (витамин B<sub>5</sub>)* – оказывает воздействие на создание антител, влияет на репаративные процессы слизистой оболочки, стимулирование перистальтики кишечника, усвоение других витаминов;

- *токоферол (витамин E)* - принимает участие в процессе синтеза эритроцитов, тканевом дыхании, влияет на нормализацию свертываемости крови, замедление синтеза бляшек из холестерина; укрепляет иммунную систему;

- *пиридоксин (витамин B<sub>6</sub>)* – принимает участие в обмене аминокислот, поддерживает гормональный и иммунный статус человека.

- *тиамин (витамин B<sub>1</sub>)* – оказывает влияние на обмен углеводов и энергетический обмен в нервной системе и мышцах, влияет на улучшение циркуляции кровеносной системы;

- *рибофлавин (витамин B<sub>2</sub>)* - положительно воздействует на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, усиливает обменные процессы в организме, участвует в метаболизме белков, жиров и углеводов;

- *ретинол (витамин A)* – принимает участие в окислительно-восстановительных процессах организма, регулирует синтез белков;

- *фолиевая кислота (витамин B<sub>9</sub>)* – участвует в процессах окислительно-восстановительного генеза, регулировании деятельности органов кровеносной системы, оказывая антианемическое действие;

- *биотин (витамин H)* – это активатор роста полезной микробной флоры, оказывает влияние на синтез жиров, гликогена и аминокислот;

- *коле-кальциферол (витамин D<sub>3</sub>)* – оказывает регулирующее действие на стимулирование процессов всасывания из кишечника кальция, фосфатов и магния и поступление их в костную ткань и зубы;

- *цианокобаламин (витамин B<sub>12</sub>)* – влияет на синтез аминокислот, на повышение метаболической активности организма, необходимого для нормальной работы кровеносной системы.

*Антибактериальный ополаскиватель для полости рта «Здоровье десен» (СПЛАТ, г. Москва) (рисунок 2.4).* В его состав входят: экстракт

цветов шиповника, обладающий противовоспалительным и антибактериальным эффектом; экстракт цветов клевера лугового и ферментированный экстракт граната, обладающие кровоостанавливающими, вяжущими и бактерицидными свойствами; экстракты корней бадана и гибискуса, которые оказывают противовоспалительное действие на ткани пародонта; BIO Sp. White Mouthwash – инновационный комплекс, в состав которого входит фермент бромелайн и лизаты бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium adolescentis*), поддерживающий местный иммунитет.



Рисунок 2.4 - Антибактериальный ополаскиватель для полости рта «Здоровье десен» (СПЛАТ, г. Москва)

Входящие в состав экстракт софоры японской и стабилизированный витамин С проявляют антиоксидантные свойства, защищают от свободных радикалов.

### **2.3 Технология получения геля для дёсен, модифицированного пробиотиком «Бифилиз»**

Разработка состава и изучение свойств геля для дёсен, модифицированного пробиотиком проводили на кафедре пропедевтической стоматологии и кафедре фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, БУЗ ВОКБ №1.

Для приготовления модифицированного геля, отвешивали на электронных весах 0,5 г сухого лиофилизированного порошка «Бифилиз», помещали в ступку, растирали до однородности с 0,5 г геля «Асепта с прополисом». Далее вносили в ступку 2,0 г геля «Асепта с прополисом» и продолжали растирать до однородности. Получали гомогенную однородную мазь светло-желтого цвета с запахом прополиса и молочнокислых бактерий.

### **2.4 Проведение контроля качества изготовленного геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз» по фармацевтико-технологическим испытаниям**

Контроль качества изготовленного геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз» по фармацевтико-технологическим испытаниям проводили согласно общей фармакопейной статье (ОФС) 1.4.1.0008.18 (ГФ XIV издания) на кафедре фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Испытания проводили после окончания технологического процесса, а также в течение 1 месяца хранения в условиях бытового холодильного устройства. Гели – это мази, в состав которых входят гелеобразователи не только природного, но и синтетического происхождения, используемые для основы; они имеют упругую, пластичную консистенцию, благодаря чему могут не изменять форму. Проведены исследования органолептических и

физико-химических показателей в процессе изготовления и хранения, на основе которых установлены регламентируемые показатели качества.

#### Проведения контроля упаковки.

Упаковка нужна для сохранения стабильной лекарственной формы и для удобного использования средства. Контролирование качественных характеристик упаковки проводят оценку целостности упаковки, а также соответствие физико–химических свойств лекарственных средств, входящих в состав препарата.

#### Контроль внешнего вида.

В фармакопейной статье (номенклатурной документации норм) описан внешний вид и необходимые органолептические свойства препарата. Показатели цвета и запаха геля зависят от включенных в его состав основы и необходимых веществ. Гель должен быть однородной консистенции, не иметь неприятного запаха, обладать стабильными физическими свойствами, такими как агрегация частиц, фазовое расслоение и коагуляция.

#### Определение однородности модифицированного геля.

Согласно общей фармакопейной статье «Мази» использование «Метода определения размера частиц лекарственных веществ в мазях» применяется для выявления размера и распределения частиц, так как известно, что фармакологический эффект обусловлен дисперсностью лекарственного препарата. Доказано, что более активными являются мази, в состав которых входят вещества в растворенном или мелкодисперсном состоянии. Проконтролировать значения технологических операций в данной общей фармакопейной статье возможно с помощью визуализации внешнего состояния изучаемой мази, а также с применением наиболее современных методов исследования.

Проводили следующую методику: брали пробу геля, модифицированного пробиотиком (масса 5 г). Из нее отбирали навеску 0,05 г, которую и перемещали предметное стекло (использовали необработанную сторону). Затем, стекло с гелем переносили на водяную баню для

расплавления основы, добавляли 1 каплю раствора метиленового синего и смешивали. Закрывали стеклом, которое фиксировали, проводили изучение сегментов, которые были образованы диагоналями квадрата. Проводили измерение размера частиц с помощью окулярного микрометра, увеличение окуляра которого составляло 15х6, а объектива 8х. Один препарат исследовали пять раз для определения средней пробы.

#### Определение подлинности препарата.

Подлинность веществ, входящих в состав геля, модифицированного пробиотиком проводили для исключения получения ошибок и фальсификаций при их приготовлении. Гель в качестве модифицированного вещества содержит пробиотик, в состав которого входят живые бифидобактерии *Bifidobacterium bifidum* и лизоцима гидрохлорид, первичная структура которого состоит из одной полипептидной цепи, включающей 129 аминокислотных остатка. Оптимальной реакцией, которая используется для распознавания и определения количества  $\alpha$ -аминокислот, является их взаимосвязь с генцианвиолетом, которая сопровождается образованием вещества, окрашенного в фиолетовый цвет (пурпура Руэмана).

Методика: к 0,1 г геля добавляли 5 капель водного 1% раствора нингидрина и кипятили. Образовывалось сине-фиолетового окрашивание. Подлинность бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum* согласно ОФС.1.7.1.0003.15 «Бифидосодержащие пробиотики» подтвердить можно такими методами, как: микроскопический - окраска мазков с использованием метода Грама; культурально-морфологический - проводится описание вида колоний, которые выросли на специальных питательных средах; и/или бактериологический, который характеризуется специфической биологической активностью.

Проведение окрашивания - метод Грама: все микроорганизмы имеют способность к окрашиванию при помощи трифенилметановых красителей с йодом и делятся на две группы: микроорганизмы, которые имеют в клетках комплекс, образуемый генцианвиолетом и йодом; он имеет свойство к

удержанию при обработке спиртом - это грамположительные микроорганизмы; микроорганизмы, которые не обладают способностью к удерживанию комплекса и они обесцвечиваются при обработке спиртом, при этом происходит приобретение ими цвета из дополнительного красителя. Способность и неспособность клеток удерживать комплекс генцианвиолета с йодом связывают с различным химическим составом и структурой клеточной стенки бактерий – грамотрицательные микроорганизмы.

Проведение метода окрашивания: проводили фиксирование мазка, на который клали фильтровальную бумагу, пропитанную красителем генцианвиолетом (бумажка Синева); наливали 2-3 капли воды на 1-2 минуты. Снимали бумажку, сливали краситель и, не промывая водой, наливали раствор Люголя на 1 минуту. Сливали раствор Люголя, промывая водой, на мазок наливали спирт на 30-60 секунд; покачивали стекло до момента отхождения фиолетовых струек красителя. Сливали спирт и тщательно промывали препарат водой и докрашивали мазок фуксином Пфейффера, в течение 1-й минуты; сливали краситель, промывали водой и высушивали, используя фильтровальную бумагу. Окрашивание основным красителем в темно-фиолетовый цвет происходило у грамположительных бактерий, в то время как грамотрицательные бактерии с помощью дополнительного красителя приобретали розовый или красный цвет.

#### Методика определения меры кислотности (рН).

Определение меры кислотности (рН) является контролем стабильности лекарственных средств и основой для установления времени хранения. Сдвиг меры кислотности, то есть рН обуславливает изменение физико-химических свойств лекарственного вещества. Основа геля не должна оказывать раздражающего и сенсibiliзирующего действия, то есть должна быть индифферентной в фармакологическом отношении; необходимо наличие свойства сохранения первоначального значения рН кожи (3 - 4) или слизистой оболочки ротовой полости.



### Методика определения кислотного и перекисного числа.

Определение химической стабильности действующего вещества проводят путем оценки продуктов разложения; исследование стабильности основы средства оценивают на основании изучения процессов гидролиза и окисления, путем изучения показателей кислотного, перекисного и йодного чисел. Наиболее известными химическими процессами, приводящие к изменению стабильности изучаемой мази, считают реакции гидролиза и окисления. Так, жиры подвергаются реакции гидролиза, если в составе мази содержится вода. В результате реакции наблюдается образование свободных жирных кислот, которые повышают кислотность мази. При реакции деструкции основ, образуются альдегиды и кетоны, придающие мази прогорклый запах. При этом активные частицы, которые образуются в результате этого процесса приводят к процессу распада лекарственных составляющих мази. Данное исследование необходимо для выявления продолжительности срока годности при соблюдении необходимых правил условий хранения. Исследование стабильности модифицированного геля было проведено на основании измерения кислотного и перекисного числа в течение 3 недель.

### **2.5 Методика проведения экспозиции геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»**

Зубодесневые капшы на верхнюю и нижнюю челюсть изготавливали из силиконового материала «Одонтосил 60» с резервуарами для геля. Модифицированный гель вносили в зубодесневую силиконовую капшу. Продолжительность экспозиции геля составляла 30 - 40 минут. Длительность терапии составляла 14 дней (рисунок 2.5 (а, б)).



а

б

Рисунок 2.5 – а) Зубодесневые каппы на верхнюю и нижнюю челюсть из силиконового материала «Одонтосил 60» с резервуарами для модифицированного геля; б) Аппликация геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» в зубодесневых каппах

Перед терапией у всех больных проводили оценку аллергологического анамнеза. Критерием исключения явились пациенты с аллергической реакцией на продукты пчеловодства.

## 2.6 Клиническая характеристика больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом

В стоматологической клинике на базе ВГМУ им. Н.Н. Бурденко было обследовано 75 пациентов (студентов) в возрасте 18 - 20 лет. Из них, 39 (52%) - пациенты мужского пола, 36 (48%) - женского. 15 исследуемых были здоровыми, а 60 пациентов - с хроническим катаральным гингивитом легкой и средней степени тяжести (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Характеристика пациентов

Признаки	Число пациентов	
Всего пациентов	75	100%
Мужчины (18-20 лет)	39	52%
Женщины (18-20 лет)	36	48%

У больных были выявлены плохая гигиена ротовой полости, стресс перед сдачей промежуточной аттестации в ВУЗе, заболевания органов пищеварения, среди которых встречались хронические гастриты различного генеза. Перечисленные этиологические факторы несомненно были причиной, способствующей к снижению защитно-приспособительных механизмов десны.

Всем пациентам был поставлен диагноз по классификации ВОЗ - хронический генерализованный катаральный гингивит, по МКБ 10 - хронический гингивит (K05.10 – простой маргинальный хронический гингивит). Им провели удаление зубных отложений с помощью ультразвукового скейлера, санацию полости рта и удаление дефектов пломб. Пациентам было рекомендовано использовать мануальную зубную щетку с щетиной средней жесткости и зубную пасту для профилактики заболеваний пародонта.

Пациенты были разделены на три группы:

1-я группа – 20 человек, которым назначали аппликации бутадионовой мази 1 раз в день, в течение 14 дней;

2-я группа – 20 человек, которым назначали аппликации геля для дёсен «Асепта с прополисом» ежедневно, в течение 14 дней;

3-я группа – 20 человек, которым назначали аппликации геля для дёсен «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 дёсен» («SPLAT», г. Москва), который использовали для очищения поверхностей зубов и массажа дёсен с помощью ирригатора 2 раза в день в течение 20 дней; проводили беседу с исследуемыми с целью повышения комплаентности к лечению и соблюдению гигиены полости рта.

Для анализа проведенных иммунологических и микробиологических исследований была сформирована контрольная группа, не страдающих хроническим генерализованным катаральным гингивитом - 15 человек.

## **2.7 Методика проведения токсикологического экспериментального исследования синбиотика «Бифистим» и геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» на животных**

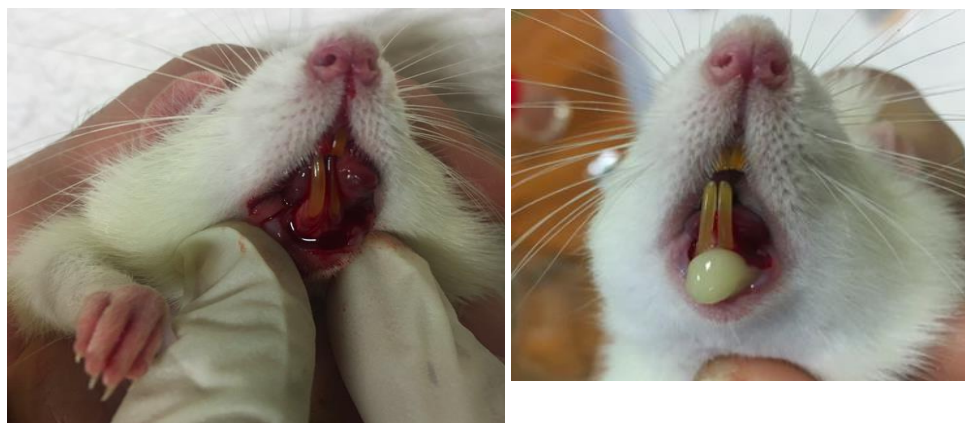
Токсикологическое экспериментальное исследование проводили на базе НИИ ЭБМ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко на 40 лабораторных половозрелых белых крысах линии Wistar, вес тела которых составлял  $200 \pm 5$  г. Животные были распределены на три группы (таблица 2.2). Под внутримышечным наркозом (золетил - 100 0,2 мл) наносили резаную рану на слизистой оболочке внутренней поверхности нижней губы длиной 0,5 см (рисунок 2.6, а, б). Животным 3-й группы ежедневно, в течение 1 месяца внутрижелудочно вводили суспензию 500 мг/кг.

Работа одобрена Этическим комиссией ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (протокол № 7 от 27 ноября 2017 г). Изучали динамику течения раневого процесса, проводя осмотр нижней губы на этапах дифференцированного лечения (рисунок 2.7).

Через 7 и 14 суток после нанесения резаной раны по 5 крыс из каждой группы выводили из эксперимента путем передозировки эфира. После забора материала и фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине проводилась заливка в парафин согласно стандартной процедуре пробоподготовки и изготавливали гистологические микропрепараты.

Таблица 2.2 - Объем экспериментальных исследований

Исследуемая группа	Методика	Названия исследований	Количество исследуемых животных (n=40)
Группа контроля	под внутримышечным наркозом (золетил -100 0,2 мл) наносили резаную рану на слизистой оболочке нижней губы длиной 0,5 см	гистологическое исследование биоматериала на месте раны через 7, 14 суток; изучение веса внутренних органов и их весовых коэффициентов, общий анализ крови, гистологическое исследование внутренних органов через 7, 14 суток и через 1 месяц	15
Группа 2	под внутримышечным наркозом (золетил -100 0,2 мл) наносили резаную рану на слизистой оболочке нижней губы длиной 0,5 см; нанесение на рану - гель «Асепта с прополисом»	гистологическое исследование биоматериала на месте раны через 7, 14 суток	10
Группа 3	под внутримышечным наркозом (золетил -100 0,2 мл) наносили резаную рану на слизистой оболочке нижней губы длиной 0,5 см; нанесение на рану - гель «Асепта с прополисом», модифицированный пробиотиком «Бифилиз»; ежедневное внутрижелудочное введение суспензии синбиотика «Бифистим»	гистологическое исследование биоматериала на месте раны через 7, 14 суток; изучение веса внутренних органов и их весовых коэффициентов, общий анализ крови, гистологическое исследование внутренних органов через 7, 14 суток и через 1 месяц	15

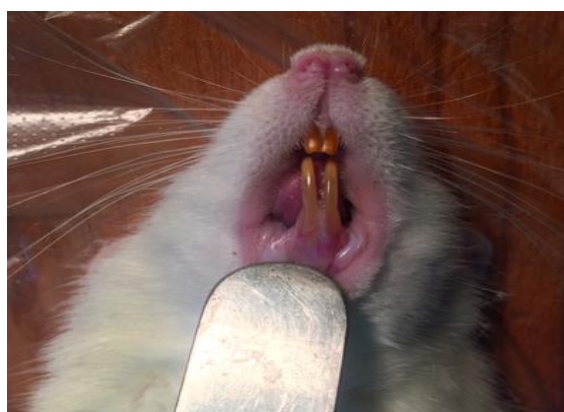


а

б

Рисунок 2.6 (а, б) – а) нанесение резаной линейной раны (0,5) см на слизистой оболочке внутренней поверхности нижней губы; б) нанесение лечебного геля на слизистую оболочку внутренней поверхности нижней губы после нанесения резаной раны.

Рисунок 2.7 - Осмотр слизистой оболочки внутренней поверхности нижней губы на этапах дифференцированного лечения.



Также, через 7, 14 суток и через 1 месяц проводили морфологический анализ состояния внутренних органов животных 1-й и 3-й группы с помощью обзорного окрашивания гематоксилином и эозином. Анализ структур внутренних органов особей (печени, левой и правой почек, легкого, сердца и тонкого кишечника) проводили с использованием методик окрашивания гематоксилином и эозином, ГОФП (гематоксилин-основной фуксин-пикриновая кислота), комбинированной методики ШИК-реакция и альциановый синий. Планиметрический анализ раневого участка слизистой оболочки нижней губы осуществлялся на поле зрения с использованием

объектива x20. Для подсчетов при имеющейся возможности использовали 60 полей зрения на аппарате с программным обеспечением с возможностью документирования. Был использован исследовательский микроскоп ZEISS Axio Imager.A2 (Carl Zeiss Microscopy, Германия). Полученные изображения документировали с помощью цветной камеры для светлорольной микроскопии (Camera AxioCam 506 color).

### **2.7.1 Методика проведения анализа весовых коэффициентов внутренних органов белых крыс**

Анализировали вес внутренних органов особей, используя весы (торсионные) и проводили изучение их весовых коэффициентов:

(2.1)

$$K=A/B$$

*где, K - весовой коэффициент внутреннего органа особи,  
A- вес внутреннего органа особи (г), B- вес тела особи (г).*

### **2.7.2 Методика общего анализа крови у белых крыс**

Забор крови у белых крыс осуществляли из хвостовой вены и исследовались значения периферической крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, ретикулоциты, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов) в установленные дни эксперимента. Перед забором крови хвост опускали в теплую воду +37,5°C, затем сдавливали вену у корня хвоста и производили забор крови с помощью шприца с очень тонкой иглой. Значения анализировали и статистически обрабатывали.

## **2.8 Методы клинического обследования**

Методы клинического обследования разделяли на субъективные, включающие: паспортные данные, анализ предъявляемых жалоб, изучение анамнеза жизни и анамнеза заболеваний; объективные, включающие

проведение осмотра, пальпацию мягких тканей, перкуссию, зондирование и проведение температурной пробы. В результате выясняли, имелись ли у пациентов вредности профессионального характера, вредные привычки, неправильное питание; изучали аллергологический анамнез, наследственность, перенесенные и сопутствующие заболевания. При сборе анамнеза заболевания отмечали время, когда впервые было отмечено проявление первых симптомов заболевания. Со слов больного фиксировали, проводилось ли ранее лечение данного заболевания, отмечали его характер, объем и полученный результат. Отмечали, проводил ли пациент правильный уход за ротовой полостью, уточняли время проведения последней профессиональной гигиены ротовой полости. Пациентов обучали методике чистки зубов для наиболее эффективного удаления мягкого зубного налета. Методику очищения поверхности зубов демонстрировали на фантомных моделях. Каждому пациенту были рекомендованы индивидуальные средства гигиены ротовой полости. Комплекс гигиенических средств назначали каждому исследуемого индивидуально и состоял из лечебно-профилактической пасты, зубной щетки со средней щетиной, флоссов, ополаскивателя для ротовой полости. Обучение навыкам гигиены ротовой полости проводили с целью профилактики возникновения воспалительных заболеваний пародонта. Проводили контролируемую чистку зубов, которую исследуемый проводил самостоятельно в присутствии врача-стоматолога в стоматологическом кабинете для корректировки недостатков техники чистки поверхностей зубов.

### **2.8.1 Методики проведения индексной оценки состояния тканей ротовой полости**

Оценка гигиенического состояния ротовой полости у пациентов анализировали по проведению индекса гигиены полости рта (РНР) (Podshadley, Haley, 1968), применяемый для обнаружения зубного налета на



поверхностях зубов; клиническое состояние пародонта определяли на основании РМА; степень кровоточивости десневой бороздки при зондировании оценивали с помощью индекса Muhlleman H., Son S., 1971. Оценку значений изучаемых индексов проводили до, а также спустя 14 дней, 30 дней, 6 месяцев после процедуры лечения.

### **2.8.1.1 Методика изучения индексной оценки гигиены ротовой полости (РНР) (Podshadley, Haley, 1968)**

Изучение наличия налета на зубных поверхностях у больных трех групп проводили с использованием индекса эффективности гигиены ротовой полости – РНР. Для объективной визуализации налета было проведено окрашивание вестибулярных поверхностей таких зубов, как 1.6, 2.6, 1.1, 3.1 и язычных поверхностей 3.6, 4.6 зубов (рисунок 2.8). Если зуб, который должен был быть окрашен по индексу был удален, то проводили осмотр соседнего зуба. Зубы, покрытые искусственными коронками исследовали, как естественные зубы. Поверхность изучаемого зуба делили на 5 разделов: боковой правый и левый, срединный, срединно-окклюзионный, срединно-пришеечный; далее отмечали код зубного налета для каждого раздела. Оценивание индекса эффективности гигиены полости рта проводили по баллам: отсутствие окраски - 0; есть окрашивание - 1.



Рисунок 2.8 - Определение индекса эффективности гигиены ротовой полости

Затем суммировали значения для каждого обследованного зуба; далее суммировали значения обследованных зубов и разделяли это значение на их количество.

(2.2)

$$RHR = \frac{\text{суммированные значения полученных кодов}}{\text{количество обследованных зубов}}$$

Результаты описывали по оценочным критериям, отраженным в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Оценочные критерии индекса РНР

<i>Оценка индекса</i>	<i>Уровень гигиены ротовой полости у пациента</i>
0	Отличного уровня
0,1 - 0,6	Хорошего уровня
0,7 – 1,6	Удовлетворительного уровня
более 1,7	Неудовлетворительного уровня

### **2.8.1.2 Методика изучения состояния тканей пародонта на основании папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса**

Изучали состояние тканей пародонта на основании изучения папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА). Окрашивали вестибулярную поверхность десневого края верхней и нижней челюстей с помощью раствора Шиллера-Писарева, изучали область десневого сосочка, маргинальной и альвеолярной десны (рисунок 2.9). Анализ оценки поверхности десневого края проводили по критериям: 0 – отсутствие воспаления; 1 – наличие воспаления сосочка десны; 2 – воспаление сосочка десны и маргинальной десны; 3 – выявление воспаления сосочка десны, маргинальной (свободной) и альвеолярной (прикрепленной) десны.

Проводили расчет полученных значений изучаемого индекса:

(2.3)

$$PMA (\%) = \frac{\text{сумма полученных значений}}{\text{сумма исследуемых зубов}} \times 100\%$$

Полученные значения анализировали на основании оценочных критериев, что отмечено в таблице 2.4.



Рисунок 2.9 - Методика выявления воспаления десны путем ее окрашивания раствором Шиллера-Писарева

Таблица 2.4 - Полученные значения папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса

Показатель полученных значений	Степень гингивита
менее 30%	Легкая
значения от 31 до 60%	Средняя
значения от 61% и выше	Тяжелая

### 2.8.1.3 Индекс кровоточивости десневой борозды (Muhleman H., Son S., 1971)

Изучение степени кровоточивости десен проводили в области зубов 16, 1.2, 2.4, 4.4, 3.2, 3.6 (рисунок 2.10). Критериями проводимой оценки зондирования десневой борозды являлись следующие значения: значение 0 – отсутствие кровоточивости при проведении зондирования; I степень – при зондировании десневой борозды происходило точечное кровоизлияние не раньше, чем через 30 секунд; II степень – при зондировании появлялось пятно в пределах 30 секунд; III степень – кровоизлияние появляется сразу после зондирования. Критерии проведенной оценки индекса: 0,1-1,0 –

отмечали легкое воспаление; 1,1-2 – отмечали среднее воспаление; 2,1- 3 – отмечали тяжелую степень воспаления.



Рисунок 2.10 - Проведение методики зондирования десневой борозды

## **2.9 Иммунологические методы исследования пациентов**

Исследования общего и местного иммунитета проводились на базе БУЗ ВОКБ № 1. Были исследованы: лейкограмма; значения клеточного иммунитета (определение процента (%) фагоцитирующих нейтрофилов и фагоцитарного числа); субпопуляции лимфоцитов - CD3+, CD4+, CD8+, CD19+; количество иммуноглобулинов А, G и М и неспецифического иммуноглобулина Е в сыворотке крови; количество иммуноглобулинов А, G и s-A и лизоцима в слюне.

### **2.9.1 Методика изучения лейкограммы и клеточного иммунитета.**

#### **2.9.1.1 Исследование лейкограммы**

Материалом для проведения данного исследования послужила венозная кровь больных. Для анализа был применен автоматизированный гематологический аппарат - анализатор ABX MICROS 60-OT, это препятствует получению даже минимальных ошибок при расчете значений общего анализа крови (таблица 2.5) (рисунок 2.11).

Таблица 2.5. - Исследуемые показатели периферической крови

Показатели	Пол	Ед. изм-я	Характеристика
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$		(4,0-9,0) $\times 10^9/\text{л}$	Отвечают за определение и уничтожение чужеродных элементов (антигенов)
Лимфоциты, %	-	19-37%	Обеспечение гуморального иммунитета (образование антител), клеточного иммунитета
Моноциты, %	-	3-11%	Клетки иммунной системы, регулирующие иммунный ответ
Эозинофилы, %	-	0,5-5%	Клетки иммунной системы, которые регулируют сосудисто-инфильтративную фазу воспаления
Базофилы, %	-	0-1%	Клетки иммунной системы, которые участвуют в формировании очага воспалительного процесса, секретируя гистамин, серотонин и др. медиаторы
Сегментоядерные нейтрофилы, %	-	47-73%	Клетки иммунной системы, участвующие в воспалительных процессах, уничтожают чужеродные клетки путем фагоцитоза
Палочкоядерные нейтрофилы, %	-	1-6%	Клетки иммунной системы, участвующие в воспалительном процессе, уничтожающие чужеродные клетки путем фагоцитоза
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %			Распознают, связывают на своей поверхности, поглощают и переваривают чужеродные клетки. Обеспечивают защиту организма от инфекции.
Показатель дегенерации нейтрофилов, баллы			Определяет эндогенную интоксикацию организма
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	М Ж	2-10 мм/ч 2-15 мм/ч	Определяет реологические свойства плазмы крови. Наблюдается увеличение показателя при воспалительных процессах в организме.



Рисунок 2.11 - Гематологический автоматизированный аппарат, который используется для проведения диагностики in-vitro на основании образцов цельной крови – анализатор ABX MICROS 60-OT.

### **2.9.1.2 Методика определения фагоцитарной активности лейкоцитов в сыворотке крови**

Изучение фагоцитарной активности лейкоцитов проводили по их способности поглощения инертных частиц. Были использованы меламиноформальдегидные латексы, имеющие размер 1,5 мкм (г. Москва). В течение трех раз проводили отмывание латексов в физиологическом растворе при температуре 37°C, в течении 10 минут и ресуспендировали, используя раствор Хенкса. Количество латексов просчитывали в камере Горяева. Затем изучали количество латексов на фотоэлектроколориметре (длина волны 570 нм). Оптическая плотность латексов с концентрацией в 60 тыс/мкл должна была соответствовать 2,1-2,2 ед. Окраску мазков проводили по Романовскому- Гимзе. В пробирки наливали 0,1 мл клеточной суспензии и 0,1 мл взвеси частиц латексов. Осторожно взбалтывали пробирки для перемешивания компонентов. Пробирки перемещали в термостатированный аппарат на 28-30 минут при 36-37°C. Через 28-30 мин в пробирки прибавляли 5 мл раствора Хенкса и проводили центрифугирование 10 минут при 1400 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли и из полученного осадка приготавливали мазки на предметных стёклах. Мазки высушивали на воздухе, проводили фиксацию 96% этиловым спиртом (10 минут) и проводили окрашивание. Время окрашивания мазков составляла 46-49 мин. После окраски мазки их смотрели под микроскопом в иммерсионной системе для подсчета значений фагоцитоза: фагоцитарный индекс - процент клеток, вступивших в процесс фагоцитоза, от общего их количества; фагоцитарное число - количество частиц латекса, находящееся внутриклеточно. В норме у здоровых людей показатель процента фагоцитоза составляет 60 – 80%, а фагоцитарное число 6 – 12 у.е.

### 2.9.1.3 Определение субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) с использованием методики проточной цитометрии

Оценку поверхностных маркеров и принадлежности клеток к популяциям определяли на основании методики иммунофенотипирования клеток, основанной на реакции антиген – антитело, которую используют для анализа специфических типов клеток в образцах крови, костного мозга, лимфатических узлов и других тканей организма пациента. К антителам, которые реагируют со специфическими антигенами клеток, присоединяется флюоресцентная метка, обнаруживаемая с помощью проточного цитофлюориметра или люминесцентного микроскопа (рисунок 2.12).



а

б

Рисунок 2.12 - Определение совокупности поверхностных маркеров и принадлежности клеток к той или иной популяции, проводимая с помощью проточного цитофлюориметра (а) с компьютером для анализа полученных данных (б)

Основу методики проточной цитометрии составляет измерение параметров каждой клетки. Суспензию предварительно окрашивали мечеными моноклональными антителами клеток, а затем под высоким давлением прогоняли через проточную ячейку, где она подвергалась пересечению лучом лазера. Чувствительные датчики, расположенные у проточной ячейки, фиксировали процесс рассеивания света на каждой клетке. Это позволяло установить ее размеры, характер клеточных включений и гранулярность клетки.

Проводили регистрацию излучения флюоресцентных клеток, которые имеют определенную для каждого флюорохрома длину волны. В проточном цитофлюориметре со светом происходило преобразование в электрические сигналы, они проходили обработку, что влияло на определение количественной величины измеряемых параметров. Полученные значения переводили в компьютер и выводили на дисплей для анализа. Происходило получение информации о нескольких антигенах на поверхности клеток. Исследование основано на способности специфических моноклональных антител связываться с антигенными детерминантами, экспрессированными лейкоцитами. Моноклональные антитела специфически связываются с маркерной молекулой и обозначаются символом CD (Cluster Designation).

#### Методика

В тест-пробирку вводили по 20 мкл специфических конъюгированных антител ЮTest, в каждую контрольную пробирку – 20 мкл изотопического контроля. Затем вводили по 100 мкл образца. Встряхивали пробирки на Vortex, инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре (24°C) в темном месте. Проводили лизис эритроцитов, центрифугировали в течение 5 минут при температуре 150° С. Удаляли супернатант аспирацией и ресуспендировали осадок 1-м мл раствора для фиксации, который содержал 0,1% формальдегида. Проба изучалась на проточном цитофлюориметре фирмы «Becton Coulter».

#### **2.9.1.4 Количественное определение содержания иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА)**

Для количественного определения содержания иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа использовали непрямую методику, дающую более точные результаты. В иммуноферментном анализе выделяют три стадии:



1) антигены фиксировали и связывали на поверхности лунки с немеченым антителом; в лунки вносили биоматериал, через 30 минут добавляли антитела, через 1,5-2 часа образовался иммунный комплекс; не связавшиеся антитела удаляли, используя специальный раствор;

2) на втором этапе к иммунному комплексу добавляли меченные антитела; в течение 30 минут меченые антитела скрепляли с немечеными с образованием нового комплекса, который состоял из 2-х антител и антигена;

3) на третьем этапе вносили фермент, происходило преобразование за 30 минут в окрашенную субстанцию; посредством колориметрии вычисляли концентрацию окрашенной части (таблица 2.6).

Таблица 2.6. - Анализируемые гуморальные показатели периферической крови у исследуемых пациентов

Иммуноглобулин А, г/л	IgA	Принимают участие в местном иммунном ответе
Иммуноглобулин G, г/л	IgG	Принимают участие в обеспечении вторичного иммунного ответ
Иммуноглобулин М, г/л	IgM	Принимают участие в синтезе при первичном иммунном ответе

## 2.9.2 Изучение показателей местного иммунитета

### в слюне и смыве из полости рта

Иммуноглобулины определяли в смешанной нестимулированной слюне, которую собирали до еды. За 1 час до забора слюны полость рта ополаскивали дистиллированной водой в течение двух минут. Слюну собирали в пробирку из пластмассы в количестве 1 мл, подвергали центрифугированию в течении 10 минут при 20°C для удаления посторонних примесей, над осадочную жидкость помещали в пробирку и хранили до постановки реакции при минус 20°C.

### 2.9.2.1 Изучение иммуноглобулинов в полости рта

Оценка количества s-IgA, IgA, IgG была проведена на основании методики радиальной иммунодиффузии в геле (по методике Манчине), основанная на проведении реакции образования нерастворимого комплекса иммуноглобулина со специфическими антителами в слое агара. Для данного метода использовали набор «Диагностикум для определения иммуноглобулинов G, A и секреторного IgA» (ФГБУ «ГНЦ Институт Иммунологии» ФМБА России). Норма s-IgA, IgA, IgG в слюне человека представлена в таблице 2.7.

Таблица 2.7. - Пределы колебаний показателей иммуноглобулинов у взрослых здоровых людей

Иммуноглобулины в полости рта	Уровень (норма) иммуноглобулинов (мг/л)
s-IgA	370-670 мг/л
IgA	200-1000 мг/л
Ig G	76-101 мг/л

### 2.9.2.2 Методика изучения содержания лизоцима в слюне

Анализировали содержание лизоцима по методу О.В. Бухарина, основанного на способности лизоцима лизировать микрококк *M. Lysodecteicticus* (штамм 2665 ГКИ им. Л.А. Тарасевича) на жидких или питательных средах. Выращивание культуры происходило в течение 1 суток, использовали мясопептонный агар при температуре 36-38°C; далее проводили смыв культуры фосфатным буфером, проводили фильтрацию и стандартизацию на электрофотоколориметре. Оптическая плотность культуры составляла 0,6–0,7 усл.ед. Готовили фосфатный буфер 1/15 М с pH - 6,2, перемешивали 18 частей 0,15М  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и 1 часть 0,15 М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . В первую пробирку вводили 0,1 мл разведенной к 1:20 слюны и 1 мл взвеси культуры. Во вторую пробирку вводили 0,1 мл фосфатного буфера с добавлением 1,0 мл взвеси микрококка. Первую и контрольную пробирки

инкубировали в течение 30 мин в термостате при 36-27°C. Проводили измерение оптической плотности на электрофотокolorиметре. Измерение проводили три раза с определением среднего значения поглощения. Для анализа результатов использовали таблицу Урбаха (Урбах В.Ю.,1963) и изучали количество лизоцима в мкг/мл в секретах. В норме количественное содержание лизоцима в слюне отмечается, как 225,6-238 мкг/мл.

## **2.10 Бактериологический метод исследования**

Бактериологическое исследование проводили в ВГУЗ ОКБ №1 по методике, принятой приказом № 535 Министерства здравоохранения СССР от 22 апреля 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждениях» пациентам 3-х групп. Больных, которые принимали в период проведения исследования препараты антибактериального ряда, не включали. До проведения терапевтического лечения проводили плановую санацию рта всем пациентам. Проводили учет всех видов микроорганизмов полости рта, которые произвели рост на питательных средах до терапии, а также через 14 и 30 суток после ее проведения. Утром, до приема пищи, брали мазок с помощью стерильного ватного тампона со слизистой оболочки ротовой полости (щеки, небо). Материал транспортировали в течение 3-4 часов при температуре 5°C в специализированных пробирках, которые содержали транспортную среду. Далее проводили посев на среду Сабуро, Эндо, 2% кровяной агар, среду обогащения – 1% глюкозный бульон, среду контроля стерильности и 1% солевой бульон. На плотные питательные среды посев высевали штриховым образом на 1/2 площади чашки - первый сектор. Проводили обжиг петли и проводили ей по радиусу 5 см на высеянной половине и проводили засев 1/4 чашки - второй сектор. Проводили обжиг петли и проводили по радиусу второго сектора, высевали остальную часть

третьего сектора. После этого, чашку ставили в термостат при 36° С на 19-20 часов. Проводили подсчет числа бактерий в 1 мл, используя таблицу подсчета. Идентификация полученных культур микроорганизмов была проведена по принятой методике (рисунок 2.13).

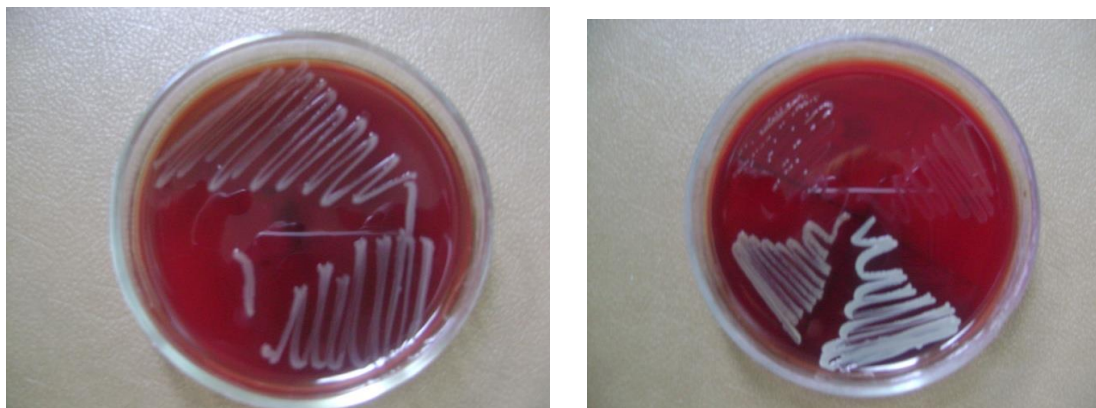


Рисунок 2.13. - Идентификация выделенных культур микробов на кровяном агаре

Далее, была проведена идентификация микробов (таблица 2.8).

Таблица 2.8 - Идентификация выделенных культур в исследуемом материале

Число м.т. в 1мл	Число колоний в каждом секторе		
	1	2	3
$<10^3$	-	-	-
$10^3$	1-10	-	-
$10^4$	10-100	-	-
$10^5$	100-1000	-	-
$10^6$	1000 и $> 1000$	1-10	-
$10^7$	Рост сплошной	10-100	1-10

Использовали селективную среду для стафилококков - стафилококковый агар, который выпускается промышленностью. Для идентификации Гр (+) кокков изучали следующие виды стафилококка: *S. aureus*, *S. Epidermidis* и *S. saprophyticus*, при этом была использована реакция плазмокоагуляции и ферментации 1% р-ра маннита в анаэробных условиях. Была проведена дифференциация стрептококков от энтерококков. Было использовано молоко с 0,1% метиленовым синим и мясо-пептонный агар с 1% NaCl. Исследование рода *Streptococcus* проведено на основании оптохинового теста для *Streptococcus pneumoniae*; с помощью бацитроцинового диска для *Streptococcus pyogenes*. С помощью выявленного прироста на питательной среде и морфологии выросших микроорганизмов

определяли род *Neisseria* Neisseriaceae. Кишечные энтеробактерии (*E. coli*) выявляли на основании роста на питательных средах, морфологических признаков и тинкториальным свойствам. Грибы рода *Candida* определяли на основании посева на среду Сабуро. Видовую принадлежность микроорганизмов проводили на селективном агаре для дифференциации грибов *Candida*. Данные, которые получали вводили с помощью специальной программы в компьютер.

## **2.11 Методика проведения информированности и приверженности исследуемых пациентов с заболеваниями пародонта к лечению**

На кафедре пропедевтической стоматологии им Н.Н. Бурденко было проведено анкетирование 60 пациентов с вопросами о комплаентности пациентов к лечению, об информированности к проведению гигиены ротовой полости, для анализа знаний о заболевании. Были выбраны вопросы, оцениваемые в баллах. Если в вопросе было несколько ответов, например, «всегда» или «никогда», то его приравнивали к положительному – «да». Другие относили к отрицательным – «нет». Если полученная сумма баллов была от 0 до 10, то уровень комплаентности считали, как низкий – до 50% положительных ответов; при 11-16 баллов – уровень комплаентности относили к среднему – от 55% до 80% положительных ответов; при 17 - 20 полученных баллах – уровень комплаентности считали высоким - от 85% до 100% положительных ответов.

### **Анкета информированности и приверженности к лечению пациентов с заболеваниями тканей пародонта:**

(отметить галочкой правильный ответ)

ФИО пациента \_\_\_\_\_

1. В настоящее время соблюдаете ли вы указания врача по уходу за ротовой полостью:  
-да;  
- не всегда;

- нет.
- 2. Вы обращаетесь к стоматологу два раза в год для профилактических осмотров:
  - да;
  - нет;
- 3. У Вас есть заболевание пародонта (десен):
  - да;
  - нет.
- 4. Ходили ли Вы на прием к врачу - пародонтологу:
  - да;
  - нет.
- 5. Врачом - пародонтологом были ли предложены средства для домашней гигиены ротовой полости (аппликации, ванночки для полости рта):
  - да;
  - нет;
- 6. Применяете ли Вы назначенные врачом - пародонтологом средства (аппликации, ванночки для полости рта):
  - применяю;
  - не всегда;
  - нет.
- 7. Врач поставил вас в известность об осложнениях при заболевании тканей пародонта, таких как оголение шеек зубов, подвижность зубов, потеря зубов:
  - да;
  - нет.
- 8. Ознакомлены ли Вы с правильной методикой чистки зубов:
  - да;
  - нет.
- 9. Вы владеете информацией, как правильно подбирать зубную щетку:
  - да;
  - нет.
- 10. Пользуетесь ли Вы ирригатором для очищения полости рта, зубов и массажа десен:
  - да;
  - нет.
- 11. Вы владеете информацией, как правильно подбирать зубную пасту:
  - да;
  - нет.
- 12. Вы проводите уход за полостью рта утром и вечером:
  - да;
  - нет.
- 13. Если Вы пропускаете уход за полостью рта утром или вечером Вы компенсируете этот пропуск жевательной резинкой или чисткой полости рта в другое время:
  - да;
  - нет.
- 14. Вы чистите зубы 2-3 минуты:
  - да;
  - нет.
- 15. Пользуетесь ли Вы ополаскивателями или эликсирами для полости рта:
  - да;
  - нет.
- 16. Пользуетесь ли Вы скребками для языка, десневыми массажерами или ершиками:
  - да;
  - нет.
- 17. Пользуетесь ли Вы зубными нитями (флоссами):

- да;

- нет.

18. Соблюдаете ли Вы назначения Вашего стоматолога по улучшению гигиены ротовой полости:

- да;

- не всегда;

- нет.

19. Приходите ли Вы на назначенный прием врача – пародонтолога:

- да;

- нет;

- иногда пропускаю.

20. Курите ли вы?

-да

-нет

## **2.12 Проведение статистической обработки полученных данных в результате исследования**

Статистическое изучение полученных данных, которые были зафиксированы на основании проведенного диссертационного исследования выполняли, используя критерии современной доказательной медицины, которые включали: этап подготовки и проведения проверки полученных данных, которые разделяли на две группы. Далее проводили анализ признаков количественного характера, проверку значений на соответствие нормальному закону, которые были получены, а также межгрупповой сравнительный анализ значений по изучаемым признакам. Для проведения статистической обработки полученных данных был использован пакет прикладных компьютерных программ STATISTICA 13.0 Treal фирмы StatSoft Inc. в системе Windows.

Оценку групп исследуемых животных в сравнительном аспекте проводили по таким признакам, как показатели изучения показателей крови (гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, тромбоциты, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов); температуре и весу экспериментальных животных; по весу исследуемых органов (левая и правая почки, печень и сердце). Статистический анализ значений изучали на основании периодов проводимого исследования: через одну, две недели, а также через один

месяц. Уровень значимости статистической обработки - значение  $p$  принимали за стандартное, которое равнялось 0,05. Сравнимый анализ групп по каждому количественному признаку проводили с помощью теста Манна-Уитни. Изучали и сравнивали полученные признаки в группах экспериментальных животных на всех этапах проводимого исследования. Значения анализировали: если оно удовлетворяло условию  $p > 0,05$ , то нулевая гипотеза об отсутствии различий групп по изучаемому признаку не отклонялась; если полученное значение удовлетворяло условию  $p < 0,05$ , то нулевая гипотеза отклонялась и принимали альтернативную гипотезу о существовании различий групп по изучаемому признаку. Сравнительный анализ нормально распределенных значений в исследуемых группах пациентов проводили с помощью дисперсионного анализа, апостериорной статистики и значений Шеффе. Для проведения анализа не сравнимых групп использовали значения Краскера-Уоллиса и Манна-Уитни. Сравнительный анализ средних показателей для всех групп больных, сравнение количественных значений, полученных до терапии и после ее проведения внутри каждой группы пациентов оценивали с помощью критерия Вилкоксона. После статистической обработки данных, значения вводили в таблицы, указывали количество объектов для каждой из исследуемых групп, среднее арифметическое  $M$ , среднеквадратическое отклонение  $s$  ( $M \pm s$ ), медиану  $Me$ , нижний и верхний квартили  $nk$  и  $vk$  для каждого изучаемого признака –  $Me$  ( $nk$ ,  $vk$ ). Символом (\*) обозначали признаки, которые статистически значительно отличались от сравниваемых значений [18,93].



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Оценка контроля качества геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»

Разработан состав и изучены свойства геля для десен, модифицированного пробиотиком на кафедре пропедевтической стоматологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, кафедре фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Контроль качества изготовленного геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз», по фармацевтико-технологическим испытаниям был проведен согласно общей фармакопейной статье (ОФС) 1.4.1.0008.18 (ГФ XIV издания) на кафедре фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко после окончания технологического процесса, а также в течение 1 месяца хранения в условиях бытового холодильника.

#### Проведения контроля упаковки.

Контроль качества упаковки показал, что гель «Асепта с прополисом» упакован в полимерную трубу с защитной алюминиевой мембраной под навинчивающейся крышкой, что необходимо для обеспечения таких эксплуатационных свойств, как долговечность, устойчивость к атмосферному воздействию, низкая теплопроводность и герметичность. Упаковка в процессе хранения - целостна и не имеет повреждений.

#### Контроль внешнего вида (описание).

Модифицированный пробиотиком гель, был однородным, не содержал вкраплений, не расслаивался, имел бежевый или беловато-серый цвет и специфический запах.

#### Определение однородности геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» (размер частиц).

Для контроля полученных значений технологических исследований, в общую фармакопейную статью «Мази» был включен процесс исследования в

мазях однородности и размера частиц. На основании проведенного исследования, оценивали внешний вид с использованием современных методик. В данном исследовании в геле, модифицированном пробиотиком «Бифилиз» в поле зрения микроскопа наблюдали отсутствие частиц, размер которых превышал 100 мкм.

#### Определение подлинности лекарственных веществ.

Подлинность лекарственных веществ, входящих в состав геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз», определяли для исключения получения ошибок и фальсификаций при его изготовлении. Зафиксировано, что спектр поглощения лизоцима достигал максимального своего значения при длине волны 280 нм. Поглощение лизоцима зафиксировали в диапазоне длин ультрафиолетовых волн, что свидетельствовало о присутствии ароматических фрагментов в аминокислотных остатках (триптофане и тирозине) (рисунок 3.1).

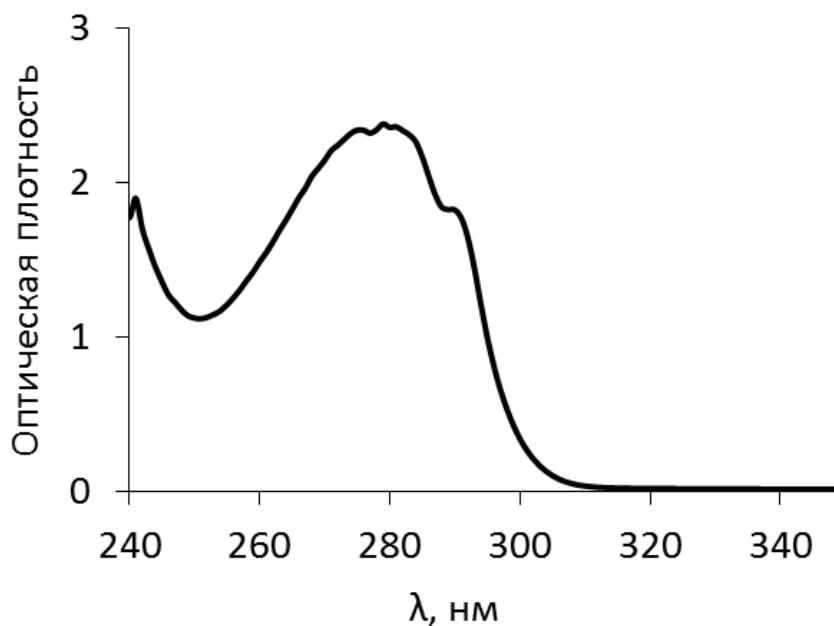


Рисунок 3.1 - Спектр поглощения лизоцима

Подлинность бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum* согласно ОФС.1.7.1.0003.15 «Бифидосодержащие пробиотики» подтверждалось микроскопическим методом - окраска мазков по Граму; культурально-морфологическим методом - описание вида изучаемых колоний, которые произвели рост на питательных средах; и/или бактериологическим методом -

подтверждение специфической биологической активности. Изучалась способность и неспособность клеток удерживать комплекс генцианвиолета с йодом, которая непосредственно связана с химическим составом и структурой клеточной стенки микроорганизмов. В изучаемых препаратах грамположительные бактерии окрашивались красителем в темно-фиолетовый цвет, а грамотрицательные микроорганизмы окрашивались в розово-красный цвет.

#### Определение водородного показателя – меры кислотности pH геля.

Определение меры кислотности pH было необходимо для проведения контроля стабильности лекарственных средств и основы во время его хранения. Сдвиг водородного показателя pH свидетельствовал о нарушении физико-химических свойств. Мазевая основа должна быть биосовместимой в фармакологическом отношении, не оказывать такого воздействия, как раздражение и аллергия, сохранять первоначальное значение водородного показателя pH кожи (3 – 4) или слизистой оболочки полости рта. pH изучаемого геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» отмечали в значениях от 5,3 до 5,5, что свидетельствовало о слабокислотном диапазоне, стабильности и активности лизоцима в геле, модифицированном пробиотиком.

#### Кислотное число и перекисное число.

К наиболее частым химическим реакциям, которые оказывают непосредственное влияние на стабильность исследуемого вещества, относят гидролиз и окисление. Жиры, как сложные эфиры высших жирных кислот и глицерина, подвергаются гидролизу при наличии в составе мази воды. Как следствие гидролиза жиров выделяются свободные жирные кислоты, которые влияют на увеличение кислотности мази, а альдегиды и кетоны придают прогорклый запах. Для анализа стабильности мази были измерены кислотное и перекисное числа в течение 4 недель (таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Анализ кислотного и перекисного числа

Показатель качества	Результат определения					Требования НД
	при изготовлении	через 2 дня	через 7 дней	через 14 дней	через 1 мес	
Кислотное число	1,98	2,00	2,08	2,16	2,27	от 1 до 10
Перекисное число, ммоль/кг	1,21	1,21	1,24	1,28	1,35	не более 6,0

Данные, приведенные в таблице показывают, что гель с «Бифилизом» на основе геля «Асепта с прополисом» является доброкачественной и пригодной к использованию. В процессе хранения значения перекисного и кислотного чисел образца мази изменяется не значительно: от 1,21 до 1,35 ммоль/кг и от 1,98 до 2,27 соответственно для перекисного и кислотного чисел в течение 4 недель.

Таким образом, доказано, что в геле «Асепта с прополисом», модифицированном пробиотиком «Бифилиз» в течение 4 недель не отмечено изменений содержания бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum* и лизоцима – как определяющих критериев качества препарата и его функциональной направленности.

### **3.2 Анализ токсикологического экспериментального исследования суспензии синбиотика «Бифистим» и геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз» на белых крысах**

#### **3.2.1 Морфологическое исследование гистологических микропрепаратов экспериментальных животных**

Проведенный морфологический анализ ряда внутренних органов экспериментальных животных показал соответствие нормальному строению изучаемых органов во всех группах исследования.

Обзорная микроскопия препаратов печени показала структурированный баланс между паренхимой и стромой органа. В экспериментальных группах животных капсула печени была тонкая, а внутридольковая соединительная ткань обнаруживалась только в области вокруг сосудов с низким содержанием. При изучении препаратов печени было отмечено, что балочное строение печени сохранено и хорошо выражено. Отмечались хорошо выраженные порталные тракты печени, а строение гепатоцитов изучаемого органа соответствовало полигональной форме. Отсутствовали митотически делящиеся клетки, камбиальные зоны печени имели хорошее развитие, при анализе было выявлено значительное количество двуядерных гепатоцитов, что соответствует норме. Признаков воспалительной реакции, наличия расширения синусоидов, процессов дистрофии жировой ткани и холестаза обнаружено не было (рисунок 3.2).

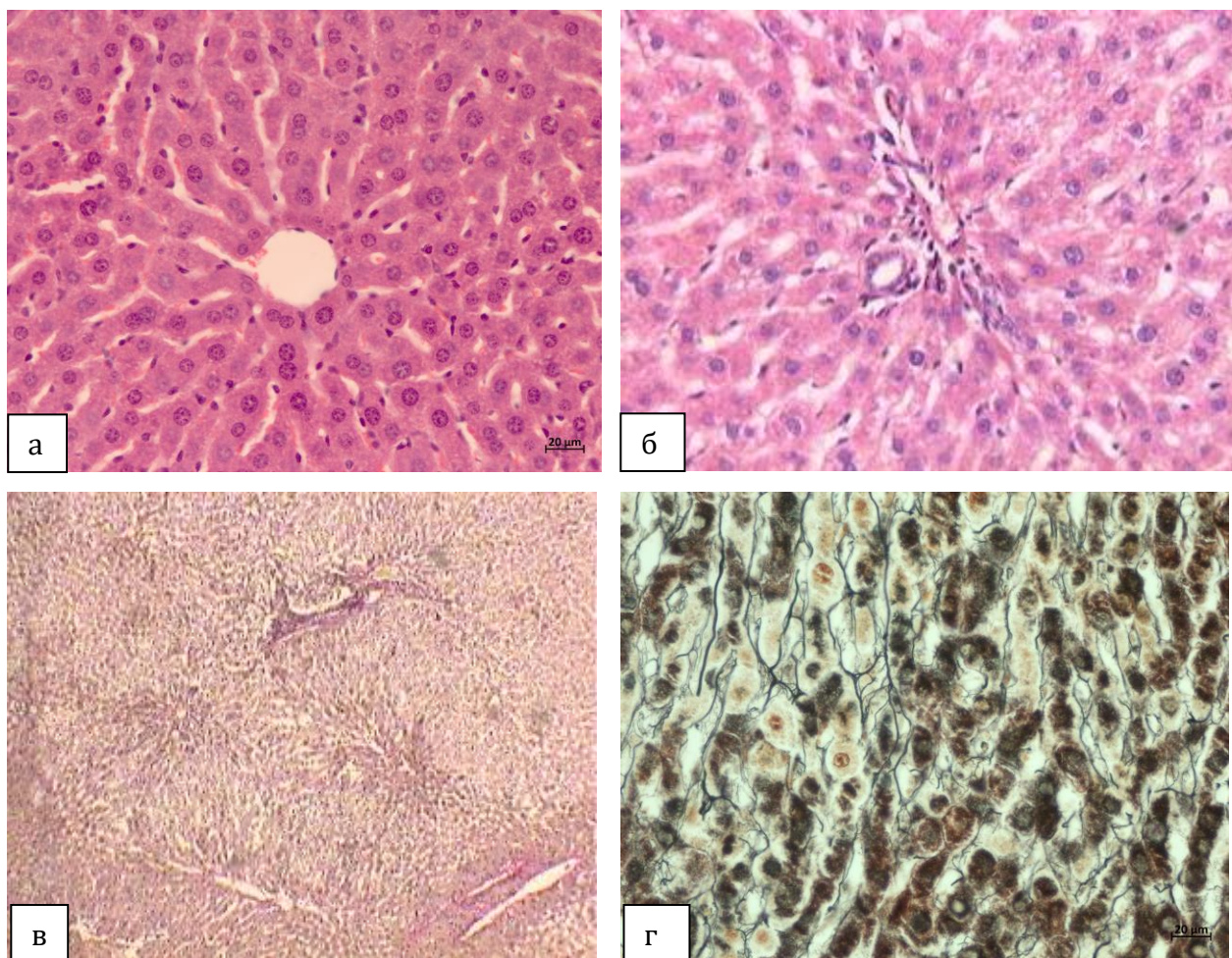


Рисунок 3.2 - Печень: окрашивание гематоксилином и эозином (а, б, в) и импрегнация серебром с выявлением ретикулярных волокон (г). Увеличение: а, б, г - 20 $\mu$ m, в - 100  $\mu$ m

Микроскопическое строение коркового и мозгового вещества правой и левой почек соответствовало нормальному строению. Почечные тельца представлены сосудистыми клубочками, которые были расположены между мезангиальными клетками, париетальным и висцеральным листками капсулы Шумлянско-Боумана, а также выраженным мочевым пространством. Видимые проксимальные извитые канальца были выстланы однослойным кубическим эпителием и имели хорошо различимую щеточную каемку. Между проксимальными канальцами выявляли в значительно уменьшенном числе поперечные срезы дистальных извитых канальцев. Строма коркового и мозгового вещества имела умеренное развитие, без признаков воспалительных явлений (рисунок 3.3).

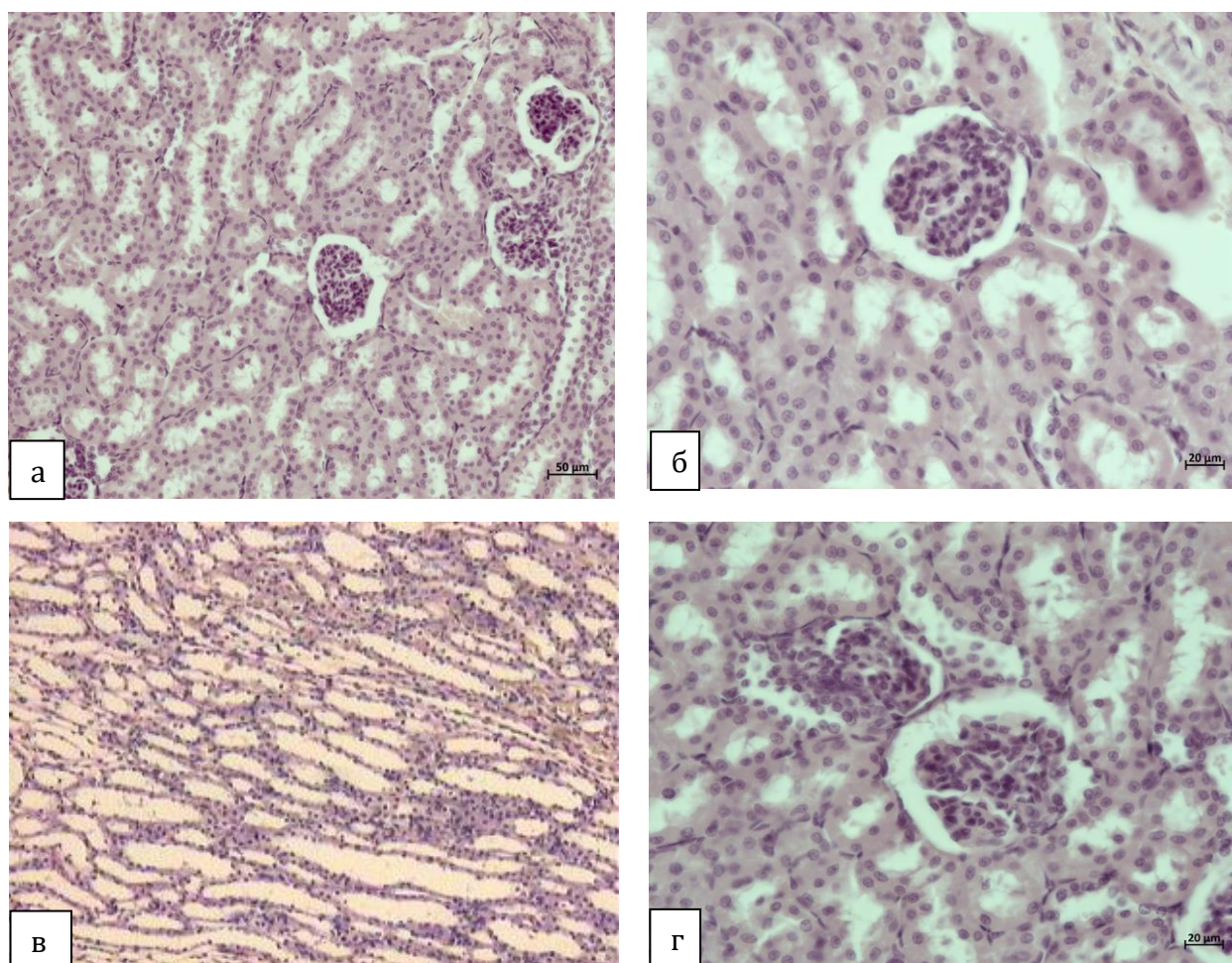


Рисунок 3.3 - Почка: окрашивание: гематоксилином и эозином. Кортикальное (а, б, г) и мозговое вещество. Увеличение: а, в - 50  $\mu\text{m}$ , б, г - 20  $\mu\text{m}$ .

Почечная лоханка слизистой оболочкой с переходным эпителием с разной толщиной; токсическое поражение почек не фиксировали.

При изучении строения легких (рисунок 3.4) в перибронхиальном пространстве отмечены лимфатические клетки с лимфоидными фолликулами без наличия центров размножения. В просвете альвеол не наблюдали отечную жидкость и наличие лейкоцитарной воспалительной инфильтрации.

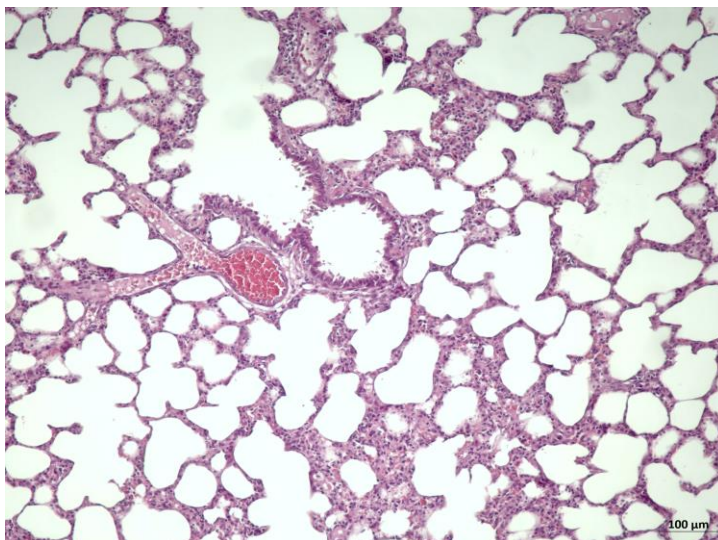


Рисунок 3.4 - Легкое окрашено с гематоксилином и эозином, увеличение 100  $\mu\text{m}$

Исследование срезов стенки сердца визуализировало эндокард, выстланный уплощенными эндотелиоцитами, эндотелиальный слой включал умеренно фуксинофильные коллагеновые волокна, миокард состоял из кардиомиоцитов с палочковидным базофильным ядром на фоне оксифильной цитоплазмы, образующих пучки, разделенные интерстицием. Эпикард был представлен тонкой соединительнотканной пластинкой, сращенной с миокардом и покрыт мезотелием. С использованием специальной методики окрашивания ГОФП участки ишемии не определялись, кардиомиоциты окрашивались с одинаковой интенсивностью в желтоватый цвет, ядра клеток – в темно-красный. Таким образом, изменений миокарда, воспалительных и дистрофических явлений отмечено не было (рисунок 3.5).

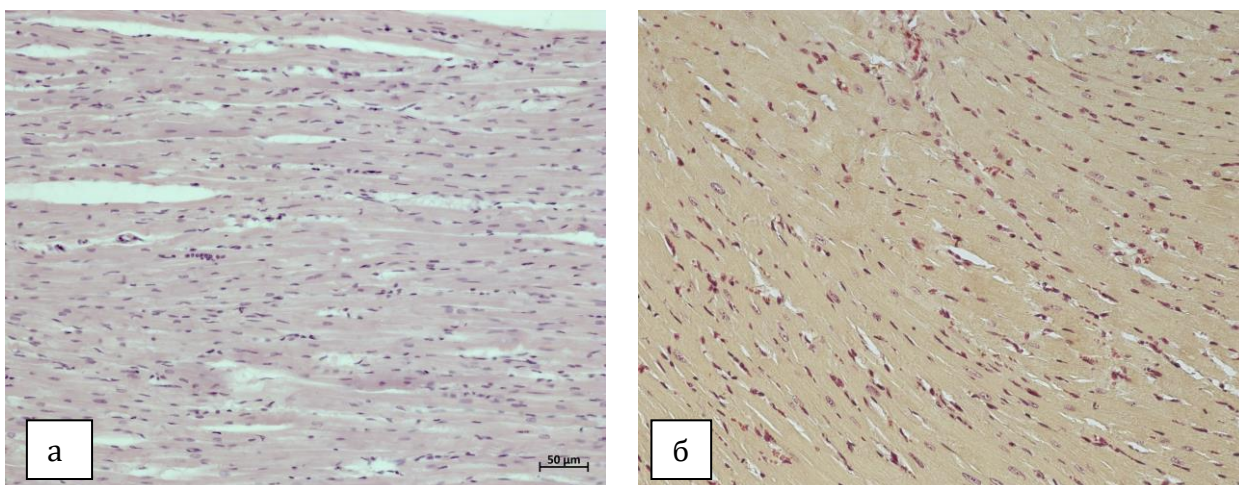


Рисунок 3.5 - Срез миокарда сердца крысы, окрашивание: а – гематоксилин и эозин, б – ГОФП. Увеличение – 50 µm

Анализируя слизистую оболочку тонкой кишки крыс было фиксировано бархатистое строение рельефа за счет часто расположенных длинных ворсинок и умеренно углубленных крипт (рисунок 3.6).

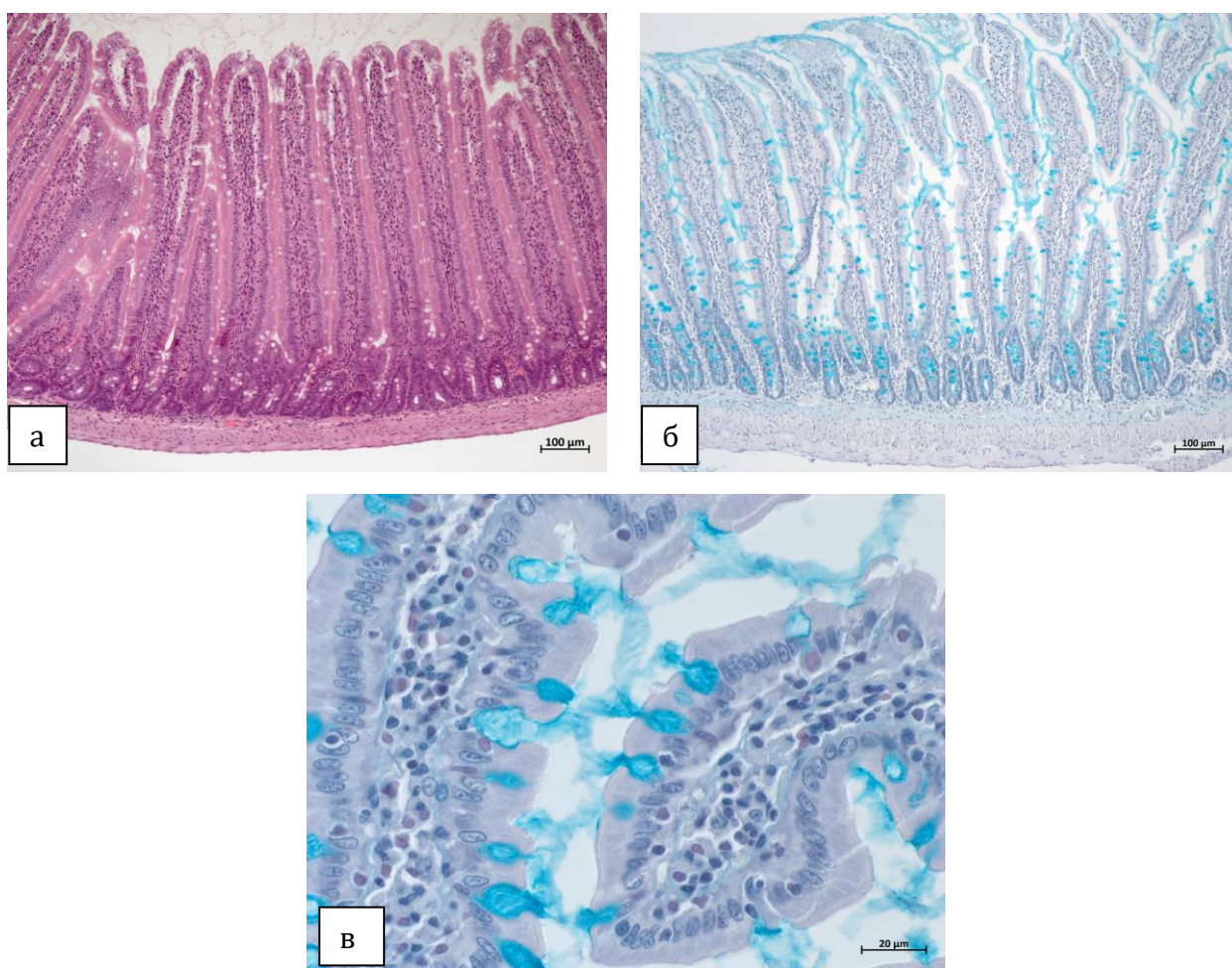


Рисунок 3.6 - Слизистая оболочка тонкой кишки крыс линии Wistar после введения суспензии синбиотика «Бифистим». а - методика гематоксилин и эозин; б, в – методика альциановый синий. Увеличение а, б - 100 µm; в – 20 µm.



Строма ворсин не содержала воспалительного инфильтрата, пейеровы бляшки в подвздошном отделе кишки имели умеренно выраженный размер, соответствующий норме. Бокаловидные клетки располагались по всей длине ворсин, количественно увеличиваясь в области перехода в крипты. Функциональный состав бокаловидных клеток характеризовался умеренно наполненными слизью структурами.

Таким образом, гистологическое изучение строения внутренних органов экспериментальных животных, после введения суспензии синбиотика «Бифистим» свидетельствовало о том, что нарушений, которые бы указывали на развитие патологических процессов не было отмечено. Полученные сведения проведенных исследований свидетельствовали о том, что изучаемый препарат не токсичен и может быть использован для лечения пациентов.

### **3.2.2 Результаты гистологического исследования раны слизистой оболочки внутренней части губы крыс**

Через 7 суток после нанесения раны на слизистой оболочке внутренней поверхности нижней губы у животных в контрольной группе было отмечено, что слизистая покрыта многослойным плоским эпителием с сохранной стратификацией на слои с явлениями гиперкератоза (рисунок 3.7). Наблюдался дефект слизистой оболочки, характеризующийся наличием неровных краев, проникающих до слоя гладких мышц, с отсутствием эпителиального покрова, напластованием масс фибрина, лизированных эритроцитов, лейкоцитов

Отмечали подлежащую строму с явлениями отека и полнокровия, кровоизлияниями, скоплениями фибробластов субэпителиально с дистрофическими изменениями и очаговыми некрозами (рисунок 3.8).

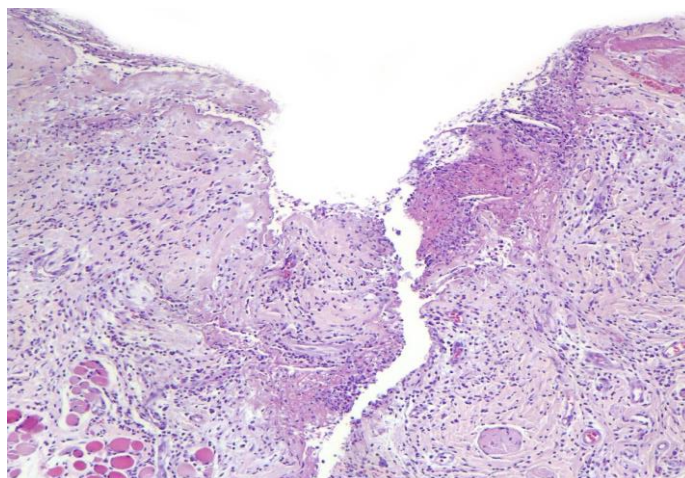


Рисунок 3.7 - Раневой дефект через 7 суток. 1-ая экспериментальная группа.  
Методика: окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 100  $\mu\text{m}$

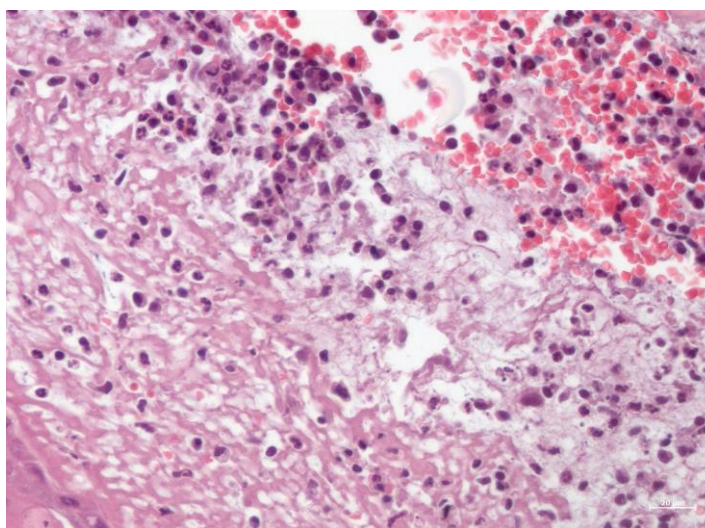


Рисунок 3.8 - Край раневого дефекта через 7 суток. 1-ая экспериментальная группа.  
Гематоксилин и эозин, увеличение 20  $\mu\text{m}$ .

Также отмечали диффузно-очаговую лимфоидную инфильтрацию с примесью лейкоцитов, особенно в области раневого дефекта.

У экспериментальных животных 2-ой группы на 7 сутки после нанесения раны и нанесения геля для дёсен «Асепта с прополисом» в препаратах отмечали слизистую, покрытую многослойным плоским эпителием с сохранным разделением на слои (рисунок 3.9, 3.10).

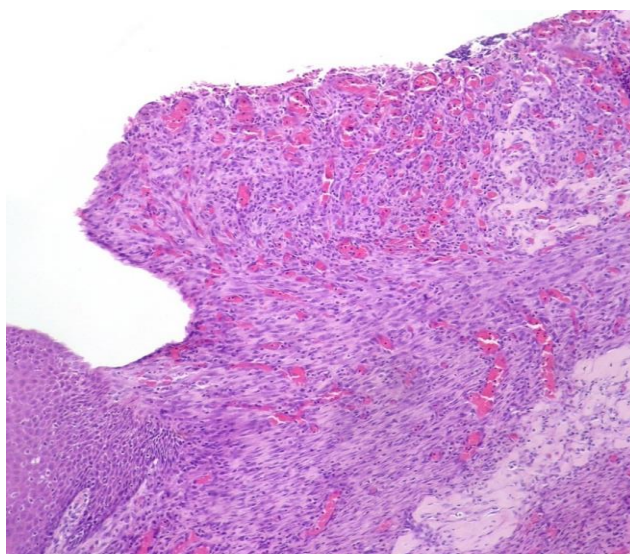


Рисунок 3.9 - Раневой дефект слизистой на 7-ые сутки, 2-ая экспериментальная группа. Грануляционная ткань в области раневого дефекта слизистой губы, увеличение 100  $\mu\text{m}$

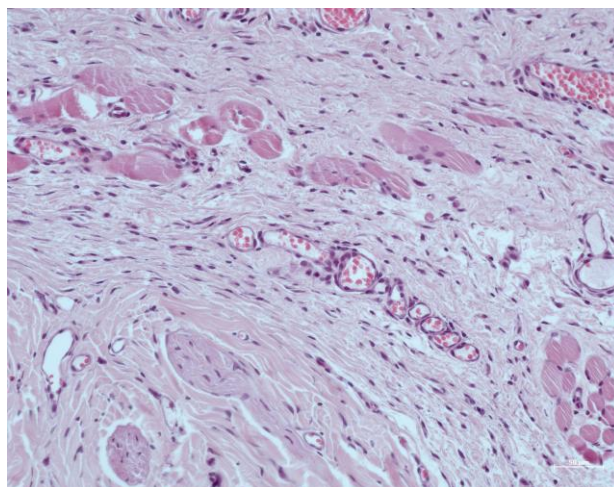


Рисунок 3.10 - Раневой дефект слизистой на 7-ые сутки, 2-ая экспериментальная группа. Скопления фибробластов вокруг новообразованных мелких сосудов, увеличение 50  $\mu\text{m}$  (б).  
Окрашивание гематоксилин и эозином

Наблюдали очаговую десквамацию покровного эпителия; дефект слизистой оболочки губы был лишен эпителия, с неровными краями, проникающий в субмукозную строму. В области дефекта отмечали диффузную лимфоидную инфильтрацию с примесью нейтрофилов; края дефекта покрыты массами фибрина с лейкоцитами. Наблюдали диффузные

дистрофические изменения в краях раны, явления отека и сосудистого полнокровия, скопления фибробластов вокруг мелких новообразованных сосудов.

Морфологические изменения в слизистой оболочке внутренней поверхности нижней губы у крыс на 7 сутки после нанесения раны и последующего нанесения геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком показали, что выстилающий многослойный эпителий был частично сохранен, характеризовался типичным гистологическим строением (рисунок 3.11).

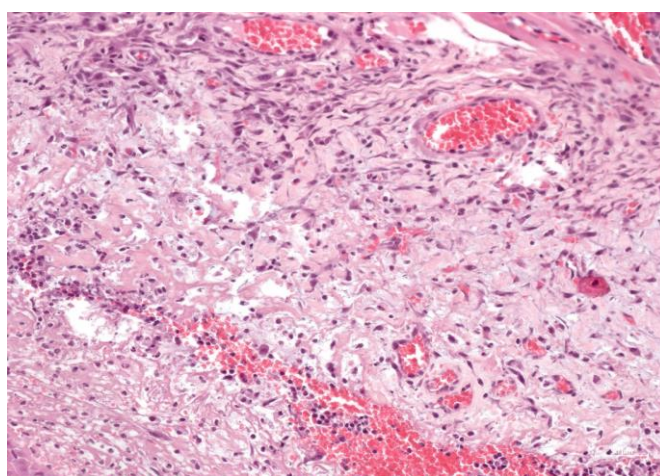


Рисунок 3.11 - 3-я экспериментальная группа. Полнокровные сосуды, окруженные фибробластами, кровоизлияния, воспалительная инфильтрация. Окрашивание гематоксилином и эозином, (увеличение 100  $\mu\text{m}$ ).

Раневой дефект был с неровными краями, над зоной дефекта отсутствовал эпителий; подслизистая с явлениями отека и полнокровия; в верхних отделах наблюдали дистрофические изменения. Грануляционная ткань встречалась очагово и неравномерно, непосредственно в краях раневого дефекта. Воспалительная инфильтрация представлена преимущественно лимфоцитами и плазмócитами, располагающимися неравномерно, местами диффузно, местами воспаление носит очаговый характер. Воспалительная инфильтрация наблюдалась вокруг зоны дефекта. Местами отмечалась примесь нейтрофилов.

Таким образом, во всех исследованных группах на 7 сутки эксперимента наблюдали участок глубокого раневого дефекта, некроз ткани, отек, полнокровие и выраженную воспалительную инфильтрацию с примесью нейтрофилов.

Морфологические изменения слизистой губы крыс на 14 сутки после нанесения раны в контрольной группе отмечали покрытие многослойным плоским эпителием, заполнение раневого дефекта разрастаниями грануляционной ткани; над участками активной регенерации отмечали напластования истонченного многослойного плоского эпителия. В строме выраженные картины отека и полнокровия сосудов. В области дефекта и вокруг нее отмечали наличие диффузной лимфоидной инфильтрации с лимфоцитами (рис. 3.12).

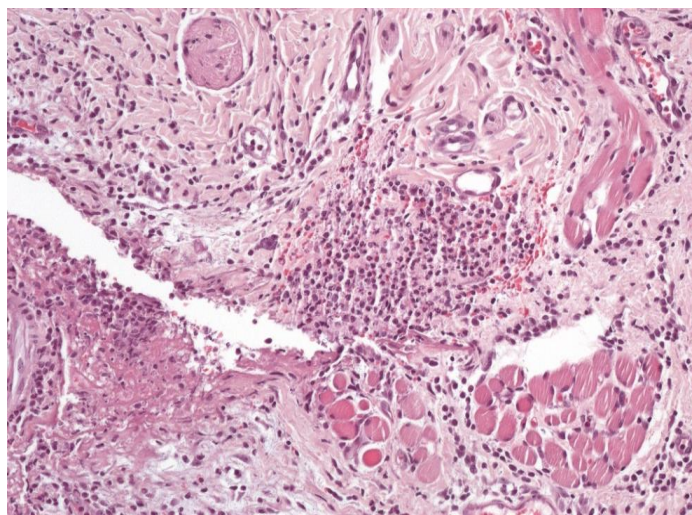


Рисунок 3.12 – 1-ая группа. Очаг воспалительной инфильтрации с примесью нейтрофилов. Окрашивание гематоксилином и эозином, (увеличение 100  $\mu\text{m}$ ).

Морфологические изменения слизистой губы крыс на 14 сутки после нанесения раны и последующего применения геля «Асепта с прополисом» характеризовались эпителизацией раневого дефекта с истончением эпителия, с утолщением и участками акантоза по краям. В строме отмечали явления отека и полнокровия. Лимфоидная воспалительная инфильтрация

была представлена диффузно, более выражена в субэпителиальных отделах (рисунок 3.13).

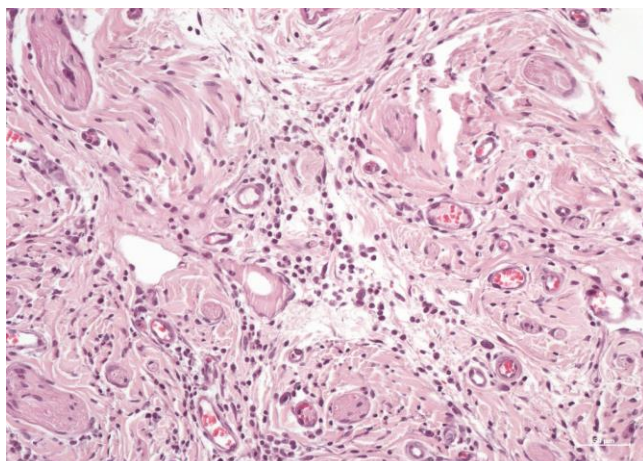


Рисунок 3.13 – 2-ая группа Диффузная плазмоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация, сосудистое полнокровие. Окрашивание гематоксилином и эозином (увеличение 100  $\mu\text{m}$ ).

В слизистой оболочке внутренней поверхности нижней губы крыс на 14 сутки после нанесения раны и применения геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком наблюдали полное эпителизирование, многослойным плоский эпителий имел гистологическое строение с дифференцированием на неравномерные слои с явлениями акантоза (рисунок 3.14). В субэпителиальной строме отмечали картину полнокровия, рассеянную лимфоидную инфильтрацию, пучки соединительнотканых волокон.

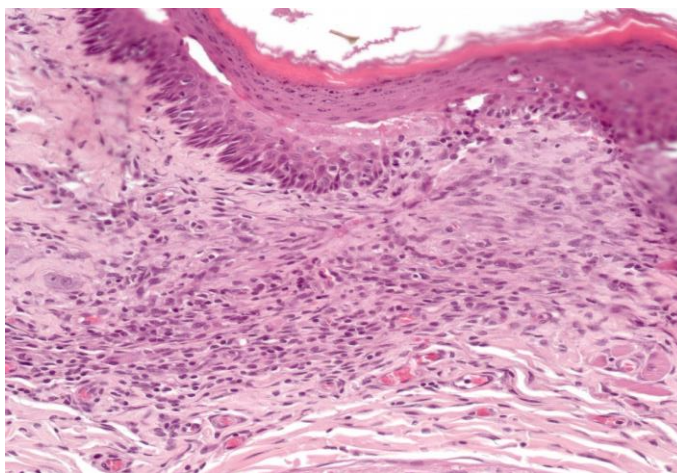


Рисунок 3.14 – 3-ая группа. Многослойный плоский эпителий. Окрашивание гематоксилином и эозином, (увеличение 100  $\mu\text{m}$ ).

На 14 сутки после начала эксперимента во всех группах отмечали выраженные регенераторные процессы. Зоны раневого дефекта полностью эпителизировались, отмечалась слабая выраженность воспалительных изменений. Степень описанных изменений в группах исследованных животных была вариабельна. Наиболее быстро процессы заживления раны, согласно данным морфологического анализа, протекали в третьей группе, где применялось комбинированное лечение раны нижней губы экспериментальных животных.

### **3.2.3 Результаты изучения показателей веса тела и температуры у экспериментальных животных и их обсуждение**

Проанализированы показатели веса тела белых крыс после введения суспензии синбиотика «Бифистим» внутривентриально в дозировке 500 мг/кг на вес тела животного. Начальные показатели веса тела животных не имели отличий в разные промежутки исследования, что отражено в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Анализ показателей веса тела у экспериментальных животных (гр)

<b>Сроки наблюдения</b>	<b>Контрольная группа белых крыс</b>	<b>Группа экспериментальных животных (белых крыс) - нанесение на рану - гель «Асепта с прополисом», модифицированный пробиотиком «Бифилиз»; ежедневное внутривентриальное введение суспензии синбиотика «Бифистим»</b>
7 сутки	223,2 (221,5; 224,4)	222,2 (220,4; 226,3)
14 сутки	239,3 (236,5; 239,4)	239,4(238,5; 241,5)
1 месяц	250,7 (248,8; 254,1)	252,0 (249,1; 253,8)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами не отмечалось,  $p > 0,05$

Анализ проведения измерения ректальной температуры белых крыс не менялась на протяжении эксперимента, что отражено в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Анализ показателей ректальной температуры тела у экспериментальных животных (С°)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение суспензии синбиотика «Бифистим»
7 сутки	38,0 (38,0;38,1)	38,0 (38,0; 38,1)
14 сутки	38,0 (38,0;38,1)	38,1 (38,1; 38,1)
1 месяц	38,1 (38,0; 38,1)	38,1 (38,1; 38,1)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами не отмечалось,  $p>0,05$

### 3.2.4 Результаты изучения весовых коэффициентов внутренних органов экспериментальных животных (белых крыс)

Доказано, что реверсирование весовых коэффициентов внутренних органов экспериментальных животных (белых крыс) показал, что патологии со стороны периферической крови, центральной и периферической нервной системы не было обнаружено. Анализ проведенного изучения весовых коэффициентов (К) сердца (таблица 3.4), печени (таблица 3.5), левой и правой почек (таблица 3.6, 3.7) животных показал, что значения не отличались от весовых коэффициентов органов контрольных животных.

Таблица 3.4 – Анализ исследованных весовых коэффициентов сердца у животных ( $M\pm m$ ) (г)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение синбиотика «Бифистим»
7 сутки	0,81 (0,8; 0,81)	0,81 (0,80; 0,82)
14 сутки	0,86 (0,85; 0,86)	0,86 (0,85; 0,87)
1 месяц	0,97 (0,96; 0,97)	0,98 (0,97; 0,98)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами нет,  $p>0,05$



Таблица 3.5 - Анализ исследованных весовых коэффициентов печени у животных ( $M \pm m$ ) (г)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение синбиотика «Бифистим»
7 сутки	8,10 (7,89; 8,20)	8,20 (7,89; 8,39)
14 сутки	8,59 (8,58; 8,60)	8,76 (8,65; 8,80)
1 месяц	9,77 (9,66; 9,80)	9,82 (9,80; 9,83)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами нет,  $p > 0,05$

Таблица 3.6 – Анализ исследованных весовых коэффициентов левой почки у животных ( $M \pm m$ ) (г)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение синбиотика «Бифистим»
7 сутки	0,80 (0,79; 0,81)	0,80 (0,80; 0,82)
14 сутки	0,82 (0,79; 0,86)	0,85 (0,84; 0,86)
1 месяц	0,97 (0,96; 0,98)	0,98 (0,98; 0,99)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами нет,  $p > 0,05$

Таблица 3.7 – Анализ исследованных весовых коэффициентов правой почки у животных ( $M \pm m$ ) (г)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение синбиотика «Бифистим»
7 сутки	0,78 (0,77; 0,79)	0,72 (0,71; 0,72)
14 сутки	0,86 (0,82; 0,88)	0,84 (0,83; 0,84)
1 месяц	0,88 (0,87; 0,89)	0,88 (0,87; 0,88)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами нет,  $p > 0,05$

### 3.2.5 Результаты анализа показателей периферической крови у экспериментальных белых крыс

Изучение полученных значений периферической крови экспериментальных животных показало, что количество лейкоцитов (таблица 3.8), эритроцитов (таблица 3.9), тромбоцитов (таблица 3.10), ретикулоцитов (таблица 3.11) было в пределах нормы (физиологической) до конца эксперимента.

Таблица 3.8 - Количество лейкоцитов у белых крыс ( $M \pm m$ ) (г)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение синбиотика «Бифистим»
7 сутки	10,80 (10,70; 11,0)	11,60 (11,30; 12,0)
14 сутки	10,80 (10,60; 10,80)	11,0 (10,90; 11,0)
1 месяц	10,70 (10,50; 10,70)	11,0 (10,80; 11,0)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами нет,  $p > 0,05$

Таблица 3.9 - Количество эритроцитов у белых крыс ( $M \pm m$ ) (г)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение синбиотика «Бифистим»
7 сутки	7,22 (7,18; 7,28)	7,28 (7,26; 7,31)
14 сутки	7,49 (7,45; 7,50)	7,49 (7,44; 7,51)
1 месяц	7,51 (7,48; 7,52)	6,89 (6,80; 7,47)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами нет,  $p > 0,05$

Таблица 3.10 - Количество тромбоцитов у белых крыс ( $M \pm m$ ) (г)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение синбиотика «Бифистим»
7 сутки	511,5 (510,8; 514,7)	517,6 (511,7; 519,9)
14 сутки	510,8 (509,1; 512,6)	511,3 (509,4; 511,5)
1 месяц	510,8 (510,4; 512,2)	515,6 (514,8; 516,4)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами нет,  $p > 0,05$ .

Таблица 3.11 - Количество ретикулоцитов у белых крыс ( $M \pm m$ ) (г)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение синбиотика «Бифистим»
7 сутки	1,62 (1,61; 1,63)	1,68 (1,64; 1,69)
14 сутки	1,58 (1,58; 1,60)	1,61 (1,59; 1,62)
1 месяц	1,62 (1,60; 1,62)	1,60 (1,59; 1,60)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами нет,  $p > 0,05$

Значения исследованного гемоглобина (таблица 3.12) и скорости оседания эритроцитов (таблица 3.13) не подвергались изменению и

отмечались в пределах нормы (физиологической) до окончания эксперимента.

Таблица 3.12 - Количество гемоглобина у белых крыс ( $M \pm m$ ) (г)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение синбиотика «Бифистим»
7 сутки	145,0 (145;145)	143,0 (143;144)
14 сутки	144,0 (144;145)	144,0 (144;145)
1 месяц	146,0 (145;146)	145,0 (145;145)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами нет,  $p > 0,05$

Таблица 3.13 – Значения СОЭ у белых крыс ( $M \pm m$ ) (г)

Сроки наблюдения	Контрольная группа белых крыс	Группа белых крыс - нанесение на рану геля «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз»; внутрижелудочное введение синбиотика «Бифистим»
7 сутки	2,30 (2,30; 2,30)	2,30 (2,30; 2,40)
14 сутки	2,30 (2,30; 2,40)	2,30 (2,30; 2,30)
1 месяц	2,30 (2,30; 2,40)	2,30 (2,30; 2,40)

Примечание: \* - статистически значимых различий между группами нет,  $p > 0,05$

Анализ изученных показателей периферической крови в группе экспериментальных животных (белых крыс), которым наносили на раневую поверхность слизистой оболочки нижней губы гель «Асепта с прополисом», модифицированный пробиотиком «Бифилиз» и внутрижелудочно вводили суспензию синбиотика «Бифистим», позволил сделать вывод об отсутствии токсического действия.

### **3.3 Анализ полученных результатов клинических исследований индексных оценок**

#### **3.3.1 Анализ изучения индекса гигиены полости рта (РНР) (Podshadley, Haley, 1968)**

У пациентов 1-й группы с хроническим генерализованным катаральным гингивитом до стандартного лечения индекс РНР составил 1,50

(0,90; 1,50), у исследуемых 2-й группы 1,40 (0,80; 1,50), а у пациентов 3-й группы 1,35 (0,80; 1,50) ( $p < 0,017$ ). После проведенного лечения изучаемый показатель снизился во всех группах и равнялся 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) \* ( $p < 0,017$ ) (таблица 3.14).

Таблица 3.14 - Сравнение показателей РНР внутри групп пациентов, Me (Iq;uq)

№ группы	До проведения лечения	После проведения лечения	Через 6 месяцев после лечения
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)*	0,40 (0,35; 0,45)**#

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

Полученные данные изучаемого индекса РНР дают основание сделать вывод о качестве проводимой профессиональной чистки зубов и соблюдения гигиены полости рта пациентами (рисунок 15). Спустя 6 месяцев после начала проведения исследования индекс РНР в 1-й группе составил 0,60 (0,55; 0,75) \*\*#, во 2-й группе 0,60 (0,50; 0,70) \*\*# ( $p < 0,017$ ). В 3-й группе изучаемый показатель показал достоверное улучшение гигиенического состояния ротовой полости и составил 0,40 (0,35; 0,50) \*\*# ( $p < 0,017$ ).

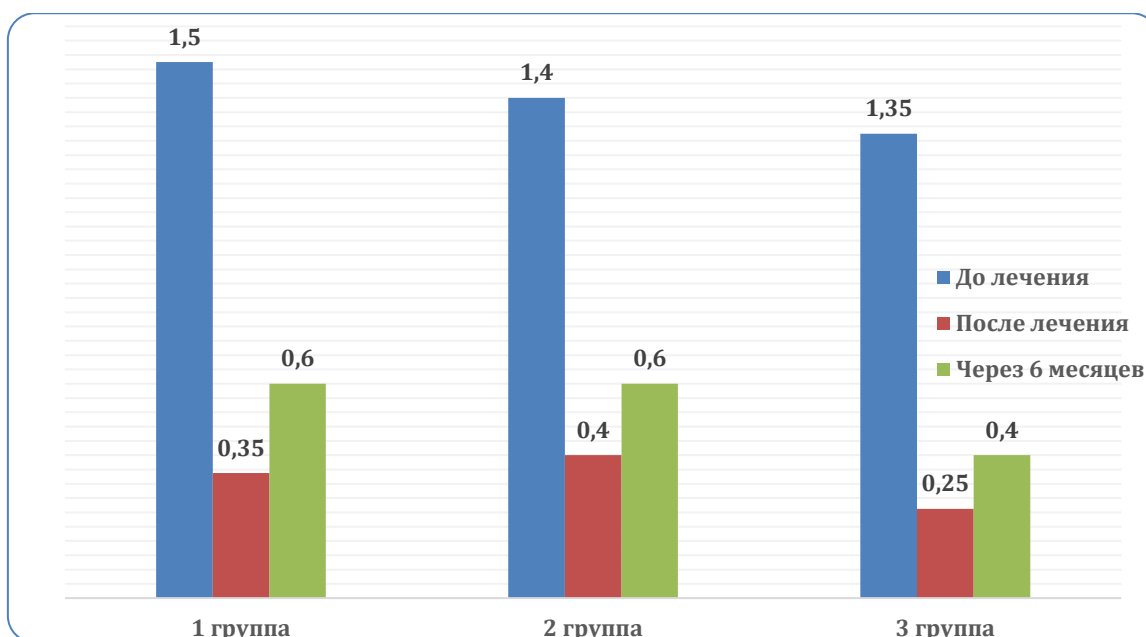


Рисунок 3.15 - Показатели РНР в группах

Полученные сравнительные данные изучаемого индекса РНР дают основание сделать вывод о приверженности пациентов к проведению гигиены полости рта и лечению в 3-группе группы, то есть высоком комплаенсе.

### 3.3.2 Анализ состояния тканей пародонта на основании изучения папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса

Проведено изучение тканей пародонта на основании изучения папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса. В таблице 3.15 проанализирована зависимость уменьшения воспаления десны у больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом от вида проведенной терапии. Полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов 1-й группы с хроническим генерализованным катаральным гингивитом до стандартного лечения индекс РМА составил 31,50 (29,8; 33,7), у 2-й группы исследуемых - 31,55 (29,7; 33,35), а у 3-й группы - 32,00 (29,7; 33,35) ( $p < 0,017$ ). После проведенного лечения было выяснено, что динамика уменьшения воспалительного процесса десны более выражена была в 3-й группе. Так, индекс РМА в 1-й

группе составил 7,50 (7,0; 8,15) \*, что было свидетельством того, что полной редукации процесса воспаления у пациентов со стандартным лечением не произошло. У исследуемых во 2-й группе индекс РМА снизился до 4,50 (4,20; 5,20) \*, что свидетельствовало о лучшем эффекте лечения с использованием геля для десен «Асепта с прополисом». Результаты исследования воспалительного процесса в десне пациентов демонстрируют достоверное снижение значений индекса РМА у пациентов 3-й группы, которые принимали синбиотик «Бифистим» и использовали гель для десен, модифицированный пробиотиком «Бифилиз».

Таблица 3.15 - Сравнение показателей РМА внутри групп пациентов, 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 достоверно статистически значимы при сравнении значений до и после лечения при  $p < 0,017$ ; \*\* - различия достоверно статистически значимы при сравнении значений до и через 6 месяцев после лечения при  $p < 0,017$ ; ### - различия достоверно статистически значимы при сравнении значений после лечения и через 6 месяцев при  $p < 0,017$ .

Значения уменьшились до 1,25 (1,10; 1,55) \* ( $p < 0,017$ ), по сравнению с 1-й и 2-й группами, что позволило сделать вывод о более выраженном противовоспалительном эффекте разработанной нами терапии. Через 6 месяцев также отмечалось наименьшее значение воспаления десны также у пациентов 3-й группы, подтверждая отдаленные положительные результаты и целесообразность применяемой терапии синбиотиком и пробиотиком (рисунок 16).

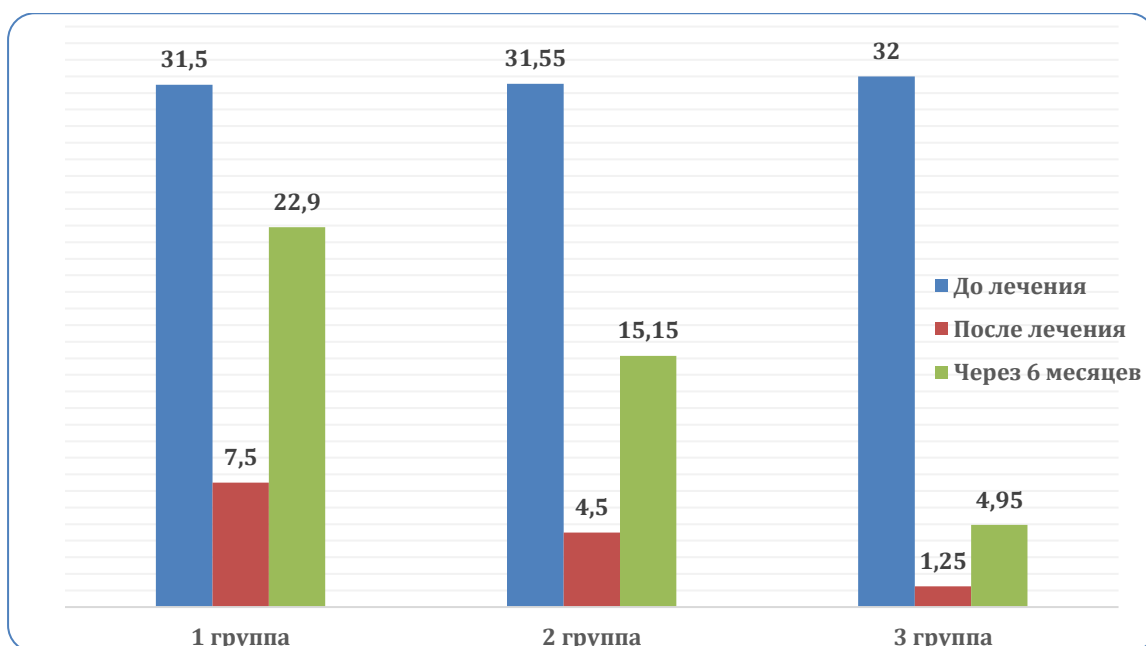


Рисунок 3.16 – Показатели РМА в группах

### 3.3.3 Анализ изучения индекса кровоточивости десневой борозды (Muhlleman H., Son S., 1971)

Проведен анализ индекса кровоточивости десны у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом до и после лечения, а также спустя 6 месяцев (таблица 3.16). Критерии оценки: 0,1-1,0 - легкое воспаление; 1,1-2 - среднее воспаление; 2,1- 3 - тяжелая степень воспаления.

Таблица 3. 16 - Сравнение показателей кровоточивости десневой борозды внутри групп пациентов, 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 достоверно статистически значимы при сравнении значений до и после лечения при  $p < 0,017$ ; \*\* - различия достоверно статистически значимы при сравнении значений до и через 6 месяцев после лечения при  $p < 0,017$ ; ## - различия достоверно статистически значимы при сравнении значений после лечения и через 6 месяцев при  $p < 0,017$ .

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов 1-й группы после стандартного лечения индекс снизился в 2,8 раза ( $p < 0,017$ ); у пациентов, которые использовали аппликации с гелем «Асепта с прополисом» в 4,9 раза ( $p < 0,017$ ); у пациентов, которые принимали синбиотик «Бифистим» и использовали гель для дёсен, модифицированный пробиотиком «Бифилиз» - в 15,7 раза ( $p < 0,017$ ).

Представленная динамика значений индекса кровоточивости спустя 6 месяцев свидетельствует о значительном эффекте снижения хрупкости и проницаемости сосудистой стенки, в результате предложенной терапии в 3-й группе пациентов, которые принимали синбиотик «Бифистим» и использовали гель для десен, модифицированный пробиотиком «Бифилиз».

### **3.4 Анализ результатов иммунологических исследований у пациентов**

Полученные значения показателей общего состояния иммунитета у больных до начала терапии в сравнительном аспекте со здоровыми лицами, свидетельствовали о появлении незначительных изменений в количественном содержании иммуноглобулинов G, M, A, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов. Хотелось бы отметить, что количественные изменения в составе клеток иммунной системы и существенный уровень эндогенной интоксикации встречаются в стадии ремиссии хронического заболевания, которое было отмечено у всех больных 3-х групп (таблица 3.17).

Анализ проведенного исследования местного иммунитета у всех пациентов до лечения свидетельствовал о значительных нарушениях в количественных и качественных показателях в сравнительном аспекте с показателями у здоровых лиц.



Таблица 3.17 - Анализ исследования значений общего иммунитета у обследованных больных до начала проведения терапии

Вид проведенного Исследования	Обследуемые больные	Здоровые лица
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,5±0,05	5,6±0,02
Лимфоциты, %	34,1±7,9	30,3±9,03
Лимфоциты абсолют.	1,51±0,03	1,52±0,02
Т-лимфоциты CD3+, %	67,2±8,12	68,1±9,11
Т-лимфоциты CD3+ abs., 10 <sup>9</sup> /л	0,8±0,2	1,07±0,09
В-лимфоциты CD19+, %	11,8±5,9	11,5±6,08
В-лимфоциты CD19+abs., 10 <sup>9</sup> /л	0,18±0,01	0,17±0,02
Т-хелперы CD4+CD3+, %	37,1±4,8	38,8±3,6
Т-хелперы CD4+CD3+abs., 10 <sup>9</sup> /л	0,54±0,05	0,56±0,04
Т-цитокс. CD8+CD3+, %	20,6±6,9	21,1±7,04
Т-цитокс. CD8+CD3+ abs., 10 <sup>9</sup> /л	0,29±0,04	0,31±0,07
Индекс иммунорег. CD4/ CD8	1,79±1,06	1,83±1,11
Фагоцитарные нейтрофилы, %	61,2±7,15	70±5,18
Фагоцитарное число (ч.Райта), усл. ед.	5,4±1,03	6,8±2,2
НСТ-тест спонтанный, %	8,01±1,58	8,3±1,13
НСТ-тест активированный, %	19,68±9,04	20,8±10,15
Цитохимическое число	1,06±0,12	1,11±0,23
ИАН в НСТ – тесте	2,7±0,42	3,1±0,31
Иммуноглобулин G, г/л	18,2±1,23	10,09±1,6
Иммуноглобулин M, г/л	1,23±0,2	1,39±0,43
Иммуноглобулин A, г/л	6,92±0,4	2,2±1,6
Иммуноглобулин E, г/л	70,2±37,6	58,1±32,5
Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), у.ед.	17,4±10,8	21,1±10,6

Примечание: \* - различия статистически значимые p<0,05

У больных до начала терапии наблюдали уменьшение количества s-IgA – маркера оценки состояния иммунной системы, отвечающий за защиту слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта от патогенных микроорганизмов, являющиеся аллергенами и аутоантигенами.

Связываясь с антигенами, s-IgA приводит к снижению их адгезионной способности к поверхности эпителиальных клеток и блокирует их проникновению во внутреннюю среду организма. Сниженное количество s-IgA приводит к возникновению повторных инфекций, аутоиммунных нарушений и аллергии. В тоже время уменьшенное количество IgA, IgG в слюне и снижение уровня лизоцима, позволило сделать вывод о присутствии хронической инфекции в полости рта. У пациентов до проведения терапии

было зафиксировано снижение функциональной активности нейтрофилов, снижение фагоцитоза по сравнению с показателями в группе клинически здоровых лиц (таблице 3.18).

Таблица 3.18 - Анализ изучения значений местного иммунитета у обследованных пациентов до начала лечения

<b>Значения местного иммунитета</b>	<b>Норма</b>	<b>Обследованные больные</b>	<b>Клинически здоровые лица</b>
Фагоцитарные нейтрофилы, %	60-80	55±5,6	65±4,12
Фагоцитарное число Райта у.е.	6-12	5±0,02	8±0,04
IgG, мг/л	76-101	68±5,21	85±13,02
s-IgA, мг/л	370-670	192±11,65	480±24,11
IgA, мг/л	200-1000	267±20,03	418±20,23
Лизоцим, мкг/мл	225,6-238	184±11,63	232,4±12,91

Примечание: \* - различия статистически значимые при  $p < 0,05$

### **3.4.1 Результаты иммунологического обследования пациентов**

#### **1-й группы после стандартного лечения и их обсуждение**

Воспалительные изменения слизистой оболочки ротовой полости сопровождаются иммунологическими нарушениями со стороны общего и местного иммунитета организма. Анализирование функциональной активности клеток и основных диагностических тестов позволит провести выявление иммунологической несостоятельности при выборе тактики лечения. Проведено исследование до начала лечения, через 7 суток, 21 день и 3 месяца после его проведения (таблица 3.19).

Полученные изменения свидетельствовали о зависимости между клиническими проявлениями в ротовой полости и характером иммунных сдвигов.

Доказано, что у взрослого человека концентрация иммуноглобулина E в сыворотке крови в норме достигает до 100 МЕ/мл. В то же время, проявление высоких концентраций общего IgE в сыворотке крови является важным вспомогательным средством, позволяющим отмечать отличие аллергических заболеваний от других патологий.

Таблица 3.19 - Анализ динамики изменения значений общего иммунитета у пациентов первой группы

Показатели общего иммунитета	До терапии	Через 7 дней после терапии	Через 21 дней после терапии	Через 3 мес. после терапии
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,5±0,05	4,6±0,06*	4,5±0,04*	4,4±0,09*
Лимфоциты, %	34,1±7,9	32±2,16	31,8±3,43	32±2,15
Лимфоциты абсол., 10 <sup>9</sup> /л	1,51±0,03	1,4±0,09	1,5±0,06	1,5±0,04
T-лимфоциты CD3+, %	67,2±8,12	65,9±12,1	66,1±11,87	65,8±9,8
T-имфоциты CD3+abs., 10 <sup>9</sup> /л	0,8±0,02	1,11±0,01*	1,12±0,02*	0,9±0,01
B-лимфоциты CD19+, %	11,8±5,9	11,6±5,2	12,01±4,8	11,3±6,8
B-лимф. CD19+abs., 10 <sup>9</sup> /л	0,18±0,01	0,16±0,07	0,18±0,02	0,16±0,09
T-хелп. CD4+CD3+, %	37,1±4,8	36±2,9	31,2±2,6*	33±3,7*
T-хелп. CD4+CD3+abs., 10 <sup>9</sup> /л	0,54±0,05	0,59±0,01*	0,50±0,04*	0,52±0,03*
T-цитокс. CD8+CD3+, %	20,6±6,9	18,9±6,8	18,1±7,3	18,9±7,1
T-цитокс. CD8+CD3+ abs.	0,29±0,04	0,29±0,06	0,28±0,07	0,27±0,09
Индекс иммун. CD4+CD8+, %	1,79±1,06	1,83±0,08*	1,86±1,06*	1,8±1,05
Фагоцит. нейтрофилы, %	61,2±2,15	59,4±3,01	58,8±3,11	59,1±1,91
Фагоц. число Райта, усл. ед	5,4±1,03	5,4±0,97	5,4±0,91	5,5±0,62
НСТ-тест спонтанный, %	8,01±1,58	7,7±1,29	7,6±1,04*	7,8±0,91
Цитохимическое число	1,06±0,12	1,13±0,05	1,14±0,02	1,13±0,07
НСТ-тест активиров., %	19,68±9,04	20,4±9,1	20,2±8,1	20,9±6,3
ИАН в НСТ – тесте	2,7±0,42	2,7±0,43	2,7±0,61	2,8±0,28
Иммуноглобулин G, г/л	18,2±1,23	18,14±0,42	18,36±1,2	18,37±0,8
Иммуноглобулин M, г/л	1,23±0,2	1,22±0,24	1,25±0,1	1,24±0,2
Иммуноглобулин A, г/л	6,92±0,4	6,81±0,74	6,62±0,35	6,72±0,23
Иммуноглобулин E, г/л	70,2±37,6	68,8±11,9	70,1±17,5	70,2±22,4
Циркул. иммунные комплексы (ЦИК) у. ед.	17,4±10,8	18,1±09,1	18,4±10,1	18,6±8,2

Примечание: \* - различия статистически значимые при  $p < 0,05$ , в сравнении с изученными данными до проведенного лечения

Анализ иммунологических показателей крови больных первой группы со стандартной терапией явился специфическим видом исследования, который позволил выявить повышенную аллергическую реактивность у 2-х пациентов из 1-й группы и предотвратить развитие аллергического заболевания (таблица 3.20).

Таблица 3.20 - Анализ количественного определения повышенного содержания неспецифического иммуноглобулина IgE в сыворотке крови у пациентов 1-й группы

Пациенты 1-й группы	Иммуноглобулин IgE до начала лечения	Иммуноглобулин IgE через 5 дней после лечения
1 пациент	67 МЕ/мл	784 МЕ/мл
2 пациент	82 МЕ/мл	675 МЕ/мл

Спустя 1 месяц после терапевтического лечения выявленных пациентов с использованием геля «Асепта с прополисом», было проведено повторное исследование иммуноглобулина IgE, которое показало его снижение (таблица 3.21).

Таблица 3.21 - Анализ количественного определения содержания IgE в сыворотке крови у пациентов 1-й группы после лечения с применением геля «Асепта с прополисом»

<b>Пациенты 1-й группы</b>	<b>Иммуноглобулин IgE до Лечения</b>	<b>Иммуноглобулин IgE через 5 дней после начала лечения</b>
1 пациент	74 МЕ/мл	99 МЕ/мл
2 пациент	84 МЕ/мл	104 МЕ/мл

В результате данного исследования был сделан вывод о правильности выбора геля для пациентов 2-й группы.

Известно, что хронические заболевания ЖКТ, дисбиоз полости рта, стресс приводят к подавлению местного иммунитета. Важным защитным фактором считают секретируемую бокаловидными клетками и эпителиоцитами слизь; в ее состав включены обладающие антибактериальной активностью лизоцим, секретирующий 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 изучали на 7, 21 день и через 3 месяца после проведения лечения. У больных 1-й группы спустя 7 суток после начала лечения в смывах из ротовой полости отмечали снижение s-IgA, IgA и незначительное снижение IgG. Было зафиксировано снижение 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 3.22).

Таблица 3.22 - Анализ проведения изучения показателей местного иммунитета, у пациентов 1-й группы

Показатели местного иммунитета	До проведения лечения	Через 7 дней после лечения	Через 21 день после лечения	Через 3 месяца после лечения
Фагоц. нейтроф., %	(50; 60)	(51; 59)	(49; 61)	(51; 60)
Фагоцит. число	(5; 6)	(5; 6)	(5; 6)	(6; 7)
Ig G, мг/л	(68; 74)	(66; 73)	(68; 73)	(68; 75)
s-Ig A, мг/л	(180; 201)	(177; 197)	(181; 199)	(180; 200)
Ig A, мг/л	(257; 268)	(254; 266)	(258; 266)	(260; 265)
Лизоцим, мкг/мл	(182; 186)	(180; 185)	(182; 185)	(179; 186)

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

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствовали о том, что у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом происходило снижение выработки факторов местной защиты и подавление местного иммунитета в ротовой полости. Также, незначительные изменения гуморальной и клеточной защиты, указывали на зависимость между клиническими проявлениями в полости рта и характером иммунных сдвигов.

### **3.4.2 Результаты иммунологического обследования пациентов 2-й группы после терапевтического лечения с аппликациями с гелем «Асепта с прополисом» и их обсуждение**

Были изучены иммунологические показатели системного иммунитета у пациентов 2-й группы после лечения с применением геля для дёсен «Асепта с прополисом», что отражено в таблице 3.23. Полученные изменения свидетельствовали о зависимости между клиническими проявлениями в ротовой полости и характером иммунных сдвигов.

Спустя 7 суток после проведенного лечения у пациентов в значения уровней s-Ig, IgA и IgG. Отмечали снижение уровня лизоцима; значения фагоцитоза практически не изменялись. Изучение показателей больных через

3 месяца свидетельствовало о том, что они соответствовали начальным значениям (таблица 3.24).

Таблица 3.23 - Анализ проведения изучения изменений значений общего иммунитета у пациентов 2-й группы

Показатели общего иммунитета	До проведения лечения	Через 7 дней после лечения	Через 21 дней после лечения	Через 3 мес после лечения
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,5±0,05	4,42±0,07	4,53±0,02	4,47±0,04
Лимфоциты, %	34,1±7,9	33,2±3,43	33,2±4,11	33,1±3,09
Лимфоциты абсол. 10 <sup>9</sup> /л	1,51±0,03	1,42±0,02	1,43±0,04	1,48±0,03
Т-лимфоциты CD3+, %	67,2±8,12	66,1±7,12	66,4±6,09	66,3±7,1
Т-лимфоц. CD3+ abs. 10 <sup>9</sup> /л	0,8±0,2	1,1±0,04	1,1±0,02	0,9±0,04
В-лимфоциты CD19+, %	11,8±5,9	11,6±4,2	11,7±5,2	11,72±4,1
В-лимфоц. CD19+ abs., 10 <sup>9</sup> /л	0,18±0,01	0,16±0,03	0,17±0,01	0,16±0,04
Т-хелп. CD4+CD3+, %	37,1±4,8	37,4±2,9	37,1±2,95	37,2±2,86
Т-хелп. CD4+CD3+abs., 10 <sup>9</sup> /л	0,54±0,05	0,57±0,03	0,55±0,05	0,56±0,04
Т-цитокс. CD8+CD3+, %	20,6±6,9	20,6±5,2	20,5±4,2	20,3±8,2
Т-цитокс. CD8+CD3+ abs.	0,29±0,04	0,33±0,04	0,32±0,02	0,30±0,05
Инд. иммун. CD4+CD8+, %	1,79±1,06	1,83±1,02	1,82±1,03	1,80±1,26
Фагоц. нейтрофилы, %	61,2±2,15	59,8±2,79	60,5±2,19	59,5±1,81
Фагоц. число Райта, усл. ед	5,4±1,03	5,4±0,82	5,4±0,79	5,5±0,52
НСТ-тест спонтанный, %	8,01±1,58	7,7±1,19	7,7±1,15	7,8±0,68
НСТ-тест активиров. %	19,68±9,04	20,5±6,1	20,4±6,14	20,5±6,42
Цитохимическое число	1,06±0,12	1,09±0,13	1,08±0,15	1,1±0,11
ИАН в НСТ – тесте	2,7±0,42	2,8±0,39	2,8±0,35	2,7±0,41
Иммуноглобулин G, г/л	18,2±1,23	18,33±1,51	18,19±1,2	18,11±0,8
Иммуноглобулин M, г/л	1,23±0,2	1,19±0,11	1,18±0,27	1,19±0,14
Иммуноглобулин A, г/л	6,92±0,4	6,81±0,16	6,79±0,31	6,76±0,21
Иммуноглобулин E, г/л	70,2±37,6	68,8±19,2	68,6±12,1	69,1±9,12
Цирк. иммунные комплексы (ЦИК)	17,4±10,8	18,1±7,5	18,5±8,2	17,5±6,1

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

Таблица 3.24 - Анализ изучения динамики показателей местного иммунитета у пациентов 2-й группы

Показатели местного иммунитета	До лечения	Через 7 дней после лечения	Через 21 дней после лечения	Через 3 месяца после лечения
Фагоцит. нейтроф. %	(50; 60)	(51; 59)	(49; 61)	(50,5; 60)
Фагоцитарное число	(5; 6)	(5; 6)	(5; 6)	(6; 7)
IgG, мг/л	(67; 72)	(68; 71)	(68; 70)	(67; 72)
sIgA, мг/л	(179; 201)	(180; 198)	(181; 199)	(180; 197)
IgA, мг/л	(257; 269)	(255; 265)	(258; 267)	(259; 265)
Лизоцим, мкг/мл	(182; 185)	(180; 186)	(182; 185)	(180; 187)

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

Хотелось бы отметить положительный эффект, который наблюдали в процессе проведенного лечения: улучшение самочувствия пациентов, исчезновение дискомфорта, сухости во рту и т. д по сравнению с пациентами 1-й группы.

### **3.4.3 Результаты иммунологического обследования пациентов 3-й группы после проведения авторской комплексной методики и их обсуждение**

При изучении системного иммунитета у исследуемых 3-й группы было отмечено изменение ряда показателей, что проявлялось изменением в количественном содержании иммуноглобулинов G, M, A, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов в сыворотке крови (таблица 3.25).

Изучение показателей местного иммунитета у пациентов, которое было проведено на 7 день после начала лечения позволило сделать вывод о том, что отмечалось увеличение уровня s-Ig, IgA и IgG, нормализовался уровень лизоцима и увеличилась фагоцитарная активность нейтрофилов. Через 21 день зафиксировали увеличение количества лейкоцитов и функциональной активности нейтрофилов. Применение пробиотиков приводило к уменьшению функциональной активности иммунокомпетентных клеток ротовой полости, повышению их активности, приводящее к увеличению количественного содержания s-IgA, по сравнению с показателями перед лечением. Пролонгированный эффект действия данной терапии сохранялся до 3 месяцев (таблица 3.26). Анализ проведенного исследования показал, что после проведения терапии у пациентов наблюдалась положительная динамика в коррекции местного иммунитета полости рта. Отмечали нормализацию количественного содержания s-Ig, IgA, IgG в слюне, уровня лизоцима и функциональной активности нейтрофилов по сравнению с показателями до проведения лечения.

Таблица 3.25 - Анализ изучения значений общего иммунитета у больных 3-й группы

Показатели общего иммунитета	До проведения лечения	Через 7 дней после лечения	Через 21 день после лечения	Через 3 мес. после лечения
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
Т-лимфоциты CD3+, %	67,2±8,12	67,1±9,2	67±10,08	66,3±9,1
Т-лимфоц. CD3+abs., $10^9$ /л	0,8±0,02	0,91±0,03	0,92±0,01	0,91±0,01
В-лимфоциты CD19+, %	11,8±5,9	11,6±6,2	11,7±6,5	11,8±6,5
В-лимф. CD19+ abs. $10^9$ /л	0,18±0,01	0,16±0,04	0,18±0,01	0,17±0,01
Т-хелп. CD4+CD3+, %	37,1±4,8	37,6±3,1	37,5±2,4	37,1±2,9
Т-хел. CD4+CD3+abs., $10^9$ /л	0,54±0,05	0,58±0,01*	0,57±0,01*	0,55±0,02
Т-цитокс. CD8+CD3+, %	20,6±6,9	20,9±6,1	20,7±7,1	20,5±6,2
Т-цитокс. CD8+CD3+ abs.	0,29±0,04	0,33±0,01*	0,32±0,04	0,30±0,04
Инд. 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
Фагоц. 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
Иммуноглобулин G, г/л	18,2±1,23	12,61±0,21	11,09±0,43	10,21±0,19
Иммуноглобулин M, г/л	1,23±0,2	1,25±0,21	1,24±0,32	1,28±0,15
Иммуноглобулин A, г/л	6,92±0,4	5,7±0,1	3,12±0,1	2,53±0,12
Иммуноглобулин E, г/л	70,2±37,6	62,5±18,6	59,5±17,1	59,1±16,5
Циркул. иммунные комплексы (ЦИК)	17,4±10,7	17,9±9,9	19,5±10,2	19,9±9,7

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

Таблица 3.26 Анализ значений местного иммунитета у обследованных больных 3-й группы

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

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



Таким образом, полученные результаты проведенного исследования до и после лечения свидетельствуют о том, что после использования авторской методики лечения хронического генерализованного катарального гингивита у пациентов 3-ей группы отмечали коррекцию показателей общего и местного иммунитета в полости рта. При этом было отмечено изменение в количественном содержании иммуноглобулинов G, M, A, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов в сыворотке крови, а также увеличение содержания s-Ig, IgA, IgG в слюне, нормализации уровня лизоцима и ростом функциональной активности нейтрофилов. При этом полученный положительный эффект оказывал непосредственное влияние на самочувствие пациентов, доказывая тем самым, целесообразность применения синбиотиков и пробиотиков.

### **3.5 Анализ приверженности пациентов к проведению профилактических мероприятий и лечению**

Информированность пациентов о гигиене ротовой полости оказалась высокой: 90% опрошенных пациентов, которые участвовали в исследовании были знакомы с правилами проведения стандартной чистки зубов, но приверженность к ее проведению была не выше 42,8%. Пациентов 3-й группы обучили правилам чистки зубов по Bass. Комплаентность пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта к лечению не превышала 20%. При этом, 50% опрошенных не выполняли рекомендации врача-пародонтолога, ссылаясь на «не хватку времени» или «забывчивость».

Приверженность к проведению профилактических мероприятий и терапии у всех больных до начала лечения равнялась  $9,0 \pm 0,46\%$ ; что соответствовало среднему уровню комплаентности. Низкий уровень приверженности отмечали у  $34,0 \pm 7,5\%$  больных, со средним – у  $36,0 \pm 6,4\%$ , а с высоким – у  $21,0 \pm 6,9\%$ .

Отказ о выполнении рекомендаций врача-пародонтолога отмечали у

50,2% больных; основными причинами были: «дороговизна» у 29,6%, «отсутствие времени» у 27,6%, «забывчивость» у 24,8% и «дискомфорт при лечении» у 14,2%.

Спустя 6 месяцев после начала лечения уровень приверженности у пациентов 1-й и во 2-й группах увеличился до  $11,9 \pm 0,34\%$  и  $11,6 \pm 0,31$  балла соответственно ( $p < 0,001$ ), что соответствовало средней степени комплаентности. При этом число пациентов с низким баллом составило  $7,5 \pm 4,2\%$  и  $6,9 \pm 5,1\%$ , со средним уровнем -  $62,5 \pm 7,7\%$  и  $60,3 \pm 4,8\%$  соответственно, а с высоким уровнем -  $30,0 \pm 7,2\%$  и  $32,0 \pm 4,5\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Рекомендации врача-пародонтолога выполняли 91,5% и 93% пациентов соответственно.

Через 6 месяцев после проведения терапии комплаентность в 3-й группе увеличилась до  $58,0 \pm 0,35\%$  ( $p < 0,001$ ), что подтверждало ее высокий уровень. Пациентов с низким баллом комплаентности отмечено не было; средний уровень отмечали у  $42,0 \pm 7,7\%$  ( $p > 0,001$ ). Выполнение рекомендаций врача-пародонтолога осуществляли пациенты в 100% случаях. Также, жалоб на дискомфорт при проведении терапии не отмечали.

### **3.6 Результаты проведённых бактериологических исследований и их обсуждение**

Динамика встречаемости микроорганизмов в десневом биотопе больных 1-й и 2-й групп отражена в таблице 3.27 и 3.28.

Отмечено, что спустя 1 месяц после проведенной терапии 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.

Таблица 3.27 - Частота высеивания отдельных микроорганизмов из десневого биотопа больных 1-й группы в динамике наблюдения

Микробная флора ротовой полости	Первая группа			
	До терапии	Через 5 суток после терапии	Через 10 суток после терапии	Через 1 месяц после терапии
Основная микробная флора	Lactobacillus spp. 90% (18); Streptococcus spp. 80% (16); Neisseria spp. 50% (10)	Neisseria spp. 50% (10); Streptococcus spp. 60% (12); Enterococcus faecalis 50% (10)	Streptococcus spp. 45% (9); Neisseria spp. 35% (7)	Streptococcus spp. 100% (12); Neisseria spp. 30% (6); Enterococcus faecalis 35% (7)
Добавочная микробная флора	Candida alb. 30% (6); Enterococcus spp. 25% (5)	Lactobacillus spp. 25% (5); Staphylococcus epidermidis 15% (3)	Lactobacillus spp. 20% (4); Enterococcus faecalis 15% (3)	Lactobacillus spp. 25% (5); Candida alb. 25% (5)
Случайная микробная флора	Fusobacterium spp. 10% (2); Corinobacterium spp. 5% (1); Peptostreptococcus spp. 10% (2); Staphylococcus aureus 10% (2); Eikenella corrodens 5% (1)	Fusobacterium spp. 10% (2); Enterococcus spp. 10% (2); Corinobacterium spp. 5% (1); Candida alb. 10% (2)	Candida alb. 5% (1) Streptococcus pyogenes 10% (2); Escherichia coli 5% (1)	Escherichia coli 10% (2); Candida alb. 5% (1)

Таким образом, традиционная терапия у больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом легкой и средней степени тяжести без применения пробиотиков и синбиотиков приводила к снижению воспалительных процессов в тканях пародонта и улучшению гигиены полости рта больных, которые сохранялись в течение 1 месяца после ее завершения. Показатели общего и местного иммунитета в динамике терапии не изменялись. Через 1 месяц после проведенной терапии было отмечено проявление признаков дисбактериоза биотопа десны. Приверженность пациентов к профилактике и лечению заболеваний пародонта отмечалась на среднем уровне.

Таблица 3.28 - Частота высевания отдельных микроорганизмов из десневого биотопа больных 2-й группы в динамике наблюдения

Микробная флора ротовой полости	Вторая группа			
	До терапии	Через 5 суток после терапии	Через 10 суток после терапии	Через 1 месяц после терапии
Основная микробная флора	Lactobacillus spp. 95% (19); Streptococcus spp. 85% (17); Neisseria spp. 55% (11); Candida alb. 35% (7); Enterococcus faecalis 65% (13)	Neisseria spp. 55% (11); Streptococcus spp. 55% (11); Enterococcus faecalis 60% (12)	Streptococcus spp. 45% (9); Neisseria spp. 35% (7)	Streptococcus spp. 60% (12); Neisseria spp. 30% (6); Enterococcus faecalis 35% (7)
Добавочная микробная флора		Lactobacillus spp. 20% (4); Staphylococcus epidermidis 15% (3); Candida alb. 25% (5)	Lactobacillus spp. 20% (4); Enterococcus faecalis 15% (3)	Lactobacillus spp. 20% (4); Candida alb. 25% (5)
Случайная микробная флора	Fusobacterium spp. 10% (2); Corinobacterium spp. 5% (1); Peptostreptococcus spp. 10% (2); Staphylococcus aureus 5% (1); Eikenella corrodens 10% (2)	Fusobacterium spp. 10% (2); Enterococcus spp. 5% (1); Corinobacterium spp. 5% (1); Candida alb. 10% (2); Escherichia coli 10% (2)	Candida alb. 10% (2); Streptococcus pyogenes 10% (2); Escherichia coli 10% (2)	Escherichia coli 5% (2); Candida alb. 5% (1)

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 (таблица 3.29).

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.

Таблица 3.29 - Частота высевания отдельных микроорганизмов из десневого биотопа больных 3-й группы в динамике наблюдения

Микробная флора ротовой полости	Третья группа			
	До терапии	Через 5 суток после терапии	Через 10 суток после терапии	Через 1 месяц после терапии
Основная микробная флора	Lactobacillus spp. 90% (18); Streptococcus spp. 75% (15); Neisseria spp. 55% (11)	Streptococcus spp. 45% (9); Lactobacillus spp. 45% (9); Neisseria spp. 40% (8)	Streptococcus spp. 40% (8); Lactobacillus spp. 45% (9); Neisseria spp. 30% (6)	Streptococcus spp. 30% (6); Lactobacillus spp. 30% (6)
Добавочная микробная флора	Candida alb. 25% (5); Enterococcus spp. 25% (5)		Enterococcus faecalis 15% (3)	Candida spp. 20% (4); Staphylococcus epidermidis 15% (3); Neisseria spp. 25% (5)
Случайная микробная флора	Fusobacterium spp. 10% (2); Corinobacterium spp. 5% (1) Peptostreptococcus spp. 5% (1); Staphylococcus aureus 5% (1); Eikenella corrodens 5% (1)	Candida alb. 5% (1); Fusobacterium spp. 8,3% (1); Corinobacterium spp. 5% (1); Peptostreptococcus spp. 8,3% (1); staphylococcus spp. 8,3% (1); enterococcus spp. 8,3% (1); Eikenella corrodens 5% (1); escherichia coli 5% (1)	Fusobacterium spp. 5% (1); Streptococcus pyogenes 5% (1)	Streptococcus pyogenes 5% (1)

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.

При проведении традиционной терапии хронического генерализованного катарального гингивита положительная динамика показателей не сохранялась в течение 6-и месяцев, в то время как у больных в комплексное лечение которых был введен синбиотик и гель для десен, модифицированный пробиотиком и вопрос комплаентности к проведению профилактических мероприятий и лечению был получен стойкий лечебный эффект, который сохранялся в течение 6 месяцев после завершения комплексной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из сложных проблем современной стоматологии являются заболевания пародонта, обусловленные повышенной встречаемостью во всех возрастных группах населения – до 90% в популяции. Они характеризуются прогрессирующим развитием среди людей не только среднего и пожилого возраста, но и акцентируется высокой распространенностью среди пациентов в возрасте от 18 до 30 лет.

Наиболее частой формой поражения околозубных тканей в молодом возрасте является хронический гингивит по классификации СКБ-10 К 05.1. Недостаточно регулярные профилактические мероприятия и обращения к врачу пародонтологу с целью лечения заболеваний пародонтита отягощают течение заболевания, которое при отсутствии лечения лишь прогрессирует. Больным рекомендуется неоднократно проходить курсы лечения у врача-пародонтолога и выполнять все назначения и предписания по профилактике заболеваний пародонта в домашних условиях. В то же время выявлено, что приверженность больных молодого возраста с заболеваниями пародонта к лечению достаточно низкая. Анализ низкой обращаемости к врачу-пародонтологу характеризуется наиболее выраженной стоматофобией.

Доказано, что пародонтит развивается в результате возникновения нарушения баланса между микробной флорой полости рта и иммунной защитой организма. Изменение иммунных показателей при гингивите происходит, как следствие нарушения взаимодействия факторов неспецифической резистентности организма. При этом происходит изменение значения местного иммунитета в сторону подавления, а также изменяется клеточный и гуморальный иммунитет. Для устранения воспалительных явлений в тканях пародонта используют разные иммуномодуляторы и противовоспалительные средства антибактериального действия, такие как антисептики и антибиотики. В то же время в последние годы были выявлены формы пародонтита, которые обусловлены в результате

действия нетипичных инфекционных агентов: вирусов, грибов, резистентных к проведению терапии антибактериальными средствами. Нерациональное использование препаратов антибактериального действия влияет на микробную флору полости рта и, как следствие, еще большего снижения местных факторов антибактериальной защиты. При заболеваниях пародонта, вместо применения антибактериальных препаратов используют методики биотерапевтического действия, которые предполагают использование местного и системного действия синбиотиков, пробиотиков, фаговых препаратов и других препаратов. Исследования в отечественной стоматологии, направленные на их изучение малочисленны, как и исследования, проводимые с целью увеличения степени приверженности пациентов к рекомендациям врача.

Установление состава и анализ изучения свойств модифицированного геля для десен проводилось на кафедре пропедевтической стоматологии и кафедры фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, НИИ ЭБМ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, БУЗ ВОКБ №1.

В исследовании были использованы:

- гель для десен «Асепта с прополисом»;
- «Бифилиз» - биопрепарат, содержащий лиофилизированную микробную массу живых, антагонистически активных бифидобактерий штамма *Bifidobacterium bifidum* №1 и лизоцим;
- «Бифистим» - биопрепарат, который содержит следующие компоненты: пробиотические бифидобактерии и лактобактерии, пребиотический и витаминный комплекс.

Разработан состав и изучены свойства геля для десен, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» на кафедре пропедевтической стоматологии, кафедре фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и БУЗ ВОКБ №1. Контроль качества изготовленного геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» по фармацевтико-технологическим испытаниям был проведен согласно общей фармакопейной статье (ОФС) 1.4.1.0008.18



(ГФ XIV издания) на кафедре фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко после окончания технологического процесса, а также в течение 1 месяца хранения в условиях бытового холодильника.

Контроль качества упаковки показал, что упаковка в процессе хранения целостна и не имеет повреждений.

Контроль внешнего вида (описание). Модифицированный пробиотиком гель был однородным, не содержал вкраплений, не расслаивался, имел бежевый или беловато-серый цвет и специфический запах.

Определение однородности геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» (размер частиц). В геле, модифицированном пробиотиком «Бифилиз» в поле зрения микроскопа наблюдали отсутствие частиц, размер которых был выше 100 мкм.

Определение подлинности. Подлинность лекарственных веществ, которые входят в состав геля для дёсен, модифицированного пробиотиком «Бифилиз», определяли для исключения получения ошибок и фальсификаций при его изготовлении. Было отмечено, что спектр поглощения лизоцима имел максимум при длине волны 280 нм. Поглощение лизоцима наблюдали в ультрафиолетовом диапазоне длин волн, что свидетельствовало о наличии ароматических фрагментов в аминокислотных остатках (в триптофане и тирозине).

Подлинность бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum* согласно ОФС.1.7.1.0003.15 «Бифидосодержащие пробиотики» подтверждалось микроскопическим методом - окраска мазков по Граму; культурально-морфологическим методом - описание вида изучаемых колоний, которые выросли на питательных средах; и/или бактериологическим методом - подтверждение специфической биологической активности.

Определение рН изучаемого геля, модифицированного пробиотиком «Бифилиз» отмечалось в значениях от 5,3 до 5,5 ед., что свидетельствовало о слабокислотном диапазоне, стабильности и активности лизоцима в геле для дёсен, модифицированном пробиотиком.

Для анализа стабильности мази были измерены кислотное и перекисное числа в течение 3 недель. В процессе хранения значения перекисного и кислотного чисел образца мази изменяется не значительно: от 1,21 до 1,35 ммоль/кг и от 1,98 до 2,27 соответственно для перекисного и кислотного чисел в течение 3 недель.

Доказано, что в геле «Асепта с прополисом», модифицированном пробиотиком «Бифилиз» в течение 3 недель не отмечено изменений содержания бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum* и лизоцима, как определяющих критериев качества препарата и его функциональной направленности.

Токсикологическое экспериментальное исследование проводили на базе НИИ ЭБМ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко на 40 лабораторных половозрелых белых крысах линии Wistar, вес тела которых составлял  $200 \pm 5$  г. Животные были распределены на три группы. Под внутримышечным наркозом (золетил - 100 0,2 мл) наносили резаную рану на слизистой оболочке внутренней поверхности нижней губы длиной 0,5 см. Животным 3-й группы наносили на рану гель, модифицированный пробиотиком и внутрижелудочно вводили суспензию синбиотика 500 мг/кг. Работа одобрена Этическим комиссией ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (протокол № 7 от 27 ноября 2017 г). Изучали динамику течения раневого процесса, проводя осмотр нижней губы на этапах дифференцированного лечения. Через 7 и 14 суток после нанесения резаной раны по 5 крыс из каждой группы выводили из эксперимента путем передозировки эфира. После забора материала и фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине проводилась заливка в парафин согласно стандартной процедуре пробоподготовки и изготавливали гистологические микропрепараты.

С помощью обзорной микроскопии проведено гистологическое изучение тканей внутренних органов белых крыс; значения препаратов печени, почек, легкого, сердца и тонкого кишечника находились в пределах «нормы». На 14 сутки после начала эксперимента во всех группах отмечали

выраженные регенераторные процессы. Зоны раневого дефекта полностью эпителизировались, отмечалась слабая выраженность воспалительных изменений. Наиболее быстро процессы заживления раны, согласно данным морфологического анализа, протекали в третьей группе, где применялось комбинированное лечение раны слизистой оболочки губы экспериментальных животных. Изменение веса и температуры тела белых крыс в разные промежутки эксперимента по отношению к контрольной группе экспериментальных животных не было отмечено. Проведение изучения весовых коэффициентов (К) внутренних органов опытных животных, таких как сердце, печень, почек (левой и правой) подтвердило отсутствие отличительных данных по отношению к контрольной группе белых крыс. Анализ изученных значений периферической крови экспериментальных животных (лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, гемоглобин и скорость оседания эритроцитов) позволил сделать вывод о том, что эти показатели соответствовали физиологической норме от начала и до окончания.

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 капшы для верхней и нижней челюстей из силиконового материала «Одонтосил 60» с резервуарами для геля.

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. Далее вносили в ступку 2,0 г геля и растирали до получения гомогенного однородного геля светло-желтого цвета. Проводили аппликации геля для дёсен, модифицированного пробиотиком «Бифилиз»

ежедневно в капле, 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).

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

Полученные данные изучаемого индекса РНР дают основание сделать вывод о качестве профессиональной чистки зубов и соблюдения гигиены полости рта пациентами. В 3-й группе изучаемый показатель показал достоверное улучшение гигиенического состояния полости рта, что позволяет сделать вывод о приверженности пациентов к проведению гигиены полости рта и лечению в 3-й группе.

Проведен анализ состояния тканей пародонта с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса. Динамика уменьшения воспалительного процесса десны более выражена была в 3-й группе, пациенты которой принимали синбиотик «Бифистим» и использовали гель для дёсен, модифицированный пробиотиком «Бифилиз». Через 6 месяцев, также отмечалось наименьшее значение воспаления десны у пациентов 3-й группы, подтверждая отдаленные положительные результаты и целесообразность применяемой терапии.

Анализ индекса кровоточивости десны у исследуемых пациентов до и после лечения свидетельствуют о том, что изменение значений индекса кровоточивости через 6 месяцев после начала исследования говорит о выраженном эффекте уменьшения хрупкости и проницаемости стенок сосудов после предложенной нами терапии в 3-й группе пациентов, которые принимали синбиотик «Бифистим» и использовали гель для дёсен, модифицированный пробиотиком «Бифилиз».

Анализ результатов изученных значений общего иммунитета до проведения терапевтического лечения у больных в сравнение с контрольной группой здоровых лиц, подтвердил некоторые изменения в количественном содержании иммуноглобулинов G, M, A, E, а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов. Результат изучения местного звена иммунитета у исследуемых во всех 3-х группах до терапевтического лечения выявил значительные отклонения в количественных и качественных значениях относительно полученных значений у здоровых лиц: отмечали уменьшение количества s-Ig, IgA, IgG в слюне пациентов, уменьшения активности лизоцима, что подтверждало наличие хронической инфекции в ротовой полости. У больных до проведенного лечения было отмечено снижение показателя функциональной активности нейтрофилов, что проявлялось снижением фагоцитоза в сравнительном аспекте с контрольной группой здоровых лиц

У больных 1-й группы спустя 7 дней после начала терапевтического лечения в смывах из ротовой полости отмечали уменьшение содержания s-IgA, IgA и IgG. В изучаемой слюне снизился показатель уровня лизоцима, отмечено уменьшение адгезивной и фагоцитарной активности нейтрофилов. Через 21 день выявили продолжающееся незначительное уменьшение исследуемых значений; через 3 месяца все значения местного иммунитета соответствовали значениям до начала эксперимента.

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

Анализ изучения значений местного иммунитета у исследуемых 3-й группы после проведенного лечения указывал на то, что через 7 дней выявили увеличение содержания значений s-Ig, IgA и IgG, нормализацию уровня активности лизоцима и увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов. Спустя 21 день отметили высокое содержание лейкоцитов, наблюдали увеличение функциональной активности нейтрофилов. Использование пробиотика и синбиотика способствовало тому, что угнетение 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 синбиотиков и пробиотиков.

Информированность исследуемых о важности проведения гигиены полости рта оказалась высокая. 90% пациентов, которые участвовали в анкетировании отмечали хорошие знания о правилах проведения чистки зубов, но приверженность к ее проведению не была выше 42,8%. COMPLAINTность больных с воспалительными заболеваниями пародонта к лечению не превышала 20%. Уровень COMPLAINTности к проведению профилактических мероприятий и лечению у всех пациентов до проведения лечения соответствовало среднему уровню приверженности. Через 6 месяцев после проведенного лечения уровень приверженности у пациентов 1-й и во 2-й группах увеличился, но остался на уровне средней степени COMPLAINTности. Через 6 месяцев после проведенного лечения уровень приверженности в 3-й группе вырос и соответствовал высокому уровню COMPLAINTности. При этом количество больных с низким баллом приверженности не наблюдали. Рекомендации врача-пародонтолога выполняли в 100% случаях. Жалоб на неприятные ощущения при лечении пациенты не предъявляли.

Анализ изменения частоты встречаемости отдельных видов микроорганизмов в смывах с десны пациентов всех групп показал, что наличие представителей *Escherichia coli* и *Str. pyogenes*, *Enterococcus faecalis* отмечали в составе основной микробной флоры. Это свидетельствовало о дисбиотическом сдвиге в десневой области у исследуемых пациентов. Присутствие *Lactobacillus spp.* отмечали в составе добавочной микробной флоры. Через 5 и 10 суток после начала терапевтического лечения у больных фиксировали отсутствие основной и случайной микрофлоры. На протяжении всего исследования у больных встречалась *Lactobacillus spp.* в составе основной микрофлоры, а такие виды как *Fusobacterium spp.*, *Corinobacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Eikenella corrodens* не были обнаружены. На основании анализа проведённого микробиологического исследования был сделан вывод, что у всех пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом применение терапии привело к подавлению роста патогенной микробной флоры.

Таким образом, полученные данные после проведения микробиологического исследования показали, что у больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом назначение синбиотика «Бифистим» и геля для дёсен «Асепта с прополисом», модифицированного пробиотиком «Бифилиз» способствовало подавлению патогенного роста микрофлоры. Включение в схему комплексной терапии больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом синбиотика и пробиотика, 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.

## ВЫВОДЫ:

1. Контроль качества геля для дёсен 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 внутрижелудочно 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 проведенного 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 ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Александров, М.Т. Проблемные вопросы оценки гигиенического состояния полости рта и их клиническое решение / М.Т. Александров, В.Н. Олесова, Е.Ф. Дмитриева [и др.] // Стоматология. - 2020. - Т. 99. - № 4. - С. 21-26.
2. Андреева, И. В. Доказательства обоснованности профилактического применения пробиотиков / И. В. Андреева // Фарматека. – 2006. – № 6. – С. 56–62.
3. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий / И. В. Чеботарь, А. Н. Маянский, Е. Д. Кончакова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 51–58.
4. Ахметова, Д. М. Динамика микробного пейзажа при лечении озонированным оливковым маслом больных хроническим пародонтитом / Д. М. Ахметова // Казанский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 331–334.
5. Барер, Г. М. Опыт клинического применения антибактериального геля пролонгированного действия «Элизол» при лечении пародонтита / Г. М. Барер, О. В. Соловьева, О. О. Янушевич // Пародонтология. – 2011. – № 3. – С. 40–43.
6. Барер, Г. М. Оценка эффективности применения линимента 5% циклоферона комплексной терапии пародонтита / Г. М. Барер, С. С. Григорьян, Б. Ю. Суражев // Материалы II научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Е. Е. Платонова. – Москва, 2014. – С. 14–16.
7. Барер, Г. М. Системы локальной доставки лекарств в лечении пародонтита / Г. М. Барер, О. В. Соловьева, О. О. Янушевич // Пародонтология. – 2012. – № 3. – С. 23–28.
8. Безрукова, И. В. Микробиологические и иммунологические аспекты этиопатогенеза быстро прогрессирующего / И. В. Безрукова //

Пародонтология. – 2000. – № 3. – С. 38–43.

9. Бейбулатов, Г. Д. Факторы, влияющие на развитие кандидассоциированного пародонтита / Г. Д. Бейбулатов, Л. Ю. Островская, А. В. Лепилин // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 36–38.

10. Блинкова, Л. П. Бактериоцины : критерии, классификация, свойства, методы выявления / Л. П. Блинкова // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2003. – № 3. – С. 109–113.

11. Вагина, М. А. Роль информированности пациента и его родственников в формировании приверженности к терапии антиконвульсантами при эпилепсии / М. А. Вагина, Л. И. Волкова // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 9 (123). – С. 58–63.

12. Ведешина, Э. Г. Индексная оценка результатов лечения пародонтита с применением жидкого синбиотика Нормофлорина®–Д / Э. Г. Ведешина, А. Н. Бондаренко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 8. – С. 34–37.

13. Видовой состав анаэробной микрофлоры пародонтального кармана в зависимости от стадии пародонтита / Н. В. Зырянова, А. С. Григорьян, А. И. Грудянов [и др.] // Стоматология. – 2009. – № 4. – С. 43–47.

14. Волошина, А. А. Значение микробного фактора в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Волошина // Молодой ученый. – 2011. – № 1. – С. 248–251.

15. Выбор средств гигиены полости рта при наличии у пациентаотягощенного аллергологического анамнеза (краткий обзор) / О.А. Успенская, Н.В. Круглова, А.В. Кочубейник // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. - 2020. - № 72-73. - С. 80-83.

16. Глушанова, Н. А. О биологической и антагонистической активности «сухого» и «жидкого» пробиотика «parine» / Н. А. Глушанова, А. И. Блинов // Бюллетень Восточно - Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 1 (39). – С.

148–153.

17. Григорьян, А. С. Микроорганизмы в заболеваниях пародонта: экология, патогенез, диагностика / А. С. Григорьян, С. Ю. Рахметова, Н. В. Зырянова. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 56 с.

18. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины : Пер. с англ. / Т. Гринхальх. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.

19. Грудянов, А. И. Оценка эффективности локального применения препарата «Метрогил-дента» при воспалительных заболеваниях пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, В. В. Овчинникова // Пародонтология. – 2002. – № 3. – С. 30–32.

20. Грудянов, А. И. Применение таблетированных форм пробиотиков «Бифидумбактерина» и «Ацилакта» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, Е. В. Фоменко // Стоматология. – 2002. – № 1. – С. 39–43.

21. Грудянов, А. И. Эубиотики в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, Е. Б. Фоменко. – Текст: электронный // Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. – Москва, 2010. – URL : <http://www.disbak.ru>.

22. Гусенов, С. Г. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита с применением мирамистина и ликопида: методические рекомендации / С. Г. Гусенов, К. М. Расулов, З. А. Капланова. – Махачкала, 2012. – 32 с.

23. Давыдова, Т. Р. К проблеме дисбиоза в стоматологической практике / Т. Р. Давыдова, Я. Н. Карасенков, Е. Ю. Хавкина // Стоматология. – 2011. – № 2. – С. 23–24.

24. Данилевский, Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. – Киев: Здоровье, 2000. – 464 с.

25. Дерябин, Е. И. Сочетанное воздействие эубиотиков и инфракрасного излучения при лечении гнойной раны челюстно-лицевой

области / Е. И. Дерябин, В. С. Агапов // Стоматология на пороге третьего тысячелетия: сборник тезисов Российского научного форума с международным участием «Стоматология 2001». – Москва, 2001. – С. 35–36.

26. Дмитриева, Л. А. Клинические и микробиологические аспекты применения реставрационных материалов и антисептиков в комплексном лечении заболеваний пародонта / Л. А. Дмитриевой, А. Е. Романов, В. Н. Царёв. – Москва: МЕДпресс. – 2012. – 94 с.

27. Дмитриева, Л. А. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта / Л. А. Дмитриева, А. Г. Крайнова // Пародонтология. – 2014. – № 1 (30) – С. 8–15.

28. Донирова, О. С. Оценка причин низкой комплаентности больных с артериальной гипертензией на амбулаторном этапе / О. С. Донирова, Ю. А. Рукосуева, А. Р. Вампилова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Том 114, № 7. – С. 111–113.

29. Дробот, И. В. Иммунобиологические препараты для специфической профилактики и лечения инфекционных болезней : учебно-методическое пособие / И. В. Дробот, А. М. Королюк. – Санкт-Петербург : Издательство ГПИМА, 2010. – 80 с.

30. Дунызина, Т. М. Значение исследования «маркерных» микроорганизмов поддесневой зубной бляшки на пародонтологическом приеме / Т. М. Дунызина, С. D. Bauermeister // Пародонтология. – 2001. – № 12. – С. 10–13.

31. Заболевания пародонта / под общей редакцией Л. Ю. Ореховой. – Москва : Поли Медиа Пресс, 2004. – 432 с.

32. Зайцева, Е. М. Показатели цитокинового профиля у больных пародонтитом на фоне лечения линиментом циклоферона / Е. М. Зайцева, А. В. Лепилин // Межрегиональная научно-практическая конференция «Молодежь и наука: итоги и перспективы», 22–24 ноября 2006 г. – Саратов : СГМУ, 2006. – С. 162 – 167.

33. Зелинский, М. В. Приверженность студентов средне-

специальных и высших учебных заведений железнодорожного транспорта к решению проблем полости рта / М. В. Зелинский // Приоритетные научные направления: от теории к практике. – 2016. – № 24 (1). – С. 54–58.

34. Зиньковская, Е. П. Проблема комплаенса в стоматологической практике / Е. П. Зиньковская, Д. Ж. Петрикас // Человеческий фактор. Проблемы психологии и эргономики. – 2006. – № 2. – С. 66–69.

35. Зрячкин, Н. И. Новый подход к классификации пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков / Н. И. Зрячкин // Фарматека. – 2007. – № 2 (137). – С. 58–61.

36. Зырянова, Н. В. Видовой состав анаэробной микрофлоры пародонтального кармана в зависимости от стадии пародонтита / Н. В. Зырянова, А. С. Григорьян, А. И. Грудягов // Стоматология. – 2009. – № 4. – С. 43–47.

37. Иванова, В. В. Комплексный подход к восстановлению микрофлоры. Современный взгляд на коррекцию дисбиозов / В. В. Иванова. – Новосибирск : Вектор-БиАльгам, 2007. – 48 с.

38. Изучение психоэмоционального статуса и гигиенического состояния полости рта студентов, находящихся на дистанционном обучении на фоне COVID-19 / О.А. Успенская, С.А. Спиридонова, К.А. Рузина // Dental Forum. - 2020. - № 4 (79). - С. 59-60.

39. Иммунокорректирующая терапия при воспалительных заболеваниях пародонта у спортсменов олимпийского резерва / Л. Р. Мухамеджанова, Ж. И. Кузьмина, Ю. А. Тюрин, Р. Г. Кузнецова // Практическая медицина. – 2014. – Том 1, № 4 (80). – С. 79–82.

40. Иммуномодулирующие эффекты лейкоцитарного интерферона в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / Т. М. Ахкамова, А. И. Булгакова, Ю. А. Медведев, И. В. Валеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 1. – С. 19–23.

41. Калмыкова, А. И. Пробиотики: терапия и профилактика



заболеваний. Укрепление здоровья / А. И. Калмыкова. – Новосибирск : Сибирский научно-исследовательский и технологический институт переработки сельскохозяйственной продукции, 2010. – С. 121.

42. Комаров, Ф. И. Пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов / Ф. И. Комаров, А. Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2003. – № 11. – С. 76–81.

43. Круглова, Н. В. Оценка эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ключникова Наталия Валерьевна ; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2011. – 24 с.

44. Кузьмина, Э. М. Профилактическая стоматология: учебник / Э. М. Кузьмина, О. О. Янушевич. – Москва : Практическая медицина, 2016. – 544 с.

45. Леонтьева, Е. Ю. Технологии коучинга в формировании мотивации к личной гигиене полости рта у студентов медиков / Е. Ю. Леонтьева, Т. Ю. Быковская // Universum: медицина и фармакология. – 2015. – № 5–6 (18). – С. 1–6.

46. Мазанкова, Л. Н. Возможности использования лактосодержащих пробиотиков / Л. Н. Мазанкова, Т. А. Чеботарева, И. Д. Майкова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Том 6, № 4 – С. 88–90.

47. Мазанкова, Л. Н. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике / Л. Н. Мазанкова, Е. А. Лыкова // Детские инфекции. – 2004. – № 1. – С. 18–23.

48. Мелехов, С. В. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом / С. В. Мелехов, Н. В. Колесникова, Е. С. Овчаренко // Пародонтология. – 2013. – № 1 (66) – С. 3–9.

49. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / В.

И. Брилис, Т. А. Брилис, Х. П. Ленцнер, А. А. Леннер // Лабораторное дело. – 1986. – № 4. – С. 210–212.

50. Микробная контаминация пародонтальных карманов и ее влияние на активность течения воспалительных заболеваний пародонта у ортодонтических пациентов / Л. Р. Мухамеджанова, Г. Ф. Шаймарданова, Л. Т. Баязитова, Г. Ф. Саетова // Врач аспирант. – 2015. – Том 72, № 5.1. – С. 154–161.

51. Микроэкосистема полости рта при хроническом пародонтите / А. В. Панченко, В. С. Крамарь, Е. В. Матисова [и др.] // Всероссийская научно-практическая конференция «Стоматология – наука и практика. Перспективы развития», посвященная 50-летию основания стоматологического факультета Волгоградского государственного медицинского университета. – Волгоград, 2011. – С. 36–37.

52. Мирзаев, М. М. Клинико-иммунологическая оценка использования имудона в комплексном лечении пародонтита / М. М. Мирзаев // Российский стоматологический журнал. – 2002. – № 4. – С. 16–18.

53. Мирсаева, Ф. З. Иммунокорректирующая терапия хронического генерализованного пародонтита у женщин с сопутствующими заболеваниями / Ф. З. Мирсаева, Э. И. Галиева, Л. А. Фарвазова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 3. – С. 32–35.

54. Митронин, А. В. Дифференцированное применение противовоспалительных препаратов в комплексной терапии пародонтита / А. В. Митронин, Л. Я. Плахтий, А. И. Галабуева (Бекмурзова) // Стоматология. – 2005. – № 6. – С. 32–39.

55. Михальченко, В. Ф. Основные механизмы формирования эмоционального напряжения человека в условиях стоматологического приема и методы его коррекции / В. Ф. Михальченко, И. В. Фирсова, А. Г. Петрухин ; под редакцией В. И. Петрова. – Волгоград : ВолГМУ. – 2007. – 145 с.

56. Михаревич, Н. Б. Эпидемиологическое исследование

стоматологической заболеваемости населения Ямало-Ненецкого автономного округа : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Михаревич Наталия Борисовна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2012. – 21 с.

57. Моргунова, В. М. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта, особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита / Н. В. Булкина, В. М. Моргунова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2, часть 2. – С. 416–420.

58. Мухамеджанова, Л. Р. Морфогенез ранних стадий воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста, проживающих в регионе с неблагоприятными факторами окружающей среды / Л. Р. Мухамеджанова, З. Р. Галеева // Клиническая стоматология. – 2011. – № 2. – С. 53–59.

59. Мхоян, Г.Р. Изучение влияния удаления зубных отложений с помощью низкочастотного ультразвука и озонированной контактной среды на клиническое течение хронического генерализованного катарального гингивита у лиц молодого возраста / Г.Р. Мхоян, С.Н. Разумова, А.Г. Волков [и др.] // Медицинский алфавит. - 2021. - № 12. - С. 16-20.

60. Несчисляев, В. А. Пробиотики: микробиологические и технологические аспекты получения, контроля и конструирования препаратов : специальность 03.00.07 «Микробиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Несчисляев Валерий Александрович ; Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН. – Пермь, 2005. – 44 с.

61. Нетребенко, О. К. Пробиотики и программирование здорового будущего / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2013. – Том 92, № 3. – С. 58–67.

62. Николаев, А. И. Практическая терапевтическая стоматология : учебное пособие / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – 10-е изд. доп. и переработ. – Москва : МЕДпресс-информ. – 2021. – 960 с.

63. Никурашина, Н. А. Состояние вопроса диагностики и лечения воспалительных заболеваний пародонта в крупных промышленных регионах Казахстана / Н. А. Никурашина // Стоматология. – 2011. – № 3. – С. 10–11.
64. Новые подходы к лечению воспалительных заболеваний пародонта / О. С. Гилева, Е. А. Бондаренко, Н. В. Гибадуллина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 22–27.
65. Новый бактериальный биопрепарат Ацилакт в комплексном лечении пародонтита / М. М. Пожарицкая, Л. В. Морозова, Г. М. Мельничук [и др.] // Стоматология. – 1994. – № 2. – С. 17–22.
66. Ньюман, М. Антимикробные препараты в стоматологической практике / М. Ньюман, А. ван Винкельхофф. – Москва : Азбука, 2014. – С. 77 – 78.
67. Обоснование выбора бактериофагов для лечения воспалительных заболеваний пародонта / И. В. Желудева, Е. Л. Жиленков, Л. Н. Максимовская [и др.] // Пародонтология. – 2002. – № 12. – С. 46–50.
68. Овчаренко, Е. С. Влияние лечебно-профилактических зубных паст на микробиоценоз полости рта (аспект грибковой микрофлоры) / Е. С. Овчаренко, С. В. Мелехов // Маэстро стоматологии. – 2010. – № 37. – С. 66–69.
69. Оксидантный и иммунный статусы больных хроническим пародонтитом / М. Н. Сороковик, А. И. Конопля, А. Л. Локтионов, В. П. Гаврилюк // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 8. – С. 108 – 109.
70. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко. – Москва : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
71. Опанасюк, И. В. Концепция направленной тканевой регенерации. Пародонтальные мембраны / И. В. Опанасюк, Ю. В. Опанасюк // Современная стоматология. – 2002. – № 4. – С. 57–66.
72. Опыт применения ацилакта при лечении латентного субтипа

генерализованного пародонтита / А. В. Самойленко, В. Ю. Орищенко, Т. Н. Стрельчяня, Л. А. Климович. – Текст : электронный // Днепропетровская государственная медицинская академия. – URL: [http://www.rusnauka.com/8\\_DN\\_2011/Medecine/7\\_82377.doc.htm](http://www.rusnauka.com/8_DN_2011/Medecine/7_82377.doc.htm).

73. Орехова, Л. Ю. Пародонтологический статус и эффективность комплекса индивидуальной гигиены полости рта в профилактике воспалительных заболеваний пародонта у беременных женщин с сахарным диабетом / Л. Ю. Орехова // Пародонтология. – 2015. – № 4 (77). – С. 33–40.

74. Осипенко, М. Ф. «Комплаентность» пациента как один из факторов, определяющих эффективность эрадикационной терапии / М. Ф. Осипенко, М. А. Ливзан, Е. А. Бикбулатова // Терапевтический архив. – 2014. – № 86 (2). – С. 27–31.

75. Особенности микрофлоры полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Г. С. Пашкова, Т. Д. Галиева, К. Е. Исаджанян [и др.] // Лечение и профилактика. – 2013. – № 4 (8) – С. 74–80.

76. Оценка эффективности использования пародонтальных повязок на основе «Пародиума» в комплексном лечении пародонтита / Е. Н. Новикова, В. Н. Царёв, А. Е. Романов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2004. – № 1. – С. 8–11.

77. Оценка эффективности лечения пародонтита на фоне патологии желудочно-кишечного тракта пробиотиком / Т. П. Вавилова, А. В. Митронин, И. Г. Островская [и др.] // Материалы IX международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения», 6–8 мая 2013 г. – Астрахань, 2013. – С. 49–50.

78. Пародонтопатогенная микрофлора при воспалительных заболеваниях пародонта и синдроме избыточного бактериального роста в тонком кишечнике / Успенская О.А., Казарина Н.В., Казарин А.С. [и др.] //

Dental Forum. - 2019. - № 3 (74). - С. 14-19.

79. Перевощикова, О. А. Применение пробиотиков в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта на фоне соматической патологии : специальность 14.01.14 «Стоматология», 03.01.04 «Биохимия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Перевощикова Ольга Алексеевна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2013. – 22 с.

80. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 144 с.

81. Петрухина, Н. Б. Эффективный метод использования препарата «Имудон» при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Н. Б. Петрухина, А. И. Грудянов, И. В. Безрукова // Пародонтология. – 2002. – № 3. – С. 80–85.

82. Пилевина, Ю. В. Анализ комплаенса и тревожно-депрессивных расстройств у кардиологических больных / Ю. В. Пилевина // Материалы XV Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2012. – С. 226–227.

83. Подойникова, М. Н. Диагностика психоэмоционального состояния пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / М. Н. Подойникова, Л. И. Ларенцова // Военно-медицинский журнал. – 2007. – № 9. – С. 27–28.

84. Пожарицкая, М. М. Эубиотик Ацилакт в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита / М. М. Пожарицкая, Л. В. Морозова, Г. М. Мельничук // Наука – практике : материалы научной сессии ЦНИИС, посвященной 35-летию института. – Москва, 1998. – С. 161–164.

85. Поляков, К. А. Результаты применения пробиотиков в местном лечении фурункулов и карбункулов челюстно-лицевой области / К. А. Поляков // Вестник РУДН. – 2009. – № 4. – С. 237–239.

86. Полянская, Л. Н. Взаимосвязь между стоматологическим статусом населения и использованием средств интердентальной гигиены / Л. Н. Полянская // Организация, профилактика и новые технологии в стоматологии : материалы V съезда стоматологов Беларуси. – Брест, 2004. – С. 174–175.

87. Пузин, М. Н. Ключевые позиции концепции пародонтита / М. Н. Пузин // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 22–27.

88. Рабинович, И. М. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта / И. М. Рабинович, Г. В. Банченко, О. Ф. Рабинович // Стоматология. – 2002. – № 5. – С. 48–50.

89. Разработка и первичная апробация опросника определения уровня стоматофобии и динамики взаимоотношений в системе «врач-пациент» / Н. В. Булкина, Е. А. Савина, О. В. Еремин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 100–105.

90. Разработка комплекса стоматологических средств для лечения воспалительных заболеваний пародонта и их иммунобиологическая оценка / А. И. Булгакова, И. В. Валеев, Ю. В. Шикова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Том 8, №1. – С. 43–46.

91. Разумова, С.Н. Микробиоценоз полости рта у пациентов различных возрастных групп / С.Н. Разумова, А.Ф. Мороз, С.Н. Шатохина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2018. - № 3. - С. 74-80.

92. Разумова, С.Н. Современные методы профилактики стоматологических заболеваний / С.Н. Разумова, А.С. Браго, Л.М. Хасханова [и др.] // Медицинский алфавит. - 2018. - Т. 3. - № 24 (361). - С. 69-70.

93. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

94. Роль нарушения региональной микроциркуляции и метаболических нарушений в патогенезе гипертонической болезни и

воспалительных заболеваний пародонта / Ю. А. Сычева, И. А. Горбачева, Л. Ю. Орехова [и др.] // Пародонтология. – 2014. – № 2 (71). – С. 32–36.

95. Рублева, Н. В. Различия в комплаенсе мужчин и женщин больных туберкулезом легких / Н. В. Рублева // Психология здоровья и болезни: клиничко-психологический подход : материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию КГМУ. – 2014. – С. 220–223.

96. Рыба, О. Б. Клиничко-микробиологическая оценка эффективности различных видов противовоспалительной терапии хронического пародонтита / О. Б. Рыба // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 3 – С. 88–90.

97. Савина, Е. А. Взаимосвязь стоматологического статуса, данных самооценки и мотивации к лечению / Е. А. Савина // Саратовский научно-медицинский журнал. Гигиенист стоматологический. – 2011. – Том 7, № 1. – С. 326–327.

98. Савина, Е. А. Результаты практического использования опросника определения уровня стоматофобии и динамики взаимоотношений в системе «врач-пациент» / Е. А. Савина, Н. В. Булкина, О. В. Еремин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 3 (9). – С. 462–467.

99. Саркисян, М. А. Применение иммунокорректора "Имудон" и средств детоксикации при лечении хронического генерализованного пародонтита : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Саркисян Микаел Альбертович ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2004. – 27 с.

100. Саркисян, Н. Г. Оценка концентрации сывороточного иммуноглобулина А при пародонтите / Н. Г. Саркисян // Пародонтология. – 2014. – № 2 (71) – С. 6–8.

101. Сафонова, Т. А. Клиничко-иммунологическая эффективность применения беталейкина при хроническом генерализованном пародонтите /



Т. А. Сафонова, И. И. Долгушин, И. А. Бутюгин // Проблемы стоматологии. – 2009. – № 5. – С. 44–47.

102. Сивовол, С. И. Клинические аспекты пародонтологии / С. И. Сивовол. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 2001. – 168 с.

103. Сидоренко, А. Б. Применение суспензии лактобацилл, иммобилизованных на коллагеновой губке, для лечения хронического генерализованного пародонтита / А. Б. Сидоренко // Актуальные проблемы стоматологии в книге «Экологические аспекты профилактики и лечения стоматологических заболеваний в республике Башкортостан». – Уфа, 2004. – С. 32–36.

104. Сирак, С. В. Стоматологическая заболеваемость взрослого населения основных климатогеографических зон пародонтитом : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сирак Сергей Владимирович ; Ставропольская государственная медицинская академия. – Ставрополь, 2003. – 21 с.

105. Системная реакция организма экспериментальных животных на длительный прием пробиотика / А. И. Калмыкова, Н. А. Пальчикова, Н. П. Богатова [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С. 97–101.

106. Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечения воспалительных заболеваний пародонта / С. Т. Сохов, И. А. Шаповалова, И. А. Сохова, Н. В. Плескановская. – Москва : АНМИ, 2003. – 144 с.

107. Соколов, С. Я. Лекарственные растения / С. Я. Соколов, П. И. Замотаев. – Москва, 2012. – 255 с.

108. Соловьева, А. М. Эпидемиологическое исследование распространенности периодонтопатогенной микрофлоры полости рта у населения России / А. М. Соловьева, К. Матело, А. А. Тотолян // Стоматология. – 2005. – № 5 – С. 14–20.

109. Соловьева, О. В. Применение геля «Коллост» в комбинации с антибактериальными препаратами для лечения пародонтита / О. В. Соловьева, О. О. Янушевич // Современные стоматологические технологии: материалы V научно-практической конференции врачей-стоматологов, посвященной 50-летию Алтайского государственного медицинского университета. – Барнаул, 2003. – С. 193–195.

110. Состояние местного иммунитета в тканях пародонта у больных быстро прогрессирующим пародонтитом (БПП) до и после лечения / Т. Н. Модина, И. С. Круглова, Н. И. Варакина [и др.] // VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докладов, 2–6 апреля 2001 г. – Москва, 2001. – С. 421.

111. Сосулина, Л. Л. Анализ гигиенической грамотности беременных женщин / Л. Л. Сосулина, М. В. Мосеева, А. П. Сутыгина // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – № 3. – С. 16–17.

112. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние пародонта и слизистой оболочки полости рта / под редакцией О. О. Янушевича. – Москва, 2008. – 228 с.

113. Строкова, Е. В. Приверженность к длительному лечению кардиологических пациентов с легкой и умеренной депрессией; неэффективность антидепрессивной терапии в рандомизированном исследовании препаратом пирлиндол / Е. В. Строкова, Е. А. Наумова, Ю. Г. Шварц // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Том 8. – С. 11–17.

114. Таболина, Е. Н. Сравнительная клиничко-функциональная оценка методов лечения хронического генерализованного пародонтита : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Таболина Елена Нафиковна ; Пермская государственная медицинская академия. – Пермь, 2006. – 23 с.

115. Тарасова, Ю. Г. Частота воспалительных заболеваний пародонта

и неблагоприятных факторов риска среди лиц молодого возраста в республике Удмуртия / Ю. Г. Тарасова, Т. Л. Рединова // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 33–36.

116. Трошкина, Л. О. Распространенность основных стоматологических заболеваний и особенности их профилактики у населения Костромской области пародонтитом : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Трошкина Лариса Олеговна ; Тверская государственная медицинская академия. – Тверь, 2006. – 24 с.

117. Трухман, Д. И. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов / Д. И. Трухман. – Москва : Практическая медицина, 2012. – 204 с.

118. Тюрин, М. В. Антибиотикорезистентность и антагонистическая активность лактобацилл : специальность 14.00.31 «Химиотерапия и антибиотики» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тюрин Михаил Васильевич ; ВНИИ антибиотиков. – Москва, 1990. – 21 с.

119. Улитовский С.Б., Шевцов А.В. Изучение распространенности заболеваний пародонта у ортодонтических пациентов. Пародонтология, 2020; 25(1):37-41. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-1-37-41>

120. Усенко, Д. В. Пробиотики и пробиотические продукты – дань моде или доказанная эффективность? / Д. В. Усенко, С. В. Николаева // Лечащий врач. – 2014. – № 2. – С. 52–54.

121. Успенская, О.А. Изучение влияния состояния полости рта на психоэмоциональный статус обучающихся стоматологического факультета «Приволжского исследовательского медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации / О.А. Успенская, С.А. Спиридонова, А.В. Сухова // Эндодонтия Today. - 2020. Т. 18. - № 1. - С. 77-81.

122. Уровень стоматологического просвещения у студентов г. Н.

Новгорода / О.А. Успенская, К.И. Калинин // Проблемы стоматологии. 2020. Т. 16. № 1. С. 58-63.

123. Фирсова, И. В. Исследование комплаентности стоматологических пациентов / И. В. Фирсова // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 1. – С. 123–124.

124. Фомина, Т. А. Значение комплаентности в лечении сахарного диабета. Возможности ее достижения в рамках программы "Школа диабета" / Т. А. Фомина, Т. И. Родионова // Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования : материалы Международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 241–246.

125. Хаитов, Р. М. Иммунология : атлас / Р. М. Хаитов, А. А. Ярилин, Б. В. Пинегин. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 624 с.

126. Хисматуллина, Ф. Р. Оптимизация лечения генерализованным пародонтитом с учетом инфицированное ротовой полости вирусами семейства Herpesviridae / Ф. Р. Хисматуллина // Профилактика и лечение стоматологических заболеваний и их осложнений : материалы Республиканской конференции стоматологов. – Уфа, 2008. – С. 123–124.

127. Хоружая, Р. Е. Эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонтального комплекса при условии включения в схему терапевтических воздействий пробиотика «Споробактерина» / Р. Е. Хоружая, А. П. Педорец // Збірник статей. – 2008. – Том 1, № 12. – С. 274–277.

128. Хохлов, А. Л. Комплаентность антибактериальной терапии при острых тонзиллитах / А. Л. Хохлов, Н. Е. Николаева // Биомедицина. – 2010. – Том 1, № 4. – С. 139–141.

129. Хроменкова, К. В. Определение уровня знаний различных групп населения по вопросам профилактики стоматологических заболеваний / К. В. Хроменкова, Н. В. Голочалова, Н. В. Морозова // Институт Стоматологии. – 2015. – № 67. – С. 18–19.

130. Царёв, В. Н. Микробиология, вирусология, иммунология / В. Н. Царёв. – Москва : Практическая медицина. – 2011. – 581 с.

131. Царёв, В. Н. Особенности диагностики инвазивной кандидозной инфекции слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта / В. Н. Царёв, С. А. Суркова (Сударикова), М. М. Давыдова // Медицинский алфавит. Стоматология. – 2012. – № 6. – С. 24–33.
132. Цепов, Л. М. Пародонтит: локальный очаг серьёзных проблем / Л. М. Цепов, Е. Л. Цепова, А. Л. Цепов // Пародонтология. – 2014. – № 3 (72). – С. 3–10.
133. Цепов, Л. М. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, Н. А. Голева // Пародонтология. – 2014. – № 1. – С. 7–12.
134. Цепов, Л. М. Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Д. А. Наконечный, М. М. Нестерова // Пародонтология. – 2015. – № 2 (75) – С. 3–9.
135. Цепов, Л. М. Факторы агрессии и факторы защиты в патологии пародонта воспалительного характера / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Е. А. Михеев // Пародонтология. – 2004. – № 1 (30). – С. 3–7.
136. Цепов, Л. М. К вопросу об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев // Пародонтология. – 2020. – № 2. – С. 9–13.
137. Чепуркова, О. А. Особенности микробиоценоза пародонтального кармана при генерализованном пародонтите средней степени, тяжести / О. А. Чепуркова, М. Г. Чеснокова, В. Б. Недосеко // Институт стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 86–88.
138. Чистохина, Л. П. Иммунобиологическая характеристика препарата «Микростим» на основе метаболитов лактобактерий: 03.00.07 «Микробиология», 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Чистохина Лариса Павловна ; Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – Пермь, 2004. – 24 с.

139. Шабанская, М. А. Некоторые показатели дисбактериозов полости рта при разных формах стоматологических заболеваний и эффективность коррекционной бактериальной терапии: специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шабанская Марина Александровна. – Москва, 1994. – 23 с.

140. Шарапудинова, М. Г. Антибиотикорезистентность пародонтопатогенной микрофлоры по экологическим зонам РД / М. Г. Шарапудинова, А. И. Абдурахманов // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции. – Махачкала, 2008. – С. 31–32.

141. Ширшова, Н. Е. Методические аспекты оценки состояния гигиены полости рта у лиц молодого возраста / Н. Е. Ширшова, О. С. Гилева, В. Р. Тесленко // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Том 23. – С. 107–113.

142. Шлыкова, Е. А. Медико-социальная характеристика пациентов с заболеваниями тканей пародонта / Е. А. Шлыкова, И. Э. Есауленко, В. П. Косолапов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Воронеж, 2015. – Том 14, № 1. – С. 64–67.

143. Эффективность комплексной терапии воспалительных процессов пародонта с использованием низкоинтенсивного лазера и препарата «Имудон» / И. А. Кечин, Р. И. Ирзаев, А. С. Чебыкин [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 24–27.

144. Эффективность лечения пародонтита у пациентов с сахарным диабетом и разной комплаентностью / А. А. Бармашева, А. И. Сагайдак, Э. В. Посохова, А. А. Хамроева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Том 4, № 5. – 738 с.

145. Эффективность применения комплексной терапии в лечении заболеваний пародонта / Д. А. Немерюк, Б. С. Дикинова, М. О. Царгасова, В. В. Яшкова // Пародонтология. – 2014. – № 3 (72). – С. 54–56.

146. Янушевич, О. О. Состояние тканей пародонта у населения в

возрасте 35–44 лет в регионах России / О. О. Янушевич, И. Н. Кузьмина // Российский стоматологический журнал. – 2019. – № 1. – С. 40–41.

147. Aartman, I. H. Dental anxiety reduction and dental attendance after treatment in a dental fear clinic: a follow-up study / I. H. Aartman, A. de Jough, P. C. Makkes // Community Dental Oral Epidemiology. – 2000. – Volume 28, № 6. – P. 435–442.

148. Anty-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease / D. N. Riccia, F. Bizzini, M. G. Perilli [et al.] // Oral Diseases. – 2017. – Volume 13, № 4. – P. 376–385.

149. Bacterial diversity in human subgingival plaque / B. J. Paster, S. Boches, J. Galvin [et al.] // Journal of Bacteriology. – 2011. – Volume 183. – P. 3770–3783.

150. Bernath, M. Tissue reaction initiated by different sealers / M. Bernath, J. Szabo // International Endodontic Journal. – 2013. – Volume 36, № 4. – P. 256–261.

151. Boehm, T. K. The epidemiology, consequences and management of periodontal disease in older adults / T. K. Boehm, F. A. Scannapieco // Journal of the American Medical Association. – 2017. – № 138. – P. 26–33.

152. Bonifait, L. Probiotics for Oral Health: Myth or Reality? / L. Bonifait, F. Chandad, D. Grenier // Journal of the Canadian Dental Association. – 2009. – Volume 75, № 8. – P. 585–590.

153. Borges, M. A. Microbiological composition associated with vitamin D receptor gene polymorphism in chronic periodontitis / M. A. Borges, L. C. de Figueiredo, R. B. de Brito // Brazilian Oral Research. – 2009. – Volume 23, № 2. – P. 203–208.

154. Changes in antimicrobial susceptibility profile and prevalence of quinolone low-sensitive strains in subgingival plaque from acute periodontal lesions after systemic administration of sitafloxacin / S. Tomita, S. Kasai, Y. Ihara [et al.] // Microbial Pathogenesis. – 2015. – Volume 79. – P. 41–46.

155. Chen, C. J. Periodontitis as a biofilm infection / C. J. Chen // Journal

of the Canadian Dental Association. – 2001. – Volume 29, № 5. – P. 362–369.

156. Chopra, R. Probiotics in dentistry: A boon or sham / R. Chopra, S. Mathur // *Journal of Dental Research*. – 2013. – № 10 (3). – P. 302–306.

157. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: A preliminary randomized clinical trial / M. Vicario, A. Santos, D. Violant [et al.] // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2013. – Volume 71, № 3–4. – P. 813–819.

158. Clinical effects of *Lactobacillus Rhamnosus* in nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 1-year followup / A. Morales, P. Carvajal, N. Silva [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2016. – № 4. – P. 1–12.

159. Cohen, S. M. The impact of dental anxiety on daily living / S. M. Cohen, J. Fiske, J. T. Newton // *Journal of Dental Research*. – 2010. – Volume 189, № 7. – P. 385–390.

160. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri* / P. Krasse, B. Carlsson, C. Dahl [et al.] // *Swedish Dental Journal*. – 2015. – № 3. – P. 55–60.

161. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity / J. A. Aas, B. J. Paster, L. N. Stokes [et al.] // *Clinical medicine*. – 2015. – Volume 43, № 11. – P. 5721–5732.

162. Dreno, B. Erythromycin-resistance of cutaneous bacterial flora in acne / B. Dreno, A. Reynaud, D. Moyse [et al.] // *Journal of Dermatology*. – 2011. – № 11(6). – P. 549–53.

163. Effect of chewing gums containing the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* on oral malodour / M. Keller, A. Bardow, T. Jensdottir [et al.] // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2012. – № 70 (3). – P. 246–250.

164. Effect of oral *Lactobacillus salivarius* TI 2711 administration on periodontopathic bacteria in subgingival plaque / T. Matsuoka, N. Sugano, S. Takigawa [et al.] // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2014. – Volume 46. – P. 118 – 126.



165. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: A randomized controlled trial / S. Penala, B. Kalakonda, K. R. Pathakota [et al.] // *Journal of Pharmacy Practice*. – 2016. – № 5 (2). – P. 86–93.

166. Erciyas, K. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms associated with periodontal diseases in Turkish adults / K. Erciyas, S. Pehlivan, T. Sever // *African journal of biotechnology*. – 2010. – Volume 9 (21). – P. 3042–3047.

167. Favourable effects of *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis* on experimental periodontitis in rats / M. R. Messori, L. J. Pereira, R. Foureaux [et al.] // *Archives of Oral Biology*. – 2016. – № 6. – P. 108–119.

168. Gascon, J. J. Treatment Compliance in Hypertension Study Group. Why hypertensive patients do not comply with the treatment: results from a qualitative study / J. J. Gascon, M. Sanchez-Ortuno, B. Llor // *Family Practice*. – 2014. – № 21. – P. 125–130.

169. Genco, R. J. Risk factors for periodontal disease / R. J. Genco, W. S. Borgnakke // *Journal of Periodontology*. – 2000. – Volume 62, № 1. – P. 59–94.

170. Griffen, A. L. Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* and periodontal health status / A. L. Griffen // *Journal of Clinical Medicine*. – 1998. – Volume 36, № 11. – P. 3239–3242.

171. Haffajee, A. D. Introduction to microbial aspects of periodontal biofilm communities, development and treatment / A. D. Haffajee, S. S. Socransky // *Journal of Periodontology* 2000. – 2006. – Volume 42, № 1. – P. 7–12.

172. Hamilton, G. A. Measuring adherence in a hypertension clinical trial / G. A. Hamilton // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2013. – № 3. – P. 219 – 228.

173. Highlevel vancomycinresistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm / L. M. Weigel, R. M. Donlan, D. H. Shin [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2017. – Volume 51, № (1). – P. 231– 238.

174. Increased mutability of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms / K. Driffield, K. Miller, J. M. Bostock [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2008. – № 61 (5). – P. 1053–1056.

175. Intake of dairy product and periodontal diseases: The hisayama study / Y. Shimazaki, T. Shirota, K. Uchida [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2008. – № 79. – P. 131–137.

176. Isolauri, E. Probiotics in the management of atopic eczema / E. Isolauri, T. Arvola // *Clinical & Experimental allergy*. – 2000. – 30 (11). – P. 1604–1610.

177. Jin, J. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective / J. Jin, G. E. Sklar, M. S. Oh // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2018. – Volume 4 (1). – P. 269–286.

178. Jorgensen, M. G. The ins and outs of periodontal antimicrobial therapy / M. G. Jorgensen, J. Slots // *Journal of the California Dental Association*. – 2012. – Volume 30, № 4. – P. 297–305.

179. Kleessen, B. Oligofructose and long-chain inulin: Influence on the gut microbial ecology of rats associated with a human faecal flora / B. Kleessen, L. Hartmann, M. Blaut // *British Journal of Nutrition*. – 2010. – № 86. – P. 291–300.

180. Lee, Y. Enhancement in Ex Vivo Phagocytic Capacity of Peritoneal Leukocytes in Mice by Oral Delivery of Various Lactic-Acid-Producing Bacteria / Y. Lee, T. Lee // *Current Microbiology*. – 2005. – Volume 50 (1). – P. 24–27.

181. Leys, E. J. Association of *Bacteroides forsythus* and a novel *Bacteroides* phylotype with periodontitis / E. J. Leys, S. R Lyons, M. L. Moeshberger // *Journal Clinical medicine*. – 2012. – Volume 40, № 3. – P. 821–825.

182. Martin-Cabezas, R. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to nonsurgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis / R. Martin-Cabezas, J. L. Davideau, H. Tenenbaum // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2016. – № 43 (6). – P. 520–30.

183. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis /

L. F. Wang, C. Y. Chien, C. F. Tai [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2010. – Volume 9, № 11. – P. 85–90.

184. Michal, S. Пародонтология 2000. Часть IV. Деструкция тканей пародонта / S. Michal // Новое в стоматологии. – 2002. – № 8. – С. 20 – 28.

185. Mombelli, A. On the symmetry of periodontal disease / A. Mombelli, C. Meier // Journal of Clinical Periodontology. – 2001. – Volume 28. – P. 741–745.

186. Neutl, J. M. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension / J. M. Neutl, D. H. Smithy // Journal of Clinical Hypertension. – 2003. – № 2. – P. 127 – 132.

187. Okuda, T. Synergistic effect on biofilm formation between *Fusobacterium nucleatum* and *Capnocytophaga ochracea* / T. Okuda, K. Okuda, E. Kokubu // Anaerobe. – 2012. – Volume 18 (1). – P. 157–161.

188. Osso, D. Antiseptic mouth rinses : an update on comparative effectiveness, risks and recommendations / D. Osso, N. Kanani // Journal of Dental Hygiene. – 2013. – № 87 (1). – P. 10–18.

189. Parsek, M. R. Biofilms 2003: emerging themes and challenges in studies of surface-associated microbial life / M. R. Parsek, C. Fuqua // Journal of Bacteriology. – 2004. – Volume 186, № 14. – P. 4427–4440.

190. Paschal, A. M. Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions / A. M. Paschal, S. R. Hawley, T. S. Romain // Epilepsia. – 2008. – Volume 49 (7). – P. 1115–1122.

191. Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis / J. Wagner, W. E. Kaminski, C. Aslanidis [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2017. – Volume 34. – P. 823–827.

192. Probiotic *Lactobacillus reuteri* promotes TNF-induced apoptosis in human myeloid leukemia-derived cells by modulation of NF-kappa B and MAPK signaling / C. Iyer, A. Kusters, G. Sethi [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2018. – № 10. – P. 1442–1452.

193. Probiotics reduce the prevalence of oral *Candida* in the elderly—A

randomized controlled trial. / K. Hatakka, A. J. Ahola, H. Yli-Knuuttila [et al.] // Journal of Dental Research. – 2017. – № 86. – P. 125–130.

194. Sabbah, W. Income inequality and periodontal diseases in rich countries: an ecological cross-sectional study / W. Sabbah, A. Sheiham, E. Bernabe // International Dental Journal. – 2010. – № 60. – P. 370 – 374.

195. Sbordone, L. Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease / L. Sbordone, C. Bortolaia // Clinical Oral Investigations. – 2013. – Volume 7, № 4. – P. 181–188.

196. Short term effect of chewing gum containing probiotics lactobacillus reutri on levels of inflammatory mediators in GCF / S. Twetman, B. Derawi, M. Keller [et al.] // Acta Odontologica Scandinavica. – 2019. – № 67. – P. 19–24.

197. Sleator, R. D. Patho-biotechnology; using bad bugs to make good bugs better / R. D. Sleator, C. Hill // Progress in Polymer Science. – 2017. – Volume 90. – P. 1–14.

198. Steeves, C. H. Oxidative stress response in the opportunistic oral pathogen *Fusobacterium nucleatum* / C. H. Steeves, J. Potrykus, D. A. Barnett // Proteomics. – 2011. – Volume 11, № 10. – P. 2027–2037.

199. Verweij, T. A. Compliance in dentistry: general adherence, specific adherence and perceived dental health / T. A. Verweij, P. Oosterveld, J. Hoogstraten // Community Dent Oral Epidemiol. – 2011. – № 26 (6) – P. 394–399.

200. Yan, F. Probiotic bacterium prevents cytokine induced apoptosis in intestinal epithelial cells / F. Yan, D. B. Polk // Journal of Biological Chemistry. – 2012. – Volume 277. – P. 50959–50965.