

ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

На правах рукописи

ЧЕПУРОВА НАТАЛЬЯ ИГОРЕВНА

ВЛИЯНИЕ ДИСБИОТИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ ПОЛОСТИ РТА НА
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ
ПЕРИОДОНТИТА

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Романенко Инесса Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор

Симферополь – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении периодонтита.....	12
1.2 Микроэкология ротовой полости.....	14
1.3 Роль орального дисбиоза в патогенезе периодонтита.....	16
1.4 Использование иммунобиологических препаратов в стоматологии.....	22
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	25
2.1 Клиническая характеристика обследованных.....	25
2.2 Биохимические методы исследования.....	34
2.3 Иммунологические методы исследования.....	35
2.4 Характеристика разработанного метода лечения хронического деструктивного периодонтита.....	36
2.4.1 Материалы для временного пломбирования корневых каналов.....	36
2.4.2 Характеристика препаратов местного применения.....	37
2.4.3 Характеристика препаратов общего действия.....	37
2.5 Эксперимент на лабораторных крысах.....	39
2.6 Методы статистической обработки результатов.....	41
ГЛАВА 3 ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПЕРИОДОНТА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ.....	42
3.1 Биохимические показатели.....	42
3.2 Гистопатологические изменения.....	47
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ДИСБИОЗА РТА.....	63

4.1	Характеристика стоматологического статуса.....	63
4.1.1	Результаты лечения хронического апикального периодонтита разработанным методом.....	73
4.2	Биохимические показатели ротовой жидкости.....	75
4.2.1	Динамика активности уреазы.....	75
4.2.2	Динамика активности лизоцима.....	78
4.2.3	Динамика активности каталазы.....	81
4.2.4	Динамика антиоксидантно-прооксидантного индекса.....	84
4.2.5	Содержание малонового диальдегида.....	87
4.2.6	Динамика общей протеолитической активности.....	90
4.2.7	Оценка динамики степени дисбиоза.....	93
4.3	Иммунологическая характеристика ротовой жидкости.....	97
ГЛАВА 5	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
	ВЫВОДЫ.....	112
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116
	ПРИЛОЖЕНИЕ А	160
	ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	161
	ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	162
	ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	164
	ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	166
	ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	168
	ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	170

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Верхушечный периодонтит – частая причина развития воспалительных процессов челюстно-лицевой области (ЧЛО), удаления зубов, снижения неспецифической устойчивости организма, изменений в иммунном ответе пациента и, как следствие, возникновение и осложнение проявлений общесоматической патологии [1, 6, 10, 24, 181, 221, 222, 230, 231, 282, 297]. Обзор зарубежных источников литературы свидетельствует о глобальном характере данной проблемы. Установлена прямая зависимость числа больных с гнойными воспалительными заболеваниями ЧЛО от осложненного кариеса. Нелеченный периодонтит является причиной возникновения флегмон в 98–99% случаев по данным Бажанова Н. Н. и соавт. Околокорневые кисты зубов верхней челюсти провоцируют частое развитие верхнечелюстных синуситов [107]. Медико-социальную значимость этой нозологии в ряде других проблем современной медицины подтверждают исследования частоты периодонтита во взаимосвязи с различными заболеваниями инфекционной и неинфекционной природы [30, 41, 63, 64, 65, 232, 281].

Одонтогенный очаг инфекции (ООИ) во рту может не только вызывать развитие различных системных заболеваний, но и осложнять течение заболеваний, возникающих по другим причинам.

Экспериментальные модели на животных, особенно с использованием крыс, играют важную роль в изучении патофизиологии апикального периодонтита, иммуновоспалительных процессов, резорбции и восстановления кости в контролируемых условиях, позволяют оценить эффективность предложенного терапевтического комплекса [27, 237].

В последние годы отечественными учеными установлено, что ООИ может оказывать супрессивное влияние на различные звенья иммунной системы [78, 145, 273, 274]. На фоне иммунодефицита происходит более раннее появление

очагов деструкции костной ткани, в которых распространение процесса носит диффузный характер [142]. Особого внимания заслуживает периодонтит на фоне дисбиоза рта, так как он может развиваться после применения антисептических, антибактериальных средств, а также средств оральной гигиены, которые практически все содержат антимикробные препараты [143].

Дисбиоз может приводить к следующим негативным последствиям для организма: уменьшается выработка веществ, обладающих антагонистическим действием по отношению к патогенной микрофлоре, снижается стимуляция иммунитета, уменьшается выработка ряда витаминов группы В, усугубляется тяжесть стоматологической патологии и ухудшается прогноз фонового заболевания [2, 68, 69].

Увеличение при дисбиозе рта числа патогенных и условно-патогенных видов микробов и, особенно при наличии их более вирулентных штаммов, создает реальные предпосылки для развития стоматологической и общесоматической патологии [70]. Известно, что в развитии дисбиоза, особенно его генерализованной формы, решающую роль играет такой фактор как ослабление неспецифического иммунитета, реагирующего практически на все виды микробов.

Состояние неспецифического иммунитета, уровень пробиотических бактерий и степень дисбиоза можно регулировать с помощью иммунобиологических препаратов. К числу таких препаратов относят: аллергены, анатоксины, бактериофаги, вакцины, иммунные сыворотки, иммуноглобулины, интерфероны пробиотики, пребиотики, синбиотики, интерфероногены, иммуномодуляторы. [72].

Принимая во внимание концепцию биоактивного воздействия на периапикальный очаг и в целом на организм больного, целесообразно в комплексную терапию периодонтита включать биологически активные вещества, которые стимулируют процессы регенерации [69].

Степень разработанности научной темы исследования. Вопросы этиологии, патогенеза и лечения периодонтита достаточно хорошо изучены [12, 33, 87, 93, 104, 135, 144, 150, 183, 193, 210, 218, 219, 220, 228, 236, 238, 239, 240, 244, 245, 267, 268, 270, 271, 275, 276, 277, 321, 322]. Наибольшие опасения вызывают его деструктивные формы, при которых наблюдается большой процент обострений и осложнений в ранние и отдаленные сроки наблюдения, приводящие не только к полной адентии, но и к развитию тяжелых осложнений общесоматической патологии. Несмотря на обширные исследования в диагностике и лечении периодонтита проблема остается до сих пор нерешенной [3, 9, 14, 20, 25, 26, 28, 29, 31, 33, 34, 77, 94, 100, 113, 136, 137, 138, 139, 147, 149, 175, 209, 299, 301, 302, 303, 304]. Адамчик А. А. с соавторами (2022) при лечении этой патологии применяли ФДТ 662 нм диодным лазером и фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» в сочетании с препаратом ГК «Revident». Иванова Е. В. с соавторами изучали состав биопленки корневых каналов в зубах при работе с машинными системами Reciproc (VDW), XP-endo Retreatment, R-Endo [46, 62]. Несмотря на многогранную изученность ХАП, он и на сегодняшний день остается до конца нерешенной проблемой. Таким образом, разработка комплексного дифференцированного подхода к лечению деструктивных форм хронического периодонтита является актуальной проблемой стоматологии, особенно на фоне сопутствующей патологии, в частности при дисбиозе рта.

Цель исследования – повышение эффективности лечения деструктивных форм периодонтита у больных на фоне дисбиоза рта с применением иммунокорректирующей и пробиотической терапии

Задачи исследования:

1. Выявить клинические проявления дисбиоза рта и рентгенологические особенности течения очага деструкции в периапикальных тканях у больных с деструктивными формами периодонтита.
2. Изучить изменения в альвеолярном отростке на экспериментальной модели периодонтита в процессе лечения разработанным способом.
3. Установить состояние локального иммунологического статуса у больных

с хроническим деструктивным периодонтитом на фоне дисбиоза рта.

4. Проанализировать биохимический статус больных с хроническим верхушечным периодонтитом на фоне дисбиоза ротовой полости.

5. Разработать, внедрить в клинику и оценить эффективность комплексного подхода к лечению деструктивных форм периодонтита у больных на фоне дисбиоза рта с применением средств, нормализующих микробиоценоз рта (иммунокорректирующая и пробиотическая терапия).

Научная новизна исследования. В процессе проведенного исследования:

1. Впервые с помощью гистоморфологического исследования выявлено выраженное противовоспалительное действие комбинации гидроксиапола на основе лизоцима и стимулирование остеогенеза.

2. Впервые обоснован дифференцированный подход к комплексному лечению хронического деструктивного периодонтита у больных на основе определения степени дисбиоза рта.

3. Впервые выявлена линейная корреляция по Пирсону между модифицированным периапикальным индексом D. Orstavik PAI и степенью дисбиоза рта у пациентов с хроническим деструктивным периодонтитом.

4. Впервые обоснована комплексная терапия при лечении деструктивных форм хронического периодонтита с применением иммунокорректирующей терапии у лиц на фоне дисбиоза рта.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе получены новые данные о клинических проявлениях дисбиоза рта и рентгенологических особенностях течения очага деструкции в периапикальных тканях у больных с хроническим деструктивным периодонтитом (ХДП). Обоснован дифференцированный подход к комплексному лечению хронического деструктивного периодонтита у больных на фоне дисбиоза рта в зависимости от его степени тяжести на основе БиоХтры, Бифиформ комплекса и Галавита. Клинико-лабораторными и экспериментальными исследованиями доказана эффективность использования Гидроксиапола на основе лизоцима для временного пломбирования корневых каналов у больных ХДП.

Предлагаемые способы уменьшают количество обострений и повышают эффективность лечения периодонтита у лиц на фоне дисбиоза рта, значительно уменьшаются или полностью восстанавливаются очаги деструкции в периапикальных тканях, восстанавливается микробиоценоз ротовой полости. Полученные материалы по методам комплексного лечения деструктивного периодонтита на фоне дисбиоза рта используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре стоматологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность стоматологических клиник г. Симферополя, Судака, Казани.

Объект исследования – околозубные очаги инфекции, ротовая жидкость, рентгенограммы и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) зубов.

Предмет исследования – воспаление, состояние иммунитета.

Методология и методы исследования. Исследование состояло из экспериментального периодонтита, воспроизведенного на 42 лабораторных белых крысах путем трепанирования правого верхнего моляра под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) и введения в корневой канал 50 мкл суспензии пчелиного яда. Изучали предложенный метод лечения периодонтита с применением Гидроксиапола и лизоцима. При проведении эксперимента руководствовались требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986).

Обследовано 111 пациентов на фоне дисбиоза рта, в возрасте от 19 до 55 лет, у которых в 124 зубах был диагностирован хронический деструктивный периодонтит: (K04.5) – 107 зубов; (K04.6) – 9 зубов, (K04.8) – 8 зубов (по МКБ-10) и 25 здоровых (без общесоматической и патологии полости рта), из них мужчин – 70 (51,5%), женщин – 66 (48,5%). Использовались современные клинико-лабораторные и рентгенологические методы, в том числе конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). Вся полученная в ходе исследования информация хранилась в специально созданной базе данных, ее статистическую

обработку выполняли методами вариационной статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. При ХДП происходит изменение мукозального иммунитета по профилю ротовой жидкости, сопровождающееся снижением защитных свойств, в результате возникает дисбиоз рта различной степени тяжести.

2. Экспериментальное исследование на модели периодонтита у лабораторных крыс с морфологической верификацией процессов повреждения и репарации позволило выявить патогенетические звенья развития повреждения, а именно, снижение признаков тканевой воспалительной реакции и уменьшение явлений остеокластической резорбции окружающей костной ткани и предложить обоснованную терапию для его коррекции.

3. Разработанный комплекс для лечения хронического деструктивного периодонтита на фоне орального дисбиоза обладает регенерирующим, иммунокорректирующим и пробиотическим действием.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме исследуемого материала с использованием методов современной медицины и соответствует поставленным целям и задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации в диссертационной работе логически следуют из результатов проведенных автором исследований.

Основные положения и результаты исследования доложены на 10 научно-практических конференциях: «Междисциплинарные проблемы в диагностике, лечении и профилактике стоматологических заболеваний» (г. Симферополь, 2017); «Новое в этиологии, патогенезе и совершенствовании способов профилактики и лечения стоматологических заболеваний» (г. Симферополь, 2017); «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний» (г. Минск, 2019); «Всероссийская научно-практическая конференция "Инновации в стоматологии Республики Крым" (г. Симферополь, 2020); Научно-практическая конференция с международным участием "Крымская дентальная палитра» (г. Симферополь, 2021);

Международная научно-практическая конференция "СТОМАТОЛОГИЯ КРЫМ 2023" (г. Симферополь, 2023); Региональная научно-практическая конференция «Система обеспечения и контроля качества медицинской помощи в стоматологической клинике на основе клинических рекомендаций (протоколов лечения)» (г. Симферополь, 2023); Международная научно-практическая конференция "Научно-технический прогресс на службе стоматологов Крыма" (г. Симферополь, 2024); Всероссийская научно-практическая конференция "Перспективы и реалии Таврической стоматологии", посвященная 150-летию со дня рождения Н. А. Семашко (г. Симферополь, 2024); Международная научно-практическая конференция "Современные стоматологические тренды Крыма" (г. Симферополь, 2025).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, из них одна статья в базе Scopus, 6 статей в научных журналах из Перечня, рекомендованного ВАК РФ для материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Личный вклад автора в исследование. Диссертационная работа является завершенным научным исследованием соискателя. Под руководством научного руководителя автором были сформулированы цель и задачи исследования, составлена структура работы. Автор самостоятельно провела информационный, патентный поиск и анализ научной литературы, эксперимент на лабораторных животных, клинико-лабораторные исследования, при выполнении высокотехнологичных лабораторных методик принимала непосредственное участие вместе с сотрудниками лаборатории. Автором лично выполнена статистическая обработка материала, оформление результатов исследования, формулировка выводов и разработка практических рекомендаций. Результаты исследования отображены в научных публикациях. Соискатель при написании диссертационной работы не использовала идей и научных разработок соавторов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 171 странице компьютерного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений,

приложений. Список использованной литературы содержит 354 источника, в том числе 196 отечественных и 158 зарубежных, иллюстрирована 39 таблицами и 41 рисунком. Работа выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к содержанию и оформлению медицинской диссертации.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении периодонтита

Одна из актуальнейших проблем стоматологии – совершенствование методов лечения больных с одонтогенными очагами инфекции на фоне сопутствующей патологии и профилактика их осложнений. Одной из наиболее частых причин воспалительных процессов ЧЛО, потери зубов является хронический периодонтит [126, 201, 252, 253, 278, 279, 333, 334, 335, 337, 338]. Он является причиной нарушения состояния общего и местного иммунитета пациента, отягощения течения общесоматической патологии [61]. По данным различных авторов, потребность больных стоматологического профиля в лечении периодонтита составляет от 15 до 50 % [97, 122].

Проблема носит международный характер. Деструктивные формы хронического верхушечного периодонтита являются очагами инфекции, часто приводящими к возникновению и развитию соматических заболеваний организма. В клинике часто приходится констатировать недостаточную эффективность лечения ООИ даже при полноценном пломбировании корневых каналов и, как следствие, развитие радикулярных кист, частые обострения хронических форм периодонтита, возникновение осложнений, таких как остеомиелит, абсцесс, флегмона, частичная или полная адентия, ухудшение течения болезней сердца, почек, инфекционно-аллергических заболеваний [57, 217, 227, 354].

Многочисленными исследователями установлено, что очаг деструкции в периапикальных тканях является источником эндогенной микробной интоксикации, резервуаром персистентного антигенного влияния на организм. Чаще всего «мишенями» при ООИ являются сердечно-сосудистая, эндокринная и

дыхательная системы, почки, желудочно-кишечный тракт [122, 123, 146, 215, 216, 257, 269]. Наиболее тяжелым осложнением при этом может быть развитие системной воспалительной реакции, проявляющейся в форме острого или хронического сепсиса [105, 247, 312].

Основная роль в этиологии периодонтита отводится патогенной микрофлоре, которая находится в корневом канале зуба в виде бактериальной биопленки. Несмотря на успехи в терапии периодонтита, случаи с резистентным течением заболевания подчеркивают необходимость разработки новых терапевтических подходов [1, 109, 110, 212, 214, 223, 224, 248, 249, 250, 251, 254, 258, 259, 264, 265, 284, 298, 313, 314, 315, 316, 325, 326, 341, 344].

Общие принципы лечения деструктивных форм периодонтита заключаются в следующем: влияние на микрофлору корневых макро- и микроканалов, устранение воспаления и воздействие на регенерацию в периапикальных тканях, десенсибилизация организма пациента. Качественная эндодонтическая обработка и obturation корневых каналов – залог успешного лечения хронического апикального периодонтита (ХАП), так как в этом случае удастся устранить источник инфицирования периодонта и стимулировать процессы восстановления костной ткани. Лечение периодонтита заключается в удалении пугридных масс, подавлении роста патогенной микрофлоры корневого канала различными медикаментозными средствами, его инструментальной обработке, воздействии на периапикальные ткани лекарственными препаратами и obturation корневого канала зуба [43, 191, 192, 198, 199, 225, 242, 243, 255, 256, 262, 286, 317, 318, 347, 348, 349].

В частности, гидроксиапатит, известный своими остеоиндуктивными свойствами, и лизоцим, фермент с антибактериальными и иммуномодулирующими эффектами, продемонстрировали многообещающие результаты с точки зрения регенерации костной ткани и контроля инфекционного воспалительного процесса [38, 39, 188, 261, 280, 288, 289, 311, 319, 327, 339, 340, 345, 350]. Синергетические эффекты гидроксиапатита и лизоцима позволяют предположить двоякое действие – элиминацию микробной флоры, с одной

стороны, и интенсификацию процессов репаративной регенерации, с другой стороны [211, 285, 287, 352].

1.2. Микроэкология ротовой полости

Микроэкология полости рта, ее значение в контаминации ниже расположенных отделов кишечной трубки и органов пищеварения изучалась многими исследователями. Аэробная и факультативная анаэробная флора (*Str. mutans*, *Str. salivarius*, *Str. mitis*, лактобактерии, стафилококки, дифтероиды и другие), облигатные анаэробные бактерии (пептострептококки, бактероиды, фузобактерии, нитевидные бактерии, актиномицеты и анаэробные дифтероиды и другие виды и представители непостоянной флоры) формируют микробиоценоз полости рта [72, 79, 180, 310, 342, 353]. Под влиянием разнообразных факторов состав аутофлоры может изменяться, и, как следствие, возможно развитие орального дисбиоза.

В этиологии деструктивных форм периодонтита участвуют разнообразные виды бактерий – гемолитические стрептококки, энтерококки, стафилококки, коринебактерии, спирохеты, микобактерии, дрожжи, грамотрицательные факультативные и облигатные анаэробные бактерии, каждый из которых может быть сапрофитом ротовой полости, попавшим через корневой канал в периапикальные ткани [51, 351]. Потенциальными патогенами при болезнях периодонта являются спирохеты и различные грамотрицательные анаэробные микроорганизмы, такие как *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas sputigena*, *Prevotella oralis*, *Prevotella melaninogenica*, *Campylobacter*, *Porphyromonas gingivalis* и другие [62].

Бактерии и грибы – причина образования одонтогенных очагов инфекции, рост которых отмечен в последние годы [13, 17, 18, 20]. Частота встречаемости грибов при периодонтите колеблется в большом интервале – от 5,5% до 70 % по данным различных авторов. С развитием и утяжелением степени дисбиоза на фоне иммунодефицита, приема антибиотиков и других факторов в организме

возникают наиболее благоприятные факторы для размножения грибов рода *Candida* [70, 71, 72, 90, 91, 229, 272]. Следует учитывать, что кандидозная инфекция является косвенным признаком инфекционного синдрома вторичного иммунодефицитного состояния организма [106, 108].

Дисбиоз – это патология физиологической микробной системы (ФМС), состоящей в снижении уровня пробиотической микрофлоры, увеличении количества условно-патогенной микрофлоры и повышении уровня микробной интоксикации, проявляющейся, когда исчерпан резерв антиэндотоксинового иммунитета [11, 148, 260]. При дисбиозе происходит нарушение систем взаимодействия макро- и микроорганизмов, что приводит к качественному и количественному изменению в составе микрофлоры по данным различных авторов, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на процессах регенерации костной ткани в очаге поражения [68, 69, 70].

По своему влиянию на макроорганизм все микробы (их количество почти на два порядка превышает численность всех соматических клеток), населяющие человеческий организм, можно разделить на три группы: 1. пробиотическая микрофлора (бифидумбактерии, лактобациллы, ряд видов стрептококков и энтерококков), оказывающая положительное действие на состояние макроорганизма; 2. условно-патогенная, способная в определенных случаях вызывать патологические явления в микроорганизме и 3. патогенная, которая является причиной инфекционных заболеваний [69].

В здоровом организме в ротовой полости патогенные бактерии практически отсутствуют. При дисбиозе наблюдаются изменения либо общей численности микроорганизмов, либо уменьшение численности пробиотической флоры, и, вероятно, нарастает условно-патогенная флора. Возможно появление патогенной флоры, в том числе там, где она обычно не встречается (например, *E. coli* во рту) [67]. Известно, что рост колоний грибковой микрофлоры связан с нарушением или ослаблением иммунного статуса, что приводит к снижению уровня неспецифической защиты, переходу процесса в хроническое течение и формированию бактерионосительства [11, 70]. Рост патогенных и условно-

патогенных микроорганизмов в значительной степени сдерживает иммунная система макроорганизма, поэтому при ее угнетении отмечается рост патогенных бактерий. Они интенсивно размножаются и подавляют рост пробиотической микрофлоры, что приводит к усилению микробной интоксикации и созданию условий для развития соматической патологии [103, 194, 195, 196, 197, 235, 305].

Таким образом, снижение общего и местного иммунитета на фоне дисбиоза является фактором роста частоты периодонтита, что может снизить активность защитных реакций организма и стать фактором риска развития системной патологии.

1.3. Роль орального дисбиоза в патогенезе периодонтита

Микробный фактор является определяющим в развитии кариеса зубов, пародонтита, стоматита, ряда хирургических заболеваний ЧЛО [8, 11, 15, 23, 42, 73, 74, 75, 141]. Поэтому основная стратегия лечения стоматологических заболеваний заключается в эффективной антимикробной терапии [16, 17, 204]. Мощные антимикробные средства прочно вошли в арсенал лечебных и профилактических средств современной стоматологии.

Несмотря на огромные финансовые вложения, вкладываемые в антимикробную терапию и профилактику, стоматологическая заболеваемость не снижается, напротив, наблюдается определенный рост больных периодонтитом [122, 289], увеличиваются гнойно-воспалительные осложнения после хирургических операций [52, 99, 140].

Анализ научной литературы позволил прийти к выводу о том, что любые антимикробные воздействия, которые совершает врач, воздействуют не только на патогенные микроорганизмы – возбудители заболевания, но и на так называемую индигенную, сапрофитную микрофлору, обитающую в различных биотопах макроорганизма, в том числе, и во рту [21, 22, 84, 159, 163, 195, 196, 197, 203, 290, 291, 296]. По плотности микробного обсеменения ротовая полость занимает второе место после толстой кишки. В 1 мл слюны содержится 10^8 клеток самых

разных микробов, а в соскобах с десны до 10^{12} микробных клеток на один грамм. Микрофлора рта представлена многочисленными видами аэробных и анаэробных микроорганизмов, среди которых доминируют анаэробы (в зубном налете соотношение анаэробы/аэробы составляет 1000/1) [108].

Ротовая полость (оральный биотоп) характеризуется благоприятными условиями для размножения микрофлоры, в том числе, за счет слабощелочной реакции ротовой жидкости, наличия пищевых остатков, оптимальной влажности и благоприятной температуры [186, 187].

Зубной налет начинает образовываться уже через 1–2 часа после чистки зубов и характеризуется динамикой видового состава микробов от аэробных до анаэробных видов. 1-я фаза определяет так называемую «раннюю» зубную бляшку, в которой преобладают аэробные кокки (стрептококки, стафилококки и нейсерии), факультативно-аэробные палочки (лактобактерии) и продолжается 2–3 дня, с 4-го дня наблюдается существенное изменение микробного состава бляшки (2-я фаза): уменьшается доля грамположительных кокков и начинают превалировать нитевидные формы (лептотрихии) и фузобактерии. 3-я фаза наступает спустя еще 2–3 дня. На этом этапе зубная бляшка принимает окончательный по видовой характеристике состав: резко снижается количество аэробов и, напротив, в очень большой степени увеличивается число анаэробных видов и их численность (бактероиды, фузобактерии, вейлонеллы, актиномицеты, пептострептококки и др.) [84].

В оральном микробиоценозе доминируют «характеристические» группы микробов, количество видов которых невелико, но общая численность составляет более 95% всех микробных клеток.

Вторая группа микробов рта – это факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора, численность которой не превышает 5% (чаще 1–2%) от общего числа бактериальных клеток биотопа.

Третья группа представителей орального микробиоценоза – это транзиторная (аллохтонная, случайная, остаточная) микрофлора, количество которой меньше 0,1%.

В состав I группы микроорганизмов орального биотопа входят, главным образом, сахаролитические аспорогенные анаэробные бактерии, среди которых значительное место занимают грамположительные бактерии из родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. На их долю у детей приходится 99% всех микробов рта, а у здоровых взрослых – 95%.

Род *Bifidobacterium* насчитывает 24 вида, из которых 5 видов чаще всего встречаются в организме человека и считаются наиболее физиологичными: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve* и *B. adolescentis* [68, 69, 141, 148]. Основными продуктами углеводного метаболизма бифидобактерий являются уксусная, лимонная и, в некотором количестве, янтарная и муравьиная кислоты. Бифидофлора способна синтезировать аминокислоты, витамины В₁, В₂, В₃, В₆, К и другие биологически активные вещества. Эта микрофлора улучшает усвоение липидов, белков, углеводов, минеральных веществ, а также оказывает защитное действие в отношении патогенной микрофлоры.

Многие виды бактерий из родов *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* иногда выступают в роли этиологических факторов развития инфекционных болезней и поэтому их нередко относят к условно-патогенной (индигенной) микрофлоре. Некоторые виды микробов иногда выступают в роли этиологических факторов развития инфекционных болезней, и поэтому их нередко относят к условно-патогенной микрофлоре.

Представителями факультативной микрофлоры здорового человека являются виды родов *Clostridium*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus*. Многие виды этих родов могут выступать в роли патогенных факторов в развитии оппортунистических инфекций [68, 154, 157, 173].

Транзиторная микрофлора полости рта представлена условно-патогенными бактериями родов *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Bacillus*, а также дрожжеподобными грибами рода *Candida* и др.

Индигенная микрофлора рта играет важную роль в жизнедеятельности организма человека [167]:

1. Обеспечивает резистентность макроорганизма за счет антагонистических взаимодействий между условно-патогенными, патогенными бактериями и резидентной микрофлорой (чаще бифидо- и лактобактериями).

2. Вырабатывает бактериоцины – вещества, снижающие рост условно-патогенных бактерий и не оказывающие отрицательного воздействия антибиотиков.

Формируемые облигатной микрофлорой короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная и прочие), органические кислоты (молочная, янтарная), закисляющие РЖ до рН ниже 5,0, препятствуют росту газообразующей и гнилостной микрофлоры.

3. Является «естественным биосорбентом», оказывая детоксикационное действие по отношению к различным токсинам.

4. Участвует в синтезе витаминов (В-группа, К, фолиевая кислота), всасывании витамина D, солей кальция, различных микроэлементов, биосинтезе незаменимых аминокислот, рециркуляции желчных кислот и холестерина.

5. Воздействуют на различные звенья иммунной системы, стимулируя лимфатический аппарат, поддерживает функциональную активность неспецифических факторов защиты (комплемента, пропердина, лизоцима и других).

6. Продуцирует биологически активные вещества, стимулирующие обменные и различные физиологические процессы (ферменты, медиаторы, гистамин, γ -аминомасляная кислота, цитокины), участвует в обмене стероидных гормонов.

7. Осуществляет ферментативное расщепление биополимеров, непереваренных в тонком кишечнике, пищевых волокон (целлюлоза, гемицеллюлоза, β -гликаны, α -галактозиды и других) с образованием короткоцепочечных жирных кислот, обладающих бактерицидным свойством, является важным энергетическим составляющим для эпителиальных клеток слизистой оболочки. Масляная кислота влияет на синтез ДНК и пролиферацию эпителия. Пропионовая кислота, всасываясь и поступая в печень, принимает участие в липогенезе, глюкогенезе, синтезе ряда аминокислот и холестерина.

8. Оказывает морфокинетическое (трофическое) действие, усиливающее секреторную, моторную и физиологическую функцию желудочно-кишечного тракта.

Суммируя вышеизложенное, становится понятна значимая роль индигенной микрофлоры в обеспечении здоровья организма в целом и ротовой полости в частности.

Физиологические процессы, которые существуют между макроорганизмом и резидентной микрофлорой рта (эубиоз), могут нарушаться в силу разных причин – изменения характера питания, экологически неблагоприятных условий жизни, профессиональных вредностей и неконтролируемого использования антимикробных препаратов, в том числе находящихся в составе гигиенических средств. Как результат – развитие локального дисбиоза [71, 72].

Увеличение при дисбиозе рта числа патогенных и условно-патогенных видов микробов и, особенно при наличии их более вирулентных штаммов, создает реальные предпосылки для развития стоматологической и общесоматической патологии [172].

Таким образом, совокупность индигенных бактерий, обеспечивающих выполнение большого числа физиологических функций для макроорганизма, образует мощную защитную систему, которую можно назвать физиологической микробной системой [69]. Ее появление и существование во рту определяется поступлением индигенной микрофлоры извне или эндогенно, наличием в слюне специфических антимикробных факторов, представленных, главным образом, иммуноглобулинами и, в первую очередь, секреторным иммуноглобулином А (sIgA), большим числом неспецифических антимикробных факторов (лизоцим, пероксидаза, нуклеаза, дефензины и других), а также поступающих с пищей различных антимикробных и промикробных веществ.

В регуляции физиологической микробной системы рта существенную роль играют алиментарные факторы, среди которых пребиотики, антимикробные средства растительного или животного происхождения, а также адаптогены – стимуляторы специфического и неспецифического иммунитета.

Во рту дисбиоз может развиваться после приема ряда антимикробных средств и даже использования средств оральной гигиены, которые в большинстве своем содержат антимикробные препараты [70].

По данным Левицкого А. П. [174], выделяют три степени дисбиоза, соответствующие фазам, стадиям и клиническим его проявлениям:

I-я степень (субклиническая фаза), при которой наблюдается зубной налет, галитоз;

II-я степень (клиническая фаза), для нее характерны дополнительно кариес зубов, гингивит, пародонтит I ст.;

III-я степень (клиническая фаза) дополнительно выявляются множественный кариес зубов, пародонтит II–III ст., стоматит.

При дисбиозе рта элементами нарушения эубиоза являются зубной налет, развитие кариеса и его осложнений, пародонтит, стоматиты и другие гнойно-воспалительные заболевания.

В патогенезе периодонтита важное место занимает оральная микрофлора [107]. Полагают, что основным источником бактерий, вызывающих развитие периодонтита, является воспаленная некротизированная пульпа [105]. Установлено, что условно-патогенные микробы, получаемые при заборе с апикальной поверхности удаленных временных и постоянных зубов с незавершенным развитием корня в стадии обострения хронического периодонтита, принадлежат к родам *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Nisseria* и другие [33]. Всего эти авторы обнаружили 20 видов микроорганизмов.

В последние годы показано, что верхушечный периодонтит чаще ассоциируется с резидентной анаэробной микрофлорой [16]. Однако ряд исследователей свидетельствуют о наиболее частом присутствии в одонтогенном очаге грибов рода *Candida* (68%). Авторы особо отмечают факт более частого выявления грибов в паразитической фазе развития. Как показало изучение характера поражения зубов у пациентов, паразитическая фаза развития кандид (активное почкование, развитый псевдомицелий) регистрируются у детей с выраженным обострением хронического процесса.

Наличие очагов хронического воспаления в периодонтите может угнетать защитные функции при системных заболеваниях:

- 1) фактор риска развития фоновой патологии;
- 2) резервуар накопления грамотрицательной микрофлоры и источник поступления бактериальных токсинов;
- 3) стимуляция выработки медиаторов воспаления [69].

Концепция лечения периодонтита строится на решающей роли в патогенезе микробного фактора [158, 178, 179]. В комплекс лечебных мероприятий периодонтита в обязательном порядке должны входить антимикробные и иммуностимулирующие препараты [164, 168, 177].

1.4. Использование иммуномодулирующих препаратов в стоматологии

Роль микробного фактора в развитии массовых стоматологических заболеваний общеизвестна. Это относится и к такому заболеванию как периодонтит, при котором в очаге поражения исследователи обнаруживают большое разнообразие видов бактерий, относящихся, главным образом, к группе условно-патогенных [47, 171]. Они постоянно обитают в организме человека практически во всех его биотопах, но больше всего их в толстой кишке [167]. Обнаружение таких бактерий в периодонтальных тканях свидетельствует о возможном гематогенном пути их распространения, что может иметь место, особенно при дисбиозе, когда содержание условно-патогенных бактерий в кишечнике существенно возрастает. Если при этом создаются условия, благоприятствующие транслокации микробов (т. е. их перемещению из одного биотопа в другой), не удивительно, что при кишечном дисбиозе довольно часто возникает генерализованный дисбиоз, в который вовлекаются другие биотопы, в том числе и оральный. Имеется достаточно много данных о важной роли дисбиотических состояний в развитии многих заболеваний, которые не относятся к инфекционным (атеросклероз, сахарный диабет, ожирение и др.) [315]. Не

являются исключением в этом плане и стоматологические заболевания, в том числе и периодонтит [16].

Как установлено, в развитии дисбиоза, особенно его генерализованной формы, решающую роль играет такой фактор как ослабление неспецифического иммунитета, реагирующего практически на все виды микробов и представленного, главным образом, макрофагальной системой, клетки которой имеют набор рецепторов, реагирующих на отдельные фрагменты бактерий [21, 67, 69].

Вторым весьма важным фактором, способствующим развитию дисбиоза, является снижение численности пробиотических бактерий, представленных, главным образом, бифидумбактериями, лактобациллами, некоторыми видами стрептококков [21]. Присутствие в организме в достаточном количестве пробиотических бактерий обеспечивает сдерживание роста условно-патогенных бактерий, оказывает стимулирующее действие на систему неспецифического иммунитета и благоприятно влияет на процессы не только пищеварения, но и всего метаболизма, а также на нервно-эндокринную регуляцию [22].

Состояние неспецифического иммунитета, уровень пробиотических бактерий и степень дисбиоза можно регулировать с помощью иммунобиологических препаратов. К числу таких препаратов относят [44, 69]: аллергены, анатоксины, бактериофаги, вакцины, иммунные сыворотки, иммуноглобулины, интерфероны. К иммунобиологическим препаратам относятся: пробиотики, пребиотики, синбиотики, интерферогены, иммуномодуляторы.

Пробиотики – это препараты живых пробиотических бактерий, выращенных вне организма и призванных восполнять дефицит собственных пробиотических бактерий [185]. Пробиотические бактерии в препаратах пробиотиков не могут долго существовать в организме и через какое-то время элиминируют, что требует их многократного введения.

Пребиотики – это вещества, стимулирующие рост собственных пробиотических бактерий [35, 36]. К ним относят инулин, фруктоолигосахариды, α -галактосахара, β -гликаны, лактулозу, некоторые олигосахариды молока,

лизосим, биофлавоноиды и др. Среди пребиотиков особое место занимает фермент лизосим, способный лизировать клеточную оболочку ряда бактерий и оказывать иммуномодулирующие пребиотические свойства [45].

Синбиотики – комплексные препараты, сочетающие в себе пробиотики и пребиотики, что повышает продолжительность существования в организме человека пробиотических бактерий, вводимых извне, и стимулирует рост эндогенных пробиотических бактерий [151].

Интерфероногены – вещества, индуцирующие образование в клетках организма интерферона, тормозящего размножение вирусов. Наиболее активным интерфероногеном является отечественный препарат "Галавит", который широко используется для профилактики вирусных инфекций (прежде всего, гриппа) [69].

К иммунобиологическим препаратам относят также и различные иммуномодуляторы, способные стимулировать как неспецифический, так и специфический иммунитет [72, 155, 226].

Принимая во внимание концепцию биоактивного воздействия на периапикальный очаг и организм больного периодонтитом, целесообразно в комплексную терапию включать биологически активные вещества, которые будут стимулировать процессы регенерации [111].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных

Работа выполнена в период с 2011 по 2024 г. на базе кафедры стоматологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского и лицензированной стоматологической клиники ГБАУЗ РК Республиканский стоматологический центр, клиники ООО «Мой стоматолог», оказывающих амбулаторную медицинскую помощь в соответствии с действующими стандартами и клиническими рекомендациями согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 года № 323-ФЗ. Клиники оснащены современным сертифицированным оборудованием, инструментарием, пломбировочными материалами.

Использовали Международную классификацию болезней (МКБ) пульпы и периодонта 10 пересмотра. Под наблюдением находилось 111 пациентов, у которых в 124 зубах (12 резцов, 7 клыков, 37 премоляров и 68 моляров) диагностирован хронический периодонтит: (K04.5) – 107 зубов; (K04.6) – 9 зубов, (K04.8) – 8 зубов (по МКБ-10) и 25 здоровых (без общесоматической и патологии полости рта), из них мужчин – 70 (51,5%), женщин – 66 (48,5%). Возраст обследованных 19 – 55 лет, средний – $38,51 \pm 3,54$ лет (Таблица 2.1).

Метод множественных сравнений Шеффе не выявил достоверных различий возраста в группах наблюдения.

Диагноз установлен на основании основных и дополнительных методов обследования.

Информация о цели исследования, этапах и методах лечения была предоставлена каждому пациенту. В основу научной работы положен принцип

индивидуального подхода к профилактике, лечению и прогнозированию развития хронического периодонтита, она одобрена Этическим комитетом Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского.

Таблица 2.1– Характеристика численного, возрастного и гендерного состава больных в группах наблюдения

Группы наблюдения	Мужчины	Женщины	Всего	Возраст больных (лет)	
				диапазон	средний
Основная, I степень n = 19 (зубы – 22)	9	10	19	19 – 55	37,51 ± 4,22
Сравнения II степень n = 17 (зубы – 19)	10	7	17	19 – 55	39,03 ± 5,14
Основная, II степень n = 18 (зубы – 19)	9	9	18	19 – 55	37,98 ± 3,32
Сравнения II степень n = 17 (зубы – 20)	9	8	17	19 – 55	38,55 ± 4,08
Основная, III степень n = 20 (зубы – 22)	10	10	20	19 – 55	39,44 ± 5,76
Сравнения III степень n = 20 (зубы – 22)	11	9	20	19 – 55	38,31 ± 3,92
Контроль	12	13	25	19 – 55	39,31 ± 3,02
Всего	70	66	136	19 – 55	38,51 ± 3,54

Критерии включения пациентов в исследование:

Пациенты с диагнозом хронический периодонтит в зубах с очагами

деструкции в области проходимых корневых каналов в возрасте от 19 до 55 лет (основная, сравнения и контрольная группы).

Критерии исключения:

Пациенты, у которых были выявлены острые или хронические вирусные, инфекционные, аутоиммунные, декомпенсированные общесоматические заболевания, беременность и грудное вскармливание, психоневрологические нарушения, прием иммунокорректирующих и антибактериальных средств менее, чем за 1 месяц до начала исследования, наличие кардиостимулятора, хирургические вмешательства, включая полость рта, на период исследования, отягощенный аллергологический анамнез, онкологическое заболевание, зубы с непроходимыми или облитерированными корневыми каналами, обострение хронического периодонтита с гнойным экссудатом, отсутствие добровольного информированного согласия, отказ или нарушение пациентом графика исследования на любом этапе лечения.

Лечение хронического периодонтита проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» (СтАР) [13, 50, 59, 53, 56, 83, 152, 153, 161, 241, 343]. На каждого больного оформлялась история болезни ф.043/у.

Стоматологическое обследование проводилось по общепринятому алгоритму [37, 40, 127, 162, 165, 166, 190, 306]. Первичный осмотр пациента включал детальный сбор жалоб и анамнеза (жизни и заболевания). Выясняли наследственные и сопутствующие заболевания, вредные привычки, профессиональные вредности. Оценивали кожные покровы лица и шеи, состояние региональных лимфатических узлов.

При стоматологическом осмотре определяли вид прикуса, наличие аномалий и положения зубов, характер гигиены рта.

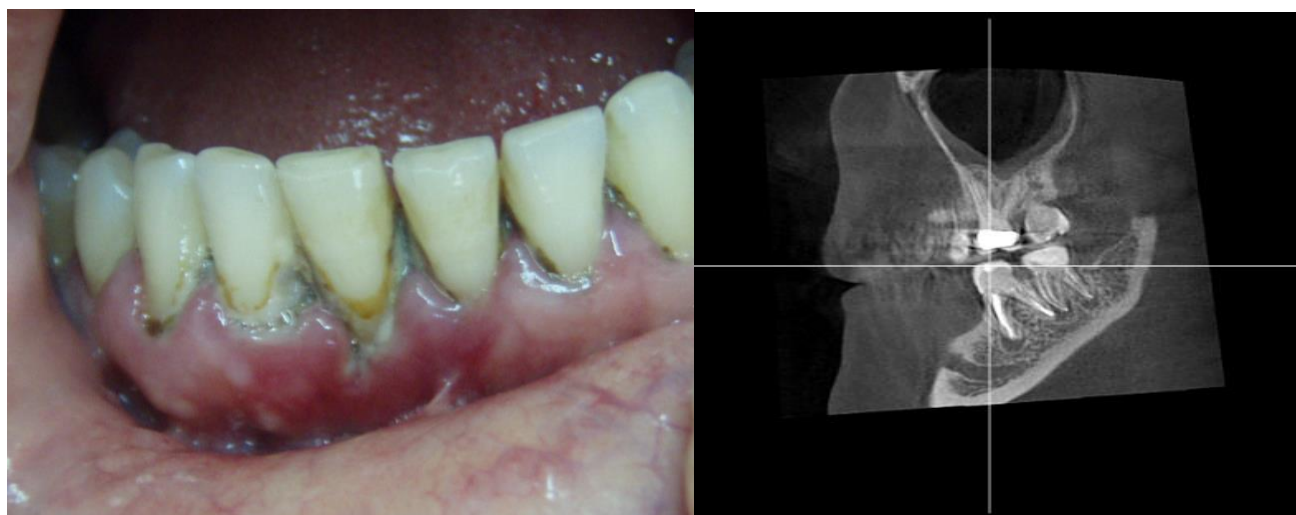
Оценку гигиенического состояния ротовой полости осуществляли с помощью двухкритерийного метода Green-Vermillion OHI-S (G-V) (1964).

Для оценки степени воспаления в тканях пародонта был использован папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации С. Parma

(1960). Оценивали состояние слизистой десны в проекции вершины корня зуба с хроническим периодонтитом, наличие или отсутствие свищевого хода в проекции корней зубов, наличие экссудата – его характеристики, изменение цвета зуба. Проводили основные методы исследования твердых тканей зуба: зондирование, вертикальную, горизонтальную и сравнительную перкуссию, термопробу. Оценивали подвижность зуба по степеням (I – вестибуло-оральное, II в двух направлениях – вестибуло-оральное и медио-дистальное направление, III – во всех направлениях, включая вертикальное), проводили температурную пробу и электроодонтодиагностику причинного зуба. Клиническое обследование проводили на всех этапах лечения и диспансерного наблюдения.

Пациенты были распределены на 2 группы: сравнения (54 пациента, 61 зуб) и основную (57 пациента, 63 зуба), сформированы 3 подгруппы в зависимости от степени дисбиоза (СД) полости рта: от 1,5 до 3 – I-я степень, от 3 до 9 – II-я степень, от 9 до 20 – III-я степень (Таблица 2.1).

Клинические примеры:



А)

Б)

А) проявления в полости рта (мягкие и твердые зубные отложения, хронический генерализованный пародонтит, средняя степень тяжести;

Б) КЛКТ 3.6, 3.7 зубов до лечения

Рисунок 2.1 – Пациент Л., 36 лет с III-й степенью дисбиоза.

Диагноз: K04.5 зуб 3.6, 3.7



А)

Б)

А) проявления в полости рта (хронический катаральный гингивит легкой степени тяжести, мягкие зубные отложения);

Б) прицельная рентгенограмма 1.1 зуба до лечения.

Рисунок 2.2 – Пациент Н., 27 лет с I-й степенью дисбиоза.

Диагноз: K04.5 зуб 1.1



А)

Б)

А) проявления в полости рта (устье свища в проекции верхушки 26 зуба, мягкий зубной налет); Б) КЛКТ 2.6 зуба до лечения

Рисунок 2.3– Пациент О., 42 лет со II-й степенью дисбиоза,

Диагноз: K04.6 зуба 2.6

Контрольный осмотр пациентов после лечения выполняли через 7, 14 дней (ближайшие), 1, 6 месяцев, 1 год (отдаленные). Все больные, согласно протоколу лечения периодонтита, получали традиционное (базовое) эндодонтическое лечение:

1. Перед эндодонтическим вмешательством проводили оценку КЛКТ или рентгенологического снимка, определяли рабочую длину корневого канала.

2. Механическую обработку корневых каналов (КК) осуществляли никельтитановыми инструментами системы «ProTaper», ручными или машинными в эндодонтическом наконечнике с органичением вращающего момента «Entran».

3. С помощью эндодонтического шприца проводили ирригацию КК раствором гипохлорита натрия 3,2% «Parcan» (Septodont, Франция), активированным ультразвуком, чередуя с ЭДТА содержащим раствором, (официальный препарат «MD-cleaner» (MetaBiomed, Корея), заканчивали промыванием его дистиллированной водой с помощью эндошприца.

4. Корневой канал разрабатывали до размера не менее 0,25, создавали ему конусную форму, с обязательным раскрытием физиологического отверстия.

5. Высушивание корневых каналов перед obturацией проводили бумажными штифтами.

6. Пациентам группы сравнения и основной выполняли временное пломбирование КК (Гидроксипол ГАП - 85уд (Полистом, РФ)). В основной группе его и окись цинка замешивали в равных соотношениях на 0,1% р-ре лизоцима. Пациенты группы сравнения препарат замешивали на 0,9%-ном NaCl (согласно инструкции) (Приложение Б).

7. Временное пломбирование КК осуществляли с помощью каналонаполнителя микромотором сроком на 1 неделю, затем 3 недели. Зуб закрывали временной пломбой из стеклоиономерного цемента – Цемион.

8. Постоянное пломбирование корневых каналов проводили методом «холодной» латеральной конденсации гуттаперчевыми штифтами с силлером «АН Plus» (Дентсплай, США) до анатомического отверстия с обязательным

рентгенологическим исследованием.

9. После окончательного пломбирования КК проводили реставрацию зуба композиционными фотополимерными материалами.

10. Диспансерное наблюдение осуществляли во всех исследуемых группах через 6–12 месяцев после постоянного пломбирования зубов.

В основной группе всем пациентам в дополнение назначали лизоцимсодержащий ополаскиватель «BioXtra Mouthrinse» – 14 дней, пациентам со II-й степенью орального дисбиоза – дополнительно синбиотик «Бифиформ комплекс» по 1 таблетке в день во время приема пищи, курсом 14 дней, больным с III-й степенью орального дисбиоза включали иммуностимулятор «Галавит» по 1 таб. 4 раза/сут – 10 дней, затем по 1 таб. 4 раза/сут через сутки, № 10 дней.

Степень дисбиоза устанавливали на основании клинических проявлений во рту и результатов ферментативного метода исследования (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Клинические проявления в зависимости от степени дисбиоза

Степень дисбиоза	Клинические проявления	СД (ферментативный метод)
I	галитоз, мягкий зубной налет, ГИ 1,6–2,5, единичный осложненный и неосложненный кариес зубов, гингивит легкой степени	1,5–3,0
II	мягкие и твердые зубные отложения, ГИ 2,6–3,0, осложненный и неосложненный кариес зубов, гингивит легкой - средней степени, пародонтит I-й степени	3–9
III	мягкие и твердые зубные отложения, ГИ 2,6–3,0, множественный осложненный и неосложненный кариес зубов, гингивит средней-тяжелой степени, пародонтит II-III-й степени, стоматит	8–20

Эффективность лечения периодонтита оценивали на основании данных клинического, рентгенологического обследования, по ферментативным показателям.

Рентгенологические методы исследования: внутриротовую прицельную рентгенографию и КЛКТ проводили каждому пациенту, выбор методики зависел от согласия пациента. Для оценки измерения ООИ при диагностике с помощью внутриротовой рентгенографии использовали планиметрический метод, выражая площадь очага деструкции в мм², на КЛКТ анализ проводили цифровым методом.

Размер очага деструкции для поражений округлой формы рассчитывали по формуле 2.1:

$$S=\pi r^2, \quad (2.1)$$

где - $\pi = 3,14$;

r – радиус круга.

Размер очага деструкции для поражений эллипсовидной формы рассчитывали по формуле 2.2:

$$S=\pi ab, \quad (2.2)$$

где - $\pi = 3,14$;

r – радиус круга;

a – значение большой полуоси эллипса;

b – длина малой полуоси эллипса (Рисунок 2.4).

Важным критерием при постановке диагноза и контроля лечения деструктивного периодонтита являлись диагностируемые рентгенологические изменения, такие как резорбция и ремоделирование костей [3, 5, 81, 205, 233, 234, 323, 324].

Измерение площади ООИ давало возможность предположить наличие кисты или гранулемы, оценить эффективность лечения [7, 66, 117, 184, 202, 246, 320].

Первые рентгенологические признаки восстановления костной ткани появляются в срок от 6–12 недель до 1 года от начала лечения [204]. По стандарту Европейского эндодонтического общества, больные с хроническим периодонтитом после лечения должны быть на диспансерном наблюдении не менее 1 года [263, 266].



Рисунок 2.4 – КЛКТ пациентки С., 34 г. Диагноз: K04.5 зуб 4.6.

Определение размера очага деструкции костной ткани в области корней 4.6 зуба

Для верификации результатов рентгенологического исследования рассчитывали унифицированный периапикальный индекс D. Orstavik с соавт. (1986) (PAI).

Для многокорневых зубов индекс устанавливали по наивысшему из выявленных значений. Для проведения статистического анализа полученные баллы усредняли, при лечении у одного пациента более одного зуба брали средний показатель индекса [85, 86, 112, 114, 116, 124, 131, 156, 169, 307].

2.2. Биохимические методы исследования

Сбор нестимулированной ротовой жидкости (РЖ) осуществляли утром натощак после предварительного ополаскивания рта проточной водой (до еды и проведения гигиены полости рта) [49, 160]. Через 3 мин после ополаскивания рта водой осуществляли сплевывание слюны в центрифужную мерную пробирку через воронку в течение 5 мин. Пробирку помещали в стакан со льдом.

Полученную РЖ разводили дистиллированной водой в 2 раза и центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин, затем ее замораживали и хранили при - 18 ° С (не более 24 часов). Сбор ротовой жидкости проводили в 1, 7, 15, 30-е сутки.

Активность уреазы определяли по методу, основанному на способности фермента расщеплять мочевины с образованием аммиака, количественно определяемого с помощью реактива Несслера [174].

Расчет СД рта проводили ферментативным методом, предложенном Левицким А. П., при котором определяли соотношение относительных активностей уреазы ($U_{отн}$), отражающей степень микробной обсемененности рта и лизоцима ($L_{отн}$), говорящим о состоянии антимикробной защиты рта, выраженное в безмерных единицах по формуле 2.3 [174].

$$СД = U_{отн} / L_{отн}, \quad (2.3)$$

где – СД – степень дисбиоза;

$U_{отн}$ - соотношение относительных активностей уреазы;

$L_{отн}$ - соотношение относительных активностей лизоцима.

У здоровых людей этот показатель всегда равен 1, при возникновении дисбиоза он повышается.

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли по цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой, при которой образуется окрашенный

триметиновый комплекс. Количество МДА рассчитывали, используя величину молярного коэффициента экстинкции, результат выражали в микромолях (мкмоль/л) на 1 л ротовой жидкости [160].

Активность каталазы в ротовой жидкости определяли методом, основанным на способности перекиси водорода соединяться с солями молибдена в стойкий оранжевый комплекс, не реагируя с каталазой [32].

Определение антиоксидантно-прооксидантного индекса (АПИ), где в качестве показателя антиоксидантной системы бралась активность каталазы, а показателя прооксидантной системы – концентрация МДА. Данный показатель реагирует на изменение статуса антиоксидантно-прооксидантных систем, при воспалении этот баланс нарушается в сторону прооксидантных факторов, при эффективности лечения – наоборот [19].

Общую протеолитическую активность (ОПА) определяли методом Kunitz в модификации А. П. Левицкого, основанного на гидролизе субстрата казеина. ОПА выражали в нанокаталах на л ротовой жидкости (нкат/л) [19].

2.3. Иммунологические методы исследования

Для изучения неспецифической антимикробной резистентности рта определяли такие показатели местного иммунитета, как количество секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и лизоцима в ротовой жидкости [48, 89].

Для определения концентрации sIgA использовали набор (готовая система – модификация Е. Чернохвостовой для постановки РИД по Манчини), выпущенный НПЦ «Медицинская иммунология» [176].

Активность лизоцима определяли бактериолитическим методом, основанным на способности лизоцима лизировать определенные бактерии по Горину И. О. и других (1971) в модификации Левицкого А. П. и Жигалиной И. О. (1974) [62]. Определяли с использованием тест-системы НПО "Биохимреактив" (г. Санкт-Петербург) [174].

2.4. Характеристика разработанного метода лечения хронического деструктивного периодонтита

2.4.1. Материалы для временного пломбирования корневых каналов

Для временного пломбирования корневых каналов у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом применяли временное пломбирование корневых каналов Гидроксиапол ГАП – 85 уд (ГАП) («Полистом», РФ). Препарат представляет из себя мелкокристаллический порошок белого или почти белого цвета. Химическая формула $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$.



Рисунок 2.5 – Гидроксиапол ГАП – 85 уд

Является основой неорганического матрикса костных тканей. Характеризуется биосовместимостью с тканями человека и не вызывает реакции отторжения, стимулируя остеогенез. Относится к малотоксичным веществам и не вызывает отдаленных нежелательных последствий (воспалительных аллергических реакций, не обладает мутагенным и иммуномодулирующим действием (Приложение Б).

В основной группе его замешивали на 0,1% растворе лизоцима, в группе сравнения – на физиологическом растворе (согласно инструкции).

2.4.2. Характеристика препаратов местного применения

Для полоскания рта всем пациентам применяли содержащий лизоцим ополаскиватель «BioXtra Mouthrinse» с ферментами слюны (лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза), монофторфосфатом натрия (1500 ppm), алоэ вера и ксилитом. Не содержит спирта. Обладает антибактериальным эффектом. Состав: вода, пропилен гликоль, ксилит, полоксамер 407, монофторсульфат натрия, бензоат натрия, гидроксипропилцеллюлоза, молочивная сыворотка, отдушка, лактоферрин, лизоцим, оксидаза глюкозы, алоэ барбадензис, EDTA, CL42090 (Приложение А).



Рисунок 2.6 – Ополаскиватель «BioXtra Mouthrinse»

2.4.3. Характеристика препаратов общего действия

Пациентам со II-й и III-й степенями орального дисбиоза для общего лечения включали синбиотик «Бифиформ комплекс» – источник бифидо- и лактобактерий. Таблетки содержат *Bifidobacterium* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* LA-5, инулин (из корня Цикория обыкновенного). "Кристиан Хансен" (Дания). Препарат оказывает нормализующее действие на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника. Действие обусловлено как непосредственным прямым эффектом входящих в состав препарата компонентов (высокая антагонистическая активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов), так и опосредованным – стимуляция местного кишечного звена иммунитета (активация синтеза

иммуноглобулина А, индукция синтеза эндогенного интерферона) (Приложение Д). Курс по 1 таб. 14 дней.



Рисунок 2.7 – «Бифиформ комплекс»

Пациентам с III-й степенью орального дисбиоза дополнительно назначали иммуномодулятор «Галавит» (ООО «СЭЛВИМ» Россия) – по 1 таб. 4 раза/сут. – 10 дней, затем по 1 таб. 4 раза/сут. через сутки – 10 дней.

Галавит – иммуномодулирующее и противовоспалительное средство, действующее вещество – аминодигидрофталазиндион натрия. Механизм действия – способность регулировать функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Препарат нормализует фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов, повышает реактивность организма к различным инфекциям (Приложение В, Г).



Рисунок 2.8 – «Галавит»

2.5. Эксперимент на лабораторных крысах

Эксперименты были проведены на 42 белых крысах линии Вистар (самки, 8 месяцев, средняя масса 220 ± 15 г), распределенных на 7 равных групп 1-я – норма (интактные); 2-я – экспериментальный периодонтит (ЭП), 10 дней; 3-я – ЭП, 30 дней; 4-я – ЭП + гидроксиапол, 10 дней; 5-я – ЭП + гидроксиапол, 30 дней; 6-я – ЭП + гидроксиапол + лизоцим, 10 дней; 7-я – ЭП + гидроксиапол + лизоцим, 30 дней (Рисунок 2.9).



Рисунок 2.9 – Лабораторная крыса

Экспериментальный периодонтит воспроизводили у лабораторных крыс под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем трепанирования правого верхнего моляра и введения в канал 50 мкл суспензии пчелиного яда [189]. После чего в корневой канал моляра вводили Гидроксиапол в количестве 100 мкл, замешанный на растворе лизоцима с помощью К-файла. После трепанирования пульпарной камеры апикальный периодонтит (АП) моделировали путем введения в полость зуба ~50 мкл суспензии пчелиного яда. После вскрытия пульпарной камеры в полость зуба вводили ГАП в качестве самостоятельного средства (группы животных IV и V) или в сочетании с лизоцимом (группы VI и VII).



Рисунок 2.10 – Лабораторная крыса

По истечении срока наблюдения животных выводили из эксперимента путем декапитации с соблюдением принципов биоэтики.

Умерщвление животных осуществляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

После выведения животных из эксперимента (спустя 10 и 30 дней), полученные образцы зубочелюстных сегментов в области моляров верхней челюсти фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине на протяжении ~24 часов с последующей декальцинацией в 10% растворе ЭДТА на протяжении ~2 недель. В дальнейшем проводили стандартную гистологическую подготовку [346].

В гомогенате костной ткани (75 мг/мл цитратного буфера, pH 6,1) определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз, казеинолитическую активность, активность эластазы, содержание кальция и фосфора. Рассчитывали индекс минерализации (ИМ) по соотношению активностей ЩФ и КФ, а по соотношению казеинолитической активности и активности эластазы – индекс коллагенообразования (ИКО) [19].

2.6. Методы статистической обработки результатов

Результаты исследований систематизированы и подвергнуты обработке данных с помощью методов стандартного пакета программ Microsoft Excel и «Statistica 10» (StatSoft. Inc., США). В среде «Microsoft Excel» на персональном компьютере были созданы базы полученных данных включенных в исследование пациентов.

Для выбора статистических методов обработки результатов предварительно осуществляли проверку гипотезы на нормальность распределения с помощью Хи-квадрат и критерия W Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения для расчета количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (M), рассчитывали дисперсию (D), среднеквадратичное отклонение (α) и ошибку среднего арифметического (m). При помощи критерия Фишера проверялось равенство дисперсий для уровня значимости $P=0,05$ с учетом степеней свободы. Статистическую гипотезу о достоверности различия средних величин в случае несвязанных групп проверяли с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Оценка значимости различий в двух связанных группах проводилась с использованием t -критерия Вилкоксона. Качественные параметры сравнивались с помощью непараметрического метода χ^2 (хи-квадрат). Достоверными считали лишь расхождения, вероятность ошибки которых составляла менее 5%, то есть $p<0,05$ [54, 170].

ГЛАВА 3

ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПЕРИОДОНТА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

3.1. Биохимические показатели

В таблице 3.1 представлены результаты определения активности фосфатаз при экспериментальном периодонтите. Исходя из полученных данных, на 10-й день достоверно ($p < 0,01$) увеличивается в 1,9 раз активность кислой фосфатазы (КФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в 1,1 раз по отношению к контрольному уровню. Результаты свидетельствуют о периоде резорбции органического матрикса. К 30-му дню ЭП выявлено уменьшение КФ ($p < 0,05$) в 1,3 раза и ЩФ в 1,1 раз по сравнению с фазой резорбции, но нормализации не отмечается. Изменение фосфатаз указывает на начало процесса регенерации под действием внутренних факторов.

Применение ГАП при ЭП достоверно ($p < 0,05$) увеличивает активность ЩФ и КФ на 10-й день в равном количестве в 1,26 раз. Наблюдается равновесие в интенсивности деструкции и регенерации. В более длительные сроки эксперимента (30 дней) снижается активность ЩФ и КФ, приближаясь к нормальному уровню, что свидетельствует о периоде регенерации.

Использование ГАП + лизоцим достоверно ($p < 0,05$) повышает активность ЩФ в 1,7 раз на 10-е сутки эксперимента как активного участника минерализации. При нормальном срабатывании защитно-приспособительного механизма с использованием лизоцима нормализация сохраняется и в более длительные сроки эксперимента.

Таблица 3.1 – Влияние лизоцима на активность фосфатаз костной ткани периодонта крыс при экспериментальном периодонтите (во всех группах n=10)

Группы	ЩФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг
1. Норма	170±10	8,5±0,7
2. ЭП – 10 дней	198±15 p>0,05	16,2±1,7 p<0,01
3. ЭП – 30 дней	154±13 p>0,05	12,6±1,1 p<0,05
4. ЭП + гидроксиапол – 10 дней	215±18 p<0,05	13,6±1,4 p<0,02
5. ЭП + гидроксиапол – 30 дней	180±15 p>0,05	11,8±0,9 p<0,05
6. ЭП + гидроксиапол + Лизоцим – 10 дней	291±14 p<0,05 p ₁ >0,3	10,1±0,8 p>0,05 p ₁ >0,3
7. ЭП + гидроксиапол + Лизоцим – 30 дней	188±14 p>0,05 p ₁ >0,3	9,2±0,8 p>0,3 p ₁ <0,05

В таблице 3.2 представлены результаты определения активности протеаз костной ткани при экспериментальном периодонтите. Результаты исследований свидетельствуют о повышенной деградации белков в костной ткани, достоверном ($p < 0,05$) увеличении активности обеих протеаз при экспериментальном периодонтите – казеинолитическая активность увеличивается в 1,54, а эластаза в 1,75 раз ($p < 0,05$) на 10-й день эксперимента с незначительной тенденцией к снижению в более длительные сроки (30 дней) в 1,23 раза и 1,43 раза, соответственно протеазам.

Использование ГАП на 10-й день эксперимент увеличивает в 1,43 раза казеинолитическую активность и в 1,6 раз эластазы. а 30-е сутки эксперимента отмечается значительное уменьшение в 1,16 раз и 1,35 раз, соответственно, по

сравнению с 10-м днем эксперимента, но снижение до контрольных величин не наблюдается.

Применение ГАП на основе лизоцима достоверно снижает активность протеаз костной ткани периодонта крыс: казеинолитическую в 1,13 раз, а эластазы в 1,25 раз. В более отдаленные сроки изучаемые показатели снижаются до контрольных величин, таким образом, влияние препарата, содержащего лизоцим, понижает активность протеаз на 10-е сутки, с нормализацией процесса через 30 дней наблюдения. Замедляется протеолиз белков и, как следствие, увеличивается синтез белковой матрицы в очаге поражения костной ткани.

Таблица 3.2 – Влияние лизоцима на активность протеаз костной ткани периодонта крыс при экспериментальном периодонтите (во всех группах n=10)

Группы	Казеинолитическая активность, мк-кат/кг	Эластаза, мк-кат/кг
1. Норма	25,6±2,8	4,8±0,5
2. ЭП – 10 дней	39,4±3,9 p<0,05	8,4±1,0 p<0,05
3. ЭП – 30 дней	31,6±3,8 p>0,05	6,9±0,8 p<0,05
4. ЭП + гидроксиапол – 10 дней	36,6±3,7 p<0,05	7,7±0,8 p<0,05
5. ЭП + гидроксиапол – 30 дней	29,9±3,1 p>0,05	6,5±0,7 p>0,05
6. ЭП + гидроксиапол + Лизоцим – 10 дней	29,1±2,5 p>0,3 p ₁ <0,05	6,0±0,8 p<0,05 p ₁ >0,05
7. ЭП + гидроксиапол + Лизоцим – 30 дней	26,2±2,7 p>0,5 p ₁ >0,05	5,2±0,6 p>0,3 p ₁ >0,05

Индекс минерализации (ИМ) и коллагенообразования (ИКО) при

экспериментальном периодонтите и использование различных препаратов – гидроксиапатита кальция и лизоцима представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Влияние лизоцима на индекс минерализации и индекс коллагенообразования в костной ткани периодонта крыс при экспериментальном периодонтите (во всех группах n=10)

Группы	ИМ	ИКО
1. Норма	20,0±1,8	5,33±0,63
2. ЭП – 10 дней	12,2±1,5 p<0,05	4,69±0,50 p>0,3
3. ЭП – 30 дней	12,2±1,3 p<0,05	4,58±0,48 p>0,3
4. ЭП + гидроксиапол – 10 дней	15,8±1,7 p>0,05	4,75±0,47 p>0,3
5. ЭП + гидроксиапол – 30 дней	15,3±1,6 p>0,05	4,60±0,50 p>0,3
6. ЭП + гидроксиапол + Лизоцим – 10 дней	21,9±2,0 p>0,3 p ₁ <0,05	4,41±0,48 p>0,1 p ₁ >0,3
7. ЭП + гидроксиапол + Лизоцим – 30 дней	20,4±1,8 p>0,5 p ₁ >0,05	5,04±0,44 p>0,3 p ₁ >0,3

Как видно из результатов, при ЭП в костной ткани достоверно (p<0,05) снижается ИМ в 1,63 раза и ИКО в 1,11 раз по отношению к контрольной группе по всем сроками наблюдения – 10-е и 30-е сутки. Результаты согласуются с активностью фосфатаз (КФ и ЩФ) при ЭП, выявлен процесс деструкции костной ткани.

Использование ГАП достоверно (p<0,05) повышает ИМ в 1,26 раза и тенденция к повышению ИКО на 10-е и 30-е сутки эксперимента. По результатам определения активности фосфатаз при применении ГАП отмечается стадия

регенерации и начала минерализации в более длительные сроки.

Использование ГАП на основе лизоцима полностью нормализует оба изучаемых показателя – ИМ и ИКО. В костной ткани наблюдается остеогенез – обновление и реорганизация органического матрикса, который наступает на 10-е сутки после эксперимента с увеличением выраженности кальцификации на 30-е сутки наблюдения.

Таким образом, длительность каждого периода изменяется в зависимости от применения препаратов.

В таблице 3.4 представлены результаты определения содержания кальция и неорганического фосфора в костной ткани периодонта.

Таблица 3.4 – Влияние лизоцима на содержание кальция и фосфора в костной ткани периодонта крыс при экспериментальном периодонтите (во всех группах n=10)

Группы	Са, моль/кг	Р неорг., моль/кг
1. Норма	5,02±0,39	2,94±0,26
2. ЭП – 10 дней	3,97±0,41 p>0,05	3,27±0,34 p>0,3
3. ЭП – 30 дней	4,27±0,53 p>0,05	3,12±0,33 p>0,3
4. ЭП + ГАП – 10 дней	4,60±0,42 p>0,05	3,21±0,30 p>0,3
5. ЭП + ГАП – 30 дней	4,88±0,40 p>0,05	3,16±0,28 p>0,3
6. ЭП + ГАП + Лизоцим – 10 дней	4,86±0,44 p>0,05 p ₁ >0,3	3,10±0,31 p>0,3 p ₁ >0,3
7. ЭП + ГАП + Лизоцим – 30 дней	5,12±0,50 p>0,05 p ₁ >0,3	3,01±0,25 p>0,5 p ₁ >0,5

Как видно из полученных результатов, при ЭП снижается уровень кальция и увеличивается содержание фосфора. Использование ГАП восстанавливает уровень ионов кальция на 30-е сутки эксперимента с незначительным понижением содержания ионов фосфора по отношению к 10-му дню наблюдения.

При использовании ГАП на основе лизоцима нормализуется уровень кальция и фосфора к 10-му дню эксперимента с сохранением этих результатов и в более длительные сроки.

Применение ГАП на основе лизоцима при экспериментальном периодонтите сокращает сроки регенерации костной ткани до 10 дней за счет увеличения активности ЩФ в 1,7 раз, как активного участника снижения уровня протеолитических ферментов до нормы, за счет замедления процесса протеолиза белков, нормализации уровня кальция и фосфора, и, как следствие, увеличение обновления и реорганизации органического матрикса в очаге поражения.

3.2. Гистопатологические изменения

На гистологических препаратах моляра верхней челюсти и окружающих его костной ткани интактных крыс (группа 1) после декальцинации хорошо визуализируются все основные структуры. Твердые ткани представлены дентином, сформированным дентинными трубочками, и цементом с наличием хаотично расположенных в межклеточном матриксе клеточных элементов (цементобластов и цементацитов) в небольших лакунах. Пульпа зуба сформирована и представлена хорошо васкуляризованной рыхлой волокнистой соединительной тканью с преобладанием клеток фибробластического ряда. Изнутри пульпарная камера выстлана одним слоем параллельно ориентированных клеток – одонтобластов, с четкой поляризацией на апикальную и базальную части. По периферии от цемента в области корней зуба четко визуализируется периодонтальная связка (периодонт), представленная соединительной тканью с выраженным волокнистым компонентом, фибробластами и другими клеточными элементами микроокружения. Костная ткань альвеолярного отростка

представлена эозинофильной пластинчатой костной тканью с хорошо сформированными остеонами в области компактной кортикальной пластинки. Глубже лежащие отделы пластинчатой костной ткани представлены губчатой костной тканью с наличием различных по толщине трабекул, с расположенными между ними небольшими костномозговыми полостями. Клеточный компонент костной ткани альвеолярного отростка представлен типичными остеоцитами, расположенными в лакунах, а также единичными остеобластами и остеокластами, локализующимися, преимущественно, на поверхности костных балок. В группе интактных животных какие-либо гистопатологические изменения, за исключением невыраженных явлений гемодинамических нарушений реактивного характера, как со стороны тканей зуба, так и со стороны периодонта и расположенной по периферии костной ткани отсутствовали.

Моделирование экспериментального периодонта путем трепанирования верхнего моляра с последующим введением в корневой канал зуба ~20 мкл суспензии пчелиного яда приводило к значительным по своей выраженности изменениям, как со стороны тканей самого зуба, так и со стороны периапикальных тканей. Во 2-й группе на 10-е сутки в качестве преобладающих гистопатологических изменений выступали изменения дегенеративно-некротического характера в сочетании с выраженными гемодинамическими нарушениями и явлениями острого серозного или гнойного воспаления, как в пульпе, так и в области апикального периодонта. В частности, сохранившиеся элементы пульпы характеризовались явлениями отека с выраженными гемодинамическими нарушениями в виде полнокровия и тромбоза сосудов микроциркуляторного русла с наличием воспалительной клеточной инфильтрации, представленной преимущественно полиморфноядерными нейтрофилами (Рисунок 3.1). Одонтобласты, хоть и сохраняли столбчатую структуру, также характеризовались явлениями выраженного внутриклеточного отека с нарушением полярности расположения ядер. Аналогичные изменения наблюдались и в отношении периодонта в периапикальной области с выраженными признаками интерстициального отека, гемодинамических

нарушений и диффузной смешанно-клеточной воспалительной инфильтрацией с преобладанием нейтрофилов. Примечательным также являлось наличие в составе воспалительного инфильтрата существенного количества эозинофилов, что может быть связано с особенностью местной тканевой реакции на экспериментальный повреждающий фактор (Рисунок 3.2). В области апикального периодонта также определялись признаки фибриноидного некроза с появлением бесструктурных гомогенных эозинофильных масс в стенках сосудов и периваскулярных пространствах. Выявленные изменения, а также степень их выраженности позволяют констатировать частично необратимый характер экспериментального повреждения.

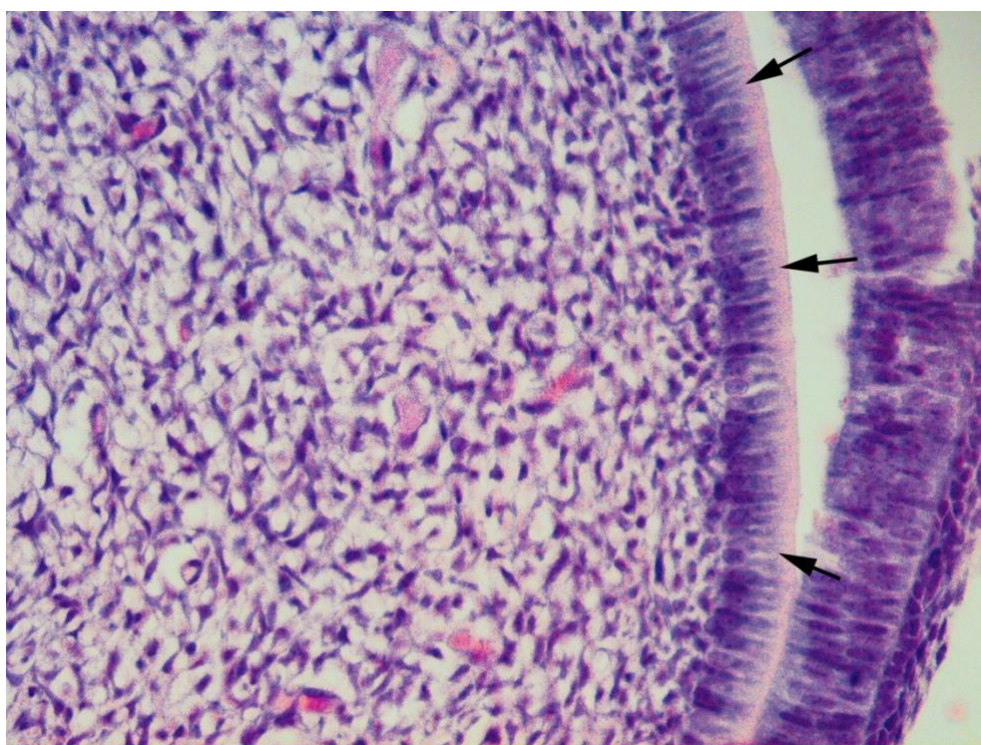


Рисунок 3.1 – Пульпа зуба с выстилающими пульпарную камеру одонтобластами (стрелки). Выраженные признаки отека, гемодинамических нарушений на фоне нейтрофильной воспалительной инфильтрации. Экспериментальный периодонтит, 10-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, х600

Аналогичные по своей направленности и выраженности изменения также наблюдались и со стороны костной ткани альвеолярного отростка. При этом,

учитывая особенности костной ткани, в качестве преобладающих изменений выступали явления остеолиза с активной резорбцией костной ткани остеокластами (Рисунок 3.3). Подобные изменения сопровождались также выраженными гемодинамическими нарушениями с появлением очагов кровоизлияний в поднадкостничную область. При этом костные пластинки характеризовались дезорганизацией с частичной утратой характерного строения остеонов и формированием участков резорбции вещества костной ткани в виде единичных лакун. В некоторых участках происходило полное разобщение костных балок с формированием бесструктурной некротической массы по типу секвестрации.

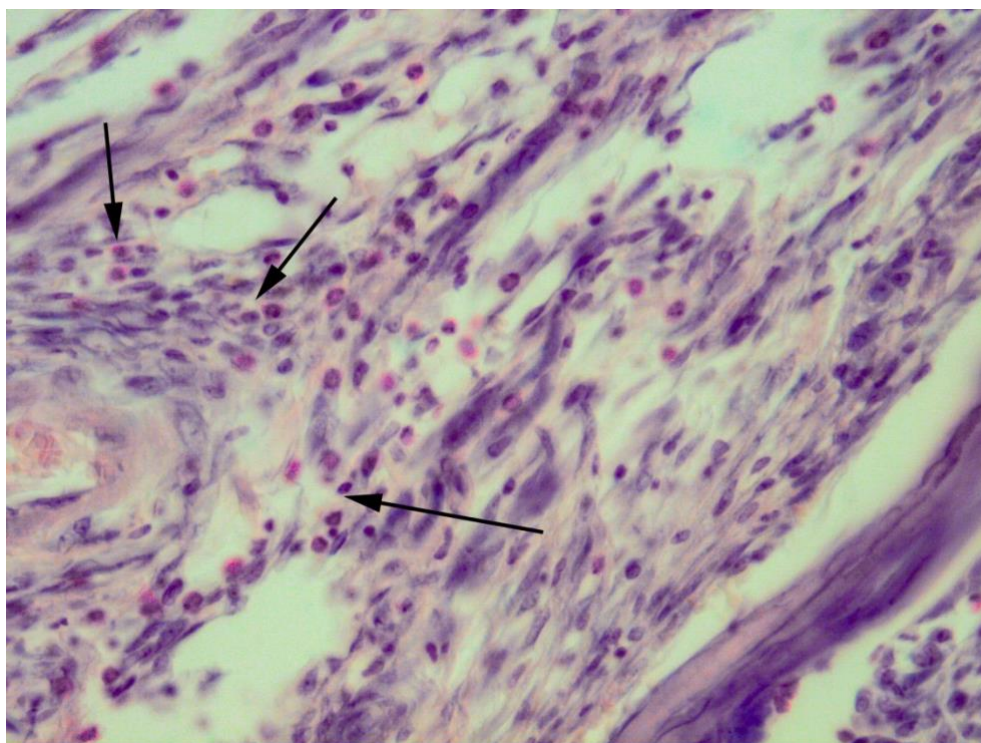


Рисунок 3.2 – Периодонт в области верхушки зуба с признаками интерстициального отека и смешанной воспалительной инфильтрации с преимущественно периваскулярным скоплением воспалительного экссудата (стрелки). Экспериментальный периодонтит, 10-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, х600

В 3-й группе экспериментальных животных с апикальным периодонтитом на 30-е сутки выявленные гистопатологические изменения также включали в себя гемодинамические нарушения, дегенеративно-некротические изменения и воспалительную реакцию. При этом тканевой ответ на повреждение приобретал хронический характер с переходом от экссудативно-некротических изменений к пролиферативным. Также в значительной степени нарастали признаки активной деструкции костной ткани альвеолярного отростка.

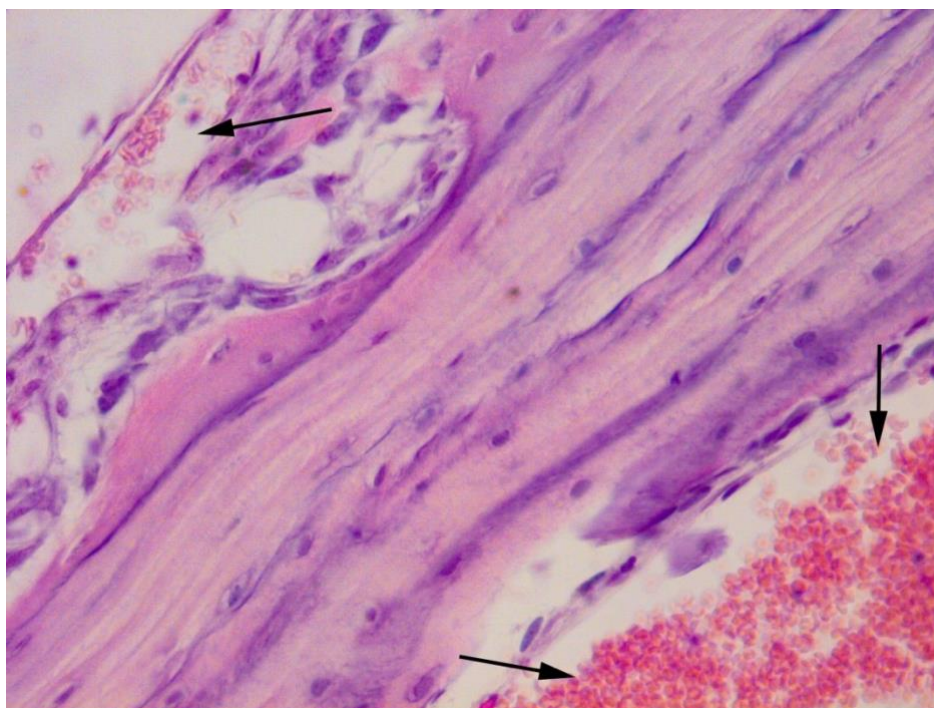


Рисунок 3.3 – Участок кортикальной пластинки альвеолярного отростка верхней челюсти с признаками активной резорбции костной ткани на фоне выраженных гемодинамических нарушений и очаговых кровоизлияний (стрелки).

Экспериментальный периодонтит, 10-е сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, х600

Изменения со стороны пульпы, несмотря на стихание экссудативной фазы воспалительной реакции и уменьшение интенсивности клеточной инфильтрации, по-прежнему характеризовались выраженными в той или иной степени гемодинамическими нарушениями с расширением и полнокровием сосудов микроциркуляторного русла (Рисунок 3.4).

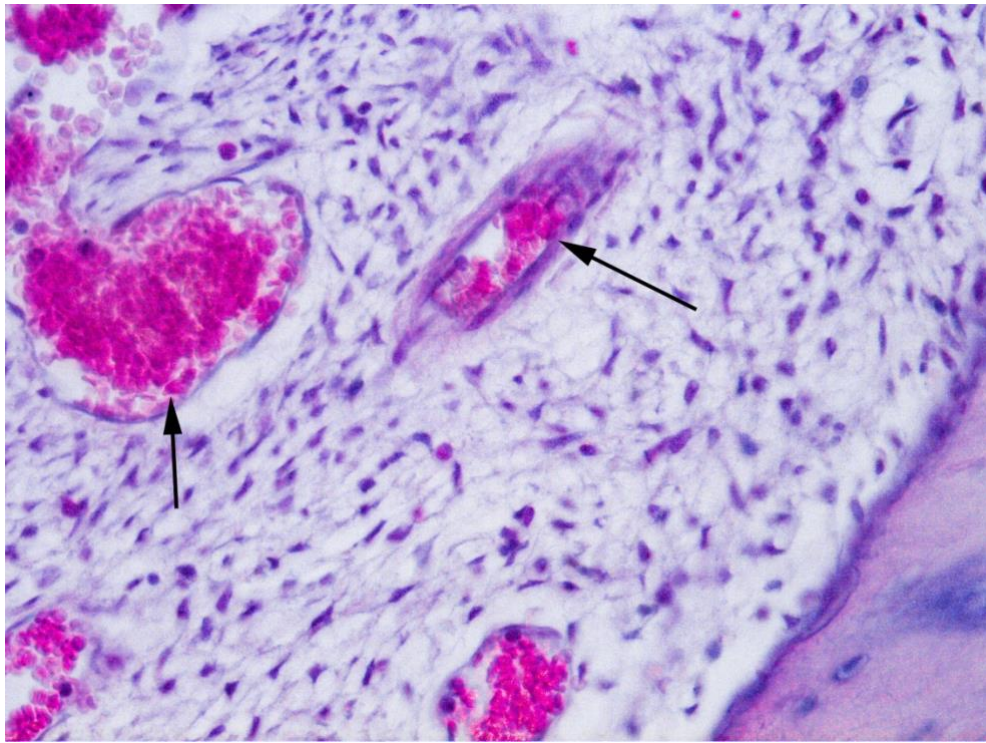


Рисунок 3.4 – Участок пульпы зуба с выраженными признаками отека, гемодинамических нарушений (стрелки) и незначительной воспалительной инфильтрацией. Экспериментальный периодонтит 30-е сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, х600

В качестве наиболее типичного изменения на 30-е сутки после моделирования апикального периодонтита выступало формирование периапикальной гранулемы, представленной смешанным клеточным инфильтратом, в составе которого по типичным морфологическим признакам были выявлены сегментоядерные нейтрофилы, клетки лимфоидного ряда, включая плазмциты, клетки моноцитарно-макрофагального ряда, эпителиоидные клетки, а также клетки мезенхимального микроокружения. В качестве немаловажной гистопатологической находки выступало наличие в составе клеточного инфильтрата множества гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток (Рисунок 3.5, Рисунок 3.6).

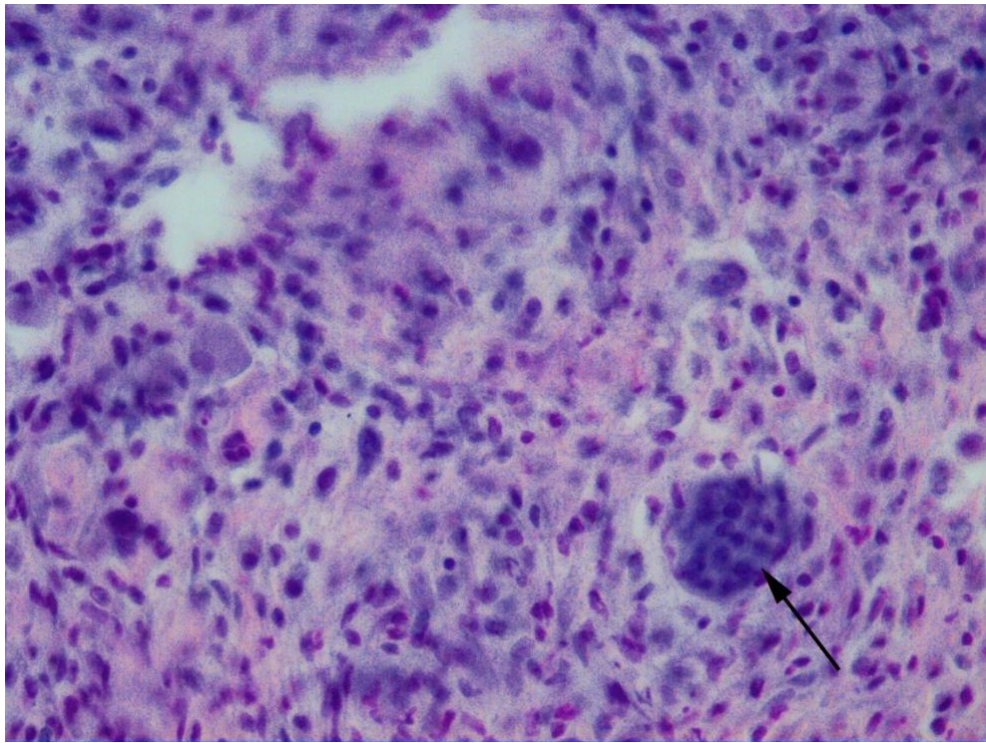


Рисунок 3.5 – Участок периодонта с периапикальной гранулемой. Воспалительная смешанно-клеточная инфильтрация с наличием гигантских многоядерных клеток по типу остеокластов (стрелка). Экспериментальный периодонтит, 30-е сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, х600

Наличие хронического моноцитарно-макрофагального воспалительного инфильтрата (гранулемы) в периапикальных тканях способствовало дальнейшей деструкции костной ткани альвеолярного отростка, в том числе за счёт трансдифференцировки макрофагов в остеокласты. Выявленные характерные микроскопические признаки указывали на значительное преобладание остеолитических процессов. Костные балки теряли свою структурную организацию с формированием многочисленных лакун, соседствующих с воспалительной клеточной инфильтрацией. В ряде случаев, как и на ранних сроках наблюдения, формировались расположенные в полости бесструктурные эозинофильные массы по типу секвестров. Наряду с этими изменениями, в качестве другого характерного изменения со стороны костной ткани выступала фиброзная дисплазия с разрастанием соединительной ткани между костными балками.

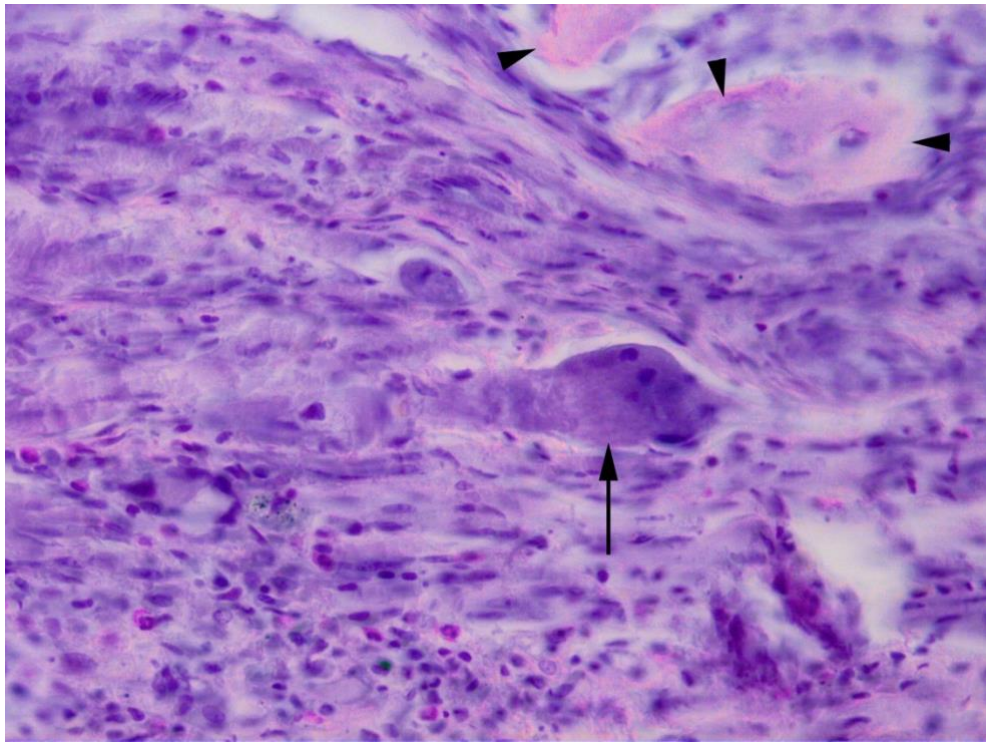


Рисунок 3.6 – Участок периодонта на границе с истонченными костными балками альвеолярного отростка верхней челюсти (указатели). Воспалительная смешанно-клеточная инфильтрация с активными остеокластами (стрелка).

Экспериментальный периодонтит, 30-е сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, х600

Применение гидроксиапола без лизоцима на фоне индуцированного экспериментального периодонтита на 10-е и 30-е сутки существенно не оказало влияние на выявляемые гистопатологические изменения. В частности, на 10-е сутки в группе животных с экспериментальным периодонтитом и применением гидроксиапатита (группа 4) по-прежнему, как со стороны тканей зуба, так и со стороны периапикальных тканей наблюдались выраженные явления гемодинамических нарушений, дегенеративно-некротические явления, а также признаки острой экссудативной фазы воспалительного ответа (Рисунок 3.7).

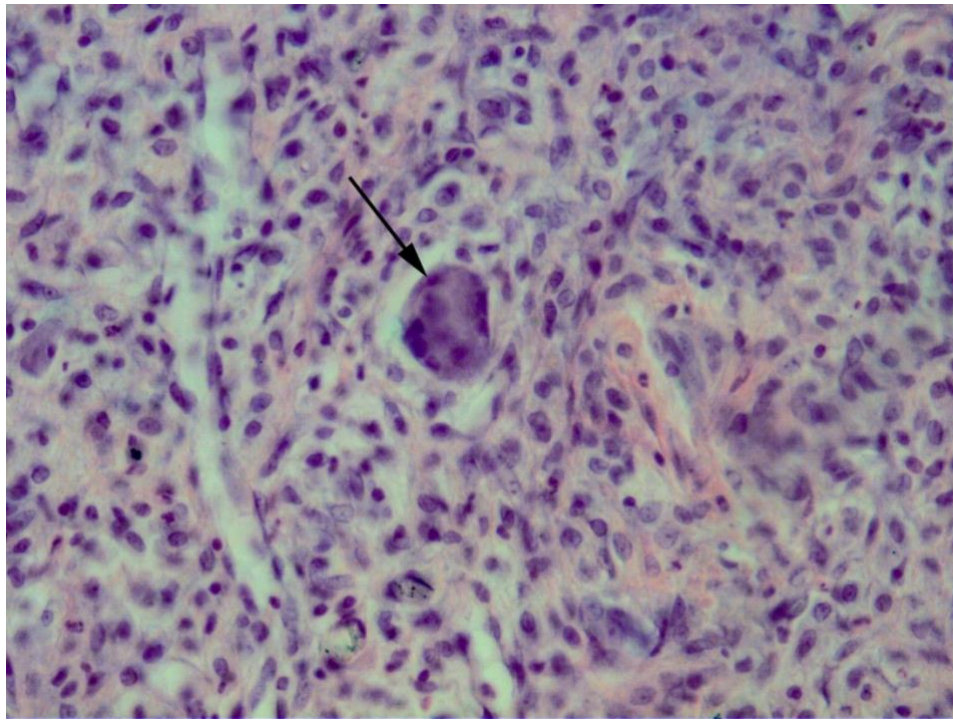


Рисунок 3.7– Участок периодонта с признаками воспалительной клеточной инфильтрации и единичными остеокластами (стрелка).

Экспериментальный периодонтит + гидроксиапатит, 10-е сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, x600

Изменения на фоне применения гидроксиапатита на 30-е сутки (группа 5) также характеризовались переходом к пролиферативной фазе воспаления с формированием, как правило, в периапикальных тканях воспалительной гранулемы. В качестве отличительной особенности стало наличие единичных участков скопления базофильных масс гидроксиапатита, окруженных различными клеточными элементами (Рисунок 3.8). Несмотря на присутствие в клеточном инфильтрате остеокластов, их количество было существенно меньше, чем в группе без применения гидроксиапатита. Аналогично этому, также отмечалась гораздо менее выраженная остеолитическая активность, что, по всей видимости, частично обусловлено восстановлением местного кальциевого гомеостаза за счёт применения гидроксиапатита. Тем не менее, часть костных балок альвеолярного отростка по-прежнему подвергалась лизису со скоплением остеокластов, как в непосредственной близости от участков костных пластинок, так и в составе воспалительного клеточного инфильтрата (Рисунок 3.9).

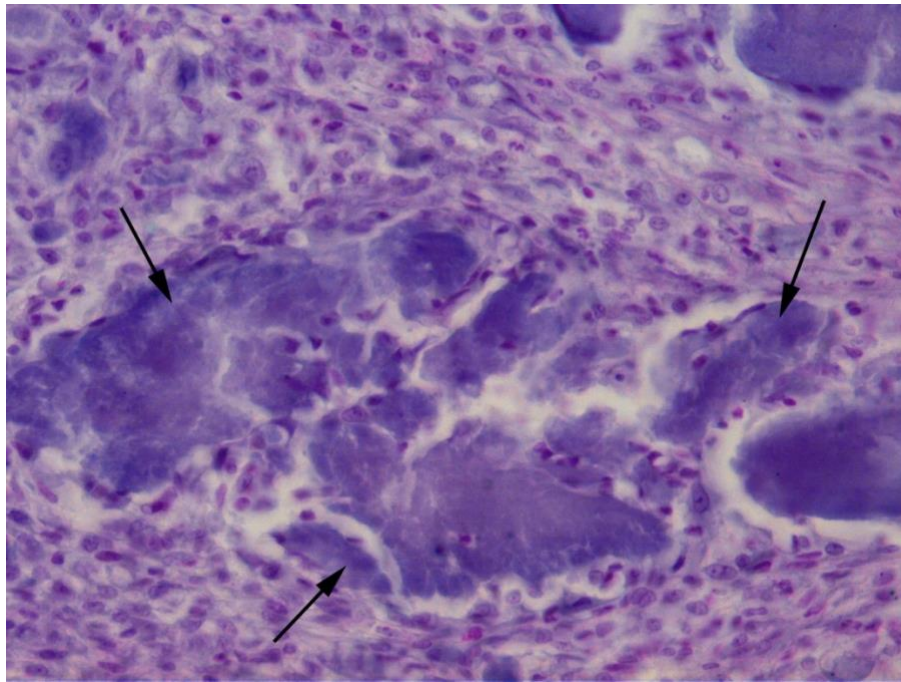


Рисунок 3.8 – Участок периапикального периодонта с многочисленными гомогенными базофильными массами гидроксиапола (стрелки), окруженными смешанно-клеточным воспалительным инфильтратом.

Экспериментальный периодонтит + гидроксиапатит, 30-е сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, х600

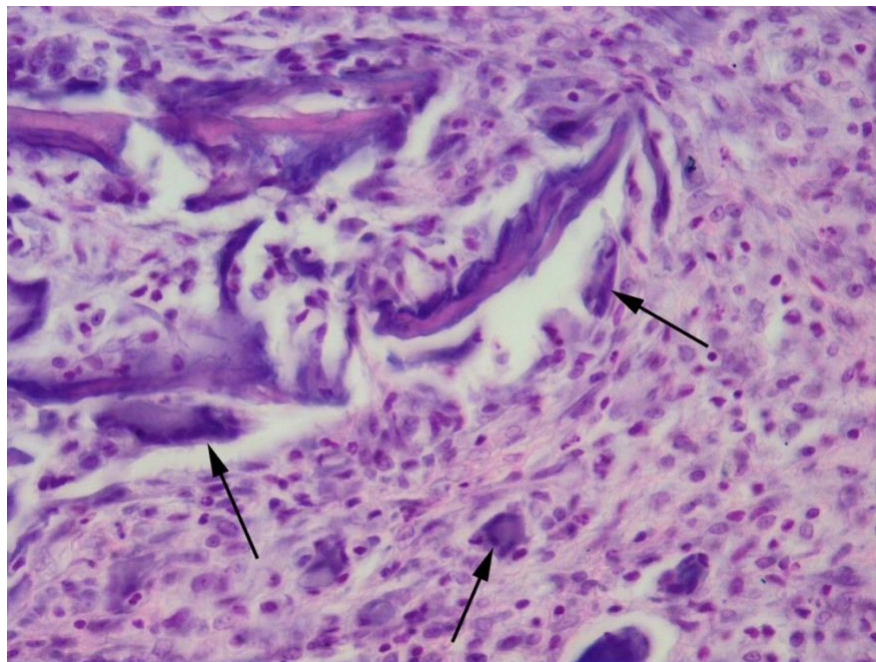


Рисунок 3.9 – Участок периодонта с остатками лизированных костных балок в окружении остеокластов (стрелки). Экспериментальный периодонтит + гидроксиапатит, 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, х600

Применение комбинации гидроксиапола и лизоцима на фоне экспериментально индуцированного апикального периодонтита приводило к значительной нормализации гистологической картины периодонта и окружающих костных структур альвеолярного отростка верхней челюсти. Выявленные гистопатологические изменения на 10-е сутки эксперимента (группа 6), несмотря на аналогичную тенденцию к развитию гемодинамических нарушений и явлений острого экссудативного воспаления, были выражены в значительно меньшей степени по сравнению с аналогичными сроками наблюдения в группах крыс без коррекции или на фоне применения гидроксиапатита. При этом также, как и в других группах, отмечались явления очаговой деструкции периапикальной костной ткани с образованием небольших лакун (Рисунок 3.10).

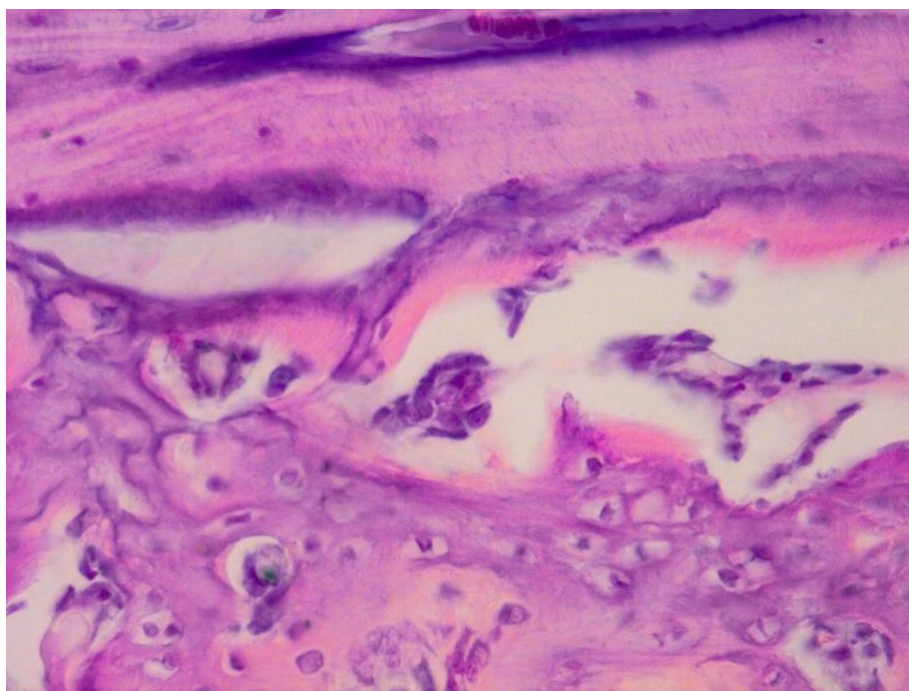


Рисунок 3.10 – Участок костной балки с явлениями остеолиза и неравномерными участками минерализации. Экспериментальный периодонтит + гидроксиапатит + лизоцим, 10-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, х600

Со стороны костной ткани альвеолярного отростка также обращало на себя внимание значительно меньшее количество остеокластов и, наоборот, наличие большого числа остеобластов, локализующихся, преимущественно, в области

костных трабекул, что указывает на активные процессы остеосинтеза (Рисунок 3.11).

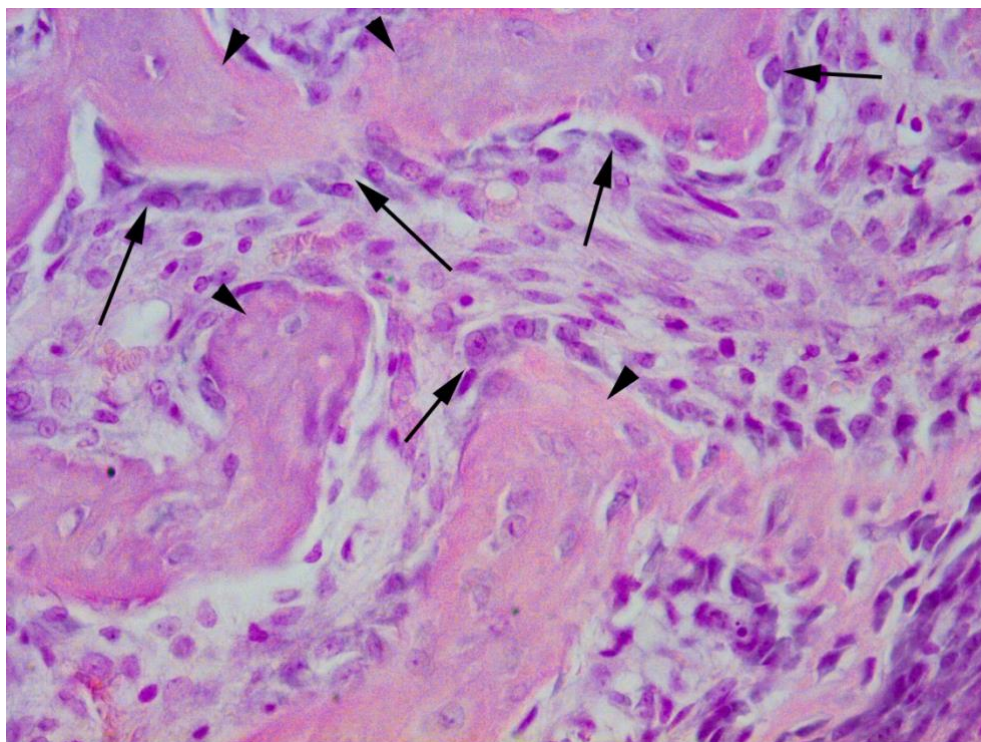


Рисунок 3.11 – Участок периапикальных тканей с костными балками (указатели) с многочисленными остеобластами (стрелки) на фоне невыраженных гемодинамических нарушений. Экспериментальный периодонтит + гидроксиапатит + лизоцим, 10-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, х600

Гистопатологические изменения спустя 30 дней после экспериментально индуцированного апикального периодонтита на фоне применения гидроксиапатита и лизоцима характеризовались активацией компенсаторно-приспособительных реакций и переходом от экссудативной фазы воспаления к пролиферативной с последующей репарацией поврежденных тканей.

Также, как и в других экспериментальных группах, в тканях периодонта отмечался смешанно-клеточный инфильтрат, который состоял в основном из клеток моноцитарно-макрофагального ряда и лимфоцитов с примесью небольшого количества плазматических клеток и нейтрофилов (Рисунок 3.12).

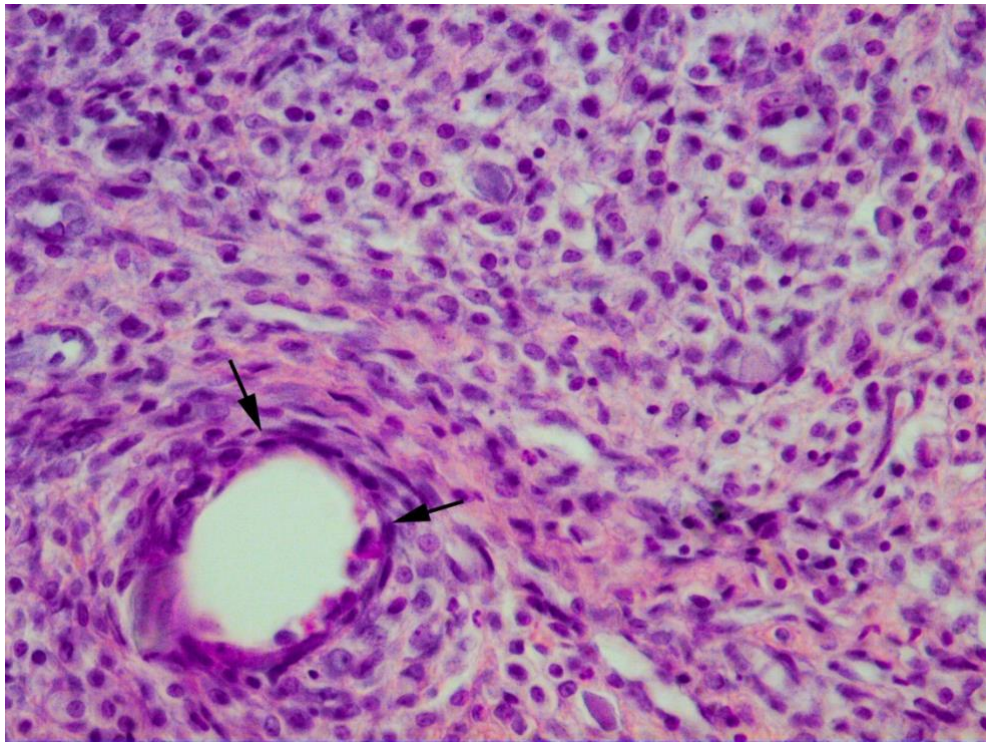


Рисунок 3.12 – Участок периодонта с воспалительным инфильтратом вокруг сосудов (стрелки). Экспериментальный периодонтит + гидроксиапатит + лизоцим, 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, х600

Остеокласты в составе данного клеточного инфильтрата встречались лишь в единичном количестве. Прилежащие к апикальной области костные балки сохраняли свою гистологическую структуру с преобладанием клеток остеобластического ряда (Рисунок 3.13). Несмотря на наличие единичных остеокластов с типичной морфологией, данные клетки не локализовались в непосредственном контакте с поверхностью костных балок, что указывало на отсутствие выраженных явлений остеолиза (Рисунок 3.14). Напротив, остеокласты преимущественно локализовались в более поверхностных слоях периодонта, вокруг отдельных небольших глыбок гидроксиапатита. В других случаях кортикальная пластинка альвеолярного отростка выглядела практически intactной с формированием типичных структур по типу остеонов (Рисунок 3.15).

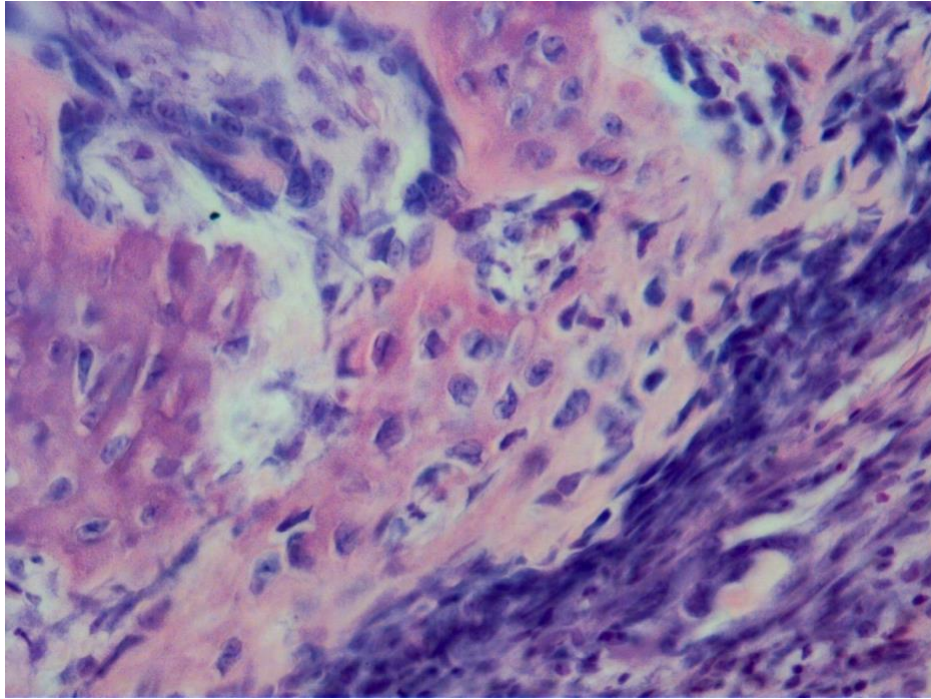


Рисунок 3.13 – Костные балки и прилежащие ткани периодонта с умеренно выраженными признаками воспалительной реакции.

Экспериментальный периодонтит + гидроксиапатит + лизоцим, 30-е сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, х600

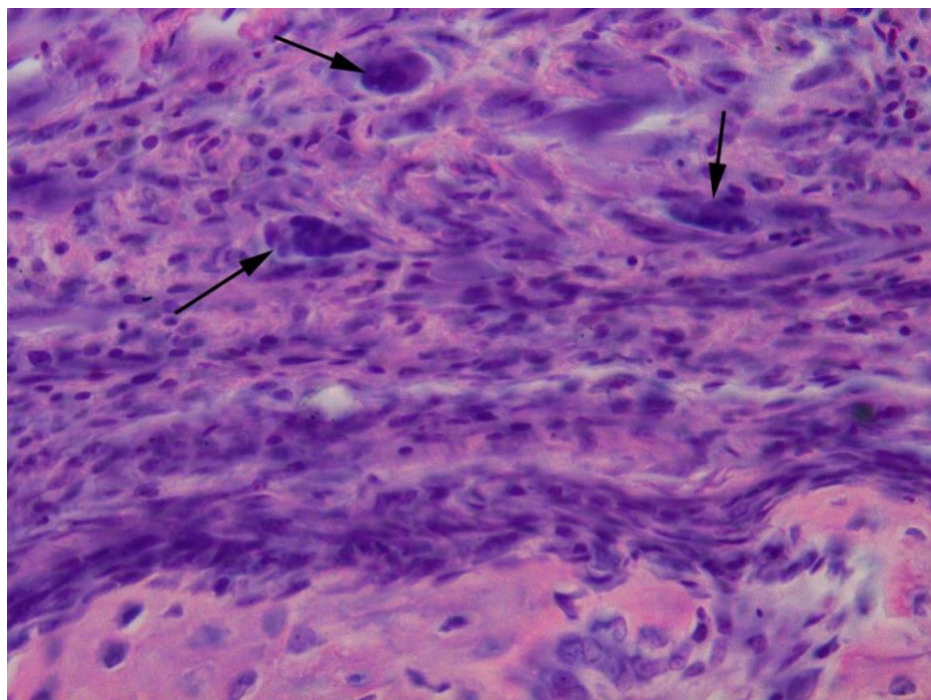


Рисунок 3.14 – Участок периапикального периодонта с единичными остеокластами (стрелки). Экспериментальный периодонтит + гидроксиапатит + лизоцим, 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, х600

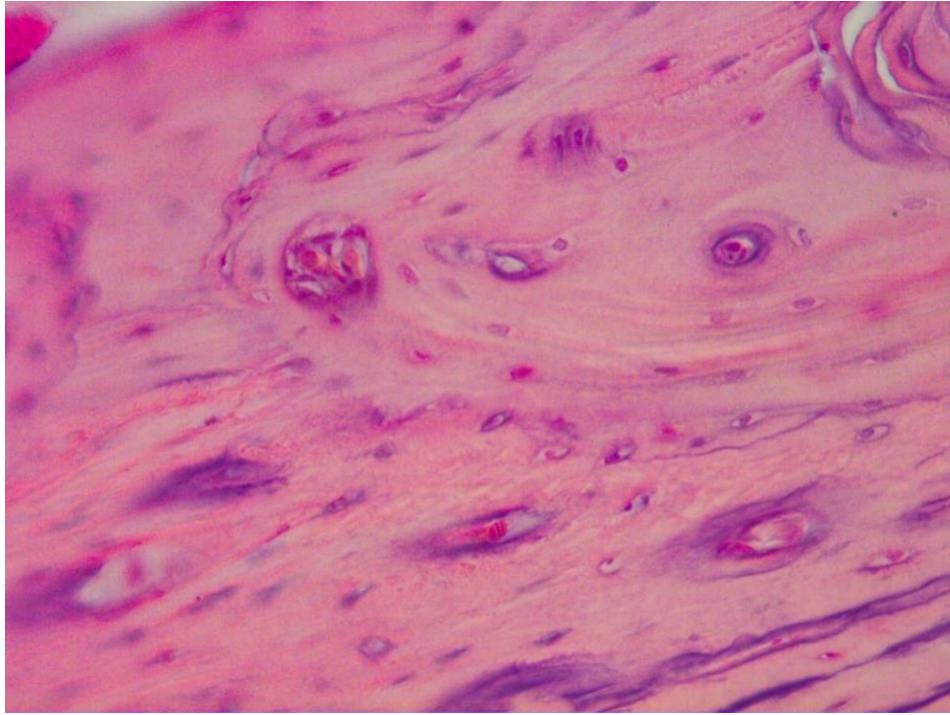


Рисунок 3.15 – Хорошо сформированные участки костной ткани с типичными гаверсовыми каналами. Экспериментальный периодонтит + гидроксиапатит + лизоцим, 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, х600

В целом, выявленные морфологические особенности строения периодонта и прилежащих участков костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти на фоне экспериментально индуцированного апикального периодонтита указывают на наличие стадийности течения данного патологического процесса с переходом от дегенеративно-некротических изменений и явлений острого экссудативного воспаления серозного или гнойного характера на 10-е сутки к хронизации патологического процесса с преимущественной реализацией пролиферативной фазы воспаления. Также установлено, что к 30-м суткам эксперимента в группе животных без коррекции усиливаются процессы остеолиза. При этом опосредованный остеокластами остеолиз представляет собой закономерный результат формирования смешанного моноцитарно-макрофагального и лимфоцитарного гранулематозного инфильтрата. Применение в качестве коррекции гидроксиапатита с целью нормализации местного тканевого кальциевого гомеостаза практически не продемонстрировало существенных изменений с точки зрения выявленных гистопатологических изменений на 10-е

сутки эксперимента, однако в определенной степени позволило снизить активность остеолитических процессов на более поздних сроках наблюдения (30-е сутки). Сочетанное применение гидроксиапатита и лизоцима способствовало более активному разрешению острой воспалительной реакции в тканях зуба и окружающем периодонта на 10-е сутки эксперимента, а также подавлению процессов деструкции костной ткани альвеолярного отростка в последующем.

ГЛАВА 4**РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ НА ФОНЕ
ДИСБИОЗА РТА****4.1. Характеристика стоматологического статуса**

Установлено, что у больных с ХАП на фоне дисбиоза рта отмечается повышение индекса гигиены Greene-Wermillion, как в основной, так и в группе сравнения, что является одним из критериев тяжести дисбиоза рта. При I-й степени дисбиоза индекс выше в 3,6 раза, при II-й степени – в 5,3 раза, при III-й степени – в 6,4 раза по сравнению с группой здоровых лиц. Комплексное лечение у пациентов основной подгруппы с I-й (в 1,3 раза) и II-й (в 1,5 раза) степенью тяжести дисбиоза уже через 14 дней приводило к достоверному ($p \leq 0,05$) снижению этого показателя по отношению к группе сравнения и практически соответствовало показателям здоровых лиц. У пациентов III-й степени тяжести дисбиоза достоверные различия ($p \leq 0,05$) были через 1 месяц после начала лечения – в 2,7 раза (Таблицы 4.1, 4.2 и 4.3).

Комплексное лечение периодонтита вне зависимости от степени дисбиоза уже через 14 дней приводило к снижению показателя (в 6,6, 3,0 и 2,3 раза, соответственно), в группе сравнения показатели были равны (3,85, 2,0 и 1,72). Такая же тенденция прослеживалась во все сроки наблюдения (Таблицы 4.4, 4.5 и 4.6).

Таблица 4.1 – Динамика индекса Green-Vermillion OHI-S у больных в процессе лечения периодонтита с I-й степенью дисбиоза (баллы)

Контрольная группа (n=25) – 0,41±0,02					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	1,49±0,09	1,36±0,08	0,81±0,06	0,71±0,07	1,42±0,07
Основная группа n=19	1,64±0,08	1,19±0,08	0,61±0,05	0,43±0,05	0,61±0,07
p ₁	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,05	≥ 0,05	≤ 0,01
p ₂	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
p ₃	≥ 0,05	≥ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,01

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
3. p₃ – достоверность отличий основной группы к группе сравнения

Таблица 4.2 – Динамика индекса Green-Vermillion OHI-S у больных в процессе лечения периодонтита со II-й степенью дисбиоза (баллы)

Контрольная группа (n=25) – 0,41±0,02					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	2,19±0,12	1,84±0,10	1,14±0,12	1,11±0,13	1,29±0,17

Продолжение таблицы 4.2

Контрольная группа (n=25) – 0,41±0,02					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Основная группа n=18	2,31±0,09	1,60±0,12	0,78±0,06	0,64±0,06	0,83±0,08
p ₁	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,01
p ₂	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,05	≥ 0,05	≤ 0,05
p ₃	≥ 0,05	≥ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,02	≤ 0,05

Примечания

- 1.p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
- 2.p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
- 3.p₃ – достоверность отличий основной группы к группе сравнения

Таблица 4.3 – Динамика индекса Green-Vermillion ОНI-S у больных в процессе лечения периодонтита с III-й степенью дисбиоза (баллы)

Контрольная группа (n=25) – 0,41±0,02					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=20	2,64±0,080	2,42±0,06	1,74±0,09	1,62±0,10	1,92±0,11
Основная группа n=20	2,67±0,07	2,24±0,08	1,62±0,05	0,61±0,06	0,71±0,05
p ₁	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01
p ₂	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,01	≥ 0,05	≤ 0,05
p ₃	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05	≤ 0,001	≤ 0,01

Примечания

1. p_1 – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
2. p_2 – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
3. p_3 – достоверность отличий основной группы к группе сравнения

При изучении динамики индекса РМА при лечении периодонтита установлен гингивит различной степени тяжести:

- при I-й степени дисбиоза – легкий гингивит,
- при II-й степени дисбиоза – гингивит средней степени
- при III-й степени дисбиоза – гингивит тяжелой степени тяжести.

Таблица 4.4 – Динамика РМА у больных в процессе лечения с I-й степенью дисбиоза (баллы)

Контрольная группа (n=25) - практически здоровые, РМА = 0					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	12,22±2,06	7,09± 1,40	3,17±0,84	2,87±0,69	10,10±1,59
Основная группа n=19	12,48±2,06	5,13±1,29	1,89±0,57	1,01±0,30	5,26±1,14
p_1		≥ 0,05	≤ 0,02	≤ 0,01	≥ 0,05
p_2		≤ 0,05	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,05
p_3	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,02

Примечания

1. p_1 – вероятность ошибки различия при сравнении до и после лечения в группе сравнения;
2. p_2 – вероятность ошибки различия при сравнении до и после лечения в основной группе;
3. p_3 – вероятность ошибки различия в группе сравнения и основной группе

Таблица 4.5 –Динамика индекса РМА в ходе лечения у больных в процессе лечения со II-й степенью дисбиоза (баллы)

Контрольная группа (n=25) - практически здоровые, РМА = 0					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	37,11±3,62	26,92±3,04	18,25±2,11	12,29±1,39	18,85±2,32
Основная группа n=18	36,61±3,14	23,57±2,63	12,18±1,34	5,56±0,86	5,84±0,98
p ₁		≥ 0,05	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01
p ₂		≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01
p ₃	≥ 0,05	≥ 0,05	≤ 0,02	≤ 0,01	≤ 0,01

Примечания

1. p₁ – вероятность ошибки различия при сравнении до и после лечения в группе сравнения;
2. p₂ – вероятность ошибки различия при сравнении до и после лечения в основной группе;
3. p₃ – вероятность ошибки различия в группе сравнения и основной группе

Таблица 4.6 – Динамика индекса РМА в ходе лечения у больных в процессе и по окончании лечения с III-й степенью дисбиоза (баллы)

Контрольная группа (n=25) - практически здоровые, РМА = 0					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=20	51,80±2,75	44,04±2,66	30,00±1,96	21,41±1,38	26,54±1,66

Продолжение таблицы 4.6

Контрольная группа (n=25) - практически здоровые, РМА = 0					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Основная группа n=20	51,57±2,41	36,8±2,07	21,92±1,46	9,87±0,75	11,22±1,11
p ₁		≥ 0,05	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01
p ₂		≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01
p ₃	≥ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,01

Примечания

1. p₁ – вероятность ошибки различия при сравнении до и после лечения в группе сравнения;
2. p₂ – вероятность ошибки различия при сравнении до и после лечения в основной группе;
3. p₃ – вероятность ошибки различия в группе сравнения и основной группе

В процессе лечения периодонтита на ранних сроках наблюдения отмечались следующие осложнения: появление болевого симптома, отек в периапикальной области, болезненная вертикальная перкуссия. Наибольший процент осложнений был выявлен у обследуемых с III-й степенью дисбиоза в группе сравнения (Таблицы 4.7, 4.8 и 4.9).

У обследуемых с I-й степенью дисбиоза наблюдались достоверные отличия по таким показателям как появление боли при накусывании (в группе сравнения в 2,2 раза чаще, чем в основной) и болезненная перкуссия (в 2,8 раз чаще в группе сравнения) после постоянного пломбирования корневых каналов.

Таблица 4.7 – Частота выявления клинических симптомов у больных в процессе лечения периодонтита с I-й степенью дисбиоза (абс., %, n, χ^2 , p)

Клинические симптомы		Группа сравнения n=17		Основная группа n=19		χ^2	p
		абс.	%	абс.	%		
Боль при накусывании	в процессе лечения	3	17,65	2	10,53	0,02	$\geq 0,05$
	после постоянного пломбирования КК	8	47,00	2	10,53	4,29	$\leq 0,05$
Отек в периапикальной области	в процессе лечения	4	23,53	3	15,79	0,03,	$\geq 0,05$
	после постоянного пломбирования КК	2	11,76	1	5,26	0,01	$\geq 0,05$
Болезненная перкуссия зуба	в процессе лечения	7	41,18	5	26,32	0,35	$\geq 0,05$
	после постоянного пломбирования КК	10	58,82	4	21,05	3,91	$\leq 0,05$

Таблица 4.8 – Частота выявления клинических симптомов у больных в процессе лечения периодонтита со II-й степенью дисбиоза (абс., %, n, χ^2 , p)

Клинические симптомы		Группа сравнения n=17		Основная группа n=18		χ^2	p
		абс.	%		%		
Боль при накусывании	в процессе лечения	7	41,2	5	27,78	0,23	$\geq 0,05$
	после постоянного пломбирования КК	8	47,1	6	33,33	0,23	$\geq 0,05$
Отек в периапикальной области	в процессе лечения	8	47,1	2	11,11	3,91	$\leq 0,05$
	после постоянного пломбирования КК	3	17,6	2	11,11	0,00	$\geq 0,05$
Болезненная перкуссия зуба	в процессе лечения	9	64,71	6	33,33	0,69	$\geq 0,05$
	после постоянного пломбирования КК	11	64,70	4	22,22	4,83	$\leq 0,05$

У обследуемых со II-й степенью дисбиоза наблюдались достоверные отличия по таким показателям как отек в периапикальной области в процессе лечения (в основной группе в 2,2 раза реже, чем в группе сравнения) и болезненная перкуссия после постоянного пломбирования корневых каналов (в группе сравнения в 2,9 раз чаще).

Таблица 4.9 – Частота выявления клинических симптомов у больных в процессе лечения периодонтита с III-й степенью дисбиоза (абс., %, n, χ^2 , p)

Клинические симптомы		Группа сравнения n = 20		Основная группа n = 20		χ^2	p
		абс.	%		%		
Боль при накусывании	в процессе лечения	12	60,0	5	25,0	3,68,	$\geq 0,05$
	после постоянного пломбирования КК	14	70,0	6	30,0	4,90	$\leq 0,05$
Отек в периапикальной области	в процессе лечения	10	50,0	3	15,0	4,10	$\leq 0,05$
	после постоянного пломбирования КК	7	35,0	4	20,0	0,42	$\geq 0,05$
Болезненная перкуссия зуба	в процессе лечения	13	65,0	5	25,0	4,95	$\leq 0,05$
	после постоянного пломбирования КК	14	70,0	5	25,0	6,42	$\leq 0,02$

Анализ полученных данных выявил, что статистически значимые различия у пациентов с III-й степенью орального дисбиоза были выявлены по всем показателям. У пациентов в группе сравнения наблюдались чаще: отек в периапикальной области в процессе лечения – в 3,3 раза, боль после постоянного пломбирования корневых каналов в 2,3 раза и болезненная перкуссия зуба в среднем в 2,8 раза как в процессе лечения, так и после постоянного пломбирования.

В процессе лечения периодонтита изучена динамика ликвидации очагов деструкции под влиянием предложенного нами комплекса (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Динамика индекса D. Orstavik (PAI) у больных хроническим периодонтитом в процессе лечения

Формы перио- донтита	I-я степень дисбиоза			II-я степень дисбиоза			III-я степень дисбиоза		
Сроки наблю- дений	группы		Р	группы		Р	группы		Р
	основная (n=19), зубы (22)	сравнения (n=17) зубы (19)		основная (n=18) зубы (19)	сравнения (n=17) зубы (20)		основная (n=20) зубы (22)	сравнения (n=20) зубы (22)	
До лечения	3,32±0,11	3,2±0,11	>0,05	3,44±0,12	3,41±0,13	>0,05	4,15±0,19	4,1±0,20	>0,05
6 мес.	0,32±0,11	1,27±0,15	< 0,05	1,28±0,14	2,06±0,18	<0,01	2,18±0,17	2,86±0,21	<0,02
1 год	0,11±0,07	1,13±0,13	<0,02	0,38±0,12	1,29±0,11	< 0,01	0,52±0,11	2,05±0,19	< 0,01

До начала лечения хронического периодонтита в группе сравнения и основной не было выявлено статистически значимых различий между средними показателями значений индекса. Однако, к 6 месяцу наблюдения отмечено статистически значимое отличие между средними показателями всех групп больных независимо от степени тяжести дисбиоза рта (p < от 0,05 до 0,02). При I-й степени дисбиоза различие составило 3,9 раза, при II-й степени – 1,6 раза, при III-й – 1,3 раза. Через 1 год наблюдения – 10,3; 3,4 и 3,9 раза, соответственно.

Таблица 4.11 – Клиническая эффективность лечения больных с хроническим периодонтитом в отдаленные сроки (через год)

Клиническая характеристика	Основная группа			Группа сравнения		
	I степень	II степень	III степень	I степень	II степень	III степень
Стабилизация	16 (72,7%)	13 (68,4%)	14 (63,6%)	11 (57,9%)	9 (45%)	6 (27,3%)
Улучшение	6 (27,3%)	5 (26,3%)	7 (31,8%)	7 (36,8%)	8 (40%)	11 (50%)
Прогресс	0	1 (5,3%)	2 (8,7%)	1 (5,3%)	3 (15%)	5 (22,7%)

Стабилизация процесса – отсутствие жалоб и изменений на рентгенограмме (восстановление костной ткани), улучшение – отсутствие жалоб, уменьшение очага деструкции по данным рентгенологического исследования, прогрессирование – наличие жалоб и увеличение рентгенологических размеров очага деструкции.

4.1.1. Результаты лечения хронического апикального периодонтита разработанным методом

По результатам рентгенологического исследования полное восстановление костной ткани у пациентов с хроническим деструктивным периодонтитом в основной группе с I-й степенью дисбиоза рта по сравнению с группой сравнения было на 14,8% чаще, прогрессирование процесса было выявлено только в группе сравнения в 5,3% случаев. У больных со II-й степенью дисбиоза в основной группе прогрессирование процесса наблюдалось на 9,7% реже, а стабилизация процесса на 23,4% чаще, чем в группе сравнения.

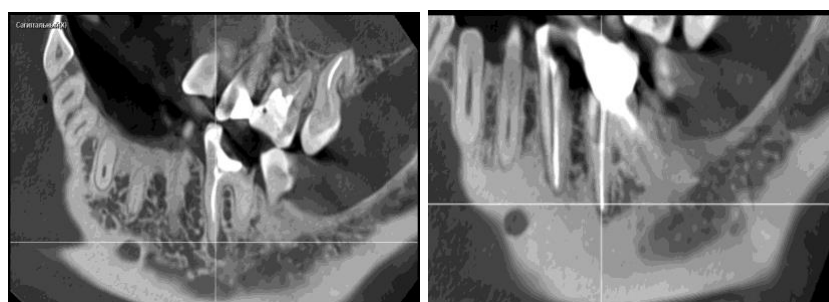


А)

Б)

А) прицельная R-грамма до лечения; Б) КЛКТ после лечения (через 1 год)

Рисунок 4.1 – Пациентка М., 44 г. с I-й степенью орального дисбиоза, основная группа, диагноз: K04.5 зуб 4.7

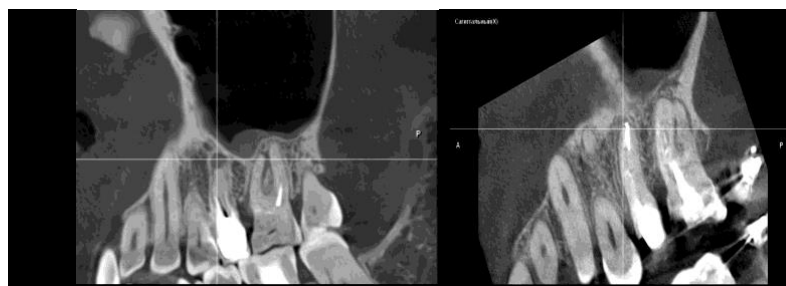


А)

Б)

А) КЛКТ 3.7 зуба до лечения; Б) КЛКТ 3.7 зуба после лечения (через 1 год)

Рисунок 4.2 – Пациентка С., 31 г. со II-й степенью орального дисбиоза, основная группа, диагноз: K04.8 зуб 3.7



А)

Б)

А) КЛКТ 2.5 зуба до лечения; Б) (КЛКТ 2.5 зуба после лечения (через 1 год)

Рисунок 4.3 – Пациент Т., 39 г. с III-й степенью орального дисбиоза, основная группа, диагноз: K04.8 зуб 2.5

Наибольшая эффективность предложенного комплекса по сравнению с традиционным лечением выявлена у пациентов с III-й степенью дисбиоза: полное восстановление костной ткани через год наблюдения отмечалось на 36,3% чаще, улучшение на 18,2%, а прогрессирование процесса на 14% меньше.

4.2. Биохимические показатели ротовой жидкости

4.2.1. Активность уреазы

По степени микробной обсемененности, которая оценивалась активностью уреазы, изучали состояние микробиоценоза рта у больных с ХДП при различной степени дисбиоза. Результаты исследований, представленных в таблицах 4.12, 4.13, 4.14, показали, что у больных с данной патологией наблюдаются дисбиотические нарушения в полости рта, что подтверждается достоверными отличиями изучаемого показателя по всем группам по сравнению с данными, зафиксированными у группы здоровых лиц.

Активность уреазы в ротовой жидкости при I-й степени тяжести дисбиоза была повышена в 1,5 раза ($p < 0,01$) и в 3 раза ($p < 0,01$) при II-й и III-й степени. Результаты наших исследований свидетельствуют об активации микробного фактора, инициирующего и поддерживающего воспаление в периодонте.

Динамический контроль осуществляли у всего контингента обследованных после проведенного лечения через 7, 14 дней (ближайшие сроки) и через 1 и 6 месяцев (в отдаленные сроки).

По результатам проведенного лечения существенно улучшилось состояние орального микробиоценоза у всех пациентов.

Таблица 4.12 – Влияние комплексного лечения на активность уреазы в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, I-я степень (мк-кат/л)

Контрольная группа 0,050±0,006 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	0,094±0,007	0,100±0,009	0,080±0,006	0,070±0,005	0,074±0,004
Основная группа n=19	0,078±0,004	0,072±0,004	0,070±0,003	0,060±0,002	0,064±0,004
p ₁	<0,01	<0,001	<0,01	<0,02	<0,01
p ₂	<0,01	<0,01	<0,02	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	<0,02	>0,05	>0,05	>0,05

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

В основной группе во II-й подгруппе в результате лечения наблюдается достоверное ($p < 0,001$) снижение уреазы в 1,5 раза относительно исходного уровня через 14 дней, а в III-й подгруппе в 2,3 раза только через 1 месяц. Низкий уровень уреазы сохраняется и в отдаленные сроки (через 6 месяцев), достигая показателей контрольной группы. В I-й подгруппе основной группы не выявлено существенной разницы в снижении уреазы по всем срокам наблюдения.

Таблица 4.13 – Влияние комплексного лечения на активность уреазы в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, II-я степень (мк-кат/л)

Контрольная группа 0,050±0,006 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	0,142±0,005	0,130±0,005	0,120±0,004	0,108±0,007	0,100±0,004
Основная группа n=18	0,138±0,005	0,112±0,009	0,094±0,004	0,072±0,005	0,060±0,004
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	<0,02	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,001

Примечания

- 1.p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
- 2.p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
- 3.p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Таким образом, у пациентов с ХДП при лечении II-й и III-й степени дисбиоза наблюдается выраженное купирование процесса.

Таблица 4.14 – Влияние комплексного лечения на активность уреазы в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, III-я степень (мк-кат/л)

Контрольная группа 0,050±0,006 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=20	0,155±0,004	0,153±0,007	0,145±0,007	0,126±0,004	0,120±0,004
Основная группа n=20	0,146±0,036	0,158±0,043	0,134±0,047	0,062±0,004	0,054±0,003
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,02	<0,02	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

4.2.2. Активность лизоцима

При изучении лизоцима в динамике лечения хронического периодонтита при любой степени тяжести СД отмечается достоверное снижение концентрации фермента (Таблица 4.15, 4.16, 4.17). По мере усиления воспалительного процесса уровень неспецифической защиты уменьшался в 2,3 раза ($p<0,001$) при I-й и II-й степени СД и в 2,7 раз ($p<0,001$) при III-й степени по сравнению с группой контроля. Результативность лечения подтверждалась увеличением уровня лизоцима на 14-е сутки наблюдения в 1,5 и 1,6 раз при I-й и II-й степени,

соответственно, и в 2,4 раза при III-й степени тяжести СД по отношению к исходным значениям.

Таблица 4.15 – Влияние комплексного лечения на активность лизоцима в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, I-я степень (ед/мл)

Контрольная группа 0,135±0,018 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	0,058±0,004	0,060±0,003	0,074±0,005	0,090±0,007	0,086±0,004
Основная группа n=19	0,062±0,003	0,078±0,004	0,092±0,005	0,105±0,006	0,115±0,008
p ₁	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,02
p ₂	<0,001	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Результаты остаются в этих значениях и в отдаленные сроки через 1 и 6 месяцев, достигая данных контрольной группы, что свидетельствовало о нормализации местного неспецифического иммунитета.

В группе сравнения содержание лизоцима увеличивалось в 1,4 раза по отношению к исходным показателям. Однако уровня контрольной группы по всем срокам наблюдения не достигало.

Применение предложенного лечения в основной группе способствовало более устойчивой активации антимикробной защиты рта пациентов с различной степенью тяжести дисбиоза.

Через 6 месяцев уровень лизоцима в основной группе достоверно превышал данный показатель в группе сравнения

Таблица 4.16 – Влияние комплексного лечения на активность лизоцима в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, II-я степень (ед/мл)

Контрольная группа 0,135±0,018 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	0,052±0,0 05	0,058±0,0 07	0,067±0,0 06	0,087±0,00 8	0,099±0,008
Основная группа n=18	0,060±0,0 03	0,062±0,0 05	0,100±0,0 08	0,120±0,08	0,127±0,010
p ₁	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	>0,05
p ₂	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,05

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Таблица 4.17 – Влияние комплексного лечения на активность лизоцима в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, III-я степень (ед/мл)

Контрольная группа 0,135±0,018 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=20	0,048±0,004	0,056±0,004	0,070±0,006	0,080±0,007	0,084±0,007
Основная группа n=20	0,050±0,004	0,092±0,003	0,123±0,007	0,123±0,014	0,130±0,005
p ₁	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,02
p ₂	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

4.2.3. Активность каталазы

Учитывая роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе заболеваний периодонта, была проанализирована активность каталазы – фактора антоксидантной защиты, отмечалась низкая активность этого фермента на первичном этапе исследования, уменьшение в 2,2 раза ($p < 0,001$) соответственно, степени тяжести дисбиоза по отношению к контролю. Полученные данные свидетельствовали об активации процесса пероксидации (Таблица 4.18, 4.19, 4.20).

После комплексного лечения больных с ХДП на фоне дисбиоза различной степени тяжести активность антиоксидантного потенциала была более выражена у пациентов основной группы. На 14-е сутки наблюдения содержание каталазы увеличилось в 1,2 раза при I-й степени СД и в 2 раза при II-й степени тяжести дисбиоза рта по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,01$).

Таблица 4.18 – Влияние комплексного лечения на активность каталазы в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, I-я степень (мкат/л)

Контрольная группа 0,28±0,01 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	0,12±0,01	0,12±0,01	0,14±0,01	0,18±0,01	0,16±0,01
Основная группа n=19	0,13±0,01	0,14±0,01	0,16±0,03	0,26±0,02	0,22±0,01
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

В отдаленные сроки (1–6 месяцев) наблюдения отмечается стабильная нормализация активности фермента, увеличение в 2 раза в I-й и III-й степени и в 2,7 раза во II-й степени по отношению к исходным значениям, результаты

соответствуют контрольной группе.

В группе сравнения содержание каталазы увеличилось к 1 месяцу в 1,5 раза при лечении больных с хроническим деструктивным периодонтитом на фоне дисбиоза II-й степени и было относительно ниже параметров в основной группе. В отдаленные сроки отмечалась тенденция к нормализации активности фермента, но значений референтного уровня не достигается.

Таким образом, после лечения наблюдалась активация антиоксидантной защиты.

Таблица 4.19 – Влияние комплексного лечения на активность каталазы в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, II-я степень (мкат/л)

Контрольная группа 0,28±0,01 (n=25)					
	Исходный срок (До лечения)	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	0,13±0,01	0,14±0,01	0,14±0,02	0,22±0,02	0,20±0,02
Основная группа n=18	0,10±0,01	0,18±0,02	0,20±0,01	0,27±0,02	0,24±0,02
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,02	<0,001
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
p ₃	<0,05	>0,05	<0,02	>0,05	>0,05

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Таблица 4.20 – Влияние комплексного лечения на активность каталазы в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, III-я степень (мкат/л)

Контрольная группа 0,28±0,01 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=20	0,10±0,006	0,11±0,006	0,13±0,01	0,19±0,02	0,17±0,01
Основная группа n=20	0,14±0,01	0,14±0,01	0,16±0,03	0,28±0,03	0,25±0,01
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
p ₃	<0,01	<0,02	>0,05	<0,05	<0,001

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе контроля;
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе контроля;
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

4.2.4. Антиоксидантно-прооксидантный индекс

Антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ) четко реагирует на изменение статуса антиоксидантно-прооксидантной системы. Во всех группах наблюдения (Таблица 4.21, 4.22, 4.23) до лечения рассчитанный индекс АПИ уменьшается в 4–5 раз и снижение зависело от выраженности воспалительного процесса в периодонте. На фоне инициации процессов ПОЛ отмечалось снижение в антиоксидантной системе фермента каталазы и увеличение в прооксидантной системе – конечного продукта ПОЛ – МДА.

Таблица 4.21 – Влияние комплексного лечения на индекс АПИ больных с хроническим периодонтитом, I-я степень

Контрольная группа 11,2±0,10 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	2,15±0,18	2,55±0,15	2,80±0,18	4,73±0,31	3,72±0,24
Основная группа n=19	2,70±0,16	5,18±0,42	4,44±0,31	8,96±1,26	7,87±1,75
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
p ₃	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Полученные данные свидетельствуют об увеличении активности свободно-радикального окисления во рту у пациентов с хроническим деструктивным периодонтитом на фоне дисбиоза рта и несостоятельности антиоксидантной защиты. После проведенного комплексного лечения хронического периодонтита у пациентов показатель АПИ увеличивается через 1 месяц на 80% (p < 0,001) при I-й и II-й степени и на 89% (p < 0,001) при III-й степени тяжести. Аналогичная тенденция сохраняется и в отдаленные сроки наблюдения – 6 месяцев. В группе

сравнения показатель АПИ повышается на 46% по отношению к контрольной группе, однако остается нестабильным и через 6 месяцев.

Таблица 4.22 – Влияние комплексного лечения на индекс АПИ больных с хроническим периодонтитом, II-я степень

Контрольная группа 11,2±0,10 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	2,32±0,15	2,85±0,20	3,10±0,21	5,23±0,38	5,26±0,37
Основная группа n=18	2,0±0,12	5,0±0,36	5,26±0,36	9,0±1,61	8,57±1,61
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Таблица 4.23 – Влияние комплексного лечения на индекс АПИ больных с хроническим периодонтитом, III-я степень

Контрольная группа 11,2±0,10 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=20	1,72±0,12	2,0±0,14	2,50±0,20	4,31±0,30	4,04±0,30
Основная группа n=20	2,29±0,18	5,83±0,41	6,15±0,42	10,0±0,70	9,62±0,86
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
p ₃	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

4.2.5. Содержание малонового диальдегида

Для оценки изменений, происходящих в окислительно-антиоксидантных процессах, их интенсивности при дисбиозе рта различной степени тяжести провели анализ содержания МДА – как конечного продукта перекисного окисления в ротовой жидкости. Оценка показателей МДА в двух группах в динамике наблюдения представлена представлены в таблицах 4.24, 4.25, 4.26.

Таблица 4.24 – Влияние комплексного лечения на содержание малонового диальдегида в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, I-я степень (ммоль/л)

Контрольная группа 0,25±0,03 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	0,52±0,10	0,47±0,04	0,50±0,05	0,38±0,09	0,43±0,06
Основная группа n=19	0,48±0,06	0,27±0,10	0,36±0,07	0,29±0,06	0,32±0,04
p ₁	<0,02	<0,001	<0,001	>0,05	<0,02
p ₂	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Содержание МДА до лечения периодонтита увеличивается в основной группе по отношению к контрольной группе с 0,25±0,03 до 0,48±0,06 и 0,56±0,02 в I-й и II-й степени и до 0,61±0,16 в III-й степени тяжести. В группе сравнения концентрация МДА повышается в 2 раза (с 0,25±0,03 до 0,55±0,07), что свидетельствует об активации процессов перекисного окисления. На 7-е сутки лечения в основной группе отмечалось уменьшение концентрации МДА до значений контроля при I-й и II-й степени тяжести СД, сохранялась тенденция к нормализации и в отдаленные сроки.

В группе сравнения отмечалось незначимое уменьшение МДА с сохранением такого же уровня по всем срокам наблюдения, не достигая контрольных величин.

Таблица 4.25 – Влияние комплексного лечения на содержание малонового диальдегида в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, II-я степень (ммоль/л)

Контрольная группа 0,25±0,03 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	0,56±0,02	0,49±0,02	0,45±0,03	0,42±0,02	0,38±0,03
Основная группа n=18	0,50±0,08	0,36±0,06	0,38±0,04	0,30±0,05	0,28±0,05
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
p ₂	<0,01	>0,05	<0,02	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Применение разработанного комплекса при лечении в основной группе способствовало антиоксидантному эффекту, свидетельствовало об эффективности предложенного метода в лечении хронического периодонтита на фоне дисбиоза полости рта, особенно при III-й степени тяжести.

Таблица 4.26 – Влияние комплексного лечения на содержание малонового диальдегида в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, III-я степень (ммоль/л)

Контрольная группа 0,25±0,03 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=20	0,58±0,02	0,55±0,02	0,52±0,02	0,44±0,03	0,42±0,02
Основная группа n=20	0,61±0,16	0,24±0,10	0,46±0,07	0,28± 0,04	0,26±0,03
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,05	>0,05	<0,02	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,001

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

4.2.6. Общая протеолитическая активность

Установлено, что в обеих группах у больных с ХАП в РЖ отмечалось увеличение ОПА. Повышение данного показателя свидетельствовало о роли протеолиза в патогенезе периодонтита и наличии хронического воспаления в нем.

Комплексное лечение у пациентов основной группы 3 подгруппы с III-й степенью тяжести дисбиоза уже через 7 дней приводит к достоверному снижению этого показателя по отношению к группе сравнения в 2 раза и практически

соответствует показателям здоровых лиц.

Через 1 месяц у пациентов основной группы 1 подгруппы с I-й степенью тяжести дисбиоза и 2 подгруппы со II-й степенью тяжести дисбиоза отмечается достоверное снижение ОПА, как в контрольной, так и в группе сравнения (соответствуя показателям здоровых лиц) (Таблица 4.27, 4.28, 4.29).

Таблица 4.27– Влияние комплексного лечения на общую протеолитическую активность в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, I-я степень (нкат/л)

Контрольная группа 1,87±0,22 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	2,90±0,32	2,74±0,29	2,80±0,31	2,30±0,18	2,58±0,21
Основная группа n=19	3,00±0,23	2,72±0,18	2,50±0,14	1,94±0,10	2,00±0,14
p ₁	<0,02	<0,02	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂	<0,01	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной;

Таблица 4.28 – Влияние комплексного лечения на общую протеолитическую активность в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, II-я степень (нкат/л)

Здоровые $1,87 \pm 0,22$ (n=25)					
	Исходный срок (До лечения)	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	$3,30 \pm 0,15$	$3,25 \pm 0,14$	$3,12 \pm 0,07$	$2,40 \pm 0,08$	$2,85 \pm 0,22$
Основная группа n=18	$3,18 \pm 0,18$	$3,0 \pm 0,15$	$2,84 \pm 0,09$	$1,80 \pm 0,09$	$1,90 \pm 0,12$
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,01

Примечания.

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Таблица 4.29 – Влияние комплексного лечения на общую протеолитическую активность в ротовой жидкости больных с хроническим периодонтитом, III – я степень (нкат/л)

Контрольная группа 1,87±0,22 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=20	3,21±0,10	3,10±0,12	3,0±0,09	2,52±0,08	2,60±0,21
Основная группа n=20	2,99±0,44	1,63±0,47	2,17±0,49	1,89±0,11	1,74±0,10
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,02	<0,05
p ₂	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	<0,01	>0,05	<0,001	<0,01

Примечания.

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

4.2.7. Степень дисбиоза

Оценка динамики изменений степени дисбиоза у лиц с хроническим периодонтитом под влиянием лечебных мероприятий в обеих группах представлена в таблице 4.30.

Таблица 4.30 – Динамика степени дисбиоза у больных с хроническим периодонтитом под влиянием лечебно-профилактического комплекса

Обследуемые группы	Степень дисбиоза	Сроки исследования				
		Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения	I	2,80±0,28	2,54±0,19 $p_1 \geq 0,05$	1,96±0,24 $p_1 \leq 0,05$	1,93±0,21 $p_1 \leq 0,05$	1,58±0,25 $p_1 \leq 0,02$
	II	7,47±0,89	6,04±0,56 $p_1 \geq 0,05$	4,89±0,59 $p_1 \leq 0,05$	3,37±0,41 $p_1 \leq 0,02$	3,0±0,35 $p_1 \leq 0,02$
	III	8,73±0,95	7,38±0,84 $p_1 \geq 0,05$	5,59±0,72 $p_1 \leq 0,05$	5,42±0,680 $p_1 \leq 0,05$	3,86±0,95 $p_1 \leq 0,02$
Основная группа	I	2,90±0,37 $p_3 \geq 0,05$	2,31±0,26 $p_1 \geq 0,05$ $p_3 \geq 0,05$	1,41±0,27 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \geq 0,05$	1,24±0,21 $p_1 \leq 0,02$ $p_3 \leq 0,05$	1,17±0,25 $p_1 \leq 0,01$ $p_3 \leq 0,02$
	II	6,27±0,82 $p_3 \geq 0,05$	4,86±0,51 $p_1 \geq 0,05$ $p_3 \geq 0,05$	2,54±0,39 $p_1 \leq 0,02$ $p_3 \leq 0,05$	1,63±0,18 $p_1 \leq 0,01$ $p_3 \leq 0,02$	1,27±0,12 $p_1 \leq 0,01$ $p_3 \leq 0,02$

Обследуемые группы	Степень дисбиоза	Сроки исследования				
		Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Основная группа	III	8,89±1,07 p ₃ ≥ 0,05	4,64±0,95 p ₁ ≤ 0,05 p ₃ ≤ 0,02	2,95±0,72 p ₁ ≤ 0,02 p ₃ ≤ 0,02	1,65±0,68 p ₁ ≤ 0,02 p ₃ ≤ 0,01	1,39±0,95 p ₁ ≤ 0,01 p ₃ ≤ 0,01
Контроль	1±0,02					

Примечания

1. p₁ – вероятность ошибки при сравнении до и после лечения в группе сравнения;
2. p₂ – вероятность ошибки при сравнении до и после лечения в основной группе;
3. p₃ – вероятность ошибки различия в группе сравнения и основной группе

Показатели степени дисбиоза у лиц с хроническим периодонтитом до лечения свидетельствуют о преобладании микробного фактора во рту согласно его тяжести. Наблюдалось повышение активности уреазы в 1,5 раза при I-й степени и в 3 раза при II-й и III-й степени СД и уменьшение лизоцима в 3 раза при I-й и II-й степени и в 2,7 раз при III-й степени СД.

После лечения в обеих группах показатели СД изменились в сторону усиления антимикробного фактора по сравнению с показателями до лечения. В основной группе уже в ближайшие сроки (через 14 дней) уровень дисбиоза снизился в 1,3 и 1,9 раз при I-II-й и III-й степени, соответственно. В группе сравнения после лечения показатель дисбиоза уменьшился всего в 1,2 раза независимо от степени тяжести. Через 6 месяцев остается повышенным в 2,5 раза при II-й и III-й степени и 1,8 раз при I-й степени, что свидетельствовало о недостаточной антимикробной защите. В то же время в основной группе применение лечебного комплекса, сочетающего временное пломбирование ГАП, замешанном на растворе лизоцима, ополаскивателя BioXtra Mouthrinse синбиотик Бифиформ комплекса и иммуномодулятора Галавит, наблюдался стабильный эффект во всех изучаемых группах. Предлагаемый лечебный комплекс способен регулировать оральный микробиоценоз и в отдаленные сроки, снижая показатели дисбиоза в 5 раз в группе со II-й степенью, в 6 раз в группе с III-й степенью, а при I-й степени в 2,5 раза по сравнению с исходными данными.

Показатели СД у пациентов основной группы соответствуют микробиоцинозу здоровых лиц, что обусловлено изменением активности уреазы и лизоцима до контрольных величин.

Показатели степени дисбиоза у лиц с хроническим периодонтитом до лечения свидетельствует о преобладании микробного фактора согласно степени тяжести. Наблюдается повышение активности уреазы в 1,5 раза при I-й степени и в 3 раза при II-й и III-й степени и уменьшение лизоцима в 3 раза при I-й и II-й степени и в 2,7 раз при III-й степени.

4.3. Иммунологическая характеристика ротовой жидкости

Ведущая роль в защите слизистой оболочки рта от микробного воздействия принадлежит sIgA, который является неспецифическим фактором защиты, связывает бактерии, снижает их адсорбцию и репродукцию. Дефицит защитного белка обуславливает хронический процесс (Таблица 4.31, 4.32, 4.33).

Таблица 4.31 – Концентрация sIgA в ротовой жидкости у больных с хроническим периодонтитом, I-я степень (мг/л)

Контрольная группа 236,0±17,01(n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	94,60±6,38	97,80±6,11	105,70±5,83	115,0±4,94	118,11±4,88
Основная группа n=19	94,60±6,73	129,82±6,71	161,20±9,04	214,60±17,02	229,20±18,79
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,001	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Отмечено снижение синтеза, определяющего иммунологический фактор при хроническом периодонтите – sIgA. Количество его содержания определялось

достоверно ($p < 0,01$) меньше в 2,5 раза по отношению к контрольной группе. После проведенного лечения основной группы с I-й степенью дисбиоза содержание sIgA увеличивается на 7 день в 1,37 раз, а у групп со II-й и III-й степенью тяжести изменения наблюдалось на 14-е сутки, при чем значительное достоверное ($p < 0,001$) повышение в 1,88 раз отмечалось в 3-й группе. Уровень sIgA неуклонно возрастал, достигая величин нормы через 1–6 месяцев, где в лечении применяли разработанный комплекс.

В группе сравнения, где использовали базовую терапию, отмечается тенденция к увеличению иммуноглобулина, но нормализации не отмечается.

Таблица 4.32 – Концентрация sIgA в ротовой жидкости у больных с хроническим периодонтитом, II-я степень (мг/л)

Контрольная группа 236,0±17,01(n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=17	84,86±2,77	96,75±2,52	117,17±6,59	120,61±3,11	127,09±2,52
Основная группа n=18	91,0±5,34	108,72±4,20	123,0±2,09	166,89±5,71	230,22±18,89
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
p ₃	>0,05	<0,02	>0,05	<0,001	<0,001

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

Таблица 4.33 – Концентрация sIgA в ротовой жидкости у больных с хроническим периодонтитом, III-я степень (мг/л)

Контрольная группа 236,0±17,01 (n=25)					
	Исходный срок	Через 7 дней после лечения	Через 14 дней после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Группа сравнения n=20	77,51±2,15	86,30±1,87	92,07±2,63	98,50±2,72	105,23±2,44
Основная группа n=20	77,33±3,77	105,17±7,02	145,50±9,19	191,50±13,28	219,75±14,76
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001

Примечания

1. p₁ – достоверность отличий группы сравнения к группе здоровые (контроль);
2. p₂ – достоверность отличий основной группы к группе здоровые (контроль);
3. p₃ – достоверность отличий между группой сравнения и основной

ГЛАВА 5

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема хронического периодонтита остается актуальной для врачей-стоматологов во всем мире [53, 55, 58, 59, 60, 88, 92, 115, 118, 119, 120, 121, 125, 128, 129, 130, 132, 200, 206, 227, 292, 293, 294, 295, 308, 309].

Отмечается высокий процент отсутствия или неэффективного лечения ХАП, что может приводить в дальнейшем к развитию заболеваний ЧЛО и общесоматической патологии или утяжелять ее течение. [76, 80, 82, 95, 96, 101, 102, 133, 134, 283].

ООИ угнетает иммунную систему пациента, приводит к более раннему появлению очагов деструкции костной ткани диффузного характера [65, 176, 182, 213]. При дисбиозе рта изменяется количественный и качественный состав микрофлоры (от 300 до 500 видов - сапрофит рта, попавший в периапикальные ткани через корневой канал). Антибактериальные препараты общего и местного действия влияют на все звенья микробиоценоза полости рта, а на фоне повышения концентрации патогенных видов микроорганизмов количество нормальной микрофлоры резко уменьшается, что нарушает взаимосвязь макроорганизма и микробиоты, снижает иммунитет и регенерацию костной ткани в очаге поражения

Развитие дисбиоза имеет следующие негативные последствия для организма: уменьшается выработка веществ, обладающих антагонистическим действием по отношению к патогенной микрофлоре, снижается стимуляция иммунитета, уменьшается выработка ряда витаминов группы В, усугубляется тяжесть и ухудшается прогноз основного заболевания [11, 28, 207, 208].

Несмотря на успехи в терапии, случаи с резистентным течением периодонтита подчеркивают необходимость разработки новых подходов к комплексному терапевтическому лечению ХАП на фоне дисбиоза рта посредством комбинации пробиотика и иммуномодуляторов.

Клиническое исследование было выполнено на базах кафедры – клиники «Мой стоматолог» и ГБУЗ РК «Стоматологический центр».

Под наблюдением находилось 111 пациентов, у которых в 124 зубах диагностирован хронический периодонтит: (K04.5) – 107 зубов; (K04.6) – 9 зубов, (K04.8) – 8 зубов (по МКБ-10) и 25 здоровых (без общесоматической и патологии полости рта), из них мужчин – 70 (51,5%), женщин – 66 (48,5%). Возраст обследованных 19 – 55 лет, средний – 38 лет.

Диагноз установлен с учетом общепринятых клинико-рентгенологических методов исследования.

Все пациенты были информированы о целях, этапах и методах исследования, было получено письменное информированное согласие. Исследование основывалось на принципе дифференцированного подхода деструктивных форм хронического периодонтита и одобрено Этическим комитетом Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского.

Критерии исключения пациентов из исследования:

Добровольный отказ от участия в исследовании на любом этапе; нарушение графика исследования; обострение или обнаружение хронических соматических, либо специфических инфекционных заболеваний в период исследования; установление беременности.

Осуществлялось оформление медицинской карты ф.043/у на каждого обследуемого, лечение деструктивных форм хронического периодонтита проводилось согласно клиническим рекомендациям и протоколу СтАР РФ («Протокол ведения больных при заболеваниях периапикальных тканей») [56]. Медицинская карта заполнялась согласно общепринятым стандартам. Стоматологический статус оценивался по традиционной протоколу. Всего было пролечено 124 зубов. Пациенты были разделены на 2 группы: сравнения (54 пациента, 61 зуб) и основную (57 пациента, 63 зуба), сформированы 3 подгруппы в зависимости от степени дисбиоза (СД) полости рта: от 1,5 до 3 – I-я степень, от 3 до 9 – II-я степень, от 9 до 20 – III-я степень.

Контрольный осмотр пациентов выполняли через 7, 14 дней (ближайшие), 1, 6 месяцев, 1 год (отдаленные). Все больные, согласно протоколу, получали традиционное (базовое) эндодонтическое лечение, в основной группе всем пациентам в дополнение назначали лизоцимсодержащий ополаскиватель «BioXtra Mouthrinse» – 14 дней, пациентам со II-й степенью орального дисбиоза – дополнительно синбиотик «Бифиформ комплекс» по 1 таблетке в день во время приема пищи, курсом 14 дней, больным с III-й степенью орального дисбиоза включали иммуностимулятор «Галавит» по 1 таб. 4 раза/сут – 10 дней, затем по 1 табл. 4 раза/сут через сутки, № 10 дней. Пациентам группы сравнения и основной выполняли временное пломбирование корневых каналов ГАП (Гидроксипол ГАП - 85уд (Полистом, РФ)). В основной группе его замешивали в равных соотношениях на 0,1 % р-ре лизоцима. Пациенты группы сравнения препарат замешивали на 0,9 %-ном NaCL (согласно инструкции).

Степень дисбиоза устанавливали на основании клинических проявлений в полости рта и результатов ферментативного метода исследования.

В ходе работы были использованы следующие методы исследования:

Клинические, рентгенологические, иммунологические, биохимические – активность уреазы, каталазы, эластазы, щелочной и кислой фосфатаз, казеинолитическую активность, содержание кальция и содержание фосфора в гомогенате костной ткани, АПИ, МДА, ОПА в ротовой жидкости; морфологические, статистические.

С целью изучения эффективности разработанного нами метода лечения экспериментальный периодонтит выполнен на 42 белых крысах линии Вистар, которых распределили на 7 равных групп.

В эксперименте на лабораторных животных (крысах) было выявлено, что применение ГАП и лизоцима достоверно снижает активность протеаз костной ткани периодонта крыс: казеинолитическую в 1,13 раз, а эластазы в 1,25 раз. В более отдаленные сроки изучаемые показатели снижаются до контрольных величин, таким образом, влияние препарата, содержащего лизоцим, понижает активность протеаз на 10-е сутки, с нормализацией процесса через 30 дней

наблюдения. Замедляется протеолиз белков и, как следствие, увеличивается синтез белковой матрицы в очаге поражения костной ткани, достоверно ($p < 0,05$) увеличивает активность ЩФ и КФ на 10-й дней в равном количестве в 1,26 раз. Наблюдается равновесие в интенсивности деструкции и регенерации. В более длительные сроки эксперимента (30 дней) снижается активность ЩФ и КФ, приближаясь к нормальному уровню, что свидетельствует о периоде регенерации. При ЭП снижается уровень кальция и увеличивается содержание фосфора

При использовании комбинации нормализуются уровни Са и фосфора к 10-му дню эксперимента с сохранением этих результатов и в более длительные сроки. При ЭП снижается уровень кальция и увеличивается содержание фосфора

При использовании комбинации нормализуются уровни Са и фосфора к 10-му дню эксперимента с сохранением этих результатов и в более длительные сроки.

В костной ткани при экспериментальном периодонтите применение комбинации гидроксиапатита и лизоцима уже на 10-е сутки эксперимента значительно уменьшало количество остеокластов и увеличивало число остеобластов, локализующихся, преимущественно, в области костных трабекул, что указывает на активные процессы остеосинтеза. К 30-м суткам остеокласты в составе клеточного инфильтрата встречались лишь в единичном количестве. Прилежащие к апикальной области костные балки сохраняли свою гистологическую структуру с преобладанием клеток остеобластического ряда.

Как при изолированном применении гидроксиапатита, так и в комбинации с лизоцимом выявлены существенные положительные изменения в сравнении с группой без коррекции, проявляющиеся в снижении признаков тканевой воспалительной реакции и уменьшении явлений остеокластической резорбции окружающей костной ткани.

При клиническом обследовании было установлено, что у больных с ХАП на фоне дисбиоза полости рта отмечается повышение индекса гигиены Greene–Wermillion, как в основной, так и в группе сравнения, что является одним из критериев тяжести дисбиоза полости рта. При I-й степени дисбиоза индекс выше

в 3,6 раза, при II-й степени в 5,3 раза, при III-й степени в 6,4 раза по сравнению с группой здоровых лиц. Комплексное лечение у пациентов основной подгруппы с I-й (в 1,3 раза) и II-й (в 1,5 раза) степенью тяжести дисбиоза уже через 14 дней приводит к достоверному снижению этого показателя по отношению к группе сравнения и практически соответствует показателям здоровых лиц, у пациентов III-й степени тяжести дисбиоза достоверные различия были через месяц после начатого лечения (в 2,7 раза). При изучении динамики РМА в процессе лечения установлено повышение РМА у пациентов всех групп в зависимости от степени дисбиоза:

при I-й степени – легкий гингивит;

при II-й степени – гингивит средней степени;

при III-й степени – гингивит тяжелой степени тяжести.

Комплексное лечение при I–III-й СД уже через 14 дней приводит к снижению этого показателя (в 6,6, 3 и 2,3 раза, соответственно), в группе сравнения показатели были равны (3,85, 2,0 и 1,72). Такая же тенденция прослеживалась и в более отдаленные сроки наблюдения. В процессе лечения на ранних сроках наблюдения были в группе с 3 следующие осложнения: появление временного болевого симптома, отек в периапикальной области, болезненная перкуссия. Наибольший процент осложнений был выявлен у пациентов в группе сравнения с III-й степенью дисбиоза по сравнению с основной группой в среднем в 2 раза. У обследуемых с I-й степенью орального дисбиоза наблюдались достоверные отличия по таким показателям как появление временного болевого симптома (в группе сравнения в 2,2 раза чаще, чем в основной) и болезненная перкуссия (в 2,8 раз чаще в группе сравнения) после постоянного пломбирования корневых каналов. У обследуемых со II-й степенью орального дисбиоза наблюдались достоверные отличия по таким показателям как отек в периапикальной области в процессе лечения (в группе сравнения в 2,2 раза чаще, чем в основной) и болезненная перкуссия после постоянного пломбирования корневых каналов (в 2,9 раз чаще в группе сравнения). Анализ полученных данных выявил, что статистически значимые различия у пациентов с III-й

степенью орального дисбиоза были выявлены по большему количеству показателей. У пациентов в группе сравнения в 2,3 раза чаще наблюдался временный болевой симптом после постоянного пломбирования корневых каналов, в 3,3 раза отек в периапикальной области в процессе лечения и болезненная перкуссия зуба в среднем в 2,8 раза.

С помощью индекса РАІ нам удалось получить репрезентативные данные о динамике процесса ликвидации очагов деструкции под влиянием предложенного нами комплекса. До начала лечения деструктивных форм ХАП не было выявлено статистически значимых различий между средними показателями значений индекса в группе сравнения и основной. Но уже с 6-го месяца наблюдения, независимо от степени орального дисбиоза, выявлено статистически значимое различие между средними показателями всех групп больных (p < от 0,05 до 0,01). При этом через 6 месяцев после начала лечения при I-й степени ОД различие составило 3,9 раза, при II-й степени – 1,6 раза, при III-й степени – 1,3 раза. Через 1 год наблюдения – 10,3; 3,4 и 3,9 раза, соответственно. Полное восстановление костной ткани у пациентов с хроническим деструктивным периодонтитом в основной группе с I-й степенью орального дисбиоза по сравнению с группой сравнения было на 13,5 % выше, прогрессирование процесса в 5,3% случаев было только в группе сравнения. У пациентов со II-й степенью орального дисбиоза стабилизация процесса была уже на 23,4% выше в основной группе, а прогрессирование процесса на 9,7% меньше, чем в группе сравнения. Наибольшая эффективность предложенного комплекса по сравнению с традиционным лечением была у пациентов с III-й степенью дисбиоза. Так, полное восстановление костной ткани через год наблюдения выявлялось на 32,6% чаще, а прогрессирование процесса на 14 % реже.

Состояние орального микробиоценоза у лиц с ХП при различной степени тяжести определяется активностью уреазы, отражающей степень микробной обсемененности полости рта. Результаты исследований показали, что у лиц с изучаемой патологией наблюдается нарушение в дисбиозе полости рта, о чем свидетельствуют достоверные отличия изучаемого показателя по всем изучаемым

группам по сравнению с данными, зафиксированными у лиц с интактным пародонтом. Активность уреазы в ротовой жидкости при I-й степени тяжести дисбиоза была повышена в 1,5 раза ($p < 0,01$) и в 3 раза ($p < 0,01$) при II-й и III-й степени. Результаты наших исследований свидетельствуют об активации микробного фактора, инициирующего и поддерживающего воспаление. Терапевтический контроль осуществляли в динамике изменений после проведенного лечения через 7, 14 дней и в отдаленные сроки через 1 и 6 месяцев, как в основной, так и в группе сравнения с различной степенью тяжести. По результатам проведенного лечения существенно улучшилось состояние орального микробиоциноза в обеих группах.

После лечебных мероприятий наблюдается достоверное ($p < 0,001$) снижение уреазы в 1,5 раза относительно исходного уровня в основной группе II-й степени тяжести через 14 дней и в 2,3 раза после 1 месяца лечения III-й степени тяжести. Низкий уровень уреазы сохраняется и в отдаленные сроки (через 6 месяцев), достигая показателей контрольной группы. Существенной разницы в снижении уреазы при лечении I-й степени не обнаружено, как в основной, так и в группе сравнения по всем срокам наблюдения. Таким образом, выраженное купирование степени дисбиоза наблюдается при лечении II-й и III-й степени тяжести у пациентов с хроническим периодонтитом.

При изучении изменений лизоцима в динамике при хроническом периодонтите с различной степенью тяжести (I-й, II-й, III-й) отмечается достоверное снижение этого фермента. По мере усиления воспалительного процесса уровень неспецифической защиты уменьшается в 2,3 раза ($p < 0,001$) при I-й и II-й степени и в 2,7 раз ($p < 0,001$) при III-й степени по сравнению с группой контроля. Эффективность лечения подтверждается увеличением лизоцима на 14 сутки наблюдения в 1,5 и 1,6 раз при I-й и II-й степени соответственно и в 2,4 раза при III-й степени тяжести по отношению к исходным значениям. Результаты остаются в этих значениях и в отдаленные сроки через 1 и 6 месяцев, достигая показателей контрольной группы, что указывает на нормализацию местного неспецифического иммунитета. В группе сравнения содержание лизоцима

увеличивается в 1,4 раза по отношению к первоначальным данным. Однако показателей уровня контрольной группы по всем срокам наблюдения не наблюдается. Применение предложенного лечения в основной группе способствовало более устойчивой активации антимикробной защиты полости рта больных с различной степенью тяжести дисбиоза. Уровень лизоцима в основной группе достоверно превышал аналогичный показатель в группе сравнения ($p < 0,05$ и ($p < 0,01$) и в отдаленные сроки (через 6 месяцев).

Учитывая роль ПОЛ в патогенезе воспалительных заболеваний периодонта, была проанализирована активность каталазы – фактора антиоксидантной защиты, отмечается низкая активность этого фермента на первичном этапе исследования, уменьшение в 2,2 раза ($p < 0,001$), соответственно степени тяжести дисбиоза по отношению к контролю. Полученные данные свидетельствуют об активации процесса пероксидации.

После комплексного лечения больных с хроническим деструктивным периодонтитом на фоне дисбиоза различной степени тяжести активность антиоксидантного потенциала была более выражена у пациентов основной группы. После окончания лечения на 14 сутки содержание каталазы увеличилось в 1,2 раза при I-й степени и в 2 раза при II-й степени тяжести дисбиоза полости рта по сравнению с исходным значением ($p < 0,01$).

В отдаленные сроки (1–6 месяцев) наблюдения отмечается стабильная нормализация активности фермента, увеличение в 2 раза в I-й и III-й степени и в 2,7 раза во II-й степени по отношению к исходным значениям, результаты соответствуют контрольной группе. В группе сравнения содержание каталазы увеличивается к 1 месяцу в 1,5 раза при лечении больных с хроническим деструктивным периодонтитом на фоне дисбиоза II-й степени и было относительно ниже параметров в основной группе. В отдаленные сроки отмечается тенденция к нормализации активности фермента, но значений референтного уровня не достигается. Таким образом, после лечения наблюдается активация антиоксидантной защиты.

АПИ четко реагирует на изменение статуса антиоксидантно-

прооксидантной системы. Во всех группах наблюдения до лечения рассчитанный индекс АПИ резко уменьшается в 4–5 раз и снижение зависело от выраженности воспалительного процесса. На фоне инициации процессов ПОЛ отмечается снижение в антиоксидантной системе фермента каталазы и увеличение в прооксидантной системе – конечного продукта ПОЛ – МДА.

Полученные данные свидетельствуют об увеличении активности свободно-радикального окисления в полости рта у пациентов с хроническим деструктивным периодонтитом на фоне дисбиоза полости рта и несостоятельности антиоксидантной защиты. После проведенного комплексного лечения хронического периодонтита у пациентов показатель АПИ увеличивается через 1 месяц в среднем на 80% ($p < 0,001$) при I-й и II-й степени и на 89% ($p < 0,001$) при III-й степени тяжести. Наблюдается тенденция к нормализации и в отдаленные сроки наблюдения – 6 месяцев. В группе сравнения показатель АПИ повышается на 46% по отношению к контролю, однако остается нестабильным и через 6 месяцев. Для оценки изменений, происходящих в окислительно-антиоксидантных процессах, их интенсивности при дисбиозе полости рта различной степени тяжести провели анализ содержания МДА – как конечного продукта перекисного окисления в ротовой жидкости.

Содержание МДА до лечения увеличивается в основной группе по отношению к контролю с $0,25 \pm 0,03$ до $0,48 \pm 0,06$ и $0,56 \pm 0,02$ в I-й и II-й степени и до $0,61 \pm 0,16$ в III-й степени тяжести. В группе сравнения в среднем концентрация МДА повышается в 2 раза (с $0,25 \pm 0,03$ до $0,55 \pm 0,07$), что свидетельствует об активации процессов перекисного окисления. По окончании лечения в основной группе отмечается положительная динамика в уменьшении концентрации МДА до значений контроля на 7 сутки – I-й и II-й степени тяжести, сохраняется тенденция к нормализации и к 1–6 месяцам наблюдений.

В группе сравнения отмечается незначительное уменьшение МДА с сохранением такого же уровня по всем срокам наблюдения, не достигая контрольных величин. Применение иммунобиологических препаратов при лечении в основной группе способствует антиоксидантному эффекту,

свидетельствует об эффективности предложенного метода в лечении хронического периодонтита на фоне дисбиоза полости рта, особенно при III-й степени тяжести.

Установлено, что у больных с ХАП в РЖ отмечается увеличение ОПА, как в основной, так и в группе сравнения. Повышение данного показателя свидетельствует о значительной роли протеолиза в патогенезе периодонтита и наличии воспаления в полости рта. Степень активации протеолиза четко коррелирует с тяжестью патологического процесса в периодонте.

Комплексное лечение у пациентов основной группы с III-й степенью тяжести дисбиоза уже через 7 дней приводит к достоверному снижению этого показателя по отношению к группе сравнения в 2 раза и практически соответствует показателям здоровых лиц. Через 1 месяц у пациентов основной группы с I-й степенью тяжести дисбиоза и со II-й степенью тяжести дисбиоза отмечается достоверное снижение ОПА, как в контрольной, так и в группе сравнения (соответствуя показателям здоровых лиц).

Оценка динамики изменений степени дисбиоза у лиц с хроническим периодонтитом под влиянием лечебных мероприятий в группе сравнения (только эндодонтическое лечение, временное пломбирование корневых каналов ГАП, замешанном на физиологическом растворе) и в основной (эндодонтическое лечение, временное пломбирование корневых каналов ГАП, замешанном на растворе лизоцима и при I-й степени – полоскание полости рта лизоцим содержащим ополаскивателем BioXtra Mouthrinse, при II-й степени полоскание полости рта лизоцим содержащим ополаскивателем BioXtra Mouthrinse и внутрь синбиотик Бифиформ комплекс, при III-й степени полоскание полости рта лизоцим содержащим ополаскивателем BioXtra Mouthrinse, внутрь синбиотик Бифиформ комплекс, иммуномодулятор Галавит). Изменение степени дисбиоза определялось сопоставлением активности ферментов уреазы и лизоцима. Контроль осуществляли до лечения и непосредственно после проведенного курса лечения – 7–14 дней и 1–6 месяцев.

Показатели степени дисбиоза у лиц с хроническим периодонтитом до

лечения свидетельствуют о преобладании микробного фактора согласно степени тяжести. Наблюдается повышение активности уреазы в 1,5 раза при I-й степени и в 3 раза при II-й и III-й степени и уменьшение лизоцима в 3 раза при I-й и II-й степени и в 2,7 раз при III-й степени.

После лечения обеих групп показатели степени дисбактериоза изменились в сторону усиления антимикробного фактора по сравнению с исходными данными. Через 7–14 дней уровень дисбиоза в основной группе при I-й и II-й степени снизился в 1,3 раза, а при III-й степени в 1,9 раз. В группе сравнения после лечения показатель дисбиоза уменьшился в 1,2 раза независимо от степени тяжести. Через 6 месяцев остается повышенным в 2,5 раза при II-й и III-й степени и 1,8 раз при I-й степени, что свидетельствует о недостаточной антимикробной защите. В то же время в основной группе применение лечебного комплекса, сочетающего временное пломбирование ГАП, замешанном на растворе лизоцима, ополаскивателя BioXtra Mouthrinse, синбиотик Бифиформ комплекс и иммуномодулятора Галавит, наблюдается стабильный эффект во всех изучаемых группах. Предлагаемый лечебный комплекс способен регулировать оральный микробиоценоз и в отдаленные сроки, снижая показатели дисбиоза в 5 раз в группе со II-й степенью, в 6 раз в группе с III-й степенью, а при I-й степени в 2,5 раза по сравнению с исходными данными. Была выявлена корреляция между РАІ и степенью дисбиоза. При статистическом исследовании корреляционной связи между РАІ и степенью дисбиоза в 1 основной группе до лечения линейная корреляция по Пирсону была недостоверной, во 2 и 3 основной группе до лечения доказана достоверная линейная корреляция по Пирсону, для 2 группы $R=0,471$ ($p<0,05$) и для 3 группы $R=0,513$ ($p<0,05$), в основной группе после лечения (6 месяцев) достоверная линейная корреляция доказана во всех 3 группах ($R=0,486$, $0,665$, и $0,535$ соответственно ($p<0,05$)) (Рисунок 5.1).

Результаты соответствуют микробиоценозу здоровых лиц, что обусловлено изменением активности уреазы и лизоцима до контрольных величин.

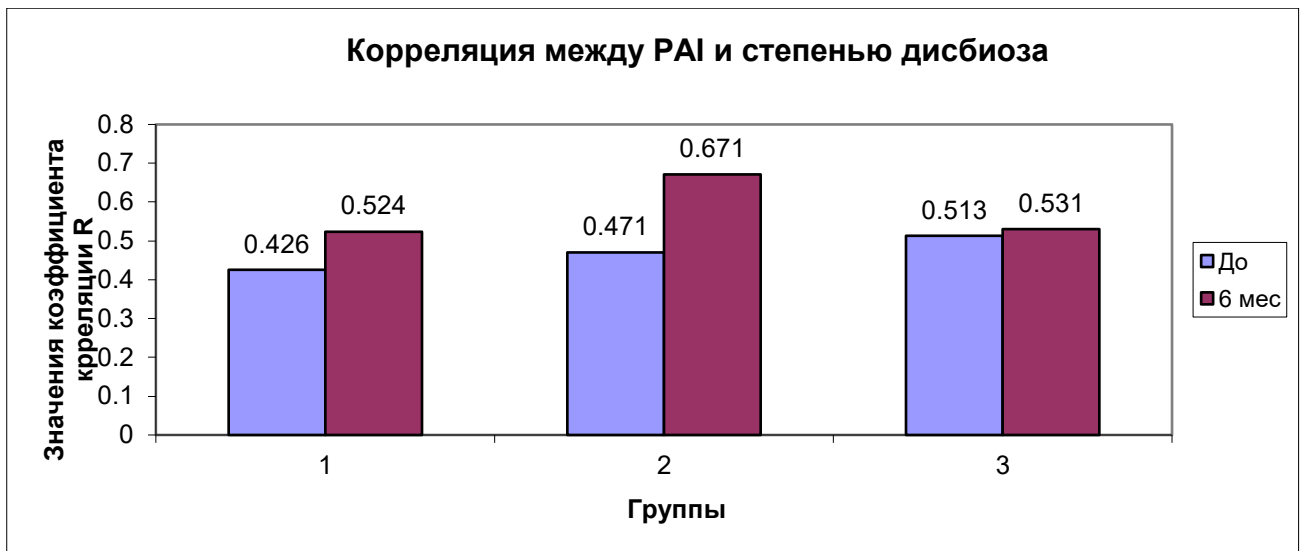


Рисунок 5.1 – Корреляция между РАІ и степенью дисбиоза

Ведущая роль в защите слизистой оболочки рта от микробного воздействия принадлежит sIgA, который является неспецифическим фактором защиты, связывает бактерии, снижает их адсорбцию и репродукцию. Дефицит защитного белка обуславливает хронический процесс. Так, было отмечено снижение синтеза, определяющего иммунологический фактор при хроническом периодонтите – sIgA. Количество его содержания определялось достоверно ($p < 0,01$) меньше в 2,5 раза по отношению к группе контроля. После проведенного лечения основной группы с I-й степенью дисбиоза содержание sIgA увеличивается на 7 день в 1,37 раз, а в группе со II-й и III-й степенью тяжести изменения наблюдаются на 14 сутки, при чем значительное достоверное ($p < 0,001$) повышение в 1,88 раз отмечается в III-й группе. Уровень sIgA неуклонно возрастает, достигая нормальных величин через 1–6 месяцев, где в лечении применялся иммунологический препарат. В группе сравнения, где использовали базовую терапию, отмечается тенденция к увеличению иммуноглобулина, но нормализации не отмечается.

Таким образом, разработанный нами комплексный метод лечения у больных с хроническим периодонтитом на фоне дисбиоза полости рта усиливает регенерацию костной ткани и повышает эффективность лечения.

ВЫВОДЫ

1. Установлено при I-й (субклинически компенсированной) степени дисбиоза наличие галитоза, мягкого зубного налета, ГИ 1,6–2,5, единичного осложненного и неосложненного кариеса зубов, гингивита легкой степени, при II-й (клинической субкомпенсированной) степени дисбиоза диагностированы мягкие и твердые зубные отложения, ГИ 2,6–3,0, осложненный и неосложненный кариес зубов, гингивит легкой - средней степени, пародонтит I-й степени, при III-й (клинически декомпенсированной) степени дисбиоза выявлены мягкие и твердые зубные отложения, ГИ 2,6–3,0, множественный осложненный и неосложненный кариес зубов, гингивит средней-тяжелой степени, пародонтит II-III-й степени, стоматит.

В основной группе линейная корреляция по Пирсону между унифицированным периапикальным индексом D. Orstavik PAI и степенью дисбиоза до лечения при I-й степени дисбиоза была недостоверной. При II-й и III-й степени дисбиоза ($R=0,471$ ($p<0,05$) и $R=0,513$ ($p<0,05$)), соответственно, доказана достоверность корреляции. Через 6 месяцев после лечения достоверная линейная корреляция установлена при всех трех степенях дисбиоза ($R=0,486$, $0,665$ и $0,535$, соответственно ($p<0,05$)).

2. При экспериментальном периодонтите применение гидроксиапола и физиологического раствора снижает остеокластическую активность к 30-м суткам, однако демонстрирует минимальные противовоспалительные эффекты. Комбинация гидроксиапола и лизоцима обладает синергетическим эффектом, значительно снижает воспаление и усиливает репаративную регенерацию уже на 10-е сутки за счет увеличения в 1,7 раз активности ЩФ, снижения уровня протеолитических ферментов до нормы, замедления процесса протеолиза белков, нормализации уровня кальция и фосфора.

3. Отмечено, что периодонтит на фоне дисбиоза сопровождается

выраженными нарушениями местного иммунитета, проявляющимися снижением в 2,5 раза концентрации секреторного иммуноглобулина А и наиболее низкой (снижение от 2,3 до 2,7 раз) активностью лизоцима в ротовой жидкости по сравнению с нормой.

4. При анализе биохимического статуса ротовой жидкости выявлено, что в зависимости от степени дисбиоза активность уреазы повышается в 1,5 и 3 раза, содержание малонового диальдегида и протеаз увеличивается (в 2 и 2,5 раза, соответственно), активность каталазы и антиоксидантно-прооксидантный индекс уменьшаются в 2,2 и 4–5 раз, соответственно.

5. Установлено, что применение разработанного комплекса лечения в процессе клинических испытаний в отдаленные сроки (через 12 месяцев) позволило достичь полного восстановления костной ткани в 72,7% случаев у пациентов с I-й степенью дисбиоза, в 68,4% наблюдений у пациентов со II-й степенью дисбиоза и 63,6% у больных с III-й степенью дисбиоза, при этом в группе сравнения (традиционная терапия) положительный результат наблюдался в 57,9%, в 45,0% и в 27,3%, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед началом лечения периодонтита необходимо определять в ротовой жидкости степень орального дисбиоза по соотношению уреазы/лизоцим.

2. С целью повышения эффективности лечения деструктивного периодонтита при наличии у пациентов с дисбиозом рта необходимо при всех степенях дисбиоза рта назначать содержащий лизоцим ополаскиватель «BioXtra Mouthrinse» – № 14, при II-III-й степени дисбиоза – дополнительно синбиотик «Бифиформ комплекс» по 1 таблетке в сутки, № 14; больным с III-й степенью дисбиоза дополнительно иммуномодулятор «Галавит» – по 1 таблетке 4 раза в сутки № 10, затем через сутки аналогично в течение 10 дней, пломбировать корневые каналы Гидроксиаполлом ГАП – 85уд, замешанном на 0,1% растворе лизоцима.

3. Отдаленные сроки наблюдения пациентов с деструктивными формами периодонтита должны осуществляться в период от 6 до 12 месяцев с обязательным контролем уровня орального дисбиоза и компьютерной томографии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АП – апикальный периодонтит

АПИ – антиоксидантно-прооксидантный индекс

ГАП – гидроксиапатит

ИКО – индекс коллагенообразования

ИМ – индекс минерализации

КК – корневой канал

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

КФ – кислая фосфатаза

МДА – малоновый диальдегид

МКБ – Международная классификация болезней

ООИ – одонтогенный очаг инфекции

ОПА – общая протеолитическая активность

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РЖ – ротовая жидкость

СД – степень дисбиоза

СтАР – стоматологическая ассоциация России

ФМС – физиологическая микробная система

ХАП – хронический апикальный периодонтит

ХДП – хронический деструктивный периодонтит

ЧЛО – челюстно-лицевая область

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭП – экспериментальный периодонтит

G-V – Green-Vermillion OHI-S

РАI – модифицированный периапикальный индекс D. Orstavik

PMA – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамчик, А. А. Клиническое обоснование к использованию лечебной пасты для временного пломбирования каналов корней зубов при лечении деструктивных форм хронического периодонтита / А. А. Адамчик. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2016. – No 1. – С. 17–20.
2. Азарова, О. А. Микробиом ротовой полости: связь с системными заболеваниями / О. А. Азарова, М. С. Севастенкова. – Текст : непосредственный // Научно-практический журнал. – 2022. – Т. 25, No 3. – С. 68–73.
3. Алпатова, В. Г. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности различных технологий эндодонтического лечения постоянных зубов у подростков и лиц молодого возраста / В. Г. Алпатова, Л. П. Кисельникова. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2012. – No 2. – С. 35–41.
4. Анализ влияния гипохлорита натрия на структурные компоненты дентина / З. С. Хабадзе, Ю. А. Генералова, В. С. Шубаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2020. – Т. 18, No 3. – С. 61–66.
5. Анализ ошибок эндодонтического лечения по данным конусно-лучевой компьютерной томографии / Е. П. Зиньковская, Е. В. Честных, Л. А. Горева [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия Today. – 2024. – Т. 22, No 3. – С. 229–235.
6. Андреева, Н. Б. Консервативное лечение радикулярных кист / Н. Б. Андреева. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы стоматологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 110-летию профессора Е. Е. Платонова и 85-летию профессора Т. И. Лемецкой. – Москва : МГМСУ, 2011. – С. 33–34.
7. Аржанцев, А. П. Рентгенологический анализ ошибок, возникающих при obturации корневых каналов зубов / А. П. Аржанцев, Ю. А. Винниченко, О. Ю. Халилова. – Текст : непосредственный // Новые технологии в

- стоматологии: XVII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 18–19.
8. Арутюнов, Г. П. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления / Г. П. Арутюнов, Л. И. Кафарская, В. К. Власенко. – Текст : непосредственный // Сердечная недостаточность. – 2003. – No 5. – С. 256–260.
 9. Арутюнов, С. Д. Алгоритмы эндодонтического лечения как фактор адекватного выбора и соблюдения медицинских технологий / С. Д. Арутюнов, В. Г. Диханова, И. Е. Брусов. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2011. – No 1. – С. 67–70.
 10. Ахмедова, Э. А. Структура осложнений после лечения кариеса, пульпита, периодонтита и сроки их появления : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ахмедова Эльмира Абдулрашидовна ; ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – Ставрополь, 2011. – 13 с. – Текст : непосредственный.
 11. Бабий, И. А. Болезни слизистой оболочки кандидозного поражения полости рта у детей / И. А. Бабий, Е. А. Калашникова. – Текст : непосредственный // Здоровье ребенка. – 2008. – No (12). – С. 70–72.
 12. Байтус, Н. А. Современный клинический подход в лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита / Н. А. Байтус, Ю. П. Чернявский. – Текст : непосредственный // Стоматология Эстетика. Инновации. – 2020. – No 4 (2). – С. 153–160.
 13. Безопасное обезболивание в стоматологии / С. А. Рабинович, Е. В. Зорян, Л. А. Заводиленко, Ю. Л. Васильев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 160 с. – Текст : непосредственный.
 14. Беляева, Т. С. Препараты на основе гидроокиси кальция: аппликационные формы и особенности применения / Т. С. Беляева, А. В. Болячин. – Текст :

- непосредственный // Эндодонтия. – 2016. – No IX (1–2). – С. 50–56.
15. Биологические свойства дрожжеподобных грибов, изолированных при дисбиотических состояниях слизистой оболочки полости рта / Г. Ф. Белоклицкая, Т. Д. Центило, О. В. Решетняк [и др.]. – Текст : непосредственный // Лабораторная диагностика. – 2007. – No (41). – С. 48–54.
 16. Биопленка в эндодонтии. Часть I. Свойства и методы изучения (обзор литературы) / В. А. Румянцев, Е. Г. Родионова, А. В. Некрасов [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2018. – No 1. – С. 17–21.
 17. Биопленка в эндодонтии. Часть II. Методы борьбы с биопленкой при эндодонтическом лечении зубов (обзор литературы) / В. А. Румянцев, А. В. Некрасов, Д. А. Моисеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2018. – No 2. – С. 38–42.
 18. Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса / Ю. М. Романова, Л. В. Диденко, Э. Р. Толордава [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник РАМН. – 2011. – No 10. – С. 31–39.
 19. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. Н. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса : ГФЦ Украины, 2010. – 15 с. – Текст : непосредственный.
 20. Блинова, А. В. Наноматериалы в практике современной стоматологии (обзор литературы) / А. В. Блинова, В. А. Румянцев. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2021. – Т. 100, No 2. – С. 103–109.
 21. Бондаренко, В. М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В. М. Бондаренко, Н. М. Грачева, Т. В. Мацулевич. – Москва, 2003. – 250 с. – Текст : непосредственный.
 22. Бондаренко, В. М. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации / В. М. В. М. Бондаренко, Е. В. Рябченко. – Текст: непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2010. – No 1. – С. 92–100.
 23. Брагин, А. В. Клинико-физиологическая оценка системной профилактики

- кариеса зубов / А. В. Брагин, О. А. Куман. – Текст : непосредственный // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. – Т. 7, No 2(25). – С. 25–29.
24. Васильев, А. В. Хроническая одонтогенная инфекция и септический эндокардит / А. В. Васильев, К. П. Пименов, А. Ф. Керзиков. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, No 90. – С. 11–14.
25. Вейсгейм, Л. Д. Клиническое применение препаратов на основе гидроксида кальция для сохранения зубов, используемых в качестве опоры мостовидного протеза и нуждающихся в повторном эндодонтическом лечении / Л. Д. Вейсгейм, Т. Н. Гоменюк, Е. В. Гоменюк. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2014. – No 2. – С. 7–9.
26. Влияние внутриканальной медикаментозной терапии на содержание провоспалительных интерлейкинов в экссудате корневого канала в зубах с экспериментальным периодонтитом / Педорец А. П., Пиляев А. Г., В. А. Клемин [и др.] // Клиническая стоматология. – 2024. –3. – С. 52–58.
27. Влияние различных патогенов на активность лизоцима в тканях полости рта крыс / А. П. Левицкий, М. А. Остафийчук, О. Е. Успенский и др.]. – Текст : непосредственный // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – No 7 (8). – С. 1070–1081.
28. Волкова, Т. Н. Анализ эффективности аппаратных методов лечения деструктивных форм периодонтита / Т. Н. Волкова, Е. В. Жданова, А. В. Брагин. – Текст : непосредственный // Проблемы стоматологии. – 2011. – Вып. 4. – С. 32–34.
29. Володина, Е. В. Антибактериальные аспекты эндодонтического лечения зубов / Е. В. Володина, А. Г. Бурда, М. М. Герасимова. – Текст : непосредственный // Cathedra. – 2014. – No 4. – С. 25–27.
30. Волчкова, В. М. Диагностика, особенности течения и лечения верхушечного периодонтита у больных лейкозами : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Волчкова Вероника Марковна; Московский

медицинский стоматологический институт им. Н. А. Семашко. – Москва, 1995. – 17 с. – Текст : непосредственный.

31. Галеева, З. Р. Значение плотности дентинных канальцев в патоморфогенезе эндо-пародонтальных поражений / З. Р. Галеева, Л. Р. Мухамеджанова. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2012. – No 3. – С. 28–32.
32. Гирин, С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин. – Текст : непосредственный // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45–46.
33. Глинник, А. В. Микробиологическая характеристика одонтогенных гнойных очагов челюстно-лицевой области / А. В. Глинник. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы стоматологии: респ. межвед. сб. – Минск : Беларусь. – 1983. – С. 50– 51.
34. Гросицкая, И. К. Проблема выбора лекарственной формы материала для временной obturation корневых каналов / И. К. Гросицкая, И. Р. Аракелян, Т. С. Гайдукова. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы стоматологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 110-летию проф. Е. Е. Платонова и 85-летию проф. Т. И. Лемецкой. – Москва : МГМСУ, 2011. – С. 62–65.
35. Грудянов, А. И. Изучение клинической эффективности местного иммуномодулирующего препарата суперлимф при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, И.С. Беркутова– Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, No 1. – С. 44–47.
36. Грудянов, А. И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, Е. В. Фоменко. – Москва : МИА, 2006. – 112 с. – Текст : непосредственный.
37. Грудянов, А. И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. – 80 с. – Текст : непосредственный.
38. Дежурко-Король, В. А. Выявление наиболее часто применяемых

препаратов для временной obturации корневых каналов при лечении хронического апикального периодонтита по результатам анкетирования практикующих врачей-стоматологов / В. А. Дежурко-Король, С. Ф. Бякова, Н. Е. Новожилова. – Текст : непосредственный // Cathedra. – 2018. – No 66. – С. 10–14.

39. Действие новых композиций на восстановление костных дефектов у крыс в эксперименте / А. И. Шайхалиев, Г. М. Стречкий, М. С. Краснов [и др.]. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2013. – No 9. – С. 271–276.
40. Денисова, Ю. Л. Методы лучевой диагностики эндопериодонтита / Ю. Л. Денисова, Н. И. Росеник, Л. А. Денисов. – Текст : непосредственный // Доклады БГУИР. – 2016. – No 7 (101). – С. 389–392.
41. Дифференциально-диагностические признаки сочетанных поражений периапикальных тканей / Э. М. Гильмияров, В. П. Тлустенко, В. М. Радомская [и др.]. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2013. – No 1. – С. 17–20.
42. Дрижал, И. Микробный дентальный налет / И. Дрижал. – Текст : непосредственный // Новое в стоматологии. – 2001. – No 8 (98). – С. 19–24.
43. Дурова, А. В. Консервативное лечение пациентов с деструктивными формами апикальных периодонтитов материалами на основе ортофосфатов кальция : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дурова Анна Владимировна; Тверский государственный медицинский университет МЗ РФ. – Тверь, 2018. – 23 с. – Текст : непосредственный.
44. Есаян, З. В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта / З. В. Есаян. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2005. – Т. 84, No 1. – С. 58–64.
45. Забокрицкий, Н. А. Пробиотики как новый класс современных медицинских иммунобиологических препаратов / Н. А. Забокрицкий. – Текст : непосредственный // Вестник. Здоровье и образование в XXI веке. –

2015. – Т. 17, № 5. – С. 30–39.

46. Иванова, Е.В. Повышение эффективности повторного эндодонтического лечения посредством механического удаления биопленки корневых каналов (обзор) / Е. В. Иванова, Е. Г. Сабанцева, Е. В. Петушкова. – Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 3– С. 6–12.
47. Ивашкевич, Л. Г. Особенности микробного анаэробного пейзажа при периодонтах у детей / Л. Г. Ивашкевич, О. А. Звезденкин. – Текст : непосредственный // Лабораторное дело. – 2007. – № 12. – С. 51–54.
48. Ивашкин, В. Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В. Т. Ивашкин. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 4–13.
49. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / В. В. Хазанова, И. М. Рабинович, Е. А. Земская [и др.]. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 1996. – Т. 75, № 2. – С. 26.
50. Иллюстрированный справочник по эндодонтии / Рудольф Беер, Михаэль А. Бауман, Андрей М. Киельбаса; пер. с нем.; под ред. Е.А. Волкова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. – 240 с.: ил. – Текст : непосредственный.
51. Ильина, Т. С. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития / Т. С. Ильина, Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург. – Текст : непосредственный // Генетика. – 2004. – Т. 40, № 11. – С. 7–12.
52. Иорданишвили, А. Профилактика и лечение осложнений, возникших после операции удаления зуба / А. Иорданишвили. – Текст : непосредственный // Стоматолог. – 2001. – № 3 (35). – С. 19–21.
53. Иорданишвили, А. К. Эндодонтия плюс / А. К. Иорданишвили, А. М. Ковальский. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 38-45. – Текст :

непосредственный.

54. Калинина, В. Н. Математическая статистика : учеб. для студ. сред. спец. учеб. заведений / В. Н. Калинина, В. Ф. Панкин. – 3-е изд., испр. – Москва : Высш. Шк., 2001. – 336 с. – Текст : непосредственный.
55. Караммаева, М. Р. Электронно-микроскопическая оценка применения мелкодисперсного гидроксипатита для герметизации дентинных трубочек / М. Р. Караммаева, М. Н. Меджидов, Э. А. Курбанова. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2012. – No 2. – С. 14–17.
56. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе «болезни периапикальных тканей», утверждены Постановлением No 1 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 20 декабря 2024 года. – Текст : электронный. – Режим доступа: https://e-stomatology.ru/director/protokols/clin_rec_jan2025/006.docx
57. Кодукова, А. Периодонтиты / А. Кодукова, П. Величкова, Б. Дачев. – Москва : Медицина, 1989. – 189 с. – Текст : непосредственный.
58. Комплексная диагностика в современной стоматологии : учебное пособие для студентов, ординаторов, врачей, ФПДО / ред. : А. В. Митронин, Д. А. Останина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 207 с. – Текст : непосредственный.
59. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Т. П. Иванюшко, Л. В. Танковская, Л. В. Ковальчук [и др.]. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2000. – Т. 79, No 4. – С. 13–16.
60. Комплексное лечение деструктивных форм хронических периодонтитов / Н. Б. Ванченко, Я. Н. Гарус, Л. И. Лысенко, В. Д. Маковецкая. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы и перспективы развития медицины : сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Москва : ЦНИИС, 2017. – С. 56–57.
61. Консервативное лечение хронических периодонтитов в одно посещение (обзор литературы) / Е. В. Честных, Л. А. Горева, Ю. Н. Карташева [и др.]. – Текст : непосредственный // Тверской медицинский журнал. – 2020. – No 2.

– С. 45–51.

62. Корсакова, Е. В. Изменение состава биопленки корневых каналов зубов с хроническим апикальным периодонтитом при проведении их ревизии современными машинными системами (*in vivo*) / Е. В. Корсакова, Е. В. Иванова, М. С. Подпорин. – Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. – 2025. – Т. 28, No 1. – С. 50–57.
63. Костригина, Е. Д. Периодонтит : учеб.-метод. пособие / Е. Д. Костригина. – Пенза: Издательство ПГУ, 2023. – 100 с. – Текст : непосредственный.
64. Кузьмина, Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний : учеб. пособие / Э. М. Кузьмина. – Москва : Издательство «Тонга-Принт», 2001. – 216 с. – Текст : непосредственный.
65. Купреева, И. В. Сравнительная характеристика эффективности консервативного лечения хронического верхушечного периодонтита у больных на фоне вторичной иммунной недостаточности и у соматически здоровых лиц / И. В. Купреева. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 1998. – Т. 27, No 3. – С. 15–16.
66. Куратов, И. А. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности лечения апикального периодонтита с применением авторской методики вакуумно-струйной ирригации корневых каналов / И. А. Куратов, М. О. Нагаев. – Текст : непосредственный // Проблемы стоматологии. – 2016. – No 1 (12). – С. 31–37.
67. Левицкий, А. П. Адаптационно-трофические системы организма и их роль в патологии / А. П. Левицкий. – Текст : непосредственный // Вісник стоматології. – 2003. – No 1. – С. 91–95.
68. Левицкий, А. П. Кризис антимикробной терапии и профилактики в стоматологии / А. П. Левицкий. – Текст : непосредственный // Вісник стоматології. – 2005. – No 3. – С. 66–69.
69. Левицкий, А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса, 2005. – 90 с. – Текст : непосредственный.
70. Левицкий, А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий,

- Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Харьков : ЭДЭНА, 2008. – 100 с. – Текст : непосредственный.
71. Левицкий, А. П. Современные представления об этиологии и патогенезе кариеса зубов / А. П. Левицкий. – Текст : непосредственный // Вісник стоматології. – 2002. – No 4. – С. 119–124
 72. Левицкий, А. П. Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий. – Текст : непосредственный // Вісник стоматології. – 2007. – No 1. – С. 6–11.
 73. Леонтьев, В. К. Здоровые зубы и качество жизни / В. К. Леонтьев. – Текст : непосредственный // Вестник стоматологии. – 1999. – No 5 (72). – С. 9.
 74. Леонтьев В. К. Оценка основных направлений развития стоматологии / В. К. Леонтьев, В. Т. Шестаков, В. Ф. Воронин. – Москва : Медицинская книга, 2003. – 280 с. – Текст : непосредственный.
 75. Леонтьев, В. К. Эволюция представлений о причинах возникновения кариеса зубов / В. К. Леонтьев, Л. А. Мамедова. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2000. – No 1. – С. 68–72.
 76. Линченко, И. В. Реабилитация больных с деструктивными формами хронического периодонтита / И. В. Линченко, Т. Н. Радышевская. – Текст : непосредственный // Paradigmata poznani (Прага). – 2016. – No 3. – С. 104–106.
 77. Липунова, М. В. Особенности эндодонтического лечения зубов перед протезированием несъемными конструкциями протезов / М. В. Липунова, К. Г. Саввиди, Г. Л. Саввиди. – Текст : непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2011. – Т. 9, No 3. – С. 14–15.
 78. Лихота, Т. В. Иммунологические показатели у больных периодонтитом и его осложнениями / Т. В. Лихота, О. Ф. Мельников, А. Н. Лихота. – Текст : непосредственный // Стоматология : респ. межвед. сб.. – Киев : Здоровья, 1989. – Вып. 24. – С. 18–20.
 79. Лобань, Нормальна мікрофлора порожнини рота та її роль / Лобань, В. І. Федорченко. – Текст : непосредственный // Український стоматологічний

альманах. – 2003. – No 1. – С. 31–35.

80. Лоос, Ю. Г. Клиника, диагностика и лечение зубов с внутренней резорбцией корня : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинский наук / Лоос Юлия Германовна ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 24 с. – Текст : непосредственный.
81. Лучевая диагностика : учебник / под ред. Г. Е. Труфанова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 484 с. – Текст : непосредственный.
82. Макеева, И. М. Комплексное лечение эндодонто-пародонтальных поражений: клинические примеры / И. М. Макеева, А. Ю. Туркина. – Текст : непосредственный // Dental Tribune Russia. – 2016. – No 3. – С. 4–7.
83. Максимовский, Ю. М. Терапевтическая стоматология. Кариесология и заболевания твердых тканей зубов. Эндодонтия / Ю. М. Максимовский, А. В. Митронин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 480 с. – Текст : непосредственный.
84. Мамаева, М. И. Оценка необходимости оказания стоматологической помощи лицам, страдающим галитозом на фоне болезни Крона / М. И. Мамаева, Н. А. Андропова, А. В. Митронин. – Текст : непосредственный // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2014. – No 48. – С. 20–22.
85. Манак, Т. Н. Динамическая оценка эффективности различных протоколов эндодонтического лечения при помощи периапикального индекса / Т. Н. Манак. – Текст : непосредственный // Современная стоматология. – 2016. – No 4(65). – С. 35–39.
86. Манак, Т. Н. Заболевания пульпы и апикального периодонта: эпидемиология, диагностика и классификация. – Текст : непосредственный / Т. Н. Манак // Медицинские новости. – 2017. – No 5(272). – С. 42–45.

87. Метод эндодонтического лечения периодонтита зубов / О. А. Соловьева, Ю. А. Винниченко, К. Г. Караков, Д. Е. Суетенков. – Текст : непосредственный // Вестник медицинского стоматологического института. – 2015. – No 3. – С. 9–11.
88. Микробиологическое исследование эффективности обработки корневого канала эрбиевым лазером / С. Н. Разумова, А. С. Браго, Х. Б. Баракат [и др.]. – Текст : непосредственный // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, No 4. – С. 11–16.
89. Микробиология и иммунология для стоматологов / Р. Д. Ламонт, М. С. Лантц, Р. А. Берне, Д. Д. Лебланк. – Москва : Практическая медицина, 2010. – 502 с. – Текст: непосредственный.
90. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов. – Нижний Новгород : изд-во НГМА, 2004. – 158 с. – Текст: непосредственный
91. Миронов, А. Ю. Неклостридиальная анаэробная инфекция полости рта и лор-органов / А. Ю. Миронов. – Текст : непосредственный // Вестник оториноларингологии. – 1990. – No 6. – С. 11–15.
92. Миронова, В. В. Лечение верхушечного периодонтита – предупреждение развития общих заболеваний / В. В. Миронова. – Текст : непосредственный // Стоматология: респ. межвед. сб. – Киев : Здоровья, 1990. – Вып. 25. – С. 24–27.
93. Миронова, М. Л. Стоматологические заболевания: учебник / М. Л. Миронова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 320 с. – Текст : непосредственный.
94. Митронин, А. В. Временные методики эндодонтической обработки каналов корня с использованием лазерных технологий / А. В. Митронин, А. А. Чунихин. – Текст: непосредственный // Образование, наука и практика в стоматологии : сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 2011. – С. 98–99.
95. Митронин А. В. Изучение влияния хронического апикального

периодонтита на состояние организма пациента / А. В. Митронин, Понякина И.Д. // Стоматология. – 2007. – Т. 86, № 6. – С. 26–29.

96. Митронин, А. В. Комплексное лечение и реабилитация больных с деструктивными формами хронического периодонтита : специальность 14.00. 21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Митронин Александр Валентинович; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2004. – 50 с. – Текст : непосредственный.
97. Митронин, А. В. Особенности развития, течения и лечения хронического апикального периодонтита у больных с сопутствующей патологией (обзор литературы) / А. В. Митронин. – Текст : непосредственный // Стоматолог. – 2006. – № 7. – С. 7–15.
98. Митронин, А. В. Принципы, методы и средства лечения хронического периодонтита при комплексной реабилитации пациентов / А. В. Митронин. – Текст: непосредственный // Стоматология. – 2005. – Т. 84, № 6. – С. 67–74.
99. Митронин, А. В. Эндодонтическое лечение болезней пульпы и периодонта (часть 1). Аспекты применения антибактериальных препаратов / А. В. Митронин, М. М. Герасимова. – Текст : непосредственный // Эндодонтия Today. – 2012. – № 1. – С. 9–15.
100. Михальченко, А. В. Опыт применения препаратов на основе гидроокиси кальция и йодоформа для лечения воспалительно-деструктивных процессов тканей апикального периодонта / А. В. Михальченко, С. М. Гаценко, М. Н. Корнаухова. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 48–52.
101. Мозговая, Л. А. Оптимизация методов лечения хронических форм апикального периодонтита / Л. А. Мозговая, Е. Ю. Косолапова, И. И. Задорина. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2012. – № 5. – С. 14–18.
102. Мороз, П. В. Эндопародонтальный синдром: анатомические предпосылки

- развития, этиология, классификация и тактика лечения / П. В. Мороз. – Текст : непосредственный // Институт стоматологии. – 2014. – Т. 2, No 63. – С. 91–94.
103. Нейроэндокринная регуляция иммунитета / П. Н. Учакин, О. Н. Учакина, Б. В. Тобин, Ф. И. Ершов. – Текст : непосредственный // Вестник РАМН. – 2007. – No 9. – С. 26-32.
104. Немикробные эндодонтические поражения / Н. Н. Триголос, Е. М. Чаплиева, А. Н. Попова [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – No 4. – С. 56–61.
105. Неупокоев, Н. И. Ококорневая киста зубов верхней челюсти как причина одонтогенного гайморита / Н. И. Неупокоев, Н. В. Неупокоева. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 1991. – No 3. – С. 62–63.
106. Николаева, Т. Н. Иммуностимулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника / Т. Н. Николаева, В. В. Зорина, В. М. Бондаренко. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – No 4. – С. 39–43.
107. Овруцкий, Г. Д. Хронический одонтогенный очаг / Г. Д. Овруцкий. – Москва : Медкнига; Н.Новгород: Изд-во НГМА. – 2000. – 45 с. – Текст : непосредственный
108. Олейник, И. И. Микробиоциноз полости рта в норме и патологии / И. И. Олейник. – Текст : непосредственный // Биология полости рта. – Москва : Медицина, 1990. – С. 58–63.
109. Оптимизация эндодонтического лечения на основе использования комплекса технологий, с учетом сложности анатомического строения каналов / Н. М. Батюков, А. Ю. Кубус, Т. В. Филиппова, М. А. Чибисова. – Текст : непосредственный // Институт стоматологии. – 2015. – No 2. – С. 36–37.
110. Опыт сочетанного лечения хронического апикального периодонтита с применением оперативных методов лечения / С. Н. Разумова, Е. И.

- Селифанова, А. С. Манвелян [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия Today. – 2017. – No 2. – С. 55–58.
111. Осипенко, М. Ф. Применение пробиотиков в лечении патологии внутренних органов / М. Ф. Осипенко. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – No 3. – С. 99–102.
112. Основы лучевой диагностики : учебное пособие / Д. А. Лежнев, И. В. Иванова, Е. А. Егорова [и др.]. – 2-е изд., доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 128 с. – Текст : непосредственный.
113. Особенности эндодонтического лечения зубов у пожилых пациентов перед протезированием / М. В. Липунова, К. Г. Саввиди, И. Я. Пиекалнитс [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2012. – No 2. – С. 54–55.
114. Отдаленные результаты повторного эндодонтического лечения деструктивных периапикальных поражений / И. М. Рабинович, М. В. Снегирев, Н. Б. Петрухина, С. А. Голубева. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2018. – Т. 97, No 6–2. – С. 13.
115. Оценка гемодинамики тканевого кровотока в периапикальных тканях после эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита / Е. К. Кречина, Л. Б. Ярыгина, Ю. А. Винниченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2018. – Т. 97, No 6. – С. 66.
116. Оценка результатов эндодонтического лечения зубов / С. Н. Разумова, А. С. Браго, Х. Баракат [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия Today. – 2020. – Т. 18, No 1. – С. 27–30.
117. Патент No 114147 Российская Федерация, МПК G 01B5/26 (2006). Палетка для планиметрических измерений объектов в биологии и медицине : No 2010135853/28 : заявл. 26.08.2010: опубл. 10.03.2012 / Бузлама А. В., Чернов Ю. Н., Сливкин А. И.; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежский государственный университет". – 21 с.: ил. – Текст : непосредственный.

118. Патент No 2229858 Российская Федерация C1, МПК A61C 5/01, A61K 6/00, A51K 31/00, A61P 1/02 (2006). Способ лечения деструктивных форм периодонтита : No 2002101441/15 : заявл. 20.01.2003 : опубл. 10.06.2004 / Орешкин И. В., Солнцев А. С., Большаков И. Н.; заявитель Красноярская государственная медицинская академия. – 4 с. – Текст : непосредственный.
119. Патент No 2407566 Российская Федерация, МПК A61N 7/00, A61K 3/29, A61P 1/02 (2006). Способ лечения деструктивных форм хронических верхушечных периодонтитов : No 2009128791/15 : заявл. 27.07.2009: опубл. 27.12.2010 / Таиров, В. В., Мелехов С. В., Дьяконов С. Н. – 13 с. – Текст : непосредственный.
120. Патоморфологическое обоснование комплексного лечения деструктивных форм периодонтита с применением хитозана / А. С. Солнцев, И. В. Орешкин, Л. Д. Зыкова, С. А. Николаенко. – Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. – 2010. – No 1(53). – С. 42–43.
121. Петрикас, А. Ж. Пульпэктомия : учеб. пособие для стоматологов и студентов. – 2-е изд. / А. Ж. Петрикас. – Москва : АльфаПресс, 2006. – 300 с.: – Текст : непосредственный.
122. Петрикас, А. Ж. Эпидемиологические данные по изучению эндодонтических поражений зубов / А. Ж. Петрикас, Е. Л. Захарова, Ю. Н. Образцова. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2002. – No 3–4. – С. 35–37.
123. Прилукова, Н. А. Влияние общих и местных факторов на репаративные процессы периапикальных тканей после эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита. – Текст : непосредственный / Н. А. Прилукова, Т. Л. Рединова // Стоматология. – 2012. – No 4. – С. 11–15.
124. Применение конусно-лучевой компьютерной томографии при создании эндодонтического доступа / О. А. Соловьева, Ю. А. Винниченко, М. В. Гоман [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2017. – No 4. – С. 24–28.

125. Причины сохранения периапикального очага инфекции после эндодонтического лечения. Пути решения вопроса / Л. Ю. Орехова, Л. П. Шайда, Р. В. Чорный [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия Today. – 2018. – No 2. – С. 64–69.
126. Проблема первичности инфицирования при эндо-пародонтальных поражениях: систематический обзор / Д. А. Моисеев, И. С. Копецкий, И. А. Никольская [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия Today. – 2023. – Т. 21, No 2. – С. 229–235.
127. Пропедевтика стоматологических заболеваний : учебник / под ред. О. О. Янушевича, Э. А. Базикина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 800 с. – Текст : непосредственный.
128. Рабинович, И. М. Лечение хронического апикального периодонтита на основе современной эндодонтической концепции (клинический случай) / И. М. Рабинович, И. В. Корнетова. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2015. – No 2. – С. 55–60.
129. Рабинович, И. М. Лечение хронического периодонтита с использованием коллагенсодержащей пасты / И. М. Рабинович, А. С. Григорьян, А. А. Федоренко. – Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. – 2009. – No 4 (52). – С. 42–45.
130. Рабинович, И. М. Совершенствование эндодонтического лечения / И. М. Рабинович, И. Т. Цаболова. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы стоматологии : материалы XXIII Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 2010. – С. 49–50.
131. Рабухина, Н. А. Роль рентгенологического исследования при эндодонтическом и хирургическом лечении зубов / Н. А. Рабухина, Л. А. Григорьянц, В. А. Бадалян. – Текст : непосредственный // Новое в стоматологии. – 2001. – No 6(96). – С. 39–41.
132. Распространенность осложнений кариеса зубов / А. Ж. Петрикас, Е. Л. Захарова, Е. Б. Ольховская, Е. В. Честных. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2014. – Т. 93, No 1. – С.19–20.

133. Распространенность эндодонтических поражений зубов у населения г. Твери / А. Ж. Петрикас, Е. Л. Захарова, Е. В. Честных, М. В. Юсуфова. – Текст : непосредственный // Современные методы диагностики и лечения основных стоматологических заболеваний : сборник работ областной научно-практической конференции. – Тверь : РИЦ ТГМА, 2012. – С. 75–78.
134. Распространенность эндодонтической патологии / А. Ж. Петрикас, Е. Л. Захарова, Л. А. Горева, Г. В. Адкина. – Текст : непосредственный // Пародонтология: от науки к практике : материалы II Международного пародонтологического конвента. – Тверь : ТГМУ, 2019. – С. 32–34.
135. Регенерация костной ткани при консервативном лечении деструктивных форм периодонтита / А. А. Адамчик, А. В. Арутюнов, С. В. Сирак, А. А. Овсянникова. – Текст : непосредственный // Институт стоматологии. – 2016. – No 1 (70). – С. 39–41.
136. Рединова, Т. Л. Степень эффективности назначения кальцийсодержащих препаратов системного действия при лечении деструктивных форм хронического периодонтита / Т. Л. Рединова, Н. А. Прилукова. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2011. – No 1. – С. 15–18.
137. Результаты применения аллогенных остеопластических препаратов при лечении хронических периодонтитов / А. П. Железная, П. А. Железный, Н. В. Кузнецова, М. В. Никольская. – Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. – 2021. – No 2. – С. 68–70.
138. Ретроспективный анализ качества пломбирования корневых каналов по данным конусно-лучевой компьютерной томографии / А. А. Адамчик, В. В. Дорогань, Е. С. Запорожская-Абрамова [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия Today. – 2022. – Т. 20, No 2. – С. 102–108.
139. Родионова, Е. Г. Эндодонтическое лечение зубов методом управляемой наноимпрегнации : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Родионова Елена Георгиевна; Тверская государственная медицинская академия. – Тверь, 2012. – 22 с. – Текст : непосредственный.

140. Роль факультативно-анаэробных микроорганизмов в этиологии апикального периодонтита / Т. В. Булевская, О. П. Собошук, И. Н. Братусь, А. А. Адарченко. – Текст : непосредственный // Здоровоохранение Белоруссии. – 1991. – № 7. – С. 38–40.
141. Ромаев, С. Н. Сравнительный анализ бактериального пейзажа полости носа у больных гнойным верхнечелюстным синуситом / Ромаев С.Н., Свириденко Л.Ю. // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 37–40.
142. Романенко, И. Г. Влияние дисбиотических факторов на иммунные нарушения при одонтогенных очагах инфекции (обзор литературы) / И. Г. Романенко, Н. И. Чепурова. – Текст : непосредственный // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – № 3. – С. 43–46.
143. Романенко, И. Г. Роль орального дисбиоза в развитии заболеваний полости рта (обзор литературы) / И. Г. Романенко, Н. И. Чепурова. – Текст : непосредственный // Эндодонтия Today. – 2016. – № 2. – С. 66–
144. Роуз Джон С. Повторное эндодонтическое лечение: консервативные и хирургические методы : пер с англ./ Роуз Джон С. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 216 с.: ил. – Текст : непосредственный.
145. Румянцев, В. А. Модуляция иммунного ответа в пародонтологии и имплантологии: потенциал противовоспалительной, антибактериальной терапии и перспективные лекарственные формы (обзор литературы) / В. А. Румянцев, Д. Р. Авакова, А. В. Блинова. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 372–377.
146. Румянцев, В. А. Наностоматология / В. А. Румянцев. – Москва : МИА, 2010. – 185 с. – Текст : непосредственный.
147. Савельева, Н. А. Сравнительная клиническая эффективность кальций-силикатных цемента и кальция гидроксида в витальной терапии пульпы постоянных зубов / Н. А. Савельева, Г. С. Межевикина, М. Н. Дмитриева. – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 437–446.

148. Савичук, Н. О. Микроэкология полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции / Н. О. Савичук, А. В. Савичук. – Текст : непосредственный // Современная стоматология. – 2002. – No 4. – С. 9–12.
149. Саидова, Л. А. Микробиологическая оценка эффективности применения депо- и апексфореза в комплексном лечении хронического верхушечного периодонтита / Л. А. Саидова, Ш. Ш. К. Рамазонова. – Текст : непосредственный // Молодой ученый. – 2019. – No 27 (265). – С. 77–79.
150. Самохина, В. И. Сравнительная характеристика микробной колонизации апикальной части корня зуба, находящегося в состоянии хронического воспаления / В. И. Самохина, О. В. Мацкиева, В. Д. Ландинова. – Текст : непосредственный // Эндодонтия Today. – 2015. – No 4. – С. 47–50.
151. Сафронова, Л. А. Синбиотики: перспективы создания на основе бактерий рода *Bacillus* и лактата / Л. А. Сафронова. – Текст : непосредственный // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2007. – No 4. – С. 3–8.
152. Система коффердам: базовые знания и практические навыки изоляции рабочего поля в клинической стоматологии : учеб. пособие / под ред. А. В. Митрониной, Д. А. Останиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 224 с. – Текст : непосредственный.
153. Современные наноматериалы и нанопрепараты в стоматологии: обзор литературы / А. А. Куликова, А. Д. Николаева, Н. В. Заблоцкая [и др.]. – Текст : непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2020. – Т. 19, No 2. – С. 16–20.
154. Современные подходы к лечению кандидоза слизистой оболочки полости рта / С. П. Ярова, Т. И. Осокина, Р. Е. Хоружая [и др.]. – Текст : непосредственный // Український стоматологічний альманах. – 2005. – No 4. – С. 60–64.
155. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта / Л. А. Хоменко, Н. В. Биденко, Е. И. Остапко [и др.]. – Киев : Книга плюс, 2001. – 208 с. – Текст : непосредственный.

156. Соловьева, А. М. Применение модифицированного периапикального индекса РАІ для оценки результатов эндодонтического лечения постоянных зубов с незавершённым формированием корней / А. М. Соловьева. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 1999. – №3. – С. 48-50.
157. Соловьева, А. М. Эпидемиологическое исследование распространенности периодонтопатогенной микрофлоры полости рта у населения России / А. М. Соловьева, С. К. Матело, А. А. Тотолян. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2005. – Т. 84, № 5. – С. 14–20.
158. Сорокин, А. П. Диагностика и комплексное лечение хронических деструктивных форм инфекционного периодонтита : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сорокин Александр Петрович ; Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Уфа, 2014. – 23 с. – Текст : непосредственный.
159. Сравнительная характеристика микробиоценоза во временных и постоянных зубах в стадии обострения хронического периодонтита / М. Г. Чеснокова, В. И. Самохина, В. Д. Лапдинова [и др.]. – Текст : непосредственный // Стоматология для всех. – 2012. – № 1. – С. 32–35.
160. Стальная, И. Д. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. А. Гаршивили. – Текст : непосредственный. – Москва : Медицина, 1977. – С. 66–68.
161. Стоматологическое материаловедение : учебник / Э. С. Каливрадзиян, Е. А. Брагин, И. П. Рыжова [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 560 с. – Текст : непосредственный.
162. Стоматология : учебник / под ред. В. В. Афанасьева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 448 с. – Текст : непосредственный.
163. Сторожева, М. В. Характер микрофлоры при острых гнойно-воспалительных процессах полости рта / Сторожева М. В., Рузин Г. П., Зиньковская В. П. // Український стоматологічний альманах. – 2007. – № 3.

– С. 47–50.

164. Сушко, Н. Ю. Патогенетическое обоснование применения биоактивных веществ в комплексной терапии верхушечных периодонтитов : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сушко Наталья Юрьевна; Кыргызская государственная медицинская академия. – Бишкек, 2002. – 23 с. – Текст : непосредственный.
165. Терапевтическая стоматология : национальное руководство / под ред. О. О. Янушевича. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 1034 с. – Текст : непосредственный.
166. Терапевтическая стоматология : учебник / Д. А. Трунин, М. А. Постников, С. Е. Чигарина [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 920 с. – Текст : непосредственный.
167. Тец, В. В. Роль микрофлоры полости рта в развитии заболеваний человека / В. В. Тец. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2008. – Т. 87, No 3. – С. 76–80.
168. Тимофеев, А. А. Выраженность микробной сенсibilизации у больных с альвеолитами / А. А. Тимофеев, В. А. Грохотов. – Текст : непосредственный // Современная стоматология. – 2006. – No 2. – С. 84–86.
169. Трутень, В. П. Рентгеноанатомия и рентгенодиагностика в стоматологии : учебн. пособие / В. П. Трутень. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 256 с.: ил. – Текст : непосредственный.
170. Туровцев, В. В. Представление данных в медицине, фармации и биологии. Точечные и интервальные оценки ($M \pm m$). Корреляционное отношение / В. В. Туровцев. – Текст : непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2008. – Т. 6, No 2. – С. 53–58.
171. Ультраструктурная характеристика твердых тканей корней зуба при пульпитах. Феномен формирования в дентине инфицированных очагов деструкции / Л. А. Фаустов, В. К. Леонтьев, В. Л. Попков [и др.]. – Текст : непосредственный // Научные ведомости БелГУ. – 2011. – No 16 (111), вып.

- 15/1. – С. 93–99. – (Серия «Медицина. Фармация»).
172. Уразова, Р. З. Состояние слизистой оболочки полости рта у детей при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / Р. З. Уразова, Н. Ж. Шамсутдинов, Т. Ю. Казанцева. – Текст : непосредственный // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 38–41.
173. Усенко, Д. В. Современные представления о роли микрофлоры желудочно-кишечного тракта, ее участии в развитии инфекционных заболеваний. Возможности применения пробиотиков / Д. В. Усенко, С. В. Николаева. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 3. – С. 138–144.
174. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Киев : ГФЦ Украины, 2007. – 26 с. – Текст : непосредственный.
175. Физиотерапевтические методы обработки корневых каналов с применением светового воздействия в стоматологии / А. В. Ларинская, А. В. Юркевич, И. Д. Ушницкий [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 10–14.
176. Хаитов, Р. М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. – Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2014. – 667 с. – Текст : непосредственный.
177. Царев, В. Н. Антимикробная терапия в стоматологии : руководство / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков. – Москва : МИА, 2004. – 144 с. – Текст : непосредственный.
178. Царев, В. Н. Микробная биопленка корневых каналов и новые подходы к диагностике и лечению хронических форм пульпита с использованием фотоактивируемой дезинфекции и ультразвуковой обработки / В. Н. Царев, А. В. Митронин. – Текст : непосредственный // Эндодонтия today. – 2016. – № 3. – С. 19–23.
179. Царев, В. Н. Трансканальное использование антибиотиков нового

- поколения в лечении хронического периодонтита и оценки их эффективности с применением генодиагностики / В. Н. Царев, А. В. Митронин, Е. Н. Николаева. – Текст : непосредственный // Cathedra – кафедра: Стоматологическое образование. – 2004. – No 9. – С. 34.
180. Цепов, Л. М. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии воспалительных генерализованных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2007. – No 4 (45). – С. 3–8.
181. Челюстно-лицевая хирургия : национальное руководство / под ред. А. А. Кулакова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 692 с. – Текст : непосредственный.
182. Черкашин, С. И. Состояние иммунологической реактивности после консервативного лечения и хирургического удаления зубов с хроническим периодонтитом / С. И. Черкашин. – Текст : непосредственный // Стоматология : респ. межвед. сб. – Киев : Здоровья, 1990. – Вып. 25. – С. 29–32.
183. Честных, Е. В. Сравнение антимикробной активности материалов для постоянного пломбирования корневых каналов / Е. В. Честных, Ю. В. Червинец, Д. Н. Беляков. – Текст : непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2020. – Т. 19, No 1. – С. 7–10.
184. Чибисова, М. А. Цифровая и пленочная рентгенография в амбулаторной стоматологии / М. А. Чибисова. – Санкт-Петербург, 2004. – 150 с. – Текст : непосредственный.
185. Шевелева, С. А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса / С. А. Шевелева. – Текст : непосредственный // Вопросы питания. – 1999. – No 2. – С. 32–40.
186. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. I. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б. А. Шендеров. – Москва : Грантъ, 1998. – 416 с. – Текст : непосредственный.
187. Шендеров, Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б. А. Шендеров. – Текст : непосредственный //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. – № 3. – С. 61–65.

188. Экспериментально-лабораторное обоснование выбора антибактериальных средств для лечения периодонтита / Е. В. Щетинин, С. В. Сирак, О. Г. Игнатиади [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 349–351.
189. Экспериментальное моделирование острого периодонтита у крыс / А. Ю. Туровая, А. Х. Каде, Г. А. Губарева [и др.]. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 10. – 46–50.
190. Электроодонтодиагностика : учеб. пособие / под ред. А. И. Николаева, Е. В. Петровой. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 40 с. – Текст : непосредственный.
191. Эльмар Хельвиг. Терапевтическая стоматология / Эльмар Хельвиг, Иохим Климек, Томас Аттин. – Мюнхен; Виен; Балтимор, 1999. – 400 с. – Текст : непосредственный.
192. Эндодонтия : учеб. пособие / под ред. Э. А. Базикияна. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 160 с. – Текст : непосредственный.
193. Эндодонтопародонтальные поражения: актуальные вопросы / Д. Т. Галиева, В. Г. Атрушкевич, В. Н. Царев, А. В. Митронин. – Текст : непосредственный // Лечение и профилактика. – 2015. – Т. 4, № 16. – С. 85–91.
194. Яковлев, М. Ю. Элементы теории эндотоксинов в физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев. – Текст : непосредственный // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98–109.
195. Янковский, Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д. С. Янковский. – Киев : Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с. – Текст : непосредственный.
196. Янковский, Д. С. Микрофлора и здоровье человека / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент. – Киев : Червона Рута-Турс, 2008. – 552 с. – Текст : непосредственный.

197. Allais, G. Биопленка полости рта / G. Allais. – Текст : непосредственный // Новое в стоматологии. – 2006. – No 4 (136). – С. 4–15.
198. Biodentine™ или MTA ProRoot™: сравнительный анализ применения в эндодонтической практике / З. С. Хабадзе, А. В. Зорян, В. Е. Магай [и др.]. – Текст: непосредственный // Эндодонтия Today. – 2019. – Т. 17, No 3. – С. 47–54.
199. Rabinovich, I. M. Комплексное лечение хронического периодонтита с использованием самоадаптирующегося файла (SAF) / I. M. Rabinovich, N. B. Petruhina, M. V. Snegirev. – Текст : непосредственный // Stomatology. – 2016. – Т. 95, No 6–2. – P. 19–20.
200. A bilocular radicular cyst in the mandible with tooth structure components inside / A. Noda, M. Abe, A. Shinozaki-Ushiku [et al.]. – Текст : непосредственный // Case Rep. Dent. – 2019. – Vol. 3. – P. 6245808.
201. A prospective cohort study of endodontic treatments of 1,369 root canals: results after 5 years / D. Ricucci, J. Russo, M. Rutberg [et al.]. – Текст : непосредственный // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2011. – Vol. 112. – P. 825–842.
202. Accuracy of periapical radiography and CBCT in endodontic evaluation / R. Lo Giudice, F. Nicita, F. Puleio [et al.]. – Текст : непосредственный // Int. J. Dent. – 2018. – Vol. 2. – P. 1–7.
203. Adhesion, integration and osteogenesis of human dental pulp stem cells on biomimetic implant surfaces combined with plasma derived products / I. Irastorza, J. Luzuriaga, R. Martinez-Conde [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur. Cell. Mater. – 2019. – Vol. 4, No 38. – P. 201–214.
204. Afkhami, F. Spectrophotometric analysis of crown discoloration following the use of silver nanoparticles combined with calcium hydroxide as intracanal medicament / F. Afkhami, S. Elahy, A. Mahmoudi-Nahavandi. – Текст : непосредственный // J Clin Exp Dent. – 2017. – Vol. 9. – P. 842–884.
205. Aggarwal, V. The evaluation of computed tomography scans and ultrasounds in the differential diagnosis of periapical lesions / V. Aggarwal, A. Logani, N.

- Shah. – Текст : непосредственный // JOE. – 2008. – No 34 (11). – P. 1312–1315.
206. Alagl, A. Use of platelet-rich plasma for regeneration in non-vital immature permanent teeth: Clinical and cone-beam computed tomography evaluation / A. Alagl. – Текст : непосредственный // J. Int. Med. Res. – 2017. – Vol. 45, No 2. – P. 583–593.
207. Aminoshariae, A. The association between smoking and periapical periodontitis: a systematic review / A. Aminoshariae, J. Kulild, J. Gutmann. – Текст : непосредственный // Clin. Oral Investig. – 2020. – Vol. 24. – P. 533–545.
208. Analysis of active bacteria persisting after chemomechanical procedures: an RNA- and DNA-based molecular study / L. C. L. Nardello, B. G. Vilela, F. S. Fernandes [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2020. – Vol. 14, No S0099-2399(20). – P. 30584–30587.
209. Anitua, E. Progress in the use of dental pulp stem cells in regenerative medicine / E. Anitua, M. Troya, M. Zalduendo. – Текст : непосредственный // Cytotherapy. – 2018. – Vol. 20, No 4. – P. 479–498.
210. Antibiofilm efficacy of silver nanoparticles as a vehicle for calcium hydroxide medicament against *Enterococcus faecalis* / F. Afkhami, S. J. Pourhashemi, M. Sadegh [et al.]. – Текст : непосредственный // J Dent. – 2015. – Vol. 43. – P. 1573–1579.
211. Antimicrobial Capacity of a Hydroxyapatite-Lysozyme-Lactoferrin-Lactoperoxidase Combination Against *Streptococcus mutans* for the Treatment of Dental Caries / S. R. L. Pinheiro, C. C. da Silva, L. A. da Silva, M. P. Cicotti. – Текст: непосредственный // Indian J Dent Res. – 2020. – Vol. 31(6). – P. 916–920.
212. Antimicrobial effectiveness of grape seed extract against *Enterococcus faecalis* biofilm: A confocal laser scanning microscopy analysis / N. de Mello Fiallos, D. Cecchin, C. O. de Lima [et al.]. – Текст : непосредственный // Aust. Endod. J. – 2020. – Vol. 46, No 2. – P. 191–196.

213. Apical periodontitis is associated with elevated concentrations of inflammatory mediators in peripheral blood: a systematic review and meta-analysis / A. C. Georgiou, W. Crielaard, I. Armenis [et al.]. – Текст : непосредственный // J Endod. – 2019. – Vol. 45, No 3. – P. 1279–1295.
214. Apical periodontitis: preliminary assessment of microbiota by 16S rRNA high throughput amplicon target sequencing / F. Mussano, I. Ferrocino, N. Gavrilova [et al.]. – Текст : непосредственный // BMC Oral Health. – 2018. – Vol. 2, No 18(1). – P. 55.
215. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review / V. Nagendrababu, J. J. Segura-Egea, A. F. Fouad [et al.]. – Текст: непосредственный // Int. Endod J. – 2020. – Vol. 53. – P. 455–466.
216. Association between systemic diseases and apical periodontitis / N. Khalighinejad, M. R. Aminoshariae, A. Aminoshariae [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2016. – Vol.42. – P. 1427–1434.
217. Atypically grown large periradicular cyst affecting adjacent teeth and leading to confounding diagnosis of non – endodontic pathology / D. Ricucci, M. Amantea, Ch. Girone, J. F. Siqueira. – Текст : непосредственный // Aust. Endod. J. – 2020. – Vol. 46, No 2. – P. 272–281.
218. Ayoub, S. An update on human periapical cyst-mesenchymal stem cells and their potential applications in regenerative medicine / S. Ayoub, A. Berbéri, M. Fayyad-Kazan. – Текст : непосредственный // Mol Biol Rep. – 2020. – Vol. 47, No 3. – P. 2381–2389.
219. Balaji Tandri, S. Management of infected radicular cyst by surgical decompression / S. Balaji Tandri. – Текст : непосредственный // J. Conserv. Dent. – 2010. – Vol. 13, No 3. – P. 159– 161.
220. Berman, L. H. Cohen's Pathways of the Pulp / L. H. Berman, K. M. Hargreaves. – 12-th ed. – Elsevier Inc., 2020. – 992 p. – Текст : непосредственный.
221. Bilodeau, E. A. Odontogenic cysts and neoplasms / E. A. Bilodeau, B. M.

- Collins. – Текст : непосредственный // Surg. Pathol. Clin. – 2017. – Vol. 10, No 1. – P. 177–222.
222. Bioactive polymeric nanoparticles for periodontal therapy / R. Osorio, C. A. Alfonso-Rodríguez, A. L. Medina-Castillo [et al.]. – Текст : непосредственный // PLoS One. – 2016. – Vol.7, No 11. – P. e0166217.
223. Biological activities of *Bacteroides forsythus* lipoproteins and their possible pathological roles in periodontal disease / A. Hasebe, A. Yoshimura, T. Into [et al.]. – Текст : непосредственный // Infection and Immunology. – 2004. – Vol. 72, No 3. – P. 1318–1325.
224. Bonaccorso, A. Endo-periolesion: diagnosis, prognosis and decision-making / A. Bonaccorso, T. Tripi. – Текст : непосредственный // ENDO. – 2014. – Vol. 8, No 2. – P. 105–127.
225. Bukhary, S. Antibacterial efficacy of octenisept, alexidine, chlorhexidine, and sodium hypochlorite against *Enterococcus faecalis* biofilms / S. Bukhary, H. Balto. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2017. – Vol. 43. – P. 643–664.
226. Çaglar, E. Bacteriotherapy and probiotics role on oral health / E. Çaglar, B. Kargul, I. Tanboga. – Текст : непосредственный // Oral Diseases. – 2005. – Vol. 11. – P. 131–137.
227. Calretinin expression in odontogenic cysts and odontogenic tumors and the possible role of calretinin in pathogenesis of ameloblastoma / A. Rudraraju, A. Venigalla, S. Babburi [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Oral. Maxillofac. Pathol. – 2019. – Vol. 23, No 3. – P. 349–355.
228. Camilleri, J. Endodontic materials in clinical practice / J. Camilleri. – Wiley Blackwell, 2021. – 320 p. – Текст : непосредственный.
229. Candidiasis. Pathogenesis, diagnosis and treatment / Ed. G. P. Bodey. – Текст : непосредственный. – New York, 1993. – P.61–69.
230. Carlos San Martin D. Castellucci. Endodontics. Vol. 2 / Carlos San Martin D. – Edra Publishing US LLC, 2022. – 399 p. – Текст : непосредственный.
231. Carlos San Martin D. Castellucci. Endodontics. Vol. 1 / Carlos San Martin D. – Edra Publishing US LLC, 2022. – 354 p. – Текст : непосредственный.

232. Carrotte, P. The problem of endodontics / P. Carrotte. – Текст : непосредственный // J. Dental. – 2005. – Vol. 3. – P. 98.
233. Characterisation of apical bone lesions: Comparison of MRI and CBCT with histological findings – a case series / M. A. Geibel, E. Schreiber, A. K. Bracher [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur. J. Oral Implantol. – 2017. – Vol. 10, No 2. – P. 197–211.
234. Characterization of dental pathologies using digital panoramic X-ray images based on texture analysis. Conf Proc IEEE / D. K. Veena, A. Jatti, R. Joshi, K. S. Deepu. – Текст : непосредственный // Eng Med Biol Soc. – 2017. – Vol. 2017. – P. 592–595.
235. Chattin B.R. Specific microbial colonizations in the periodontal sites of HIV-infected subjects / B. R. Chattin, K. Ishihara, K. Okuda. – Текст : непосредственный // Microbial immunol. – 1999. – Vol. 43, No 9. – P. 847–852.
236. Cho, Y. S. Complete healing of a large cystic lesion following root canal treatment with concurrent surgical drainage: a case report with 14-year follow-up / Y. S. Cho, I. Y. Jung. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2019. – Vol. 45, No 3. – P. 343–348.
237. Chronic systemic corticosteroid therapy influences the development of pulp necrosis and experimental apical periodontitis, exacerbating the inflammatory process and bone resorption in rats / I. V. do Nascimento, M. I. Q. Rodrigues, P. H. C. Isaias [et al.] // Int Endod J. – 2022. – Vol. 55 (6). – P. 646–659.
238. Clinical and molecular microbiological evaluation of regenerative endodontic procedures in immature permanent teeth / A. de-Jesus-Soares, M. C. Prado, L. C. L. Nardello [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2020. – Vol. 46, No 10. – P. 1448–1454.
239. Clinical outcomes of immature teeth treated with regenerative endodontic procedures – a San Antonio study / V. Chrepa, R. Joon, O. Austah [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2020. – Vol. 46, No 8. – P. 1074–1084.
240. Clinicopathological analysis of 232 radicular cysts of the jawbone in a

- population of southern Taiwanese patients / J. H. Chen, C. H. Tseng, W. C. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2018. – Vol. 34, No 4. – P. 249–254.
241. Cohen Edvard S. Atlas of cosmetic and reconstructive periodontal surgery / Cohen Edvard S. – Philadelphia : Lea & Febiger, 2011. – 510 p. – Текст : непосредственный.
242. Combination of hydroxyapatite, platelet rich fibrin and amnion membrane as a novel therapeutic option in regenerative periapical endodontic surgery: Case series / U. K. Uppada, B. Kalakonda, P. Koppolu [et al.]. – Текст : непосредственный // Int. J. Surg. Case Rep. – 2017. – Vol. 37. – P. 139–144.
243. Combined effect of a mixture of silver nanoparticles and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* biofilm / H. Balto, S. Bukhary, O. Al-Omran [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2020. – Vol. 46, No 11. – P. 1689–1694.
244. Comparing dentinal tubule penetration of conventional and ‘HiFlow’ bioceramic sealers with resin – based sealer: An in vitro study / J. Z. Reynolds, R. A. Augsburger, K. K. H. Svoboda [et al.]. – Текст : непосредственный // PLoS One. – 2018. – Vol. 1, No 13(2). – P. e0192248.
245. Comparison of periodontal ligament cells responses to dense and nanophase hydroxyapatite / W. Sun, C. Chu, J. Wang, H. Zhao. – Текст : непосредственный // J Mater Sci Mater Med. – 2007. – Vol.18(5). – P. 677–83.
246. Cone beam computed tomography in endodontics – a review of the literature / S. Patel, J. Brown, T. Pimentel [et al.]. – Текст : непосредственный // Int. Endod. J. – 2019. – Vol. 52. – P. 1138–1152.
247. Cugadasan, V. Oral sepsis and focal infection / V. Cugadasan. – Текст : непосредственный // Singapore Med. J. – 1980. – Vol. 21, No 6. – P. 763–765.
248. de Souza Batista, V. E. Treatment of a large radicular cyst / V. E. de Souza Batista, F. R. de Souza Batista, M. M. Silva. – Текст : непосредственный // J. Craniofac. Surg. – 2015. – Vol. 26, No 5. – P. 454–455.
249. Dental pulp stem cells and human periapical cyst mesenchymal stem cells in

- bonetissue regeneration: comparison of basal and osteogenic differentiated gene expression of a newly discovered mesenchymal stem cell lineage / M. Tatullo, G. Falisi, M. Amantea [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2015. – Vol. 29, No 3. – P. 713–718.
250. Dental pulp stem cells promote regeneration of damaged neuron cells on the cellular model of Alzheimer's disease / F. Wang, Y. Jia, J. Liu, J. Zhai. – Текст : непосредственный // Cell. Biol. Int. – 2017. – Vol. 41, No 6. – P. 639–650.
251. Dental pulp tissue engineering using mesenchymal stem cells: a review with a protocol / T. Kaneko, B. Gu, P. P. Sone [et al.]. – Текст : непосредственный // Stem. Cell. Rev. Rep. – 2018. – Vol. 14, No 5. – P. 668–676.
252. Differences in inflammation and bone resorption between apical granulomas, radicular cysts, and dentigerous cysts / M. Weber, J. Ries, M. Büttner-Herold [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2019. – Vol. 45, No 10. – P. 1200–1208.
253. Differential diagnosis between a granuloma and radicular cyst: effectiveness of magnetic resonance imaging / G. Lizio, E. Salizzoni, M. Coe [et al.]. – Текст : непосредственный // Int. Endod. J. – 2018. – Vol. 51, No 10. – P. 1077–1087.
254. Differentiation of periapical granulomas and cysts by using dental MRI: a pilot study / A. Juerchott, T. Pfefferle, C. Flechtenmacher [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Oral Sci. – 2018. – Vol. 17, No 10(2). – P. 17.
255. Does calcium hydroxide reduce endotoxins in infected root canals? Systematic review and meta-analysis / N. R. Bedran, P. Nadelman, M. B. Magno [et al.]. – Текст : непосредственный // Int. Endod. J. – 2007. – Vol. 40, No 1. – P. 2–10.
256. Effect of a calcium hydroxide/chlorhexidine paste as intracanal dressing in human primary teeth with necrotic pulp against *Porphyromonas gingivalis* and *Enterococcus faecalis* / J. O. Gondim, J. S. Avaca-Crusca, S. R. Valentini [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Paediatr. Dent. – 2012. – Vol. 22, No 2. – P. 116–124.
257. Effect of diabetes on tubular density and push-out bond strength of mineral

- trioxide aggregate to dentin / M. A. Saghiri, R. Karamifar, A. Fakharzadeh [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2020. – Vol. 29. – P. S0099-2399(20)30539-2.
258. Effectiveness of Combination of Chitosan Gel and Hydroxyapatite from Crabs Shells (*Portunus pelagicus*) Waste as Bonegraft on Periodontal Network Regeneration through IL-1 and BMP-2 Analysis / A. Gani, R. Yulianty, S. Supiaty [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Biomater. – 2022. – Vol. 20. – P. 1–8.
259. Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis / S. Cushley, H. F. Duncan, M. J. Lappin [et al.]. – Текст : непосредственный // Int Endod J. – 2021. – Vol.54(4). – P. 556-571.
260. Ending the neglect of global oral health: time for radical action / R. G. Watt, B. Daly, P. Allison [et al.]. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2019. – Vol. 394. – P. 261–272.
261. Estimation of treatment of efficiency of destructive periodontitis by osteoplastic material TrApeksgel / V. M. Durov, A. V. Durova, K. S. Desiatnichenko [et al.]. – Текст : непосредственный // Stomatologiya (Mosk). – 2011. – Vol. 90, No 1. – P. 30–33.
262. Evaluation of antimicrobial effects of different concentrations of triple antibiotic paste on mature biofilm of *Enterococcus faecalis* / F. M. Reyhani, S. Rahimi, Z. Fathi [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects. – 2015. – Vol. 9. – P.138–143.
263. Evaluation of the reliability and accuracy of using cone-beam computed tomography for diagnosing periapical cysts from granulomas / J. Guo, J. H. Simon, P. Sedghizadeh [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2013. – Vol. 39, No 12. – P. 1485–1490.
264. Extraradicular infection as the cause of persistent symptoms: a case series / D. Ricucci, Jr. Siqueira, W. S. Lopes [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2015. – Vol. 41. – P. 265–273.

265. Factors associated with apical periodontitis: A multilevel analysis / F. E. Hussein, A. K. C. Liew, R. A. Ramlee [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2016. – Vol. 42. – P. 1441–1445.
266. Four-year outcome of nonsurgical root canal retreatment using cone beam computed tomography: A prospective cohort study / M. M. Zhang, G. F. Fang, X. T. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2021. – Vol. 47, No 3. – P. 382–390.
267. Ganapathy, K. Astrocyte-like cells differentiated from dental pulp stem cells protect dopaminergic neurons against 6-hydroxydopamine toxicity / K. Ganapathy, Datta, R. Bhonde. – Текст : непосредственный // Mol. Neurobiol. – 2019. – Vol. 56, No 6. – P. 4395–4413.
268. Gupta, G. Clinical and radiographic evaluation of intra-bony defects in localized aggressive periodontitis patients with platelet rich plasma/hydroxyapatite graft: A comparative controlled clinical trial / G. Gupta. – Текст : непосредственный // Contemp. Clin. Dent. – 2014. – Vol. 5, No 4. – P. 445–451.
269. Huber, M. A. The patient with a transient bacteriemia / M. A. Huber, G. T. Terezhalmu. – Текст : непосредственный // Gen. Dent. – 2005. – No 3. – P. 130–143.
270. Human periapical cyst-derived stem cells can be a smart "Lab-on-A-Cell" to investigate neurodegenerative diseases and the related alteration of the exosomes' content / M. Tatullo, B. Codispoti, G. Spagnuolo, B. Zavan. – Текст : непосредственный // Brain Sci. – 2019. – Vol. 5, No 9(12). – P. 358.
271. Human periapical cysts-mesenchymal stem cells cultured with allogenic human serum are a “clinical grade” construct alternative to bovine fetal serum and indicated in the regeneration of endo-periodontal tissues / M. Tatullo, M. Marrelli, F. Palmieri, C. Rengo. – Текст : непосредственный // Giornale Italiano di Endodonzia. – 2018. – Vol. 32. – P. 36–41.
272. Iacopino, A. M. Diabetic periodontitis: possible lipid-induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function / A. M. Iacopino.

- Текст : непосредственный // Oral Dis. – 1995. – No 1. – P. 214–229.
273. Immunomodulation mediated by azithromycin in experimental periapical inflammation / A. C. Andrada, M. M. Azuma, H. Furusho [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2020. – Vol. 5. – P. S0099-2399(20)30574-4.
274. Immunophenotypic quantification of M1 and M2 macrophage polarization in radicular cysts of primary and permanent teeth / A. S. Bertasso, J. E. Léon, R. A. B. Silva [et al.]. – Текст : непосредственный // Int. Endod. J. – 2020. – Vol. 53, No 5. – P. 627–635.
275. In vitro and *in vivo* toxicity evaluation of colloidal silver nanoparticles used in endodontic treatments / A. S. Takamiya, D. R. Monteiro, D. G. Bernabe [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2016. – Vol. 42. – P. 953–960.
276. Ingle, J. I. Endodontics / J. I. Ingle, L. K. Bakland, J. C. Baumgarther. – 6th ed. – BCDecker, 2008. – 1555 p. – Текст : непосредственный.
277. Infected dentigerous cyst and its conservative management: a report of two cases / A. S. Patil, P. N. Jathar, A. M. Panse [et al.]. – Текст : непосредственный // Int. J. Clin. Pediatr. Dent. – 2019. – Vol. 12, No 1. – P. 68–72.
278. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review / P. H. Braz-Silva, M. L. Bergamini, A. P. Mardegan [et al.]. – Текст : непосредственный // Acta Odontol Scand. – 2019. – Vol. 77(3). – P. 173–180.
279. Influence of moderate to severe chronic periodontitis on dental pulp / K. Fatemi, R. Disfani, R. Zare [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Indian soc. periodont. – 2012. – Vol. 4, No 16. – P. 558–561.
280. Javidi, M. Efficacy of a combined nanoparticulate/calcium hydroxide root canal medication on elimination of *Enterococcus faecalis* / M. Javidi, F. Afkhami, M. Zarei. – Текст : непосредственный // Aust. Endod. J. – 2014. – Vol. 40, No 2. – P. 61–65.
281. Kammer, P. V. Comparative analysis between developmental and inflammatory odontogenic cysts: retrospective study and literature review / P. V. Kammer, F. W. Mello, E. R. C. Rivero. – Текст : непосредственный // Oral

- Maxillofac. Surg. – 2020. – Vol. 24, No 1. – P. 73–84.
282. Katz, J. Prevalence of periapical lesions in patients with osteoporosis / J. Katz, I. Rotstein. – Текст : непосредственный // Exp. Dermatol. – 2019. – Vol. 28, No 10. – P. 1122–1130.
283. Keleş, A. Use of EndoVac system for aspiration of exudates from a large periapical lesion: A case report / A. Keleş, H. Alçın. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2015. – Vol. 41, No 10. – P. 1735–1737.
284. Kolari, V. Maxillary and mandibular unusually large radicular cyst: A rare case report / V. Kolari, H. T. A. Rao, T. Thomas. – Текст : непосредственный // Natl. J. Maxillofac. Surg. – 2019. – Vol. 10, No 2. – P. 270–273.
285. Levitsky, A. P. Correction with lysozyme of changes in the periodontium of rats with alloxan diabetes / A. P. Levitsky, T. A. Stupak. – Текст : непосредственный // Int Endod J. – 2014. – Vol. 46(3). – P. 403–11.
286. Lim, J. H. Diagnosis and treatment of teeth with primary endodontic lesions mimicking periodontal disease: three cases with long-term follow ups / J. H. Lim, J. H. Lee, S. J. Shin. – Текст : непосредственный // Restorative dentistry & endodontics. – 2014. – Vol. 1, No 39. – P. 56–62.
287. Lysozyme and lactoperoxidase inhibit the adherence of *Streptococcus mutans* NCTC 10449 (serotype c) to saliva-treated hydroxyapatite in vitro / V. Roger, J. Tenovuo, M. Lenander-Lumikari [et al.]. – Текст : непосредственный // Caries Res. – 1994. – Vol. 28(6). – P. 421–8.
288. Management of cyst-like periapical lesions by orthograde decompression and long-term calcium hydroxide/chlorhexidine intracanal dressing: a case series / S. M. Santos Soares, M. Brito-Júnior, F. K. de Souza [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2016. – Vol. 42(7). – P. 1135–41.
289. Management of large radicular cyst by conservative surgical approach: a case report / N. S. Kadam, N. Ataide Ide, P. Raghava [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Clin. Diagn. Res. – 2014. – Vol. 8, No 2. – P. 239–241.
290. Management of large radicular lesions using decompression: a case series and re- view of the literature / F. C. Tian, B. E. Bergeron, S. Kalathingall [et al.]. –

- Текст : непосредственный // J. Endod. – 2019. – Vol. 45, No 5. – P. 651–659.
291. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles / T. C. Dakal, A. Kumar, R. S. Majumdar [et al.]. – Текст : непосредственный // Front Microbiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 1831.
 292. Mehrazarin, S. Molecular mechanisms of apical periodontitis: emerging role of epigenetic regulators / S. Mehrazarin, A. Alshaikh, M. K. Kang. – Текст : непосредственный // Dent. Clin. North Am. – 2017. – Vol. 61. – P. 17–35.
 293. Metaplastic changes in the epithelium of radicular cysts: A series of 711 cases / I. Tsesis, E. Rosen, L. Dubinsky [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Clin. Exp. Dent. – 2016. – Vol. 1, No 8(5). – P. 529–533.
 294. Methylation and PTEN activation in dental pulp mesenchymal stem cells promotes osteogenesis and reduces oncogenesis / W. C. Shen, Y. C. Lai, L. H. Li. – Текст : непосредственный [et al.] // Nat. Commun. – 2019. – Vol. 20, No 10(1). – P. 2226.
 295. Meyer, F. Hydroxyapatite in Oral Biofilm Management / F. Meyer, J. Enax. – Текст : непосредственный // Eur J Dent. – 2019. – Vol. 13(2). – P. 287–290.
 296. Money, S. E. Biofilm in endodontics / S. E. Money, H. B. Swetha, I. B. Geeta. – Lambert Academic Publishing, 2020. – 108 p. – Текст : непосредственный.
 297. Nair, P. N. On the causes of persistent apical periodontitis: a review / P. N. Nair // Int Endod J. – 2006. – Vol. 39(4). – P. 249–81.
 298. Nanobubble-enhanced antimicrobial agents: a promising approach for regenerative endodontics / H. Alshwali, K. Iohara, M. Taroush [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2020. – Vol. 46, No 9. – P. 1248–1255.
 299. Nonsurgical endodontic therapy along with minimal invasive treatment utilizing Bhasker's hypothesis for the management of infected radicular cystic lesion: A rare case report / S. K. Salaria, S. Kamra, S. K. Ghuman, G. Sharma. – Текст : непосредственный // Contemp. Clin. Dent. – 2016. – Vol. 7, No 4. – P. 562–565.

300. Nonsurgical management of a large periapical lesion: a case report / S. Ghorbanzadeh, H. Ashraf, S. Hosseinpour, F. Ghorbanzadeh. – Текст : непосредственный // Iran Endod. J. – 2017. – Vol. 12, No 2. – P. 253–256.
301. Nonsurgical root canal therapy of large cyst-like inflammatory periapical lesions and inflammatory apical cysts / L. M. Lin, D. Ricucci, J. Lin, P. A. Rosenberg. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2009. – Vol. 35. – P. 607–615.
302. Odontogenic cysts and odontogenic tumors in a large rural area from India. A 10-year reflection / A. Bhat, S. Mitra, C. Chandrashekar [et al.]. – Текст: непосредственный // Med. Pharm.Rep. – 2019. – Vol. 92, No 4. – P. 408–412.
303. Omoregie, F. O. Ameloblastomatous change in radicular cyst of the jaw in a nigerian population / F. O. Omoregie, M. A. Sede, A. M. Ojo. – Текст : непосредственный // Ghana Med. J. – 2015. – Vol. 49, No 2. – P. 107–111.
304. Onwubu, S. Ch. In vitro evaluation of nanohydroxyapatite synthesized from eggshell waste in occluding dentin tubules / S. Ch. Onwubu, S. Mhlungu, Ph. S. Mdluli. – Текст : электронный // J Appl Biomater Funct Mater. – 2019. – Vol. 17, No 2. – P. 2280800019851764. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1177/2280800019851764>
305. Oral diseases: a global public health challenge / M. A. Peres, L. M. D. Macpherson, R. J. Weyant [et al.]. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2019. – Vol. 394. – P. 249–260.
306. Oral health surveys: basic methods. – 5th ed. – WHO Press, WHO, 2013. – 137 p. – Текст : непосредственный.
307. Ørstavik, D. The periapical index: A scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis / D. Ørstavik, K. Kerekes, H. M. Eriksen. – Текст : непосредственный // Dental Traumatology. – 1986. – Vol. 2, No 1. – P. 20–34.
308. Outcome of crown and root resection: a systematic review and meta-analysis of the literature / F. C. Setzer, H. Shou, P. Kulwattanaporn [et al.]. – Текст : непосредственный // J Endod. – 2019. – Vol. 45. – P. 6–19.

309. Outcome of pulpotomy in permanent teeth with irreversible pulpitis: a systematic review and meta-analysis / A. Ather, Biraj Patel, Jonathan A L Gelfond, Nikita B Ruparel. – Текст : непосредственный // Sci Rep. – 2022. – Vol.12(1). – P. 19664.
310. Periodontal diseases and health condition / P. M. Bertold, R. J. Marshall, T. Georgion, F. B. Mercado. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2003. – No 3 (28). – P. 3–9.
311. Platelet-rich fibrin combined with synthetic nanocrystalline hydroxy apatite granules in the management of radicular cyst / K. Pradeep, A. Kudva, V. Narayanamoorthy [et al.]. – Текст : непосредственный // Niger J. Clin. Pract. – 2016. – Vol. 19, No 5. – P. 688–691.
312. Prevalence of apical periodontitis and its association with previous root canal treatment, root canal filling length and type of coronal restoration – a cross-sectional study / J. Meirinhos, J. N. R. Martins, B. Pereira [et al.]. – Текст : непосредственный // Int. Endod. J. – 2020. – Vol. 53. – P. 573–584
313. Prevalence of ciliated epithelium in apical periodontitis lesions / D. Ricucci, S. Loghin, J. Siqueira, R. A. Abdelsayed. – Текст : непосредственный // J. Endod. – 2014. – Vol. 40, No 4. – P.476–483.
314. Prevalence of root canal treatment and periapical radiolucency in elders: a systematic review / R. Hamedy, B. Shakiba, J. G. Pak [et al.]. – Текст : непосредственный // Gerodontology. – 2016. – Vol. 33. – P. 116–127.
315. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome / A. Rabiller, H. Nunes, D. Lebrec [et al.]. – Текст : непосредственный // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 514–517.
316. Progression of periapical cystic lesion after incomplete endodontic treatment / J. K. Huh, D. K. Yang, K. J. Jeon, S. J. Shin. – Текст : непосредственный // Restor. Dent. Endod. – 2016. – Vol. 41, No 2. – P. 137–142.
317. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a

- pilot clinical study / M. Nakashima, K. Iohara, M. Murakami [et al.]. – Текст : непосредственный // Stem. Cell. Res Ther. – 2017. – Vol. 9, No 8(1). – P. 61.
318. Pulpal changes associated with advanced periodontal disease: a histopathological study / S. Gautam, S. R. Galgali, H. S. Sheethal, N. S. Priya. – Текст : непосредственный // J. oral and maxillo facial pathology: JOMFP. – 2017. – Vol. 1, No 21. – P. 58–63.
319. PVA/alginate/hydroxyapatite films for controlled release of amoxicillin for the treatment of periodontal defects / J. Prakash, T. S. Kumar, K. S. Venkataprasanna [et al.]. – Текст : непосредственный // Appl Surf Sci. – 2019. – No 495. – P. 143543.
320. Quality of root canal fillings and prevalence of apical radiolucencies in a German population: a CBCT analysis / S. Bürklein, E. Schäfer, H. P. Jöhren, D. Donnermeyer. – Текст : непосредственный // Clin. Oral. Invest. – 2017. – Vol. 24. – P. 1217–1227.
321. Quantification and localization of mast cells in periapical lesion / V. N. Mahita, B. S. Manjunatha, R. Shah [et al.]. – Текст : непосредственный // Ann. Med. Health Sci. Res. – 2015. – Vol. 5, No 2. – P. 115–118.
322. Quantitative assessment of silver-stained nucleolar organizer region in odontogenic cysts to correlate the growth and malignant potentiality / S. N. Biswas, R. R. Paul, J. G. Ray [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Oral. Maxillofac. Pathol. – 2017. – Vol. 21, No 3. – P. 460–461.
323. Radiographic and histological evaluation of persistent periapical lesions associated with endodontic failures after apical microsurgery / M. K. Çalışkan, M. E. Kaval, U. Tekin, T. Ünal. – Текст : непосредственный // Int. Endod. J. – 2016. – Vol. 49, No 11. – P. 1011–1019.
324. Radiological, histological and immunohistochemical evaluation of periapical inflammatory lesions / A. M. Berar, C. I. Bondor, L. Matroş, R. S. Câmpian. – Текст : непосредственный // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2016. – Vol. 57, No 2. – P. 419–425.
325. Raju, P. Desmosomes: A light microscopic and ultrastructural analysis of

- desmosomes in odontogenic cysts / P. Raju, V. Wadhwan, M. S. Chaudhary. – Текст : непосредственный // J. Oral. Maxillofac. Pathol. – 2014. – Vol. 18, No 3. – P. 336–340.
326. Relationship between quality of root canal obturation and periapical lesion in elderly patients: a systematic review / F. Rutz da Silva, E. Z. Padilha, V. S. Cândido [et al.]. – Текст : непосредственный // Gerodontology. – 2016. – Vol. 33. – P. 290–298.
327. Reparative regeneration of periapical tissues in chronic apical periodontitis by inducing osteogenic and odontogenic differentiation using BMP2-loaded nanoparticles / Y. Han, X. Li, Y. Zhang [et al.]. – Текст : непосредственный // Biomed Mater. – 2021. – Vol.16(2). – P. 1–15.
328. Reparative regeneration of periapical tissues in chronic granulomatous periodontitis under the influence of composition based on calcium hydroxyapatite / I. V. Han, V. M. Zubachyk, K. H. Musij-Sementsiv [et al.] . – Текст : непосредственный // Wiadomosci Lekarskie. – 2021. – Vol. 4. – P. 832–837.
329. Riachi, F. Effective management of large radicular cysts using surgical enucleation vs marsupialization / F. Riachi, C. Tabarani. – Текст : непосредственный // Int. Arab. J. Dent. – 2010. – No 1. – P. 44–51.
330. Roberts, F. F. Beneficial bacteria of the periodontium / F. F. Roberts, R. P. Darvean. – Текст : непосредственный // Periodontology. – 2002. – Vol. 30. – P. 40–50.
331. Role of Cytokeratin-7 in the pathogenesis of odontogenic cysts — an immunohistochemical study / P. Saluja, M. Arora, A. Dave. – Текст : непосредственный // Med. Pharm. Rep. – 2019. – Vol. 92, No 3. – P. 282–287.
332. Sevekar, S. Radicular cyst associated with primary molar: Surgical intervention and space management / S. Sevekar, H. N. Subhadra, V. Das. – Текст : непосредственный // Indian. J. Dent. Res. – 2018. – Vol. 29, No 6. – P. 836–839.
333. Siqueira, J. F. Jr. Present status and future directions: Microbiology of

- endodontic infections / J. F. Jr. Siqueira, I. N. Rôças. – Текст : непосредственный // *Int Endod J.* – 2022. – Vol.55, Suppl 3. – P. 512–530.
334. Siqueira, J. F. Jr. Treatment of endodontic infections / J. F. Jr. Siqueira, I. N. Rôças. – Quintessence Pub Co, 2022. – 541 p. – Текст : непосредственный.
335. Sikri, V. K. Essentials of Endodontics. – 2-d ed. / V. K. Sikri. – CBS Publishers and distributors PVT LTD, 2019. – 680 p. – Текст : непосредственный.
336. Song, W. Application of antimicrobial nanoparticles in dentistry / W. Song, S. Ge. – Текст : непосредственный // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24. – P. 1033.
337. Sullivan, M. The root of the problem: Occurrence of typical and atypical periapical pathoses / M. Sullivan, G. Gallagher, V. Noonan. – Текст : непосредственный // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2016. – Vol. 147, No 8. – P. 646–649.
338. Sweet, C. A. Procedure for treatment of exposed and pulpless deciduous teeth / C. A. Sweet. – Текст : непосредственный // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1930. – No 17. – P. 1150–1153.
339. Tabatabaei, F. S. In vitro proliferation and osteogenic differentiation of endometrial stem cells and dental pulp stem cells / F. S. Tabatabaei, M. Torshabi. – Текст : непосредственный // *Cell. Tissue Bank.* – 2017. – Vol. 18, No 2. – P. 239–247.
340. The Copper-calcium hydroxide nanoparticles galvanophoresis for cleansing spaces of the root of the tooth / V. Rumiantcev, G. Bordina, A. Blinova [et al.]. – Текст : непосредственный // *Adv. Dent & Oral Health.* – 2021. – Vol. 14, No 4. – P. 555895.
341. The effect of a combined nanoparticulate/calcium hydroxide medication on the biofilm of *Enterococcus faecalis* in starvation phase / F. H. Zhang, M. Li, Z. J. Wei [et al.]. – Текст : непосредственный // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* – 2016. – Vol. 25. – P. 11–15.
342. The efficacy of Er-Cr-YSGG laser supported periodontal therapy on the reduction of periodontal disease related oral malodor: a randomized clinical study

- / O. Dereci, M. Hatipoglu, A. Sindel [et al.]. – Текст : непосредственный // Head Face Med. – 2016. – Vol. 4, No 12 (1). – P. 20.
343. The ImageJ ecosystem: Open-source software for image visualization, processing, and analysis / A. B. Schroeder, E. T. A. Dobson, C. T. Rueden [et al.] // Protein Sci. – 2021. – Vol. 30 (1). – P. 234–249.
344. Thomas von Arx. Mineral trioxide aggregate (MTA) a success story in apical surgery / Thomas von Arx. – Текст : непосредственный // Swiss Dent. J. – 2016. – Vol. 126, No 6. – P. 573–595.
345. Three years after transplants in human mandibles, histological and in-line holotomography revealed that stem cells regenerated a compact rather than a spongy bone: biological and clinical implications / A. Giuliani, A. Manescu, M. Langer [et al.]. – Текст : непосредственный // Stem. Cells Transl. Med. – 2013. – Vol. 2, No 4. – P. 316– 324.
346. Timmerman, A. A cross sectional and longitudinal study of endodontic and periapical status in an Australian population / A. Timmerman, H. Calache, P. Parashos. – Текст : непосредственный // Aust. Dent. J. – 2017. – Vol. 62. – P. 345–354.
347. Tiwari, S. Regenerative endodontics: a complete review / S. Tiwari, C. S. Murthy. – Lambert Academic Publishing, 2020. – 140 p. – Текст : непосредственный.
348. Torabinejad, M. Endodontics principles and practice / M. Torabinejad, A. F. Fouad, S. Shababang. – 6-th ed. – Elsevier Inc., 2020. – 496 p. – Текст : непосредственный.
349. Torabinejad, M. Management of endodontic complications: from diagnosis to prognosis / M. Torabinejad, M. Sabeti. – Quintessence Pub Co, 2023. – 280 p. – Текст : непосредственный.
350. “True” versus “bay” apical cysts: clinical, radiographic, histopathologic and histobacteriologic features / D. Ricucci, I. N. Rôças, S. Hernandez, J. F. Siqueira. – Текст : непосредственный // J. Endodont. – 2020. – Vol. 46, No 9. – P. 1217–1227.

351. Waltimo, T. M. In vitro susceptibility of *Candida albicans* isolates from apical and marginal periodontitis to common antifungal agents / T. M. Waltimo, D. Orstavik, J. H. Meurman. – Текст : непосредственный // Oral Microbiol Immunol. – 2000. – Vol. 15, No 4. – P. 245–250.
352. Wang, M. Defect Induced Charge Redistribution and Enhanced Adsorption of Lysozyme on Hydroxyapatite for Efficient Antibacterial Activity / M. Wang, Y. Zhu // Langmuir. – 2021. – Vol. 37 (36). – P.10786–10796.
353. Wceest, R. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis / R. Wceest, G. Garcia-Tsao. – Текст : непосредственный // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, No 3. – P. 422–433.
354. Yenn-Tung, W. Scannapieco Periodontal health and systemic disorders / Yenn-Tung, W. Teng George, F. Taylor. – Текст : непосредственный // J. Can. Dent. Assoc. – 2002. – Vol.68, No 3. – P.188–192.

Приложение А

(справочное)

Свидетельство о государственной регистрации ополаскивателя
полости рта «BioXtra»

**ТАМОЖЕННЫЙ СОЮЗ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Главный государственный санитарный врач Российской Федерации
Российская Федерация

(уполномоченный орган Стороны, руководящий уполномоченным органом, подтверждающим административно-территориальное образование)

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации**

№ RU.77.99.32.014.E.043231.10.11 от 17.10.2011 г.

Продукция:
Ополаскиватель для полости рта «BioXtra»: «Mouthrinse ANTI-PLAQUE». Изготовлена в соответствии с документами: рецептура. Изготовитель (производитель): «Lifestream Pharma nv-sa», Zepperenweg 93, B-3800 Sint-Truiden (производство: «Codibel sa (Facopar)», Zone C-rue Jules Bordet 7180 Seneffe au), Бельгия. Получатель: ООО «Винсор», 125315, г. Москва, ул. Усиевича, д. 16, Российская Федерация.

(соответствие продукции, продукции (товаров) требованиям, в соответствии с которыми изготовлена продукция, на которую выдано свидетельство о государственной регистрации)

соответствует
Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)

прошла государственную регистрацию, внесена в Реестр свидетельств о государственной регистрации и разрешена для производства, реализации и использования
в качестве средства гигиены полости рта

Настоящее свидетельство выдано на основании (перечислить рассмотренные протоколы исследований, наименование организации (испытательной лаборатории, центра), проводившей исследования, другие рассмотренные документы):
экспертное заключение № 132-4/ЕСЭТ от 29.07.2011г. ИЦ ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», макет этикетки, сертификат ISO 9001:2008.

Срок действия свидетельства о государственной регистрации устанавливается на весь период изготовления продукции или поставок подконтрольных товаров на территорию таможенного союза

Подпись, ФИО, должность уполномоченного лица, выдавшего документ, и печать органа (учреждения), выдавшего документ

Г.Г. Онищенко
(Ф.И.О. уполномоченного лица)

№ 0155142

М.П.

© ЗАО «Первый печатный двор», г. Москва, 2011 г., уровень «В».

Рисунок А.1 - Свидетельство о государственной регистрации ополаскивателя
полости рта «BioXtra»

Приложение Б
(справочное)

**Регистрационное удостоверение на медицинское изделие материал
кальцийфосфатный ГИДРОКСИАПОЛ**


ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**
от 27 октября 2015 года № ФСР 2011/11988

На медицинское изделие
Материал кальцийфосфатный ГИДРОКСИАПОЛ по ТУ 9391-004-77330104-2006

Настоящее регистрационное удостоверение выдано
Общество с ограниченной ответственностью "Научно-производственная
компания "ПОЛИСТОМ" (ООО "НПК "ПОЛИСТОМ"), Россия,
107564, Москва, ул. Краснобогатырская, д. 42, стр. 1

Производитель
Общество с ограниченной ответственностью "Научно-производственная
компания "ПОЛИСТОМ" (ООО "НПК "ПОЛИСТОМ"), Россия,
107564, Москва, ул. Краснобогатырская, д. 42, стр. 1

Место производства медицинского изделия
107564, Москва, ул. Краснобогатырская, д. 42, стр. 1

Номер регистрационного досье № РД-8820/44417 от 13.10.2015

Вид медицинского изделия 118850

Класс потенциального риска применения медицинского изделия 3

Код Общероссийского классификатора продукции для медицинского изделия 93 9180

Настоящее регистрационное удостоверение имеет приложение на 1 листе

приказом Росздравнадзора от 27 октября 2015 года № 7750
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения

М.А. Мурашко

0015210

Рисунок Б.1 - Регистрационное удостоверение на медицинское изделие материал
кальцийфосфатный ГИДРОКСИАПОЛ

Приложение В

(справочное)

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения Галавит®

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для медицинского применения**

ЛСР-008746/09
(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Общество с ограниченной ответственностью "Сэлвим" (ООО "Сэлвим"), Россия
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	123290, г. Москва, туп. Магистральный 1-й, д. 5, ком. 91
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	02.11.2009
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	бессрочно
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	02.08.2022
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	ГАЛАВИТ®
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	аминодигидрофалазиндион натрия
Лекарственная форма	таблетки подъязычные
Дозировка	25 мг
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	
аминодигидрофалазиндион натрия 0.025 г, вспомогательные вещества (сорбитол, крахмал, лактоза, кальция стеарат, тальк, рацементол (ментол))	
Формы выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	таблетки подъязычные, 25 мг (контурная ячейковая упаковка) 10/20 x 1/2/3/4 (пачка картонная); таблетки подъязычные, 25 мг (контурная ячейковая упаковка) 10/20 x 10/20/30/40/50
Реквизиты нормативной документации	ЛСР-008746/09-020822

043061

Рисунок В.1 – Лицевая сторона регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения Галавит®

Страница 2 регистрационного удостоверения № ЛСР-008746/09

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения	
<i>Производитель (Все стадии производства)</i>	Общество с ограниченной ответственностью "Сэлвим" (ООО "Сэлвим"), Россия
Белгородская обл., г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14	

Заместитель Министра

(подпись)
М.П.

С.В. Глаголев



Рисунок В.2 – Обратная сторона регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения Галавит®

Приложение Г

(справочное)

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Галавит®

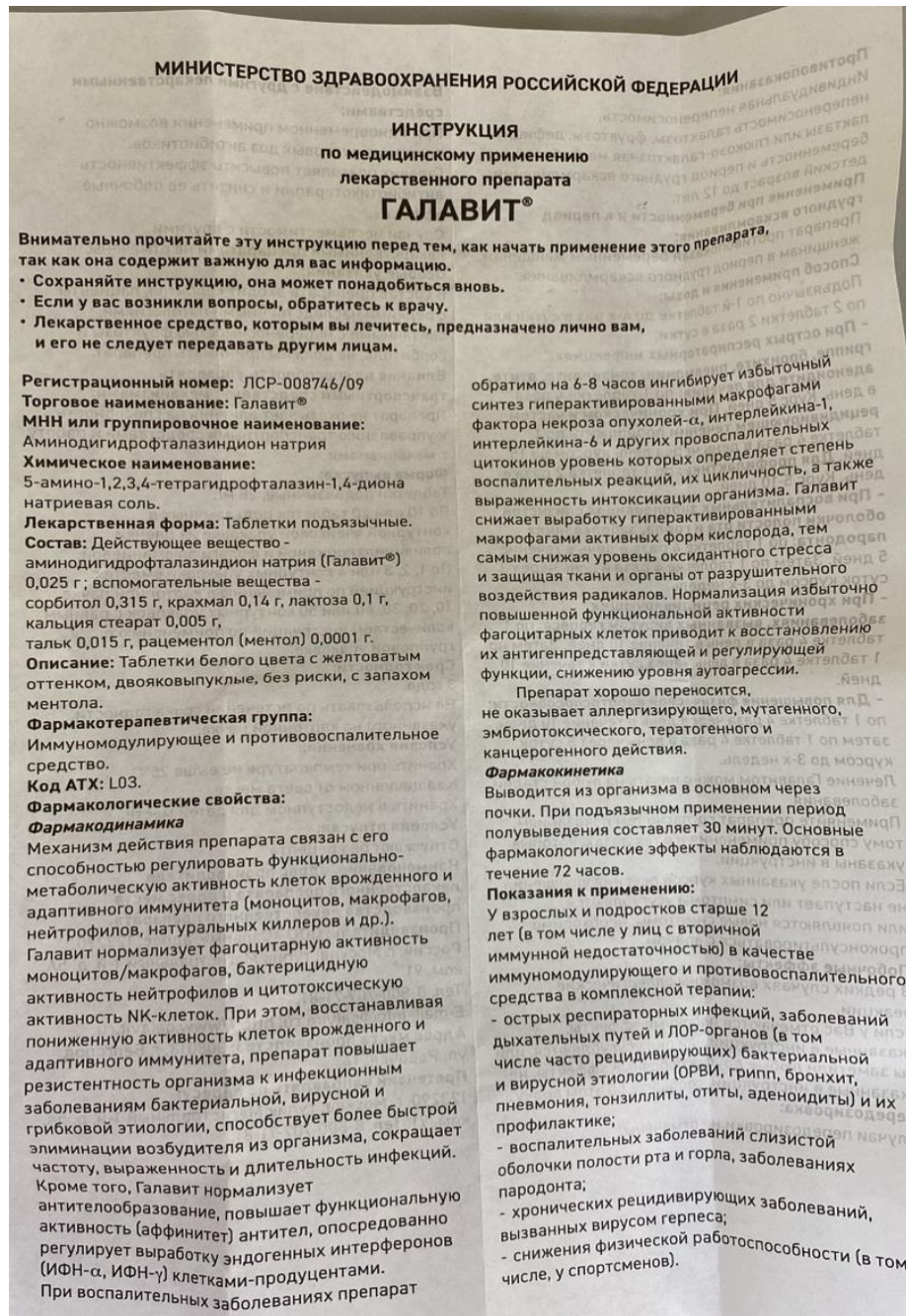


Рисунок Г.1 – Лицевая страница инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Галавит®

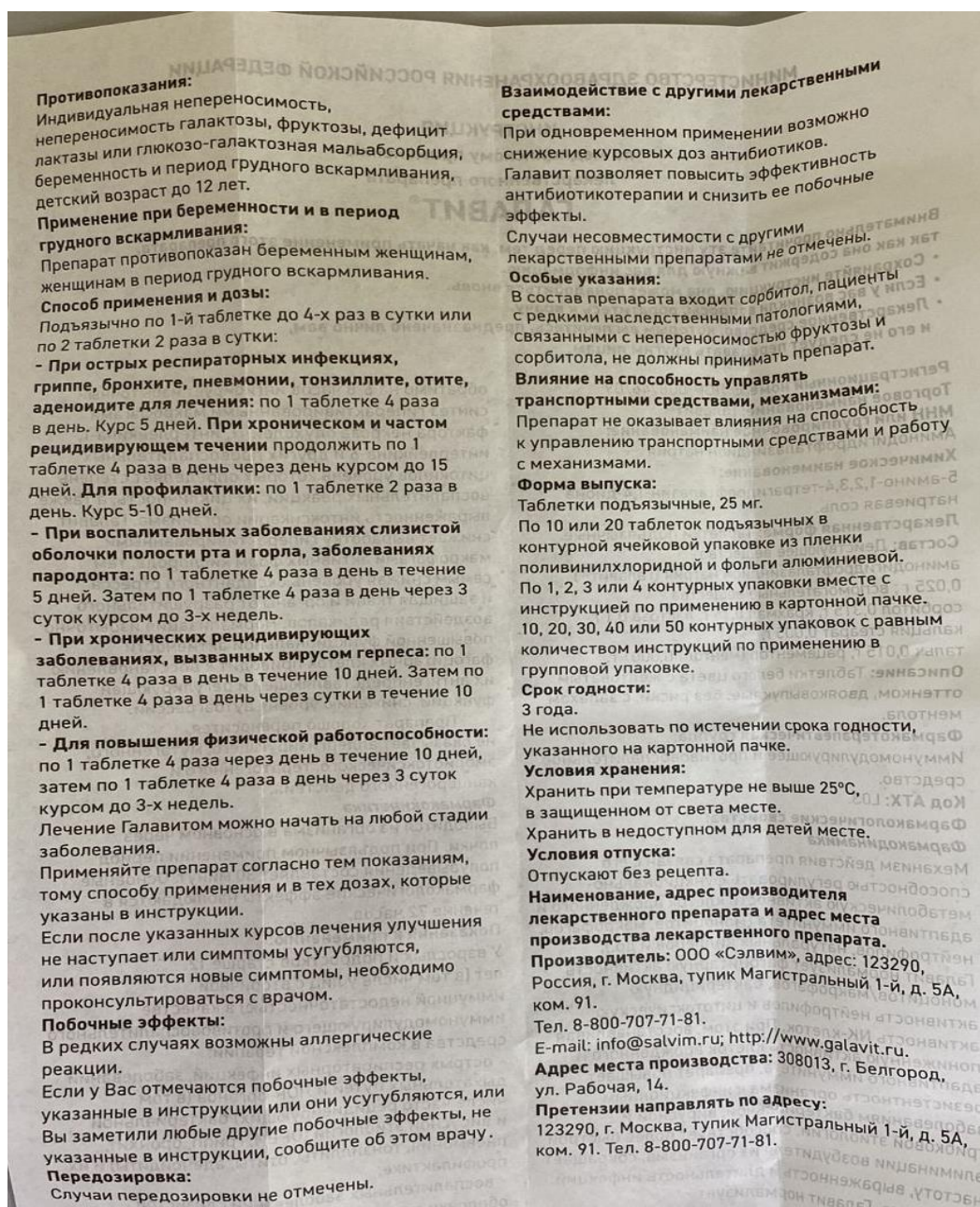


Рисунок Г.2 – Обратная страница инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Галавит®

Приложение Д
(справочное)

Патент на полезную модель № 161527



Рисунок Д.1 – Титульная страница патента на полезную модель № 161527

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11)

161 527 (13) U1

(51) МПК

A61K 8/98 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

Государственная регистрация полезной модели осуществлена по заявлению о признании действия исключительного права на территории Российской Федерации на основании статьи 13¹ Федерального закона от 18 декабря 2006 года № 231-ФЗ «О введении в действие части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации»

(21)(22) Заявка: 2015155023/93, 16.12.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.01.2011

Приоритет(ы):

Дата приоритета: 04.01.2011

Патент № 61244 (UA)

(45) Опубликовано: 20.04.2016 Бюл. № 11

Адрес для переписки:

295034, Республика Крым, г. Симферополь, ул.
Куйбышева, д. 19, кв. 46, Плотниковой М.А.

(72) Автор(ы):

Чепурова Наталья Игоревна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Чепурова Наталья Игоревна (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПЕРИОДОНТИТА НА ФОНЕ
ДИСБАКТЕРИОЗА ПОЛОСТИ РТА I СТЕПЕНИ

(57) Формула полезной модели

1. Способ лечения хронического деструктивного периодонтита на фоне дисбактериоза полости рта I степени, включающий использование эндодонтической и антисептической обработки корневого канала, закрытие зуба герметической повязкой, временное пломбирование корневых каналов с использованием пасты на основе гидроксиапатита с дальнейшим пломбированием корневого канала в границах верхушки корня зуба материалом для постоянного пломбирования, отличающийся тем, что используют ополаскиватель "Лизомукоид", который содержит лизоцим.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ополаскиватель "Лизомукоид" используют по следующей схеме: 1 чайная ложка на 50 мл воды, полоскать полость рта после еды 1-2 минуты 3-5 раз в день на протяжении 14 дней.

Приложение Е

(справочное)

Патент на полезную модель № 163908



Рисунок Д.1 – Титульная страница патента на полезную модель № 163908

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11)

163 908 (13) U1

(51) МПК

A61K 6/00 (2011.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

Государственная регистрация полезной модели осуществлена по заявлению о признании действия исключительного права на территории Российской Федерации на основании статьи 13¹ Федерального закона от 18 декабря 2006 года № 231-ФЗ «О введении в действие части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации»

(21)(22) Заявка: 2015155024/93, 16.02.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.01.2011

Приоритет(ы):

Дата приоритета: 04.01.2011

Патент № 61993 (UA)

(45) Опубликовано: 10.08.2016 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

295034, Республика Крым, г. Симферополь, ул.
Куйбышева, 19, кв. 46, Плотниковой М.А.

(72) Автор(ы):

Чепурова Наталья Игоревна (RU),
Журочко Елена Ильинична (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Чепурова Наталья Игоревна (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПЕРИОДОНТИТА НА ФОНЕ
ДИСБАКТЕРИОЗА ПОЛОСТИ РТА II СТЕПЕНИ

(57) Формула полезной модели

1. Способ лечения хронического деструктивного периодонтита на фоне дисбактериоза полости рта II степени, включающий использование эндодонтической и антисептической обработки корневого канала, закрытие зуба герметической повязкой, временное пломбирование корневых каналов с использованием пасты на основе гидроксиапатита с дальнейшим пломбированием корневого канала в границах верхушки корня зуба материалом для постоянного пломбирования, отличающийся тем, что используют ополаскиватель "Лизомукоид", который содержит лизоцим, совмещая с пероральным приемом препарата "Бактулин".

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ополаскиватель "Лизомукоид" используют по следующей схеме: 1 чайная ложка на 50 мл воды, полоскать полость рта после еды 1-2 минуты 3-5 раз в день на протяжении 14 дней.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что принимают препарат "Бактулин" по 1 таблетке 3 раза в день после еды и чистки зубов, удерживая в полости рта за щекой до полного рассасывания, длительность приема препарата 20 дней.

Рисунок Е.2 – Титульный лист описания полезной модели к патенту № 163908

Приложение Ж
(справочное)

Патент на полезную модель № 163909



Рисунок Ж.1 – Титульная страница патента на полезную модель № 163909

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11)

163 909⁽¹³⁾ U1

(51) МПК

A61K 6/00 (2011.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

Государственная регистрация полезной модели осуществлена по заявлению о признании действия исключительного права на территории Российской Федерации на основании статьи 13¹ Федерального закона от 18 декабря 2006 года № 231-ФЗ «О введении в действие части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации»

(21)(22) Заявка: 2015155027/93, 16.02.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.01.2011

Приоритет(ы):

Дата приоритета: 04.01.2011

Патент № 62005 (UA)

(45) Опубликовано: 10.08.2016 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

295034, Республика Крым, г. Симферополь, ул.
Куйбышева, 19, кв. 46, Плотниковой М.А.

(72) Автор(ы):

Чепурова Наталья Игоревна (RU),

Журочко Елена Ильинична (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Чепурова Наталья Игоревна (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПЕРИОДОНТИТА НА ФОНЕ
ДИСБАКТЕРИОЗА ПОЛОСТИ РТА III СТЕПЕНИ

(57) Формула полезной модели

1. Способ лечения хронического деструктивного периодонтита на фоне дисбактериоза полости рта III степени, включающий использование эндодонтической и антисептической обработки корневого канала, закрытие зуба герметической повязкой, временное пломбирование корневых каналов с использованием пасты на основе гидроксиапатита с дальнейшим пломбированием корневого канала в границах верхушки корня зуба материалом для постоянного пломбирования, отличающийся тем, что используют ополаскиватель "Лизомукоид", который содержит лизоцим, совмещая с пероральным приемом препарата "Амиксин".

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ополаскиватель "Лизомукоид" используют по следующей схеме: 1 чайная ложка на 50 мл воды, полоскать полость рта после еды 1-2 минуты 3-5 раз в день на протяжении 14 дней.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что препарат "Амиксин" принимают по 1 таблетке (0,125 г) в первые два дня, потом по 1 таблетке через день, 6 таблеток на курс лечения.

Рисунок Ж.2 – Титульный лист описания полезной модели к патенту № 163909